

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ



**Analýza postojů seniorů na samoléčení analgetiky se zaměřením na nesteroidní
antiflogistika III**

**The Analysis of Senior's Opinions on Self-treatment by Non-steroidal Anti-inflammatory
Drugs III**

Diplomová práce

Marek Procházka

Katedra: Katedra sociální a klinické farmacie

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

Datum vypracování práce: 2020

Prohlášení:

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

V Hradci Králové, dne

Poděkování:

Děkuji PharmDr. Martinovi Dosedělovi za odborné vedení této diplomové práce. Zároveň bych mu rád poděkoval za praktické a hodnotné rady při zpracovávání výsledků.

Velké díky patří všem respondentům, kteří dotazníky vyplnili, za jejich čas, ochotu i trpělivost.

Závěrem bych rád poděkoval všem, kteří mě nejen během psaní této práce, ale během celého studia podporovali, motivovali a inspirovali.

Obsah

1. Úvod.....	6
2. Cíl práce	8
3. Teoretická část	9
Charakteristika paracetamolu	9
Indikace paracetamolu	9
Mechanismus účinku	9
Farmakokinetika.....	12
Farmakometabolomika.....	15
Farmakogenomika	16
Lékové problémy	18
Klasifikace DRP dle PCNE.....	18
Lékové problémy paracetamolu	18
1. Lékové problémy spojené s nežádoucími účinky paracetamolu	18
2. Lékové problémy spojené s výběrem léčiva	23
3. Lékové problémy spojené s dávkou léčiva	29
4. Lékové problémy spojené s užíváním léčiva	35
5. Interakce léčiva	37
6. Ostatní problémy spojené s daným léčivem.....	45
4. Experimentální část	46
Metodika práce.....	46
Internetové dotazníky:.....	46
Sběr dotazníků v lékárně:.....	47
Výsledky.....	48
Internetové dotazníky	48
Dotazníky sesbírané v obchodním centru/lékárně.....	63
5. Diskuze	72

Sběr dat	72
Hodnocení jednotlivých otázek	73
Charakteristika populace	73
Hodnocení otázek týkajících se bolesti-lokalizace, frekvence, řešení	74
Vliv okolí na respondenty při výběru volně prodejného analgetika a jejich preference ke konkrétním léčivým přípravkům	75
Znalosti respondentů o léčivé látce ibuprofen a jejich zkušenosti s pořizováním a užíváním	77
Informace získané od lékárníků/ farmaceutických asistentů	78
Znalosti a zkušenosti respondentů s nežádoucími účinky ibuprofenu	79
Znalosti respondentů o interakcích a kontraindikacích ibuprofenu	80
Preference respondentů a vlivy socioekonomické a demografické	80
6. Závěr	82
7. Přílohy	84
Příloha č.1: Původní verze dotazníku pro seniory	84
Příloha č.2: Původní forma použitého dotazníku	88
Příloha č.3: Aktualizovaná forma použitého dotazníku	94
Příloha č.4: Seznam facebookových skupin, kam byl dotazník umístěn	100
Příloha č.5: Příklad vloženého příspěvku na Facebooku	102
Příloha č.6: Klasifikace PCNE verze 5.01	103
Abstrakt	106
Abstract	108
8.Seznam použité literatury	110

1. Úvod

„Self-care“ je dle Světové zdravotnické organizace definována jako lidské konání, které vede k dosažení a udržení zdraví nebo prevenci a překonání nemoci. Jedná se tedy o širokou škálu přístupů, které zahrnují hygienická opatření, výživu, životní styl, faktory životního prostředí, faktory socio-ekonomické a tzv. „self-medication“, tedy samoléčbu. Samoléčba dle Světové zdravotnické organizace (WHO) znamená výběr a užívání léčiv (včetně rostlinných a tradičních produktů) jedinci za účelem léčby onemocnění nebo symptomů, které si sami diagnostikovali.¹

Bolest je definovaná jako nepříjemný senzorický a emocionální požitok, který je spojený se skutečným či potencionálním poškozením, nebo je popisován výrazy takového poškození. Bolest lze rozdělit např. dle délky jejího trvání, a to na akutní a chronickou. Vnímání bolesti je vždy subjektivní.²

Ve starší populaci se chronické bolestivé stavy vyskytují až u poloviny pacientů. Základní predispozici pro bolest bývá u pacientů ve vyšším věku jejich polymorbidita. Mezi nejčastější podklady bolesti u seniorů patří onemocnění muskulo-skeletárního aparátu, onkologické onemocnění, angina pectoris, postherpetická neuralgie, diabetická neuropatie, trigeminální neuralgie, onemocnění periferních cév a ischemická bolest.³

Se stoupajícím věkem se zvyšuje práh bolesti pro stimulaci příslušných receptorů bolesti, v důsledku čehož klesá vnímání viscerální, ale i onkologické bolesti. Častým jevem u seniorů bývá rezignace na projevovanou bolest a v důsledku toho i na její následnou léčbu. Důvodem k tomu může být snaha nepřidělovat starosti svým blízkým či zdravotníkům nebo zažitá dogma, že bolest je běžným projevem stárnutí. Právě tyto obavy a mýty mohou být příčinami snížené kvality života a zvýšené morbidit.³

Základem jakékoliv farmakoterapie, tedy včetně farmakoterapie bolesti, ve stáří je její individualizace a komplexnost, a to především s ohledem na polymorbiditu, polyfarmakoterapii, změny farmakokinetiky a farmakodynamiky a možnou nedostatečnou soběstačnost či compliance. S ohledem na dříve uvedené léčba bolesti u seniorů sleduje 3 cíle, a to:

- Odstranění bolesti nebo snížení její intenzity na přijatelnou úroveň.
- Zajištění co nejvyšší míry soběstačnosti a samostatnosti.
- Zamezení iatrogeně navozeným komplikacím.³

Kromě léčivých přípravků určených k léčbě bolesti, které jsou vázány na lékařský recept, je v České republice zastoupena i poměrně velká skupina analgetik, u kterých je jejich výdej možný bez lékařského předpisu-tedy léčivé přípravky volně prodejné.

Uvolnění léčivých přípravků s obsahem analgetik k volnému prodeji s sebou nese spoustu pozitiv jako například:

- Zlepšený přístup pacientů k účinným léčivům.
- Snížení počtu návštěv lékaře a snížení nákladů na zdravotní péči.
- Zvýšení edukace a samostatnosti pacientů.⁴

Zároveň s sebou však nese i potencionální rizika jako:

- Nesprávně stanovená diagnóza založená na symptomech pocíťovaných pacientem.
- Zpoždění stanovení diagnózy a nedostatečná terapie závažnějších onemocnění.
- Výskyt nežádoucích účinků a lékových interakcí.⁴

Tato potencionální rizika bývají zpravidla vážnější a častější u pacientů ve vyšším věku a pacientů s přidruženými onemocněními a dalšími zdravotními komplikacemi.

2. Cíl práce

Cílem teoretické části diplomové práce je zpracovat přehled lékových problémů analgetik (vyjma nesteroidní antiflogistika) s důrazem na volně prodejná analgetika-paracetamol.

Cílem praktické části diplomové práce je:

- Získat a analyzovat pomocí dotazníkového šetření znalosti a zkušenosti seniorů se samoléčbou pomocí volně prodejných analgetik, konkrétně léčivých přípravků s obsahem ibuprofenu.

- Zmapovat zdroje jejich informací a porovnat jejich význam v procesu rozhodování o samoléčení.

- Zjistit, nakolik jsou znalosti a preference seniorů ovlivněny demografickými a socioekonomickými faktory.

3. Teoretická část

Charakteristika paracetamolu

Paracetamol (acetaminofen/N-(4-hydroxyfenyl) acetamid patří mezi nenarkotická analgetika-antipyretika. Strukturně se řadí mezi deriváty anilinu a jedná se o aktivní metabolit fenacetinu, oproti kterému má však příznivější bezpečnostní profil. První syntéza paracetamolu je datována k roku 1877, avšak na trh byl uveden až roku 1953.⁵

Jedná se o analgetikum-antipyretikum se zanedbatelnou antiflogistickou aktivitou a dobrou gastrointestinální tolerancí. Paracetamol je vhodný k léčbě mírné až středně silné bolesti jak v pediatrii, tak u dospělých pacientů. Vzhledem k tomu, že neovlivňuje glykémii ani krevní srážlivost, je vhodnou volbou u pacientů s diabetem, u pacientů léčících se perorálními antikoagulancii i u hemofiliků. Neovlivňuje ani hladiny kyseliny močové.⁶

Po perorálním podání paracetamolu v jednorázové dávce 0,5-1 g dosahují jeho plazmatické koncentrace maxima během 30-60 minut. Analgetický účinek pak přetrvává 3-6 hodin a antipyretický účinek 3-4 hodiny.⁶

Indikace paracetamolu

Paracetamol je indikován u pacientů s horečkou a v léčbě mírné až středně silné bolesti muskuloskeletárního aparátu, bolesti při osteoartróze velkých kloubů, bolesti hlavy, zubů. Je indikován i jako součást multimodální analgezie a v léčbě nádorové bolesti společně s opioidy.⁷

Mechanismus účinku

Přesto, že byl paracetamol objeven před více než sto lety, jeho mechanismus účinku nebyl dosud spolehlivě popsán. Stejně jako látky ze skupiny nesteroidních antiflogistik vykazuje účinek analgetický a antipyretický, avšak na rozdíl od nich nejví významný protizánětlivý účinek. Další podobností s nesteroidními antiflogistiky (NSAID) je jeho schopnost inhibovat syntézu prostaglandinů; na rozdíl od nich však nevykazuje gastrointestinální nežádoucí účinky typické pro NSAID. Předpokládá se tedy, že paracetamol působí na různých úrovních regulace bolesti.

COX inhibice

Vzhledem k výše zmíněnému je vhodné připomenout mechanismus účinku NSAID. Všechny NSAID inhibují přeměnu kyseliny arachidonové na prostaglandin H₂, a to díky inhibici enzymu prostaglandin H synthasa/cyklooxygenasa (COX), která se vyskytuje ve dvou izoformách- COX-1 a COX-2. Jedná se o bifunkční enzym se dvěma aktivitami:

a) Cyklooxygenázová aktivita katalyzuje syntézu endoperoxidu PGG₂ z kyseliny arachidonové. Tato aktivita je blokována všemi NSAID.

b) Peroxidázová aktivita následně katalyzuje tvorbu PGH₂ z PGG₂.⁸

PGH₂ je pak substrátem pro specifické synthasy a tkáňově-dependentní isomerasy, které katalyzují jeho přeměnu na různé endogenní prostaglandiny (PGD₂, PGDE₂, PGF₂), prostacyklin PGI₂ a tromboxany (TXA₂, TXB₂). Přesný mechanismus působení NSAID, jejich terapeutické a nežádoucí účinky byly dobře popsány v rozsáhlých studiích.⁸

Běžná NSAID blokují COX díky kompetici s kyselinou arachidonovou, kdy se vážou do aktivního místa enzymu. Konverze kyseliny arachidonové je závislá na přítomnosti radikálu tyrosin 385, jehož množství je závislé na množství tzv. ferryl protoporphyrin IX radikálu (Fe⁴⁺=OPP), který vzniká na peroxidázové části enzymu. (Fe⁴⁺=OPP) je paracetamolem redukován, což má za následek nižší množství (Fe⁴⁺=OPP) dostupného k transportu na cyklooxygenázovou stranu enzymu. V důsledku toho je k dispozici méně tyrosin 385 radikálu ke konverzi kyseliny arachidonové na PGG₂.⁹

COX-3

Centrální působení paracetamolu na inhibici COX bylo dlouho předpokládáno na základě výzkumu provedeného Vanem a kol. na začátku 70.let, kdy paracetamol snižoval centrální syntézu prostaglandinů 10x silněji než jejich syntézu ve slinivce.¹⁰

Na začátku tisíciletí prokázali testy na psích mozkových tkáních přítomnost třetí izoformy COX, tzv. COX-3, která vykazovala významnou citlivost vůči paracetamolu.¹⁰

Později se však ukázalo, že u lidí je forma COX-3 (vyskytující se především v tkáních centrálního nervového systému) pouze alternativním sestřihem varianty COX-1 bez zvláštní citlivosti vůči paracetamolu.¹⁰

Centrální serotoninergní mechanismus

Mezi další možnosti centrálního působení paracetamolu patří jeho stimulační efekt na descendentní serotoninergní dráhy, které jsou součástí tlumení bolesti. Data z výzkumů provedených na zvířatech naznačují, že paracetamol působí přes hydroxytryptaminové receptory typu 3 (5HT₃) jako jejich agonista, což se projevuje antinociceptivním efektem.¹¹

Tento závěr podporuje i studie provedená na lidech, ve které byla u dobrovolníků vyvolávána bolest stimulací mediálního nervu pomocí elektrického proudu. Těmto dobrovolníkům byl podáván paracetamol současně s tropisetronem nebo granisetronem, což jsou selektivní antagonisté na 5HT₃-receptorech. Výsledkem bylo, že současné podávání setronů vedlo k vymizení analgetického účinku paracetamolu. Významnější bolest pociťovali dobrovolníci užívající granisetron, protože je k 5HT₃-receptorům selektivnější než tropisetron.¹²

Endokanabinoidní systém

Novější studie pohlízejí na paracetamol jako na proléčivo, jehož deacetylací na p-aminofenol a jeho následnou reakcí s kyselinou arachidonovou (katalyzováno enzymem hydrolasa amidů mastných kyselin-FAAH) vzniká aktivní metabolit N-arachidonoylfenolamin (AM404).⁸

AM404 pak zvyšuje aktivitu endokanabinoidního systému nepřímo:

a) Významně aktivuje vaniloidní receptory podtypu 1 (TRPV1), které jsou ligandem kanabinoidních receptorů CB1.

b) Inhibuje zpětné vychytávání endogenních kanabinoidů (amandamidu), čímž zvyšuje jejich množství na synapsích.⁸

Endokanabinoidy mají kromě analgetického účinku i účinek antipyretický, který je zprostředkován aktivací CB1-receptorů v area preoptica.⁸

AM404 současně inhibuje COX-1 i COX-2. Tento mechanismus účinku může být významný především v těch tkáních, kde je vysoký obsah enzymu FAAH. Jsou to například mesencefalické trigeminální jádra a primární senzorní neurony. V těchto oblastech je patrná zvýšená produkce aktivního metabolitu AM404 a může tak do určité míry vysvětlovat centrální inhibici COX pomocí paracetamolu.⁸

Inhibice syntézy NO

Alternativním mechanismem analgetického účinku paracetamolu může být jeho schopnost inhibovat syntézu oxidu dusnatého (NO) cestou L-arginin/NO-synthasy. NO je důležitým neurotransmiterem, který se účastní nociceptivního procesu v oblasti míchy.⁸

Závěrem lze říct, že paracetamol působí na všech úrovních vzniku bolesti a jeho mechanismus účinku je tak komplexní. V úvahu je tak brán účinek jak periferní (inhibice cyklooxygenázové aktivity), tak centrální (inhibice COX, ovlivnění descendentních serotoninergních drah, ovlivnění dráhy L-arginin/NO a vliv na endokannabinoidní systém).

Farmakokinetika

Absorpce a distribuce paracetamolu

Paracetamol se po perorálním podání vstřebává téměř kompletně a jeho biologická dostupnost dosahuje 88 %. Jeho distribuce do tkání a tělních tekutin je rychlá. Paracetamol se významně neváže na plazmatické proteiny a jeho biologický poločas je při doporučených dávkách cca 1-3 hodiny. Při závažných jaterních insuficiencích však dochází k navýšení jeho biologického poločasu až na 5 hodin. Při nedostatečnosti ledvin nedochází k prodloužení biologického poločasu, avšak snížení podané dávky je vhodné. Paracetamol prochází přes hematoencefalickou bariéru, placentu i do mateřského mléka.⁶

Metabolismus paracetamolu

Hlavními orgány, které se účastní metabolismu paracetamolu, jsou játra a v menší míře pak i ledviny a tenké střevo.¹³

Při terapeutických dávkách je většina paracetamolu přeměněna na farmakologicky neaktivní glukuronidy a sulfáty. Glukuronidace je katalyzována pomocí UDP-glukuronosyl transferas (UGTs), jejichž jednotlivé typy se na metabolismu paracetamolu podílejí různou mírou, a to v závislosti na jeho koncentraci/dávce. Zároveň je známo, že genetický polymorfismus UGTs má vliv na metabolismus paracetamolu, a to jak u zdravých jedinců, tak u jedinců ve stavu nemoci.¹³

Sulfatace paracetamolu je realizována pomocí enzymů sulfotransferas (SULT), jejichž jednotlivé typy se v jeho metabolismu uplatňují různou mírou, a to v závislosti na ontogenetickém stádiu jedince.¹³

Z menší části je pak paracetamol oxidován na reaktivní metabolit N-acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI), který je primárně zodpovědný za paracetamolem indukovanou hepatotoxicitu. Tato oxidace je katalyzována rodinou enzymů cytochromu P450. Podíl jednotlivých izoform na metabolismu paracetamolu je různý a je závislý na jeho koncentraci. Studie na zdravých dobrovolnících prokázali účast enzymu CYP2E1. Enzym CYP2D6 se oxidace účastní pouze při velmi vysokých koncentracích paracetamolu. CYP3A4 hraje roli pouze při nízkých koncentracích paracetamolu.¹³

Detoxifikace NAPQI probíhá na základě jeho vazby k sulfohydrolylovým skupinám glutathionu (GSH) za vzniku konjugátu, který je následně vyloučen močí. Konjugace paracetamolu s glutathionem probíhá jednak spontánně, jednak za katalýzy pomocí enzymů glutathion-S-transferas (GST). Zvýšené plazmatické hladiny GST jsou pak časným biomarkerem akutního jaterního poškození. Tyto zvýšené hladiny GST se objevují po 4 hodinách od otravy paracetamolem a přetrvávají až 12 hodin. Pokud není do 8 hodin podáno antidotum (N-acetylcystein), hladiny GST budou nadále stoupat a v čase 40-50 hodin od otravy dojde k projevům závažného poškození jater. Mechanismus účinku N-acetylcysteinu je založen na doplnění poolu endogenního GSH, neutralizuje kyslíkové radikály v mitochondriích a podporuje (navyšuje) podíl sulfatace na přeměně paracetamolu.¹³

Metabolismus paracetamolu je tedy s ohledem na výše zmíněné závislý i na stavech pacienta, které ovlivňují zásoby endogenního GSH. Obezita, jaterní steatóza, hladovění nebo dlouhodobý půst vedou k depleci endogenního GSH a jsou tak rizikovými faktory pro paracetamolem indukovanou hepatotoxicitu. Dlouhodobé hladovění vede k omezení glukuronidace (jaterní

metabolismus je silně posunut ke glukoneogenezi, což má za následek nižší dostupnost glukózových prekurzorů pro glukuronidaci) a naopak zesílení jeho oxidace a tvorbě NAPQI. Hladovění bylo prokázáno jako rizikový faktor pro hepatotoxicitu jak při předávkování, tak při dlouhodobém užívání terapeutických dávek.¹³

Kromě výše zmíněných metabolických cest může paracetamol podléhat i deacetylaci. Studie na zvířatech ukazují, že paracetamol je metabolizován enzymem N-deacetylasa na p-aminofenol, který je zodpovědný za nefrotoxicitu u hlodavců. p-aminofenol je v mozku a míše konjugován s kyselinou arachidonovou pomocí FAAH za vzniku N-arachinonoylfenolaminu, který se ve zvířecích modelech jevil jako potenciální agonista receptorů TRPV1, který ovlivňuje prozánětlivé a bolestivé mediátory.¹³

Méně než 5 % paracetamolu je vyloučeno v nezměněné formě.¹³

Při vyšších než doporučených denních dávkách paracetamolu (nad 4 g/den) je metabolická cesta sulfatace saturována, zatímco intenzita glukuronidace a oxidace je zvýšená. Při toxických dávkách paracetamolu je saturována i glukuronidace, zvyšuje se opět podíl oxidace a větší množství paracetamolu je vyloučeno z organismu v nezměněném stavu. Produkt oxidace NAPQI se váže na cysteinové skupiny buněčných proteinů. Jeho primárními cíli jsou mitochondriální proteiny a iontové kanály, což má za následek ztrátu produkce ATP, elektrolytovou nerovnováhu a smrt buňky.¹³

Eliminace

Na rozdíl od mateřské látky (paracetamolu) potřebují její metabolity k transportu přenašeče. Transportu se účastní transportéry ze skupiny „solute carrier transporters“ (SLC), které jsou zodpovědné za uptake substrátů do buňky, a „ATP-binding cassette (ABC) transporters“, které jsou naopak zodpovědné za efflux substrátů z buňky ven.¹³

Při toxických koncentracích těchto substrátů dochází k up-regulaci ABC transportérů, což je dáváno do souvislosti se zastavením akumulace toxických metabolitů, a tím pádem prevencí dalšího jaterního poškození.¹³

SLC transportéry se dělí na dvě nadrodiny:

a) SLC22A nadrodina, která zahrnuje transportéry organických kationtů (OCTs) a aniontů (OATs).

b) SLCO nadrodina, která zahrnuje organické anionty transportující polypeptidy (OATPs).¹³

Paracetamol je schopen inhibovat uptake organických aniontů, které využívají OAT1-4. OCT1, 2 neovlivňovali uptake paracetamolu, ale mohou jím být inhibovány. Výše zmíněné tak naznačuje, že paracetamol by mohl ovlivňovat eliminaci léčiv, jejichž transport je na těchto přenašečích závislý.¹³

Farmakometabolomika

Farmakometabolomika se zabývá identifikací negenetických faktorů (například věk, pohlaví, životní styl, střevní mikrobiom, podtyp onemocnění apod.), které předurčují pacientův metabolický stav a ovlivňují celkovou odpověď na podání léčiva.¹³

První farmakometabolomické studie týkající se paracetamolu se zaměřovaly na identifikaci biomarkerů léčivem indukovaného jaterního poškození. Pomocí analýzy založené na nukleární magnetické rezonanci (NMR) a matematických modelech bylo u myši, kterým byla jednorázově podána toxická dávka paracetamolu, předpovězeno, že vyšší hladiny taurinu v moči před podáním paracetamolu jsou asociovány s nižším rizikem hepatotoxicity. Naopak vyšší hladiny trimethylamin-N-oxidu a betainu byly spojovány s vyšším rizikem hepatotoxicity.¹³

Následná studie na lidech, kdy byl podáván paracetamol po dobu jednoho týdne a byly odebrány vzorky moči a séra, měla za cíl identifikovat pacienty, u nichž je riziko paracetamolem indukovaného jaterního poškození zvýšeno. Na rozdíl od studie na myších nedokázala studie rozlišit pacienty predisponované k jaternímu poškození na základě metabolitů v moči před podáním léčiva.¹³

NMR spektroskopie byla dále využita ke studii p-kresolu jako biomarkeru v moči před podáním léčiva k predikci metabolismu paracetamolu. Vyšší hladiny p-kresolu před podáním paracetamolu vedly k nižším hladinám paracetamol-sulfátu v porovnání s paracetamol-

glukuronidem. To je důsledkem toho, že p-kresol produkovaný střevními bakteriemi soutěží s fenolickými léčivy (a tedy i paracetamolem) o vazebná místa na enzymech zajišťujících sulfataci. Z tohoto důvodu je u pacientů s vyššími hladinami p-kresolu snížena kapacita k metabolizaci paracetamolu cestou sulfatace, což jde ruku v ruce se sníženou produkcí N-acetylcysteinyl konjugátů s paracetamolem a vede tak ke snížené schopnosti organismu inaktivovat jeho toxické metabolity. Z dříve uvedeného tedy vyplývá, že pacienti s mikrobiomem bohatým na bakterie produkující p-kresol a pacienti s nízkým příjmem potravy bohaté na aminokyseliny obsahující síru (sulfhydrylové skupiny) jsou náchylnější k paracetamolem indukované hepatotoxicitě.¹³

Farmakogenomika

Genetické polymorfismy hrají v metabolismu léčiv důležitou roli, avšak v souvislosti s paracetamolem byly u lidí podrobněji zkoumány jen polymorfismy genů pro UGT. Hlavními izoformami UGT v glukuronidaci paracetamolu jsou UGT1A6 a UGT1A9.¹³

Metabolismus paracetamolu může být značně ovlivněn u pacientů s tzv. Gilbertovým syndromem (chronická nekonjugovaná hyperbilirubinemie), který je způsoben polymorfismy v oblasti promotoru izoformy genu 1A1 (UGT1A1*28).¹³

Tito pacienti mohou být náchylnější k paracetamolem indukované hepatotoxicitě z toho důvodu, že je u nich zvýšené množství volné frakce paracetamolu, která je tak více dostupná pro oxidační cesty metabolismu.¹³

Některé studie naznačují, že podávání paracetamolu matkám (případně dětem) s polymorfismem genů pro GST v období těhotenství a postnatálního vývoje kojenců souvisí s rozvojem onemocnění dýchacích cest, případně astmatu dítěte.¹³

Další studie naznačují, že genetické polymorfismy v genech pro antigen CD44 mohou pacienty predisponovat k paracetamolem indukované hepatotoxicitě při supratherapeutických dávkách. Studie, ve které byl pacientům podáván paracetamol v dávce 4 g/den po dobu 1-2 týdnů, poukazuje na spojitost mezi polymorfismem CD44 (rs1467558) a zvýšenými hladinami alanintransaminasy (ALT) v séru.¹³

Dle některých studií mají na metabolismus paracetamolu vliv i etnické a rasové rozdíly. Ve srovnání s bělochy byla u hongkongských Číňanů hlášena rychlejší absorpce, delší poločas a snížená clearance paracetamolu. Zároveň u nich byla zvýšena kapacita pro sulfataci, avšak snížena kapacita pro glukuronidační a oxidační cesty detoxifikace.¹³

Zároveň je u asijské populace nižší incidence paracetamolem indukované hepatotoxicity ve srovnání se západní civilizací.¹³

U jedinců afrického původu byla zjištěna zvýšená clearance paracetamolu a také metabolická aktivace paracetamolu na jeho toxické produkty byla u nich ve srovnání s bělošskou populací mnohem nižší.¹³

Lékové problémy

Evropská organizace PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) definuje drug related problems/lékové problémy (DRPs) jako události nebo okolnosti ovlivňující farmakoterapii, které mohou potenciálně nebo skutečně interferovat s požadovanými výstupy neboli cíli terapie.¹⁴

Lékové problémy pak zahrnují jak potenciální, tak reálné problémy, které jsou již klinicky manifestované (nežádoucí účinky) nebo se projeví jako selhání léčby.¹⁴

Klasifikace DRP dle PCNE

PCNE byla založena v roce 1994 skupinou evropských výzkumníků z oblasti farmaceutické péče. V roce 2004 se pak na základě tzv. Dutch law stala oficiální asociací. Cílem PCNE je pomáhat rozvoji farmacie a farmaceutické péče v zapojených evropských státech, a to například:

- a) Podporou evropského výzkumu v oblasti farmacie a farmaceutické péče.
- b) Podporou a implementací projektů prováděných ve více státech současně.
- c) Organizováním konferencí zaměřených na farmacii a farmaceutický výzkum.¹⁵

Samotný klasifikační systém byl představen na konferenci v březnu 1999 a je pravidelně validovaný. V této práci bude využita verze 5.01 jejíž detail je uveden v příloze č.6.

Lékové problémy paracetamolu

1. Lékové problémy spojené s nežádoucími účinky paracetamolu

První hlavní skupinou v sekci problémy v PCNE klasifikaci lékových problémů je skupina nežádoucích účinků. Tato skupina je dále rozdělena na 3 podskupiny, a to nealergické

nežádoucí účinky, alergické nežádoucí účinky a toxické účinky. Jejich přehled týkající se paracetamolu je uveden na následujících stránkách.

Jako u každého jiného léčiva se při podávání paracetamolu mohou objevit nežádoucí účinky, které se liší svou četností i závažností. Jejich projev je do značné míry ovlivněn dávkou, stavem pacienta, současně podávanými léčivy či formou podání nebo délkou podávání.

Paracetamol je při správném podávání poměrně velmi bezpečným léčivem a jeho nežádoucí účinky se objevují v naprosté většině pouze při jeho vyšších až toxických dávkách. U pacientů s přecitlivělostí k paracetamolu se pochopitelně mohou nežádoucí účinky objevit i při doporučených dávkách. Přehled nežádoucích účinků paracetamolu je uveden níže, a to především s důrazem na jeho hepatotoxické účinky.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Vliv paracetamolu na kardiovaskulární systém je předmětem dalšího výzkumu. Některé studie naznačují, že dlouhodobé užívání paracetamolu může vést k rozvoji hypertenze. Jiné studie tyto závěry vyvracejí. Proto je nutné při podávání paracetamolu pacientům s nekontrolovanou hypertenzí postupovat opatrně a držet se nižších dávek, které jsou podávány jen po nezbytně nutnou dobu. Zároveň je u těchto pacientů vhodné krevní tlak monitorovat.¹⁶

Poruchy krve a lymfatického systému

Při předávkování paracetamolem byly hlášeny případy trombocytopenie. Trombocytopenie byla prokázána také jako důsledek přecitlivělosti na paracetamol-glukuronid, který je hlavním metabolitem paracetamolu.^{17,18}

V důsledku předávkování paracetamolem byly pozorovány i další hematologické nežádoucí účinky jako leukopenie, pancytopenie, neutropenie, agranulocytóza a methemoglobinemie.⁶

Respirační nežádoucí účinky

Byly popsány případy, kdy deplece endogenního glutathionu v důsledku podávání paracetamolu vedla k rozvoji astmatu nebo případně k jeho exacerbaci u již diagnostikovaných

astmatiků. U astmatu asociovaného s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) byla u některých pacientů pozorována zkřížená reaktivita na paracetamol. Toto však nebylo potvrzeno u pacientů necitlivých k ASA. U pacientů s astmatem se doporučuje podávat nejnižší účinné dávky paracetamolu jen po nezbytně nutnou dobu.¹⁶

Časté a dlouhodobé podávání paracetamolu může být asociováno s rozvojem rhinitidy a paracetamolem indukované eosinofilní pneumonie.¹⁹

Renální nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky paracetamolu na ledviny jsou velmi vzácné a dochází k nim především v důsledku předávkování nebo v důsledku dlouhodobého užívání. Mezi projevy patří akutní selhání ledvin, tubulární nekróza či intersticiální nefritida. Dlouhodobé podávání paracetamolu je spojováno s možným zvýšeným rizikem vzniku karcinomu ledvin. Přesto je paracetamol lékem volby v léčbě bolesti a horečky u pacientů s renální insuficiencí či renálním onemocněním.⁶

Poruchy kůže a podkoží, alergické reakce a hypersenzitivita

Mezi velmi vzácné nežádoucí účinky paracetamolu v oblasti dermatologie patří vznik Steven-Johnsonova syndromu, purpura gangrenosa. U pediatrických pacientů pak byly popsány případy toxické epidermální nekrolýzy.^{6,20}

Alergické reakce se projevují nejčastěji vyrážkou, urtikárií a edémy, které odeznívají po vysazení. Přecitlivělost na paracetamol může zahrnovat i život ohrožující anafylaktický šok.²⁰

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Mezi nežádoucí účinky v oblasti GIT lze zařadit nauzeu, zvracení a další GIT diskomfort. V některých studiích je popisován vliv paracetamolu na vznik cholestázy a biliární koliky, který je vysvětlován na podkladě jeho inhibice syntézy prostaglandinů a alteraci regulace Oddiho svěrače, který reguluje vylučování žluče do střeva. Vzácně byly popsány i případy rozvoje akutní pankreatitidy.²¹

V poslední době se studie zaměřují na zvýšení rizika GIT krvácení asociovaného s paracetamolem. Přesto je paracetamol stále lékem volby u pacientů ve zvýšeném riziku GIT krvácení.²¹

Paracetamol a hepatotoxicita včetně předávkování

Vysoké dávky paracetamolu vedou k jeho zvýšenému metabolismu cestou CYP450 (především CYP2E1), což má za následek zvýšenou tvorbu NAPQI a depleci endogenního glutathionu, který je zodpovědný za neutralizaci NAPQI. Následkem toho dochází k tvorbě aduktů, a to především mezi mitochondriálními proteiny a NAPQI. Dochází k ovlivnění komponent elektron-transportního řetězce (například ATP-syntázy), což vede k narušení dýchacího řetězce a zvýšené tvorbě volných radikálů. Tyto reagují s oxidem dusným (NO) uvnitř mitochondrií za vzniku velmi reaktivního peroxynitritu, který nitruje mitochondriální proteiny. Výsledkem je snížená antioxidační činnost mitochondrií, což vede k oxidačnímu stresu a oxidaci proteinů jako je mitochondriální thioredoxin. Následuje řada dalších enzymatických reakcí, jejichž výsledkem je narušení permeability mitochondriální membrány, uvolnění mezimembránových proteinů jako je endonukleáza G, apoptózu-indukující faktor (AIF) a cytochrom c. Následuje translokace endonukleázy G a AIF do jádra buňky, kde způsobují fragmentaci DNA a po sérii dalších reakcí končí programovanou nektrózou.²²

Rozsáhlá buněčná nektróza vede následně ke sterilnímu zánětu, který je vyvolán uvolněním působků signalizujících buněčné poškození, tzv. damage-associated molecular patterns (DAMPs) z nekrotických buněk. DAMPs následně slouží jako signální molekuly, které se vážou na rozpoznávací receptory (např. toll-like receptory), což má za následek tvorbu cytokinů a chemokinů a mobilizaci buněk imunitního systému jako např. Kupfferovy buňky, neutrofilů a makrofágy. Studie i klinická praxe prokázaly, že tato reakce nepodporuje další poškození jaterní tkáně, ale je zodpovědná za odstranění poškozených buněk a regeneraci jaterní tkáně.²³

Riziko hepatotoxicity paracetamolu se zvyšuje u pacientů s rizikovými faktory (viz výběr léčiva a interakce).

Intoxikace paracetamolem

K intoxikaci paracetamolem může dojít buď záměrně nebo nezáměrně. Případy nezáměrné intoxikace jsou často důsledkem duplicitního užívání léčivých přípravků s paracetamolem (viz duplicitu), nedodržováním doporučených dávek, případně nedostatečnou edukací ze strany zdravotnických pracovníků.

Průběh intoxikace lze rozdělit do 4 fází:

První příznaky intoxikace se projevují v rozmezí 12-24 hodin. U pacientů se v této fázi projevují jen nespecifické příznaky jako je malátnost, nauzea a vomitus, anorexie, letargie, pocení. Nespecifická těchto příznaků může oddálit včasnou diagnózu a následnou léčbu, což může mít za následek rozvoj život ohrožujících komplikací. Během prvních 24 hodin se může objevit i bolest břicha v pravém podžebří, která je prvním příznakem jaterního poškození.

Po 12-48 hodinách dochází ke zvýšení hladin jaterních transamináz, laktát-dehydrogenázy a bilirubinu. Zároveň klesají hladiny protrombinu, což má za následek prodloužení protrombinového času, který je indikátorem zhoršené funkce jater, a proto se doporučuje jeho monitoring. V případě vážnějších intoxikací se může objevit hepatitida nebo koagulopatie.

Třetí fáze je vůbec nejrizikovějším stádiem, kdy dochází k největšímu jaternímu poškození a riziko úmrtí v důsledku poškození dalších orgánů (poškození myokardu, pankreatitida, pancytopenie) je tak nejvyšší. Dochází k ní během 72-96 hodin. Znovu se objevují nespecifické příznaky a abnormálně narůstají hladiny jaterních enzymů.

Následky míry intoxikace se projevují do 4-14 dnů. Čas je velice variabilní a také závisí na závažnosti otravy. Funkce jater se může obnovit, ale může dojít i k cytolýze, která může vést k jaternímu selhání, krvácení do GIT, encefalopatii, diseminované intravaskulární koagulaci, kómatu až smrti. Při selhávání jater může docházet ke komplikacím, jako jsou metabolická acidóza, edém mozku, hypotenze, hypoglykemie, infekce a renální selhání.^{6,24}

Léčba intoxikace

Léčba se odvíjí od míry poškození jaterní tkáně a případných dalších komplikací. Zásadní je včasné zahájení léčby. Do 1 hodiny od akutní intoxikace lze podat aktivní uhlí, a to v dávce 1 g/kg tělesné hmotnosti.⁶

Specifickým antidotem je pak N-acetylcystein (NAC), jehož maximální efekt lze očekávat, pokud je podán do 8 hodin od akutní intoxikace. NAC je donorem sulfohydroxylových skupin, které jsou v důsledku intoxikace paracetamolem vyčerpány.²⁵

Perorální léčba je zahajována obvykle iniciální dávkou 140 mg/kg tělesné hmotnosti a následovaná udržovací dávkou 70 mg/kg tělesné hmotnosti každé 4 hodiny po dobu 72 hodin. Toto schéma je vhodné, pokud k zahájení léčby došlo do 18 hodin od akutní intoxikace.²⁵

V případě parenterálního podávání je léčba zahájena podáním NAC intravenózní infuzí v bolusové dávce 150 mg/kg ve 200 ml 5% glukózy (G5%) na 15 minut. Následně se pokračuje dávkou 50 mg/kg v 500 ml G5% na 4 hodiny a následně 100 mg/kg během 16 hodin v 1 l G5%. Toto schéma je vhodné při zahájení léčby do 10 hodin od akutní intoxikace paracetamolem. Je-li léčba zahájena později než 10 hodin od intoxikace je bolusová dávka intravenózně podaného NAC 140 mg/kg v 500 ml G5% po dobu 1 hodiny, následovaná infuzí 70 mg/kg ve 250 ml G5% každé 4 hodiny, a to v celkovém počtu 12 dávek. Intravenózní léčba je preferovaná u pacientů, kteří netolerují perorální léčbu a u pacientů v bezvědomí.²⁵

Rezervní alternativou je pak dialyzační léčba, která je preferovaná při stavech hepatální encefalopatie a závažné metabolické acidózy.²⁵

2. Lékové problémy spojené s výběrem léčiva

Druhá hlavní skupina PCNE klasifikace se věnuje problémům s výběrem léčiva a je rozdělena na 6 podskupin, které řeší nevhodnost daného léčiva, nevhodnou lékovou formu, kontraindikace, duplicitu, nejasné indikace pro dané léčivo nebo absenci léčiva přes jeho jasnou indikaci. Lékové problémy paracetamolu z této skupiny jsou rozebrány níže.

A) Nevhodnost léčiva a jeho kontraindikace

Paracetamol má z hlediska bezpečnosti zřejmě nejpříznivější bezpečnostní profil ze všech volně prodejných analgetik, avšak ani on nemůže být podáván všem pacientům bez rozdílu.

Stejně jako u jiných léčiv není možné podávat paracetamol pacientům se známou přecitlivělostí. Další absolutní kontraindikací jsou velmi těžké formy hepatální insuficience a akutní hepatitida.⁶

Přesto, že paracetamol nemá při doporučeném dávkování významný negativní vliv na renální funkce, doporučuje se při jeho podávání pacientům s renální insuficiencí jistá obezřetnost: Při glomerulární filtraci 50-10 ml/min se doporučuje podávání paracetamolu v dostatečných dávkách. Zároveň je vhodné prodloužit dávkovací interval na 6 hodin. Je-li glomerulární filtrace snížena pod 10 ml/min, měl by být interval zvýšen až na 8 hodin. Při dlouhodobém podávání nelze poškození ledvin vyloučit.⁶

Další obezřetnost je na místě, pokud je paracetamol podáván pacientům, kteří jsou ve zvýšeném riziku pro jaterní hepatotoxicitu. U těchto pacientů se zároveň doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů. Jisté faktory, které pacienty predisponují k vyššímu riziku, byly již zmíněny v kapitole „charakteristika paracetamolu“. Patří k nim zejména genetické rozdíly (např. Gilbertův syndrom, polymorfismy SULT a CD44 a rasové odlišnosti), kombinace s dalšími hepatotoxickými léčivy (viz kapitola „interakce paracetamolu“) a další.

Hlavním rizikovým faktorem pro paracetamolem indukovanou hepatotoxicitu jsou stavy, kdy dochází k depleci glutathionu, mezi které patří sepsa, podvýživa, současné požívání alkoholu, cystická fibróza, HIV-infekce a kachexie.²⁷

U pacientů se středně závažným až závažným nealkoholickým poškozením jater není úprava dávky nutná, ale doporučuje se podávání paracetamolu jen po nezbytně dlouhou dobu, držet se nejnižších účinných dávek a případně monitorovat jaterní funkce. Například u cirhotických pacientů je doporučeno podávání paracetamolu v maximální denní dávce 2-3 g.²⁶

Pacientům, kteří jeví zvýšenou citlivost k NSAID, by měl být podáván paracetamol opatrně, neboť zde existuje riziko zkřížené přecitlivělosti.^{26,27,28}

Paracetamol v průběhu těhotenství a laktace.

Paracetamol prochází přes placentární bariéru, avšak současná data nepoukazují na jeho malformační toxicitu, ani na toxický vliv na plod. Některé studie však poukazují na možný vliv paracetamolu na rozvoj poruch autistického spektra a rozvoj astmatu.²⁹

Paracetamol přechází do mateřského mléka, avšak jeho koncentrace nedosahují klinického významu. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na kojence s výjimkou jednoho případu, kdy došlo k výskytu makulopapulárního exantému.⁶

I přes výše zmíněné zůstává paracetamol stále lékem volby v průběhu celého těhotenství a období laktace. Přesto se doporučuje podávání paracetamolu jen po nezbytně nutnou dobu, a to v nejnižších účinných dávkách a pokud možno co nejdelším dávkovacím intervalu.^{29,30,6}

B) Nevhodná léková forma

Paracetamol je na českém trhu dostupný ve formě tablet, prášků pro přípravu roztoků či suspenzí, čípků, sirupů, a to buď samostatně nebo v kombinacích s dalšími látkami. Ne každá léková forma je však vhodná pro všechny pacienty, a to s ohledem jak na jejich věk, kondici či zdravotní stav, tak na dávku obsaženou v jednotce lékové formy.³¹

Klasické tablety a kapsle nejsou vhodné pro pacienty, u nichž je narušen nebo není dostatečně vyvinut polykací reflex. U těchto pacientů bývají vhodnější sirupové nebo čípkové formy paracetamolu, případně paracetamol ve formě prášku k přípravě roztoku nebo suspenze. U paracetamolu ve formě prášku k následné přípravě jsou však na českém trhu k dispozici pouze kombinované léčivé přípravky a jejich použití tak není vhodné k léčbě bolesti bez dalších příznaků, a to s ohledem na další obsažené látky.³¹

Effervescentní tablety mají tu výhodu, že oproti klasickým tabletám nastupuje účinek obvykle rychleji. Nejsou však příliš vhodné pro dlouhodobé podávání u dětí pod 12 let, seniorů, pacientů se sníženou funkcí ledvin, elektrolytovou dysbalancí, pacientů s žaludečními obtížemi či pacientů s kardiovaskulárními onemocněními, a to z toho důvodu, že obsahují obvykle vysoký obsah sodných iontů (hydrogenuhličitan sodný). Stejně jako u všech lékových forem je nutné i přípravky ve formě šumivých tablet chránit mj. před vlhkostí.³¹

Sirupové a čípkové lékové formy paracetamolu jsou vhodné pro pediatrické pacienty a pacienty, kteří nejsou schopni polknout klasické tablety či kapsle. Vzhledem k nízkým koncentracím a velikostem balení však sirupové formy nejsou příliš vhodné pro dospělé pacienty a pediatrické pacienty s vyšší než věku úměrnou tělesnou hmotností. Čípkové formy jsou víceméně vhodné pro všechny typy pacientů, pokud je u nich podání touto cestou možné. Na trhu existují čípkové formy s obsahem paracetamolu v různých silách, a to jak pro děti, tak dospělé.

Vzhledem k tomu, že ve formě prášků pro přípravu roztoků a suspenzí se paracetamol na českém trhu vyskytuje pouze v kombinovaných přípravcích s dalšími účinnými látkami a neslouží tak čistě k léčbě bolesti či horečky, nebude těmto formám v této podskupině věnována pozornost. Rizika kombinovaných přípravků s obsahem paracetamolu budou více rozebrány v podskupině duplicit.

Jistou dobu byly na evropském trhu k dispozici i léčivé přípravky, které obsahovaly paracetamol s postupným uvolňováním. Dne 14.9.2017 však Oddělení farmakovigilance SÚKLu zveřejnilo na svých webových stránkách doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) EMA, které se týkalo pozastavení registrace léčivých přípravků obsahujících paracetamol s postupným uvolňováním. Toto doporučení bylo vydáno na žádost švédské agentury pro léčivé přípravky, která sledovala mnoho problémů při léčbě předávkování těmito léčivými přípravky.³²

Výbor PRAC následně dospěl k závěru, že léčebné postupy, které se běžně používají při intoxikaci paracetamolem s okamžitým uvolňováním, nejsou při intoxikaci paracetamolem s postupným uvolňováním dostatečné, ani vhodné, což je dáno odlišným farmakokinetickým profilem takových léčivých přípravků. Zároveň výbor nenalezl opatření, kterými by bylo možné omezit riziko předávkování pro pacienty, a usnesl se, že riziko předávkování převyšuje benefit z prodlouženého uvolňování, tedy možnosti dávkování 3xdenně namísto 4xdenně.³²

Toto rozhodnutí nebylo přijato dvěma farmaceutickými firmami, které požádaly EMA o opětovné přezkoumání, tzv. re-examination, avšak neuspěly, neboť výbor PRAC své dřívější doporučení potvrdil na základě dalšího vyhodnocení informací od expertů na léčbu bolesti a léčby předávkování.³³

V návaznosti na výše uvedené doporučení přistoupil SÚKL k pozastavení registrace léčivých přípravků s obsahem paracetamolu s prodlouženým uvolňováním. Toto opatření nabylo účinnosti dne 12.4.2018 a jediným příkladem toho času dostupným v České republice byl kombinovaný léčivý přípravek DORETA PROLONG 37,5/650 MG obsahující paracetamol a tramadol.³⁴

C) Duplicity léčivých přípravků s obsahem paracetamolu

Vzhledem k velké škále (nejen) volně prodejných přípravků s obsahem paracetamolu nejsou duplicity ničím ojedinělým. Duplicitu lze popsat jako stav, kdy pacient užívá více přípravků s různými obchodními názvy, mnohdy i v jiných lékových formách, avšak se stejnou účinnou látkou. Nejčastěji k duplicitám dochází u volně prodejných léčivých přípravků a v případech, kdy je pacientovi předepisováno léčivo ze stejné anatomicke-terapeuticko-chemické skupiny (ATC) různými lékaři. V práci, kterou vypracovala společnost DrugAgency a.s. na základě vyhodnocení dotazů na lékové interakce v internetové poradně „Znám své léky“, se duplicity léků ze skupiny analgetik (ATC N02) umístily na třetím místě hned za skupinou léčiv ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém (RAAS) a skupinou NSA. Analgetika ze skupiny anilidů, především paracetamol, se umístil na šesté příčce v počtu nejčastějších duplicit-90 případů duplicit.³⁵

Duplicity obecně vedou k příjmu léčiva ve vyšší dávce, než je dávka doporučená, a hrozí tak riziko závažných nežádoucích až toxických účinků jednotlivých léčiv. V případě paracetamolu se jedná především o potencování případné hepatotoxicity.

Snad jediným opravdu účinným opatřením proti případným duplicitám je důsledná edukace pacientů a apel na dodržování doporučených dávek. Velkým pomocníkem v managementu a předcházení duplicit může být nově zaváděný lékový záznam, který by měl pacienty ochránit jak před interakcemi mezi jednotlivými předepsanými léčivy, tak před případnými duplicitami. Zásadní limitací sdíleného lékového záznamu pacienta je fakt, že jsou v něm zaznamenány pouze léčivé přípravky, které byly konkrétnímu pacientovi předepsány. Nezahrnuje tedy léčivé přípravky volně prodejně. Zde může farmaceut či lékař zasáhnout pouze v případě, že mu pacient sdělí veškeré informace o užívaných léčivech, a to jak receptových, volně prodejných, tak i užívaných doplňcích stravy.

D) Nejasná indikace léčiva

Častým problémem léčiv bývá jejich zbytnost. V případě paracetamolu bývá nejčastějším problémem jeho užívání v „prevenci“. Např. situace kolem světové pandemie COVID19 vyvolala v mnohých pocit, že onemocnění lze předcházet pravidelným podáváním paracetamolu. V tomto případě zbytnost paracetamolu může vést k dalším problémům, a to hlavně ze skupiny nežádoucích až toxických účinků. Na toto musely státní organizace činné v oblasti ochrany veřejného zdraví a kontroly léčiv, ale i odborné organizace reagovat vydáním „osvětových“ tiskových zpráv. Příkladem takové zprávy je zpráva vydaná dne 3.4.2020 Českou lékárnickou komorou.³⁶

E) Absence léčiva přes jeho jasnou indikaci

Tyto problémy se týkají obecně nepodání analgetik-antipyretik, tedy nejen paracetamolu.

Horečka

Pokud není léčivo podáno při horečce (tělesné teplotě nad 38 °C), je pacient vystaven riziku systémového poškození organismu. Horečka zvyšuje metabolický obrat ve tkáních, což má za následek zvýšený nárok na přísun kyslíku. V důsledku toho organismus reaguje vasodilatací, což vede k poklesu arteriálního tlaku a zvýšení žilního návratu. Snížení arteriálního tlaku má za následek redistribuci krve a negativně tak ovlivňuje činnost ledvin, která se projevuje oligurií až anurií. Navíc v ledvinách při horečce dochází k tvorbě hyalinních válců a proteinurii. Zvýšený žilní návrat společně se zrychlením metabolismu myokardu vede k tachykardii. Souhrnně je stav kardiovaskulárního systému při horečce označován jako hyperkinetická cirkulace.³⁷

Horečka je provázena viditelnou tachypnoe, což má za následek zvýšenou exhalaci vodní páry a společně se ztrátami vody kůže tak významně podporuje tendenci k rozvoji hypertonické dehydratace.³⁷

V gastrointestinálním traktu způsobuje horečka poruchy motility, poruchy sekrece trávicích šťáv a poruchy vstřebávání. Jedním z nejběžnějších projevů je zácpa, pokud se tedy nejedná o horečnaté průjemové onemocnění.³⁷

Horečka má významný vliv i na centrální nervovou soustavu, kdy lze pozorovat změny psychiky až delirantní stavy. U dětí do věku 5 let jsou běžnou součástí horečky i febrilní křeče.³⁷

Bolest

Neléčená akutní bolest vede často k anxietě a může vést k rozvoji chronické bolesti. Neléčená chronická bolest může vést k rozvoji deprese, poruchám spánku, poruchám libida, změnám v chování i sociální izolaci. Všechny tyto důsledky mají na pacienta negativní vliv a mohou být příčinami dalších problémů.^{38,39}

3. Lékové problémy spojené s dávkou léčiva

Třetí hlavní skupinou jsou problémy s volbou dávky daného léčiva a dávkovacího schématu. Skupina je rozdělena na 4 podskupiny, které se zabývají velikostí dávky a intervalem jejího podávání, případně i dobou, po kterou je léčivo podáváno. Nízké dávky paracetamolu obvykle vedou k nedostatečnému účinku a selhání terapie, což může v budoucnu vést k dalším problémům a nedůvěře pacientů v paracetamol. Stejný problém se může objevit, pokud není paracetamol podáván v dostatečném dávkovém intervalu. Vyšší dávky než doporučené a krátký interval dávkování naopak vedou k rozvoji významnějších nežádoucích, až toxických účinků paracetamolu. O optimální dávce paracetamolu, možnostech snižování jeho dávky při zachování dostatečné účinnosti a možnostech zvýšení jeho účinnosti je pojednáno níže.

Dávkování paracetamolu a možnosti zvýšení jeho účinku

Pravděpodobnost dostatečného analgetického účinku lze zvýšit dvěma přístupy, a to podáváním samotného paracetamolu v dostatečné dávce nebo podáváním paracetamolu v kombinacích s dalšími léky, které mají synergické účinky nebo jeho účinek potencují. Oba přístupy mají své výhody i nevýhody, které je potřeba vzít v úvahu v kontextu konkrétního pacienta.

1. Podávání samotného paracetamolu v dostatečných dávkách ve vhodné lékové formě

Jednotlivě podaná dávka paracetamolu je 10-15 mg/kg s tím, že maximální jednorázová dávka nemá přesahovat 1 g paracetamolu a interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 4 hodiny. Maximální denní dávka je pak 60 mg/kg s maximem 4 g na den.⁴⁰

S menšími odchylkami je toto dávkování směřované jak pro podávání paracetamolu *per os*, tak pro jeho intravenózní aplikaci. Dávky podávané *per rectum* jsou v českých podmínkách stejné jako pro perorální/nitrožilní podání. V USA jsou při podávání touto cestou u dětí povoleny vyšší jednotlivé dávky, a to s ohledem na nižší biologickou dostupnost paracetamolu při podávání *per rectum*.⁴⁰

Nedostatečný analgetický účinek paracetamolu bývá u dospělých často důsledkem jeho poddávkování. Při běžné jednotlivé dávce 500 mg paracetamolu přijímají pacienti s tělesnou hmotností nad 50 kg dávku nižší, než je dávka prahová, tedy 10 mg/kg, a to je důvodem, proč je pacientům s tělesnou hmotností nad 60 kg doporučována jednotlivá dávka 1 g paracetamolu. Maximální denní dávky by pak neměly přesahovat dávku 2,5 g od desátého dne léčby nebo dávku 3 g již od začátku podávání.⁴⁰

Pro toto doporučení svědčí randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, ve které byl pravidelným konzumentům alkoholu (1-3 nápoje denně), podáván paracetamol (nebo placebo) v maximálních denních dávkách (4 g) po dobu 10 dní. Byly měřeny hladiny aspartataminotransferas (AST), alaninaminotransferas (ALT), bilirubinu a INR (international normalized ratio/mezinárodní normalizovaný poměr), a to 4. a 11. den studie. Zároveň byly sledovány symptomy asociované s jaterním selháním. Ani u jedné ze sledovaných skupin nedošlo 4. den ke zvýšení sledovaných parametrů. Jedenáctý den však došlo ve skupině užívající paracetamol ke zvýšení hladin ALT. U žádného ze subjektů hodnocení se neprojevíly symptomy jaterního poškození, ani nebyla naplněna předdefinovaná kritéria pro hepatotoxicitu nebo jaterní selhání.⁴¹

Z výše uvedeného tedy vyplývá, že při dávkování paracetamolu je důležité nejen rozlišovat mezi dávkou určenou pro děti a pro dospělé, ale také aktivně přihlížet k tělesné hmotnosti pacientů. Pochopitelně mj. komorbidity a další okolnosti.

U některých pacientů nemusí být dostatečné úlevy od bolesti dosaženo ani po jednotlivé dávce 1 g paracetamolu. V takovém případě však již není možné jednotlivou dávku paracetamolu dále navyšovat a je nutné pro zvládnutí bolesti pomocí paracetamolu využít druhý přístup optimalizace účinku paracetamolu, tedy podávat jej v kombinacích s dalšími analgetiky nebo koanalgetiky. Důležité je pacienty na tuto skutečnost aktivně upozornit.⁴⁰

Kromě dostatečné dávky je pro optimální účinnost podaného paracetamolu důležitá i volba lékové formy. Analgetický a antipyretický účinek lze navíc zvýšit tak, že dojde k rychlému vytvoření jeho dostatečných plazmatických koncentrací. K tomu lze využít buď lékové formy pro intravenózní podání, nebo effervescentní lékové formy (šumivé tablety) či formy s rychlou disolucí (potahované tablety s obsahem hydrogenuhličitanu sodného, který zvyšuje disoluci tablety a vyprazdňování žaludku). V důsledku toho jsou krátkodobě dosaženy vyšší maximální plazmatické koncentrace (c_{max}), zkracuje se doba nutná pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací, a tím i doba nástupu analgetického/antipyretického účinku. Doba, za kterou perorálně podaný paracetamol dosáhne c_{max} , je také závislá na lékové formě a vyprazdňování/náplni žaludku. To je důsledkem toho, že paracetamol se ze žaludku vstřebává minimálně. U lékových forem s rychlou disolucí může účinek nastoupit za 5-10 minut. Při podávání lékových forem s pomalejší disolucí (navíc podávaných s jídlem) může být i delší než 60 minut.⁴⁰

Rychlost vstřebávání lze zvýšit i podáváním prokinetik. Více viz farmakokinetika paracetamolu.⁴²

Jasnou výhodou tohoto přístupu je fakt, že organismus tak není zatěžován dalšími látkami. Nevýhodou je pak skutečnost, že podávané dávky paracetamolu bývají vyšší a velmi se blíží dávkám maximálním.⁴⁰

2. Podávání paracetamolu v kombinaci s dalšími analgetiky a koanalgetiky

Synergicky nebo podpůrně působící léčiva jsou další možností, jak zvýšit/optimalizovat účinek paracetamolu. Kombinace analgetik s různým mechanismem účinku jsou v současnosti vhodnou alternativou léčby bolesti, a to zejména z toho důvodu, že tento přístup umožňuje dosáhnout dostatečného účinku při podávání nižších dávek jednotlivých účinných substancí. Na trhu je dostupné velké množství léčivých přípravků, a to jak monokomponentních, tak polykomponentních.

a) Kombinace s opioidy

Benefit kombinace paracetamolu s opioidy byl prokázán mnohými metaanalýzami četných randomizovaných placebem kontrolovaných studií.

Na českém trhu jsou k dispozici léčivé přípravky s fixní kombinací paracetamol/kodein nebo paracetamol/tramadol, tedy kombinace se slabými opioidy. Na rozdíl od ostatních států nejsou na českém trhu k dispozici fixní kombinace paracetamolu se silnými opioidy. Příkladem kombinace se silnými opioidy může být fixní kombinace paracetamol 500 mg/oxykodon 5mg, která v USA představuje nejčastěji předepisované léčivo vůbec.⁴³

Tato kombinace umožňuje dle Oxfordské ligy analgetik dosáhnout 50% úlevy od akutní bolesti až u 60 % pacientů a NNT 2,2.⁴⁰

Kombinace s kodeinem

Účinek kodeinu je spojován s jeho konverzí na morfin, ale také jím samotným a jeho dalšími metabolity norkodeinem (NORC) a kodein-6-glukuronidem.

Fixní kombinace paracetamol/kodein vede k významnému snížení tzv. NNT (number needed to treat/ počet pacientů, které je potřeba léčit) z 5 na 2,3-3,1. Zároveň tato kombinace prodlužuje délku analgetického účinku o 1 hodinu v porovnání se samotným paracetamolem. Zároveň tato kombinace nepředstavuje zhoršení snášenlivosti jednotlivých komponent.^{44,45}

Kombinace s tramadolem

Tramadol působí jako neselektivní čistý agonista opioidních receptorů. Zároveň inhibuje vychytávání noradrenalinu v synaptických zakončeních neuronů a zvyšuje uvolňování serotoninu.

Výsledky klinických studií ukazují, že tato kombinace se osvědčila i u pacientů se středně silnou až silnou muskuloskeletární bolestí, která přetrvává i přes podávání NSAID. Co se týče účinnosti, ta je srovnatelná nebo vyšší než samotného tramadolu a srovnatelná s účinností ibuprofenu nebo fixních kombinací paracetamol/hydrokodon, paracetamol/kodein, paracetamol/kodein/ibuprofen. Při léčbě neuropatické bolesti se účinek fixní kombinace paracetamol/tramadol významně neliší od účinku gabapentinu. Zároveň u této fixní kombinace nebyla zaznamenána zhoršená snášenlivost oproti jednotlivým složkám.⁴⁶

Na základě Oxfordské ligy analgetik je účinnost paracetamolu s kodeinem nebo tramadolem srovnatelná s účinností běžných dávek NSAID. To ovšem platí pro vyšší dávky těchto kombinací. Kombinací s tramadolem lze maximální dávku paracetamolu snížit na 650 mg. Při kombinaci s kodeinem však je nutné pro zachování srovnatelného účinku s ibuprofenem nebo diklofenakem zůstat na jednotlivé dávce paracetamolu 1 g.⁴⁰

Obvyklým doporučením je, aby samotný paracetamol nebo kombinace paracetamol/slabé opioidy byly upřednostňovány před NSAID, a to zejména u seniorů a pacientů rizikových pro jejich nežádoucí účinky-krvácení do GIT, infarkt myokardu, iktus apod. Na rozdíl od předchozího nejsou nežádoucí účinky vyšších dávek slabých opioidů, které jsou pro optimální účinek v kombinaci s paracetamolem nutné, až na útlum dechového centra život ohrožující. Tento respirační útlum se však u perorálních forem u dospělých prakticky neobjevuje ani při vyšších terapeutických dávkách. U dospělých pacientů byl pak popsán jediný závažný útlum respirace, a to za současné přítomnosti faktoru zhoršujícího eliminaci kodeinu/morfinu.⁴⁷

b) Kombinace s NSAID

Mechanismus účinku NSAID spočívá v inhibici enzymů COX, což má za následek sníženou syntézu prostaglandinů z kyseliny arachidonové.

Synergický účinek NSAID s paracetamolem je v českých podmínkách málo znám a málo využíván. K průkazu byla použita izobolografická analýza v testu peritoneálního dráždění u myši (writhing test), a to již v roce 2006.⁴⁸

Tato byla potvrzena metaanalýzou 21 studií, které prokázaly, že kombinace paracetamolu s NSAID (nejčastěji ibuprofenem a diklofenakem) mívá obvykle vyšší účinnost při zvládnutí akutní bolesti než samotný paracetamol nebo NSAID.⁴⁹

Velký význam je připisován publikaci prof. McQuay a spoluautorů, která byla publikovaná v časopise Pain. Publikace uvádí, že kombinace paracetamol 500 mg/ibuprofen 200 mg má jednu z nejvyšších pravděpodobností dostatečné úlevy od akutní bolesti (hodnota NNT 1,5-1,6, což je podobná hodnota jako u finančně náročnějších koxibů, lepší než u vysokých dávek metamizolu nebo kombinace paracetamol/kodein).⁵⁰

Kromě vyššího analgetického účinku má tato kombinace současně vyšší i antipyretický efekt. Z jedné studie vyplývá, že podávání paracetamolu v dávce 15 mg/kg a ibuprofenu 10 mg/kg *per os*, a to současně nebo střídavě po 3 hodinách, vedlo u batolat a dětí předškolního věku s horečkami k výraznějšímu antipyretickému účinku.⁵¹

Nejedná se však o standardně doporučený postup, a to navzdory neprokázaným farmakokinetickým interakcím mezi paracetamolem a ibuprofenem, protože neexistují spolehlivé důkazy, že u této kombinace není za nepříznivých podmínek (jako dehydratace nebo dlouhodobé nadužívání) vyšší riziko nefrotoxicity.⁴⁰

Kombinace paracetamol 500 mg/ibuprofen 200 mg je tak dokonalým příkladem, jak snížit dávku podávaného paracetamolu a zároveň zvýšit pravděpodobnost optimálního analgetického účinku. V tomto případě však jde zvýšení analgetického účinku ruku v ruce se zvýšením rizik způsobených ibuprofenem (především GIT toxicita). Toto riziko je však při takto nízké dávce minimální. Kromě vysoké pravděpodobnosti analgetického účinku je tato kombinace současně jednou z nejlevnějších a zároveň volně prodejných kombinací.⁴⁰

c) Kombinace paracetamolu s analgetiky pyrazolonového typu

Vzhledem k tomu, že ve většině anglosaských a skandinávských zemí není registrovaný žádný přípravek s obsahem pyrazolonů (z důvodu obav z agranulocytózy a gastrotoxicity), se k této kombinaci upíná jen malá odborná pozornost.⁴⁰

Kromě analgetického a antipyretického účinku je u derivátů pyrazolonu významný i jejich efekt spasmolytický, který lze využít v léčbě některých typů bolesti.⁴⁰

d) Kombinace paracetamolu s guaifenesinem

Guaifenesin je látka s anxiolytickým, expektoračním a lehkým centrálně myorelaxačním účinkem, která rovněž zesiluje analgetický účinek paracetamolu a zároveň umožňuje snížit jeho podanou dávku.⁴⁰

Předpokládá se, že místem farmakodynamického zesílení analgetického účinku paracetamolu je oblast zadních míšních rohů, kde probíhá rozsáhlá syntéza prostaglandinů a je směřován

účinek guaifenesinu. Zároveň se předpokládá potenciace analgetického účinku na úrovni farmakokinetiky paracetamolu, a to na základě zjištění, že guaifenesin u zdravých jedinců zdvojnásobil míru jeho absorpce beze změn v jeho biologické dostupnosti.⁵²

e) Kombinace paracetamolu s kofeinem

Kofein jeví stimulační účinek na centrální nervový systém, krátkodobě eliminuje symptomy únavy a podporuje duševní činnost i výkonnost.⁵³

Pozitivní efekt kombinace paracetamolu s kofeinem byl prokázán mnohými metaanalýzami.
54,55

Předpokládá se, že kofein vyvolává vasokonstrikci meningeálních cév, čehož je možné využít v léčbě některých typů bolesti hlavy. Zároveň kofein mírně zvyšuje plazmatické koncentrace paracetamolu.⁴⁰

4. Lékové problémy spojené s užíváním léčiva

Čtvrtou hlavní skupinou jsou problémy spojené s užíváním léčiva. Tato hlavní skupina se pak dělí na dvě podskupiny, které řeší dvě situace, a to že buď léčivo nebylo podané vůbec nebo bylo podané nevhodné léčivo. Tato skupina do značné míry souvisí i s dostupností daného léčiva na trhu, kdy příčinou nepodání léčiva (problému) můžou být problémy v logistice. Tyto problémy vztahující se k paracetamolu jsou popsány na následujících řádcích.

A) Léčivo nebylo podáno vůbec

V případě bolesti či horečky, což jsou hlavní indikace paracetamolu, lze jen těžko odhadnout, z jakých důvodů nebylo léčivo podáno. Jedním z důvodů může být nedůvěra pacientů v paracetamol a jejich snaha o „přestání“ bolesti. U horečky se může jednat o „důvěru ve vlastní organismus“, že si s horečkou sám poradí. Dalšími důvody pro nepodání paracetamolu může být zapomětivost pacientů. Pokud není paracetamol nebo jiné analgetikum-antipyretikum podáno, hrozí rozvoj následných komplikací, které jsou popsány výše.

V souvislosti s pandemií COVID19 mohlo být příčinou nepodání paracetamolu jeho faktická nedostupnost na trhu. SÚKL ve své tiskové zprávě ze dne 19.3.2020 uvádí, že v období března 2020 došlo k navýšení prodeje volně prodejných léčivých přípravků, což bylo patrné především u přípravků s obsahem paracetamolu. Důvodem krátkodobé nedostupnosti volně prodejných léčivých přípravků s obsahem paracetamolu bylo enormní předzásobení ze strany pacientů.⁵⁶

K předzásobování pacienty zřejmě vedla mylná domněnka, že paracetamol lze podávat v prevenci nemoci COVID19 (tento fakt by bylo možné zařadit i do skupiny „ostatní problémy“ a podskupiny, kdy pacient nemá dostatečné povědomí o zdraví a nemoci.), a špatná interpretace článku uveřejněného ve vědeckém časopise Lancet⁵⁷, který poukazoval na možné zhoršení průběhu COVID19 v důsledku některých antihypertenziv a antidiabetik. Okrajově je v tomto článku zmíněn i ibuprofen, který měl dle hypotézy autora zvyšovat množství angiotensin-konvertujícího enzymu 2 (ACE2), a tím zvyšovat počty receptorů pro angiotensin 2 (AT2), které slouží novému koronaviru jako „vstupní brána“ do buněk organismu.

Problémy plynoucí z výše uvedeného jsou zřejmé. Je to nedostupnost přípravků s obsahem paracetamolu pro pacienty, pro něž jsou NSAID, včetně ibuprofenu, kontraindikované. Jedná se především o pacienty s aktivním vředovým onemocněním, těhotné ve třetím trimestru, pacienty užívající antikoagulancia a antiagregancia a další léčiva zvyšující riziko krvácení jako jsou například antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) apod., pacienty s dnou, hypertenzí, diabetem mellitem apod.⁵⁸

SÚKL dále ve své tiskové zprávě ze dne 18.3.2020 upozorňuje, že ani paracetamol, ani ibuprofen nejsou léky, které by léčily příčinu nemoci, ale jsou účinné v tlumení symptomů onemocnění.⁵⁹

Podobné stanovisko ve své tiskové zprávě ze dne 18.3.2020 zaujala i Evropská léková agentura (EMA).⁶⁰

S ohledem na výše uvedené vydala vláda české republiky nařízení č. 146/2020 Sb. o zákazu distribuce léčiv v souvislosti s epidemií viru SARS-CoV-2, které nabylo účinnosti dne 2.4.2020. Na základě tohoto nařízení bylo distributorům zakázáno dodávat registrované léčivé přípravky uvedené v příloze k tomuto nařízení, které jsou určené pro český trh, do ostatních

zemí Evropské unie (EU), a to včetně vývozu do nečlenských zemí EU. V seznamu těchto přípravků jsou i některé léčivé přípravky s obsahem paracetamolu.⁶¹

B) Bylo podáno špatné léčivo

V případech, kdy je místo paracetamolu podáno jiné léčivo hrozí následující scénáře:

1) V důsledku podání špatného léčiva místo požadovaného může dojít k selhání terapie a rozvoji následných problémů z toho vyplývajících.

2) V důsledku podání špatného léčiva může dojít k rozvoji nežádoucích účinků, které mohou vést v lepším případě k nedostatečnosti/neúčinnosti léčby, v horším případě k ohrožení zdraví pacienta. To se může stát například v důsledku podobnosti obalů léčivých přípravků, nepozornosti pacienta či záměrnému užití nesprávného léčiva.

C) Léčivo není podáváno správně

Do této skupiny lze zahrnout i případy, kdy je léčivo špatně aplikováno. Nedostatečně edukovaní pacienti by například mohli aplikovat čípkové formy paracetamolu perorálně, drtit či pūlit lékové formy, u kterých je to nevhodné, ba přímo nežádoucí.

5. Interakce léčiva

Pátou hlavní skupinu v PCNE klasifikaci lékových problémů tvoří problémy spojené s interakcemi daného léčiva, a to jak potenciálními, tak manifestovanými bez ohledu na to, zda se jedná o interakce farmakokinetické nebo farmakodynamické. Interakce paracetamolu s ostatními léčivy jsou popsány níže. Při sestavování přehledu jsem vycházel především ze souhrnu údajů o přípravku (SPC) Paralen. Uvedeny jsou všechny potenciální interakce, a to bez ohledu na jejich závažnost.

A) Hepatotoxická léčiva

Současné podávání paracetamolu a léčiv s potenciálním hepatotoxickým účinkem vede ke zvýšení negativních účinků paracetamolu na játra. Proto je před podáním paracetamolu nutné

důkladně zvážit poměr přínosu a rizika. Níže je uveden přehled vybraných léčiv s hepatotoxickými účinky.

Antituberkulotika

Hepatotoxicita jednotlivých antituberkulotik se často násobí, protože jsou často používaná v kombinacích. Udává se, že poškození jater se vyskytuje až u 1/3 pacientů užívajících antituberkulotika rifampicin, izoniazid, pyrazinamid. Naopak u ethambutolu a streptomycinu hepatotoxické účinky pozorovány nebyly.⁶²

Rifampicin inhibuje jak vychytávání bilirubinu, tak jeho exkreci, což má za následek zvýšení plazmatických koncentrací jak konjugovaného, tak nekonjugovaného bilirubinu. Mohutnost blokády vychytávání bilirubinu je závislá na dávce rifampicinu. Zároveň rifampicin indukuje CYP, což má za následek zvýšenou tvorbu jeho toxického metabolitu a projevuje se zvýšeným výskytem hepatitidy.⁶²

Mechanismu hepatotoxického účinku izoniazidu je pravděpodobně založen na cytotoxickém poškození jaterního parenchymu v důsledku tvorby toxických metabolitů, především acetylhydrazinu, který způsobuje centrilobulární nekrózu. Dlouhodobé užívání izoniazidu má za následek jaterní poškození až u 20 % pacientů.⁶²

Mechanismus hepatotoxických účinků pyrazinamidu je neznámý.⁶²

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) a kyselina acetylsalicylová (ASA)

Hepatotoxicita NSAID se výrazně liší mezi jednotlivými zástupci této skupiny. Například riziko hepatotoxicity ibuprofenu je velmi malé. O něco větší potenciál k hepatotoxickým účinkům jeví diklofenak, u něž je pravděpodobným mechanismem jak přímé cytotoxické působení, tak cholestatické poškození jater, za kterými stojí jeho aktivní metabolity. Ve studii MEDAL⁶³, která srovnávala poměr benefit/riziko u diklofenaku a eterokoxibu se riziko hepatotoxicity diklofenaku jeví jako velmi nízké, avšak až u 15 % pacientů, kteří užívají diklofenak dlouhodobě, dochází ke zvýšení hladiny jaterních enzymů.⁶²

Hepatotoxicita ASA je závislá na podané dávce a mechanismus této toxicity je zřejmě shodný s mechanismem hepatotoxicity diklofenaku. Zároveň současné podávání s paracetamolem zvyšuje její koncentrace, což může být žádoucí pro podpoření analgeticko-antipyretického účinku, avšak zároveň tato kombinace potencuje riziko hepatotoxických nežádoucích účinků.⁶⁴

Jistý stupeň rizika hepatotoxicity je patrný i ve skupině koxibů (selektivní inhibitory COX-2).

Jedním z nejdiskutovanějších léčiv ze skupiny nesteroidních antiflogistik je v poslední době nimesulid, což je COX-2 preferenční inhibitor. Nimesulid je vysoce lipofilní, což mu umožňuje snadný vstup buněčnou membránou a následně vstup do mitochondrií, kde negativně ovlivňuje dýchací řetězec, β -oxidaci mastných kyselin apod. Zároveň urychluje indukci apoptózy. Vysoký výskyt jaterních nežádoucích účinků vedl k přezkoumání poměru benefit/risk ze strany EMA, která potvrdila převahu benefitu z jeho užívání nad jeho riziky. Ve Finsku a Španělsku vedl vysoký výskyt hepatopatií ke stažení léčivých přípravků s obsahem nimesulidu z jejich trhu.^{64,62,6,65}

Antiretrovirotika

V souvislosti s podáváním antiretrovirotik dochází k asymptomatickému zvýšení hladin jaterních enzymů (především transamináz), které v několika případech vedlo k akutním hepatitidám. Hepatotoxicita těchto látek se zvyšuje u pacientů, kteří jsou léčeni kombinacemi antiretrovirotik v tzv. HAART režimu (Highly Active Antiretroviral therapy). Mechanismus jaterního poškození se v této skupině liší v závislosti na konkrétních léčivech. Předpokládá se přímé cytotoxické poškození jaterních buněk, poškození v důsledku imunitní reakce, mitochondriální toxicita, případně jejich kombinace.⁶²

Hypolipidemika

V případě hypolipidemií se předpokládá kombinovaný mechanismus jaterního poškození, a to ovlivnění CYP a transportních proteinů pro žlučové kyseliny, zánětlivá reakce i oxidativní stres.⁶²

Největší riziko jaterního poškození je v této skupině léčiv přisuzováno niacinu, a to především jeho retardovaným formám. Dochází u něj ke zvýšení hladin transamináz a mechanismus jeho hepatotoxicity je založen na cytotoxickém a cholestatickém poškození.^{62,65}

U statinů je riziko hepatotoxicity velmi nízké, pokud jsou podávány v terapeutických dávkách. Dochází u nich sice velmi často ke zvýšení jaterních transamináz, avšak nekróza hepatocytů byla prokázána na zvířecích modelech pouze při podávání vysokých dávek. Riziko statiny indukované hepatotoxicity se však může zvyšovat, pokud jsou užívány současně další léčiva s hepatotoxickým potenciálem. Mechanismus spočívá v cytotoxickém poškození jater.^{66,65,62}

U Ezetimibu byly v ojedinělých případech popsány případy závažné cholestatické hepatitidy. Mechanismus tohoto hepatotoxického účinku pravděpodobně spočívá v tvorbě aktivního metabolitu, který podléhá enterohepatálnímu mechanismu.⁶⁶

Hepatotoxicita fibrátů je úzce spojena s jejich mechanismem účinku. Zvýšená exkrece cholesterolu totiž může vést ke zvýšené tvorbě žlučových kamenů a následným problémům^{62,66}

Antirevmatika

Hepatotoxickým léčivem zařazeným do této skupiny je sulfasalazin. Mechanismus jeho hepatotoxického účinku je založen na kombinaci cytotoxického a cholestatického poškození, které může vyústit v akutní hepatitidu. Při jeho podávání dochází ke zvýšení hladin jaterních enzymů a případně zvýšení hladiny alkalické fosfatázy. Až u čtvrtiny pacientů léčených sulfasalazinem se projevují příznaky jaterního poškození.^{62,67}

Imunosupresiva

U kortikosteroidů a inhibitorů kalcineurinu dochází k jaternímu poškození jen velmi zřídka, avšak v případě kombinací s dalšími hepatotoxickými léčivy mohou být nežádoucí účinky na játra výraznější a závažnější.

U metotrexátu dochází při dodržování monitoringu k hepatálním nežádoucím účinkům velmi vzácně. Riziko se však zvyšuje u pacientů ve vyšším věku, s délkou podávání a velikostí dávky metotrexátu, v přítomnosti preexistujícího jaterního onemocnění, u obézních pacientů a

diabetiků a u pravidelných konzumentů alkoholu. Předpokládaným mechanismem jaterního poškození je jeho přímé cytotoxické působení, které se projevuje fibrózou a cirhózou.^{62,68}

V průběhu léčby azathioprinem je nutné monitorovat ukazatele jaterních funkcí, protože může způsobovat celou řadu život ohrožujících komplikací, které se rozvíjejí především na podkladě jeho přímého cytotoxického působení a cholestázy.^{62,69,70,71}

Leflunomid má vysoký potenciál působit hepatotoxicky a je proto silně doporučeno monitorovat jaterní funkce. Za jeho hepatotoxicitu je pravděpodobně odpovědný jeho toxický metabolit.⁶²

Antiepileptika

Předpokládaným mechanismem hepatotoxického účinku antiepileptik je pravděpodobně tvorba reaktivních metabolitů a následná imunoalergická reakce. Zároveň řada z nich indukuje CYP, což přispívá k jejich hepatotoxicitě a mají tak potenciál zvyšovat hepatotoxické účinky dalších léčiv.

V případě karbamazepinu je jeho cytotoxické a cholestatické působení na játra připisováno jeho aktivním metabolitům, které se projevuje hypersenzitivní reakcí ve formě granulomatózní hepatotoxicity, akutní hepatitidy a hepatocelulární nekrózou.^{72,65,62}

Antidiabetika

Thiazolidindiony patří mezi insulin-senzitizující léčiva., u nichž byly popsány případy fulminantního jaterního selhání, granulomatózní hepatitidy i fatálního jaterního selhání. Mechanismus toxicity je založen na narušení kapacity oxidativní fosforylace, inhibici elektron-transportního řetězce a zvýšené produkci reaktivních kyslíkových forem. I v případě metforminu byly popsány případy hepatotoxicity, jejímž mechanismem je idiosynkratická reakce, cholestatické a přímé cytotoxické poškození jaterní tkáně.^{62,65}

Antibiotika

Amoxicilin potencovaný kyselinou klavulánovou je nejčastěji hlášeným antibiotikem ve vztahu k léky navozené hepatotoxicitě. Typické je cholestatické poškození jaterní tkáně a svou roli může hrát i idiosynkratická reakce.^{62,65}

V případě intravenózně podávaných tetracyklinů může docházet k rozvoji jaterní steatózy a mechanismus tohoto poškození je pravděpodobně založen na inhibici transportu lipidů z hepatocytů. Po perorálním podání je tento účinek velmi vzácný a vyskytuje se častěji u žen než u mužů.⁶²

Mezi další potenciálně hepatotoxická antibiotika patří nitrofurantoin a co-trimoxazol (kombinace sulfomethoxazol+trimetoprim).⁶²

Steroidní léčiva

Podávání anabolických steroidů a hormonální antikoncepce (HAK) je asociováno se zvýšeným výskytem jaterních adenomů. Mechanismus jejich vzniku je však neznámý a četnost jejich výskytu se snižuje v důsledku snižujícího se podílu estrogenové složky v HAK.⁶²

Zároveň je hepatotoxicita anabolik vysvětlována na podkladě zvýšené tvorby reaktivních kyslíkových radikálů.⁷³

Ostatní léčiva

V případě antipsychotik ze skupiny fenothiazinů je hepatotoxicita založena na podkladě cholestatického poškození v důsledku hypersenzitivní reakce s přítomností zánětlivé infiltrace. Riziková jsou i další antipsychotika 1. a 2. generace a tricyklická antidepresiva. Jistý hepatotoxický potenciál mají i fluoxetin, paroxetin, sertralin.⁶²

Hepatotoxicita je patrná i u léčiv ze skupiny inhalačních anestetik. Nejznámější je toxická hepatitida při aplikaci halothanu (v ČR neregistrovaný), která vzniká na podkladu hypersenzitivní reakce. Stejně tak flurany jeví jistý potenciál k hepatotoxicitě, který je připisován jejich trifluoracetylovaným metabolitům.⁶²

Biologická léčba vedená inhibitory tumor-nekrotizujícího faktoru α vede často ke zvýšení jaterních transamináz.⁶²

U některých pacientů (cca 10 %) léčených methyldopou dochází k přechodnému zvýšení hladin jaterních transamináz. V některých případech byly hlášeny i případy akutní hepatitidy a cholestázy, a to bez vztahu k délce podávání. Předpokládaným mechanismem toxicity je působení jejího aktivního metabolitu.⁶²

B) Paracetamol+Zidovudin

Paracetamol neovlivňuje absorpci zidovudinu, ale má potenciál snižovat jeho plazmatické koncentrace pravděpodobně v důsledku navýšení jeho tzv. „first-pass efektu“. V některých případech docházelo ke zvýšení toxického účinku zidovudinu na kostní dřeň, což se může projevit zvýšeným rizikem neutropenie. Studie však naznačuje, že krátkodobé podávání paracetamolu nevede ke klinicky významnému riziku myelotoxicity. Zároveň tato kombinace může potencovat hepatotoxicitu jednotlivých léčiv (viz hepatotoxická léčiva).^{74,6}

C) Paracetamol+Propanthelium

Současné podávání propanthelia i dalších léčiv s anticholinergním účinkem, které zpomalují vyprazdňování žaludku, může vést ke zpomalení absorpce paracetamolu, a tím zpoždění nástupu jeho účinku. 6

D) Paracetamol+Lamotrigin

Podávání paracetamolu za současného podávání lamotriginu má za následek zvýšenou clearance lamotriginu v důsledku zvýšené tvorby jeho glukuronidových konjugátů, což může vést ke snížení jeho účinku.^{75,6}

E) Paracetamol+Chloramfenikol

Současné intravenózní podávání paracetamolu a chloramfenikolu má za následek zvýšení plazmatických koncentrací chloramfenikolu, které se děje pravděpodobně v důsledku kompetitivního metabolismu a snížené clearance chloramfenikolu. Pokud je nutné současné

podávání je doporučeno snížení podávaných dávek obou léčiv, případně alespoň kontrolovat plazmatické hladiny chloramfenikolu.⁷⁶

V případě perorálně podávaného paracetamolu však nebyly pozorovány žádné výrazné změny v biologickém poločasu, ploše pod křivkou či maximálních plazmatických koncentracích chloramfenikolu.^{77,6}

F) Paracetamol+ASA, NSAID

Společné podávání paracetamolu s ASA či jinými NSAID má za následek zvýšení jejich plazmatických koncentrací, což může být žádoucí, protože tímto mechanismem dochází ke zvýšení účinnosti ASA/NSAID (viz dávkování paracetamolu a možnosti zvýšení jeho účinku). Zároveň však může docházet ke zvýšení jejich nežádoucích účinků, ať už je řeč o hepatotoxicitě, či nefrotoxicitě.⁶

G) Paracetamol+cholestyramin

Cholestyramin může významně snižovat absorpci paracetamolu, a to v důsledku tvorby aduktů s paracetamolem. To má za následek snížení účinnosti paracetamolu. Doporučuje se proto podávat paracetamol alespoň hodinu před podáním cholestyraminu nebo 4-6 hodin po podání cholestyraminu.⁶

H) Paracetamol+prokinetika (metoklopramid, domperidon, itoprid)

Prokinetika urychlují vyprazdňování žaludku, což má za následek zvýšenou absorpci paracetamolu a tím pádem zvýšený potenciál pro rozvoj jeho nežádoucích účinků. Doporučuje se pacienty monitorovat, případně snížit dávku paracetamolu. Klinická významnost interakce je dle aplikace Drug.com neznámá.^{6,78}

CH) Paracetamol+Probenecid

Probenecid má vliv na clearance a plazmatické koncentrace paracetamolu. Při současném podávání dochází k prodloužení biologického poločasu paracetamolu v důsledku významného snížení jeho clearance v důsledku zvýšené glukuronidace a sulfatace.⁶

I) Paracetamol+warfarin

U pacientů užívajících warfarin dochází ke zvýšení INR (international normalised ratio/mezinárodní normalizovaný poměr) a prodloužení protrombinového času. To má za následek zvýšené riziko krvácení. Ze studií však vyplývá, že klinický význam má tato interakce v případech, kdy pacienti užívají dlouhodobě dávky paracetamolu vyšší než 2 g/den. Doporučuje se tedy podávat paracetamol v nižších dávkách pouze po nezbytně nutnou dobu, případně měřit INR u pacientů, kteří užívají paracetamol v dávkách vyšších než 2 g alespoň tři po sobě jdoucí dny. Navzdory těmto informacím představuje paracetamol analgetikum-antipyretikum první volby u warfarizovaných pacientů, avšak jistá opatrnost je namístě.^{79,6}

J) Paracetamol+flukloxacilin

Kombinace paracetamolu a antibiotika flukloxacilinu (v České republice neregistrovaný) může vést k rozvoji metabolické acidózy, a to především u pacientů, u nichž jsou přítomny rizikové faktory pro depleci glutathionu-sepse, podvýživa, chronický abúzus alkoholu atd.^{6,80}

K) Paracetamol+ethanol

Ethanol je induktorem CYP 2E1, což je enzym zodpovědný za tvorbu toxického metabolitu paracetamolu NAPQI. Zvýšené hladiny NAPQI mohou zvyšovat riziko jeho hepatotoxického působení.²⁸

6. Ostatní problémy spojené s daným léčivem

Šestou a poslední hlavní skupinou v sekci „problémy“ PCNE klasifikace lékových problémů tvoří ostatní blíže nespecifikované problémy léčiva. Patří sem například problémy, kdy pacient není s léčbou spokojen navzdory správnému užívání léčiva; nedostatečné povědomí o zdraví a nemoci, které může vést v budoucnu k lékovým problémům; nejasné stížnosti nebo selhání terapeutického plánu.

4. Experimentální část

Metodika práce

V první fázi byl vytvořen dotazník, který primárně vycházel z dotazníku (Příloha č.1), který byl použit v rigorózní práci-Analýza názorů seniorů k samoléčení analgetiky se zaměřením na ibuprofen-vypracované Barborou Růžkovou.⁸¹ Po konzultaci s ostatními řešitelkami a školitelem byl dotazník upraven do finální podoby (Příloha č.2) Tato finální podoba však nebyla v mé práci použita z důvodu komplikací se světovou pandemií COVID19. Dotazník jsem tedy opět upravil a jeho konečná podoba je součástí příloh (Příloha č.3).

Původním plánem bylo provést observační průřezovou dotazníkovou studii v domovech pro seniory na území Hlavního města Prahy. Osloveno bylo 33 domovů pro seniory na území Hlavního města Prahy, a to nejprve písemnou a následně telefonickou formou. Ze 33 domovů souhlasil se spoluprací jediný domov pro seniory (Domov pro seniory Máchova), kde vrchní pečovatelka vytypovala pouze 6 klientů schopných a ochotných dotazník vyplnit. Ostatní domovy pro seniory spolupráci odmítli s odůvodněním, že v jejich zařízeních samoléčba v pravém slova smyslu neprobíhá, protože klientům léky podává výhradně personál.

Z výše zmíněných důvodů byly v dalším kroku osloveny domovy s pečovatelskou službou na území Hlavního města Prahy. Z 21 institucí souhlasilo se spoluprací 17. Tento plán však zhatila vládní nařízení vydávaná v souvislosti s pandemií COVID19. V důsledku těchto opatření mi nebyl umožněn přístup do domovů v období od března do června 2020.

Vzhledem k výše uvedeným problémům jsem se rozhodl provést sběr dotazníků formou internetových dotazníků a rozhovorem se seniory navštěvující lékárnu OC Hypernova v Hradci Králové, kde jsem byl na odborné praxi. V obou případech byl výzkum anonymní a informace získané tímto šetřením byly zpracovány rovněž anonymně.

Internetové dotazníky:

Elektronický dotazník byl vytvořen pomocí Formuláře Google. Následně jsem dotazník umístil na svém facebookovém profilu, kde jsem požádal o sdílení přátele, a facebookových skupinách se vztahem ke každému krajskému městu s počtem členů nad 1000 a skupin, kde jsem

předpokládal vyšší počet členů z řad seniorů-bazary apod. (celkem 42 skupin/stránek). Příklad vloženého příspěvku je uveden v přílohách, včetně seznamu skupin, do kterých byl dotazník vložen. (Příloha č.4 a 5). Zároveň jsem k šíření dotazníku použil fakultní email, přes který jsem dotazník hromadně rozeslal a příjemce požádal o další sdílení mezi seniory.

Sběr dotazníků probíhal v období od 30.4.2020 do 1.6.2020.

Sběr dotazníků v lékárně:

Byla zvolena technika standardizovaného rozhovoru s dotazníkovými archy. Osloveni byli všichni klienti lékárny v seniorském věku (dle vlastního odhadu) a zákazníci hypermarketu Albert. Vzhledem k epidemiologické situaci v souvislosti s COVID19 probíhal rozhovor následovně: Respondent měl před sebou dotazník, jehož listy byly vloženy do fólie, která byla po ukončení rozhovoru vyměněna. Odpovědi jednotlivých respondentů jsem si pak sám zaznamenával do připravených dotazníků a následně je elektronizoval pomocí Formulářů Google.

Celkem bylo vyplněno 124 dotazníků, z nichž všechny byly zahrnuty do hodnocení.

Sběr dotazníků probíhal v období od 4.5.2020 do 4.6.2020.

K vyhodnocení obou forem sběru dotazníků byly použity Formuláře Google a program MS Excel.

Výsledky

Internetové dotazníky

Touto cestou bylo vyplněno 523 dotazníků. Do hodnocení nebyly zařazeny dotazníky, ve kterých věk respondentů neodpovídal seniorskému věku (alespoň 60 let), nebo ty dotazníky, kde nebyl věk uveden-celkem 39. Do hodnocení tedy bylo nakonec zahrnuto 484 dotazníků, včetně těch, ve kterých nebyly vyplněny všechny otázky (s výjimkou věku).

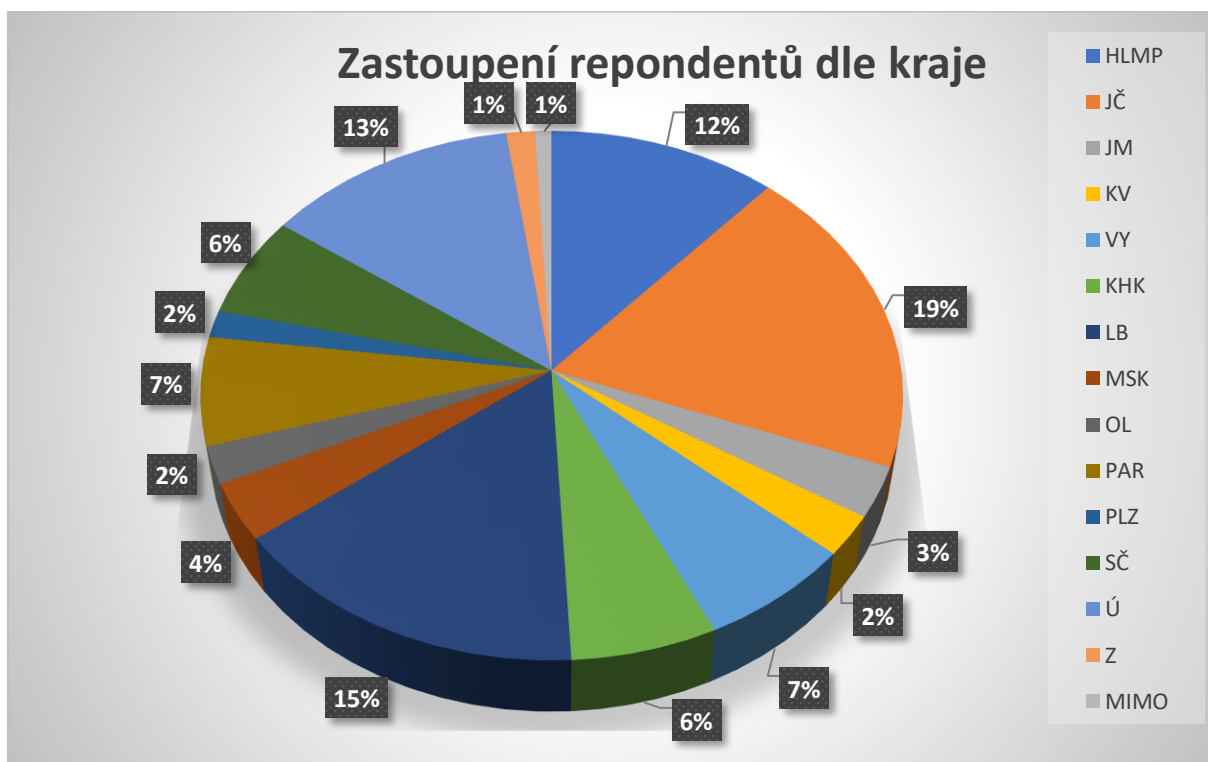
Sociodemografické shrnutí (Otázky 1-7)

Otázky 1-7 zjišťovaly sociodemografické charakteristiky respondentů, jejichž přehled je uveden v tabulce č.1 a grafu č.1.

Tabulka č.1: Sociodemografická charakteristika respondentů

Pohlaví	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
Ženy	383	79
Muži	101	21
Celkem	484	100
Věková skupina	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
60-65 let	72	14,9
66-70 let	185	38,2
71-75 let	146	30,2
76-80 let	54	11,2
81-85 let	11	2,3
86-90 let	13	2,7
90+ let	3	0,6
Celkem	484	100
Typ vzdělání	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
Základní	27	5,6
Středoškolské bez maturity	88	18,2
Středoškolské s maturitou	51	10,5
Vysokoškolské	118	24,4
Celkem	484	100
Zdravotní vzdělání	61	12,6
Velikost obce	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
Do 1 000	62	12,8
1 000-4 999	55	11,4
5 000-9 999	31	6,4
10 000-19 999	36	7,4
20 000-49 999	47	9,7
50 000-99 999	116	24,0
100 000-1 MIL.	91	18,8
nad 1 mil.	46	9,5
Celkem	484	100
Příjem respondenta	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
do 5 000	13	2,7
5 000-9 999	35	7,2
10 000-14 999	216	44,6
15 000-20 000	128	26,5
20 000+	81	16,7
Neuvedeno	11	2,3
Celkem	484	100,00

Graf č.1: Zastoupení respondentů dle kraje



(HLMP=Hlavní město Praha, JČ=Jihočeský kraj, JM=Jihomoravský kraj, KV= Karlovarský kraj, VY= Kraj Vysočina, KHK=Královéhradecký kraj, LB= Liberecký kraj, MSK=Moravskoslezský kraj, OL=Olomoucký kraj, PAR= Pardubický kraj, PLZ=Plzeňský kraj, SČ=Středočeský kraj, Ú=Ústecký kraj, Z=Zlínský kraj, MIMO=Mimo ČR)

Otázky týkající se bolesti a léčivé látky ibuprofenu (otázky 8-22)

Frekvence, s jakou k bolesti u respondentů dochází

V otázce č.8 hodnotili respondenti, jak často u nich k bolestivým stavům dochází. Shrnutí této otázky uvádí tabulka č.2.

Tabulka č.2: Frekvence bolestivých stavů u seniorů

Frekvence bolestivých stavů	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
skoro každý den	137	28,3
alespoň jeden den do týdne	71	14,7
několikrát do měsíce, ne každý týden	105	21,7
asi jednou za měsíc	63	13,0
méně než jednou za měsíc	65	13,4
téměř nikdy	43	8,9
Celkem	484	100,0

Nejčastější lokalizace bolesti

Otázka č.9 zjišťovala, v jaké oblasti se u respondentů bolesti vyskytují nejčastěji. V této otázce mohli respondenti označovat více možností a případně uvést vlastní odpověď, pokud žádná z nabízených odpovědí nevyhovovala. Nejvíce byla frekventovaná bolest v oblasti zad a kříže (305 odpovědí) a bolesti kloubů a svalů (282 odpovědí). Ve 35 případech zvolili respondenti možnost „jiná“. Detailnější souhrn je v tabulkách č. 3 a 4.

Tabulka č.3: Nejčastější lokalizace bolesti (100 %=484)

Lokalizace bolesti	Počet vyplněných odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Hlava	138	28,5
Záda	305	63,0
Klouby, svaly	282	58,3
Zuby	28	5,8
Břicho	48	9,9
Jiná	35	7,2
Žádné	2	0,4
Celkem	838	

Tabulka č.4: Nejčastější lokalizace bolesti-Detailní souhrn možností „Jiná“

Lokalizace bolesti	Počet vyplněných odpovědí
Nohy	11
Ruce	4
Žaludek	2
Žlučník	2
Játra	1
Ledviny	1
Srdce	1
Oči	1
Plíce	1
Neuralgie trigeminu	1
Žádná	2
Celkem	27

Léčba bolesti

Na otázku č.10 neodpověděl 1 respondent. Ve značné většině případů si respondenti obstarávali analgetika sami (297 odpovědí) nebo žádali o předepsání analgetika svého ošetřujícího lékaře (183 odpovědí). Celkem 28x byla zvolena možnost „jiná“. Výsledky shrnuje tabulka č.5.

Tabulka č.5: Způsob řešení bolesti seniorů (100 %=483)

Způsob řešení bolesti	Počet vyplněných odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Lékař předepíše	183	37,9
Lékárník vydá OTC	297	61,5
Bylinky, alternativa	153	31,7
Příbuzní, známí	28	5,8
Pečovatelka	6	1,2
Nechá odeznít	17	3,5
Cvičení	9	1,9
Termoterapie	2	0,4
Celkem	695	

Vliv na výběr volně prodejného analgetika

V otázce č.11 respondenti hodnotili, kdo je při výběru volně prodejného analgetika ovlivňuje, případně na čí radu si volně prodejné analgetikum obstarají. Na vedoucí pozici se umístil lékárník (260 odpovědí) následovaný lékařem (195 odpovědí). Odpověď „jiná“ využilo 70 respondentů. Výsledky shrnuje tabulka č.6.

Tabulka č.6: Vliv různých subjektů na výběr OTC seniory (100 %=484)

OTC kupuji na radu:	Počet vyplněných odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Lékaře	195	40,3
Lékárníka	260	53,7
Znamého	74	15,3
Reklamy	40	8,3
Nekupuji	26	5,4
Vlastní zkušenost	42	8,7
Internet	2	0,4
Celkem	639	

Užívání volně prodejných analgetik

Otázka č.12 si kladla za cíl zjistit, kdo je pro respondenty stěžejním zdrojem informací ohledně užívání volně prodejných léčiv, zde se zaměřením na analgetika. U této otázky obsadila vedoucí pozici možnost, kdy respondenti čerpají informace o užívání léčivého přípravku z jeho příbalové informace (274 odpovědí). Výsledky shrnuje tabulka č.7.

Tabulka č.7: Získávání informací o užívání ibuprofenu seniory

Info o užívání získávám z/od:	Počet vyplněných odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Lékaře	109	22,5
Lékárníka	261	53,9
Příbalové informace	274	56,6
Známých	41	8,5
Pečovatelka	7	1,4
Nikoho	56	11,6
Nekupuji	10	2,1
Internet	3	0,6
Odborný tisk	1	0,2
Cekem	762	

Volně prodejná analgetika nejčastěji užívaná respondenty

V otázce č.13 měli respondenti možnost se vyjádřit ke svým preferencím vůči konkrétním léčivým přípravkům s obsahem analgetik. 8 respondentů na otázku neodpovědělo. Absolutně nejčastěji volenou odpovědí byla analgetika s obsahem ibuprofenu (307 odpovědí) následovaná se značným odstupem analgetiky s obsahem paracetamolu (154 odpovědí). Souhrn uvádí tabulka č.8.

Tabulka č.8: Preference seniorů při koupi konkrétních monokomponentních přípravků s ibuprofenem (100 %=476)

Monokomponentní přípravky		
Preferované OTC analgetikum	Počet odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Apo-Ibuprofen, Brufen, Dolgit, ...	307	63,4
Humex Cold, Panadol, Paralen, ...	154	31,8
Elmetacin, Indobene	3	0,6
Emoxen, Etrixenal, Nalgesin S, ...	22	4,5
Dexoket	4	0,8
Almiral, Flalgo, Flector, Voltaren	43	8,9
Acygal, Acylpyrin, ...	43	8,9

Z kombinovaných přípravků s obsahem analgetik zaujal významné postavení Ataralgin (46 odpovědí), Valetol (44 odpovědí) a Coldrex (38 odpovědí). Ostatní kombinovaná analgetika byla zmiňována pouze okrajově. Souhrn uvádí tabulka č.9.

Tabulka č.9: Preference seniorů při koupi konkrétních polykomponentních přípravků s ibuprofenem (100 %=476)

Polykomponentní přípravky		
Preferované OTC analgetikum	Počet odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Acifein	2	0,4
Acylcoffin	3	0,6
Ataralgin	46	9,5
Coldrex	38	7,9
Grippostad	1	0,2
Migralgin	7	1,4
Saridon	3	0,6
Theraflu	2	0,4
Valetol	44	9,1
Vicks	4	0,8
Jiná	46	9,5

Celkem 46x respondenti využili možnost „jiná“. V těchto případech respondenti nejčastěji uváděli léčivé přípravky vázané na lékařský předpis (27 odpovědí). Odpovědi „jiná“ pak detailněji shrnuje tabulka č.10.

Tabulka č.10: Preference seniorů při koupi konkrétních přípravků s ibuprofenem-Detailní rozpis možnosti „Jiná“

Detailní souhrn možnosti „Jiná“	Počet odpovědí
Nic nekupuji	13
Přípravky s obsahem nimesulidu	7
Kombinace paracetamol+opioid	6
Opioid	5
Triptany	2
NSAID	5
Bylinné masti	3
Chladivé/hřejivé gely, krémy, masti	2
Modafen	1
Guajacuran	1
Condrosulf	1
Celkem	46

Indikace ibuprofenu

Otázka č.14 si kladla za cíl zjistit, jaké mají respondenti znalosti o indikacích ibuprofenu a zda jsou schopni jej správně označit jako lék na bolest, horečku a zánět. Ze 484 respondentů označilo správně ibuprofen za léčivo s antipyretickým, analgetickým i antiflogistickým účinkem současně celkem 132 respondentů. Indikace na bolest a horečku byla zvolena celkem v 64 případech a indikace na bolest a zánět byla zvolena celkem v 93 případech. Pouze odpověď „bolest“ zvolilo 130 respondentů. 6 respondentů otázku nezodpovědělo. Odpovědi shrnuje tabulka č.11.

Tabulka č.11: Indikace ibuprofenu dle seniorů (100 %=478)

Indikace	Počet odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Bolest	424	88,7
Horečka	200	41,8
Zánět	236	49,4
Na spaní	2	0,4
Nevím	47	9,8
Jiná	8	1,7
Celkem	917	

Informace o interakcích ibuprofenu

Otázka č.15 si kladla za cíl zjistit, na kolik a zda vůbec lékárník/farmaceutická asistentka informuje respondenty o možných nevhodných kombinacích léčivých přípravků s obsahem ibuprofenu s dalšími volně prodejnými přípravky, případně přípravky vázanými na recept. V 11 dotaznících nebyla odpověď označena. Pouze 75 respondentů bylo dle výsledků vždy poučeno o možných interakcích a nevhodných kombinacích. Naopak 145 respondentů (39,4 %) tyto informace nedostali nikdy. Celkem 105 respondentů uvedlo, že léky s obsahem ibuprofenu nekupuje. Výsledky shrnuje tabulka č.12.

Tabulka č.12: Poskytnutí informací o interakcích seniorům ze strany zaměstnanců lékárny (100 % =368 bez respondentů, kteří přípravky s obsahem ibuprofenu nekupují)

Dotaz na užívaná léčiva	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
Vždy	75	20,4
Někdy	144	39,1
Nikdy	145	39,4
Jiná odpověď	4	1,1
Celkem	368	100,00

Informace poskytnuté při výdeji přípravků s obsahem ibuprofenu

V otázce č.16 je zjišťováno, jaké informace jsou respondentům poskytovány při výdeji léčivých přípravků s obsahem ibuprofenu. Celkem 100 respondentů uvedlo, že při koupi léčivých přípravků s obsahem ibuprofenu nedostali od lékárníků/farmaceutických asistentů nikdy žádnou informaci. Pokud respondenti nějakou informaci dostali, pak se nejčastěji jednalo o informaci o maximální denní dávce (214 odpovědí), o užívání s/po jídle (139) a o nevhodných kombinacích s dalšími léčivy (111). Celkem 4 respondenti navíc využili možnosti „jiná“. Výsledky shrnuje tabulka č.13 a č.14.

Tabulka č.13: Informace poskytnuté seniorům při expedici léčiv s obsahem ibuprofenu (100 % =379 bez respondentů, kteří přípravky s ibuprofenem nekupují)

Informace poskytnutá lékárníkem	Počet odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Maximální denní dávka	214	56,5
Užívání s /po jídle	139	36,7
Dostatečné zapíjení	58	15,3
Kombinace s dalšími léčivy	111	29,3
Uchovávání	9	2,4
Cena léku	58	15,3
Nic	100	26,4
Jiná odpověď	4	1,1
Celkem	736	

Tabulka č.14: Informace poskytnuté seniorům při expedici léčiv s obsahem ibuprofenu-Detailní souhrn možností „Jiná“

Detailní souhrn odpovědi "Jiná"	Počet odpovědí
Možnosti podpory účinku	1
Slevová akce	1
"timing" užívání	1
Otázka na hodnotu krevního tlaku	1

Nežádoucí účinky ibuprofenu (Otázky 17-21)

Otázka č.17 se zaměřila na povědomí respondentů o tom, zda léčivé přípravky s obsahem ibuprofenu mají nežádoucí účinky a případně jaká je jejich závažnost. Přibližně čtvrtina respondentů nebyla schopna určit, zda ibuprofen má či nemá nějaké nežádoucí účinky. Že ibuprofen může mít závažné nežádoucí účinky, uvedlo 210 respondentů. 6 respondentů otázku nevyplnilo. Výsledky shrnuje tabulka č.15.

Tabulka č.15: Nežádoucí účinky dle seniorů (100 % =478)

Léky s obsahem ibuprofenu:	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
Nemají NÚ	7	1,5
Mají velmi málo NÚ	123	25,7
Mohou mít závažné NÚ	210	43,9
Nevím	138	28,9
Celkem	478	100

Otázka č.18 zkoumala znalost konkrétních nežádoucích účinků. 23 respondentů otázku nevyplnilo. Viz tabulka č.16 a č.17.

Tabulka č.16: Znalost konkrétních NÚ seniory (100 % =461)

Znáte konkrétní NÚ?	Počet dotazníků
Ano	183
Ne	278
Celkem	461

Tabulka č.17: Konkrétní NÚ jmenované seniory

Rozpis jmenovaných NÚ	Počet odpovědí
Negativní vliv na žaludek	59
Průjem, zácpa, nevolnost	19
Negativní vliv na střeva	9
Negativní vliv na játra	8
Ovlivnění hemokoagulace	8
Negativní vliv na ledviny	4
Otupělost, malátnost, ospalost	4
Negativní vliv na srdce	3
Alergie	3
Ovlivnění krevního tlaku	2
Otoky	1
Bolest hlavy	1
Dušnost	1

Otázka č.19 zjišťovala, odkud respondenti informace o nežádoucích účincích, interakcích a případné nevhodnosti léčivého přípravku s obsahem ibuprofenu mají. Na otázku neodpovědělo 23 respondentů. Hlavními zdroji informací pak byli pro respondenty lékárníci (136 odpovědí) a lékaři (130 odpovědí). Výsledky shrnuje tabulka č.18.

Tabulka č.18: Zdroj informace o NÚ (100 % =461)

Zdroj informace o NÚ	Počet odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Lékař	130	28,2
Lékárník	136	29,5
Televize, časopis, internet	48	10,4
Známí, příbuzní	51	11,1
Pečovatelka	12	2,6
Nevím	150	32,5
Příbalová informace	41	8,9
Samouk	5	1,1
Celkem	573	

Otázka č.20 si kladla za cíl zjistit, zda se u respondentů nějaký nežádoucí účinek projevil, a otázka č.21 pak zjišťovala jaký nežádoucí účinek se u daného respondenta projevil. Celkem 25

respondentů otázku nezodpovědělo (100 % =459). Celkem 50 (10,9 %) respondentů uvedlo, že se u nich nějaký nežádoucí účinek projevil. Souhrnně jsou odpovědi týkající se konkrétně projevených nežádoucích účinků zaznamenány v tabulce č.19.

Tabulka č.19: Konkrétní NÚ, které se o seniorů projevily

Jmenované NÚ, které se u respondentů projevily	Počet odpovědí
Žaludeční potíže, bolest žaludku, reflux	29
Střevní potíže	4
Vyrážka	4
Zhoršení hemoroidů	2
Exacerbace vředu	2
Únava	2
Astmatický záchvat	1
Dušnost	1
Neúčinnost	1
Otoky	1
Pocení	1
Podrážděnost	1
Zvýšené jaterní testy	1
Celkem	50

Znalosti konkrétních interakcí ibuprofenu

Otázka č.22 byla zaměřená na znalost konkrétních interakcí ibuprofenu. Velká část respondentů si nebyla vědoma žádné konkrétní interakce (259 odpovědí). Nejznámější interakcí známou mezi respondenty byla interakce s léky na ředění krve (161 odpovědí). Část respondentů si uvědomovala riziko interakce s antihypertenzivy (100 odpovědí). Celkem 26x využili respondenti možnost „jiná“. Kompletní souhrn obsahuje tabulka č.20 a odpověď „Jiná“ je podrobněji zpracována v tabulce č.21.

Tabulka č.20: Znalost konkrétních interakcí seniory (100 % =484)

Léková interakce	Počet odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Antidepresiva	35	7,2
Léky na krevní tlak	100	20,7
Léky na ředění krve	161	33,3
Léky na diabetes	31	6,4
Neznám	259	53,5
Jiná	26	5,4
Celkem	612	

Tabulka č.21: Znalost konkrétních interakcí seniory-Detailní rozpis možnosti „Jiná“

Interakce	Počet odpovědí
Žaludeční onemocnění (z toho vředy)	7 (2)
Astma	3
Odkaz na příbalový leták	3
Onemocnění ledvin	3
Těhotenství (z toho pokročilé těhotenství)	3 (1)
Střevní onemocnění	2
Alergie	1
Arytmie	1
Infekční endokarditida	1
Onemocnění jater	1
Interakce: Antidiabetika + antihypertenziva +warfarin + Ibuprofen 600 mg	1

Dotazníky sesbírané v obchodním centru/lékárně

Celkem bylo osloveno 283 klientů/zákazníků, z nichž s vyplněním dotazníku souhlasilo 124.

Návratnost dotazníků tak činila 43,8 %

Sociodemografické shrnutí (Otázky 1-7)

Tabulka č.22: Sociodemografická charakteristika respondentů

Pohlaví	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
Ženy	71	57,3
Muži	53	42,7
Celkem	124	100
Věková skupina	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
60-65 let	22	17,7
66-70 let	55	44,4
71-75 let	35	28,2
76-80 let	12	9,7
Celkem	124	100
Typ vzdělání	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
Základní	4	3,2
Středoškolské bez maturity	20	16,1
Středoškolské s maturitou	67	54,0
Vysokoškolské	33	26,6
Celkem	124	100
Zdravotní vzdělání	0	0
Kraj	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
Královéhradecký kraj	114	91,9
Pardubický kraj	10	8,1
Celkem	124	100,0
Velikost obce	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
Do 1 000	23	18,5
1 000-4 999	12	9,7
5 000-9 999	37	29,8
10 000-19 999	5	4,0
50 000-99 999	47	37,9

Celkem	124	100
Příjem respondenta	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
do 5 000	1	0,8
5 000-9 999	4	3,2
10 000-14 999	48	38,7
15 000-20 000	34	27,4
20 000+	8	6,5
Neuvedeno	29	23,4
Celkem	124	100

Otázky týkající se bolesti a léčivé látky ibuprofenu (otázky 8-22)

Frekvence, s jakou k bolesti u respondentů dochází

V součtu respondenti uvedli, že u 66 % z nich se bolest vyskytne několikrát do měsíce. Možnost, že respondent bolestmi téměř netrpí, zvolilo 9,68 % dotázaných seniorů. Souhrn zaznamenává tabulka č.23.

Tabulka č.23: Frekvence bolestivých stavů (100 % =124)

Jak často trpí respondent bolestmi?	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
téměř nikdy	12	9,7
méně než jeden den za měsíc	16	12,9
asi jeden den za měsíc	14	11,3
několikrát do měsíce, ne každý týden	27	21,8
alespoň jeden den do týdne	24	19,4
skoro každý den	31	25,0
Celkem	124	100

Nejčastější lokalizace bolesti

Stejně jako v internetových dotaznících i v tomto šetření byly nejčastější lokalizací bolesti záda (82 odpovědí) a klouby, svaly (75 odpovědí). Odpověď „jiná“ využilo 12 respondentů, jejíž detailní odpovědi jsou zaznamenány v tabulce č.30. Celkový přehled lokalizací bolesti je pak v tabulce č.24 a 25.

Tabulka č.24: Lokalizace bolesti u seniorů (100 % =124)

Lokalizace bolesti	Počet vyplněných odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Hlava	38	30,6
Záda	82	66,1
Klouby, svaly	75	60,4
Zuby	12	9,7
Břicho	50	40,3
Jiná	12	9,7
Žádné	0	0
Celkem	269	

Tabulka č.25: Lokalizace bolesti u seniorů-Detailní souhrn odpovědi „Jiná“

Detailní souhrn možnosti "Jiná"	
Lokalizace bolesti	Počet vyplněných odpovědí
Nohy	5
Ruce	2
Žaludek	1
Žlučník	2
Oči	2
Celkem	12

Léčba bolesti

Celkem 88 respondentů uvedlo, že si při řešení bolesti obstará volně prodejný lék. 66 respondentů pak uvedlo, že při bolesti požádají svého lékaře, aby jim analgetikum předepsal. Možnost „jiná“ využilo 25 respondentů. V tabulce č.26 je pak souhrn odpovědí.

Tabulka č.26: Způsob řešení bolesti seniorů (100 % =124)

Způsob řešení bolesti	Počet vyplněných odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Lékař předepíše	66	53,2
Lékárník vydá OTC	88	70,1
Bylinky, alternativa	13	10,5
Příbuzní, známí	0	0
Pečovatelka	0	0
Cvičení	25	20,2
Celkem	192	

Vliv na výběr volně prodejného analgetika

S lékárníkem by se dle výsledků poradilo při výběru vhodného analgetika 86 respondentů. Na lékaře by se o radu obrátilo 60 respondentů. Výsledky shrnuje tabulka č.27.

Tabulka č.27: Vliv různých subjektů na výběr OTC seniory (100 % =124)

OTC kupuji na radu:	Počet vyplněných odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Lékaře	60	48,4
Lékárníka	86	69,4
Známého	11	8,9
Reklamy	8	6,5
Vlastní zkušenost	6	4,8
Celkem	171	

Užívání volně prodejných analgetik

O užívání by se respondenti nejčastěji poradili s lékárníkem nebo lékařem, případně by informace hledali v příbalové informaci. Souhrn odpovědí uvádí tabulka č.28.

Tabulka č.28: Získávání informací o užívání ibuprofenu seniory (100 % =124)

Info o užívání získávám z/od:	Počet vyplněných odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Lékaře	58	46,8
Lékárníka	90	72,6
Příbalové informace	76	61,3
Známých	1	0,8
Nikoho	15	12,1
Internet	12	9,7
Celkem	252	

Užívání volně prodejných analgetik

Jako nejoblíbenější prostředky k léčbě bolesti se i zde ukázaly léčivé přípravky s obsahem ibuprofenu (81 odpovědí). O něco méně oblíbené se zdají být přípravky s obsahem paracetamolu (50 odpovědí). Přehled preferencí monokomponentních analgetik uvádí tabulka č.29.

Tabulka č.29: Preference seniorů při koupi konkrétních monokomponentních přípravků s ibuprofenem (100 % =124)

Monokomponentní přípravky		
Preferované OTC analgetikum	Počet odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Apo-Ibuprofen, Brufen, Dolgit, ...	81	65,3
Humex Cold, Panadol, Paralen, ...	50	40,3
Emoxen, Etrixenal, Nalgesin S, ...	8	6,5
Almiral, Flalgo, Flector, Voltaren	22	17,7
Acygal, Acylpyrin, ...	30	24,2

Z kombinovaných analgetických léčivých přípravků jsou seniorům neznámější Valetol (13 odpovědí) a Ataralgin (12 odpovědí). Přehled preferencí polykomponentních analgetik uvádí tabulka č.30.

Tabulka č.30: Preference seniorů při koupi konkrétních polykomponentních přípravků s ibuprofenem (100 % =124)

Polykomponentní přípravky		
Preferované OTC analgetikum	Počet odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Acifein	8	6,5
Acylcoffin	8	6,5
Ataralgin	12	9,7
Migralgin	4	3,2
Saridon	3	2,4
Valetol	13	10,5
Jiná	18	14,5

V možnosti „jiná“ (18 odpovědí) pacienti zmiňovali přípravky vázané na lékařský recept, případně bylinná a chladivá/hřejivá mazání. Detailní přehled pak uvádí tabulka č.31.

Tabulka č.31: Preference seniorů při koupi konkrétních přípravků s ibuprofenem-Detailní rozpis možnosti „Jiná“

Detailní souhrn možnosti „Jiná“	Počet odpovědí
Přípravky s obsahem nimesulidu	3
Kombinace paracetamol+opioid	1
NSAID	4
Bylinné masti	3
Chladivé/hřejivé gely, krémy, masti	4
Guajacuran	3
Celkem	18

Indikace ibuprofenu

Všichni respondenti (124 odpovědí) označili ibuprofen správně jako lék na bolest, avšak pouze 32 respondentů označilo správně všechny 3 možnosti, tedy lék na bolest, horečku i zánět. Souhrn odpovědí je v tabulce č.32.

Tabulka č.32: Indikace ibuprofenu dle seniorů (100 % =124)

Indikace	Počet odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Bolest	124	100,0
Horečka	93	75,0
Zánět	78	62,9
Na spaní	0	0
Celkem	292	

Informace o interakcích ibuprofenu

Celkem 15 respondentů uvedlo, že léky s obsahem ibuprofenu nekupuje. Souhrn výsledků uvádí tabulka č.33.

Tabulka č.33: Poskytnutí informací o interakcích seniorům ze strany zaměstnanců lékárny (100 % =109 bez respondentů, kteří přípravky s ibuprofenem nekupují)

Dotaz na užívaná léčiva	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
Vždy	27	24,8
Někdy	47	43,1
Nikdy	35	32,1
Celkem	109	100

Informace poskytnuté při výdeji přípravků s obsahem ibuprofenu

Celkem 23 respondentů uvádí, že při koupi ibuprofenu nedostali nikdy žádnou informaci. Celkem 4x byla zvolena možnost „jiná“, kde respondenti uváděli, že byli informováni o probíhající akci. Odpovědi shrnuje tabulka č.34.

Tabulka č.34: Informace poskytnuté seniorům při expedici léčiv s obsahem ibuprofenu (100 % =109 bez respondentů, kteří přípravky s ibuprofenem nekupují)

Informace poskytnutá lékárníkem	Počet odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Maximální denní dávka	61	56,0
Užívání s /po jídle	47	43,1
Dostatečné zapíjení	13	11,9
Kombinace s dalšími léčivy	44	40,4
Uchovávání	0	0
Cena léku	30	27,5
Nic	23	21,1
Jiná odpověď	4	3,7
Celkem	222	

Nežádoucí účinky ibuprofenu (Otázky 17-21)

Z šetření vyplývá, že senioři si jsou poměrně bezpečně vědomi toho, že ibuprofen může mít nějaké nežádoucí účinky. Výsledky shrnuje tabulka č.35.

Tabulka č.35: Nežádoucí účinky dle seniorů (100 % =124)

Léky s obsahem ibuprofenu:	Počet vyplněných dotazníků	Procentuální zastoupení (%)
Nemají NÚ	10	8,1
Mají velmi málo NÚ	53	42,7
Mohou mít závažné NÚ	60	48,4
Nevím	1	0,8
Celkem	124	100

Znalost konkrétního nežádoucího účinku připustilo 33 respondentů (26,61 %). Všichni uvedli konkrétní nežádoucí účinek (někteří i více nežádoucích účinků). Souhrn jmenovaných nežádoucích účinků je uveden v tabulce č.36.

Tabulka č.36: Konkrétní NÚ jmenované seniory

Rozpis jmenovaných NÚ	Počet odpovědí
Negativní vliv na žaludek	18
Průjem, zácpa, nevolnost	1
Negativní vliv na střeva	5
Negativní vliv na játra	3
Ovlivnění hemokoagulace	12
Negativní vliv na ledviny	1
Alergie	2
Ovlivnění krevního tlaku	2
Otoky	1

Pokud respondent znal nějaký nežádoucí účinek ibuprofenu, pak ho nejčastěji znal z příbalového letáku (18 odpovědí). Souhrn odpovědí je v tabulce č.37.

Tabulka č.37: Zdroj informace o NÚ (100 % =124)

Zdroj informace o NÚ	Počet odpovědí
Lékař	2
Lékárník	5
Televize, časopis, internet	6
Známí, příbuzní	2
Příbalová informace	18
Nevím	91
Celkem	124

Celkem 3 pacienti připustili, že se u nich během užívání projeví nějaké nežádoucí účinky. 2x šlo o bolesti žaludku a 1x o exacerbaci vředové choroby gastroduodena.

Znalosti konkrétních interakcí ibuprofenu

Celkem 68 respondentů uvedlo, že nezná žádnou lékovou interakci nebo onemocnění, při kterém by se neměl ibuprofen užívat. Celkem 33 respondentů si bylo vědomo interakce s léky na ředění krve a 21 respondentů uvedlo interakci s antihypertenzivy. Souhrn odpovědí zaznamenávají tabulky č.38 a 39.

Tabulka č.38: Znalost konkrétních interakcí seniory (100 % =124)

Léková interakce	Počet odpovědí	Procentuální zastoupení (%)
Antidepresiva	4	3,2
Léky na krevní tlak	21	16,9
Léky na ředění krve	33	26,6
Léky na diabetes	6	4,8
Neznám	68	54,8
Jiná	7	5,6
Celkem	139	

Tabulka č.39: Znalost konkrétních interakcí seniory-Detailní rozpis možnosti „Jiná“

Interakce	Počet odpovědí
Žaludeční vředy	3
Těhotenství	4

5. Diskuse

Vzhledem k podobnosti výsledků získaných oběma způsoby sběru dotazníků jsou podrobněji diskutovány výsledky získané z elektronických dotazníků. Výsledky jednotlivých otázek z dotazníků získaných od respondentů z OC jsou diskutovány pouze pokud se významněji liší od výsledků získaných z elektronických dotazníků.

Sběr dat

Vzhledem k probíhající pandemii COVID19 byly zvoleny dvě metody sběru dat-anonymní tištěný dotazník a anonymní elektronický dotazník. Elektronický dotazník byl tazatelem distribuován pomocí sociální sítě Facebook a fakulního emailu. Mezi výhody této metody patří fakt, že respondent není při vyplňování ovlivňován tazatelem. Nevýhodou je nemožnost ověřit, zda byly dotazníky skutečně vyplněny respondenty nad 60 let věku, případně zda jeden respondent nevyplnil dotazník vícekrát. Zároveň však tímto způsobem nebyla umožněna účast seniorů, kteří internet neovládají.

Návratnost elektronických dotazníků lze jen těžko hodnotit, protože není znám „dosah dotazníku“, tedy počet potenciálních respondentů, ke kterým se dotazník přes sociální sítě dostal.

V případě tištěného dotazníku byl dotazník distribuován i vyplňován tazatelem v obchodním centru OC Hypernova Hradec Králové. Výhodou této metody je poměrně jednoduchá distribuce a stoprocentní návratnost dotazníků. Nevýhodou představuje fakt, že během rozhovoru mohlo dojít k ovlivnění respondenta, což mohlo do výzkumu vnést jisté zkreslení.

Návratnost dotazníků při sběru v obchodním centru činila 43,82 %. Tuto návratnost lze do jisté míry přičítat neochotě seniorů hovořit s cizími lidmi o otázkách týkající se zdraví i probíhající pandemii COVID 19, což mohlo mít za následek zvýšenou nedůvěru k tazateli, případně obavu z nakažení. Zároveň při sběru dotazníků v OC nemusel tazatel zachytit všechny potenciální respondenty, protože je mohl vyhodnotit jako mladší 60 let.

Hodnocení jednotlivých otázek

Vyhodnocení všech otázek i jejich zaznamenávání probíhalo elektronicky. Doplňující údaje/poznámky nebyly do hodnocení zahrnuty. Pokud zůstala otázka nevyplněna, lze předpokládat, že respondent na otázku nechtěl odpovědět, případně otázku při vyplňování přehlédl. Do hodnocení byly zahrnuty všechny dotazníky, kde byl věk respondentů vyšší než 60 let (včetně).

Charakteristika populace

Fakt, že se výzkumu zúčastnilo více žen, může být dle autorova pozorování ovlivněn i tím, že diskusí se na sociálních sítích účastní častěji ženy než muži.

Vzhledem k výše uvedenému podílu věkových skupin nelze populaci považovat za obecnou, protože v obecné populaci je podíl těchto věkových skupin 6,25 % pro věkovou skupinu 66-70 let a 5,37 % pro věkovou skupinu 71-85 let. Vzorek respondentů je tedy silně ovlivněn hlavním kritériem výběru respondentů.⁸²

Dle Českého statistického úřadu je v obecné populaci rozdělení dle vzdělání následující- 17,6 % základní vzdělání, 33 % středoškolské vzdělání bez maturity, 31,1 % středoškolské vzdělání s maturitou a 12,5 % vysokoškolské vzdělání. Ani zde tedy nelze výsledky reprodukovat na obecnou populaci.⁸³

Poměrně důležitým parametrem byla informace, zda respondent má či nemá vzdělání se zdravotnickým zaměřením. Toto vzdělání mohlo do určité míry ovlivnit odpovědi respondentů týkající se znalostí o nežádoucích účincích, indikacích a interakcích ibuprofenu. 61 respondentů (12,60 %) uvedlo, že má zdravotnické vzdělání. Do kategorie nebyli zahrnuti respondenti, kteří uvedli, že mají zdravotnické vzdělání a současně ukončené základní vzdělání nebo středoškolské vzdělání bez maturity. Předpokladem bylo, že se nejedná o formální zdravotnické vzdělání na střední, případně vyšší odborné či vysoké škole.

Hodnocení otázek týkajících se bolesti-lokalizace, frekvence, řešení

Lokalizace a frekvence bolesti

Z výsledků vyplývá, že 64,7 % všech respondentů trpělo bolestmi několikrát do měsíce. 28,3 % respondentů uvedlo, že trpí bolestmi téměř denně a 14,7 % alespoň jeden den do týdne. Naopak 8,88 % respondentů uvedlo, že bolestmi netrpí. Toto zjištění se blíží výsledkům studie Helmeho⁸⁴, která došla k závěru, že prevalence bolesti je u seniorů s chronickým onemocněním 60-70 %. K podobnému závěru jako moje studie došla ve své diplomové práci A. Michalíková⁸⁵, kde bolestí trpělo denně přibližně 30 % dotázaných seniorů. Stejně tak obě naše studie docházejí k závěru, že nejčastěji je u seniorů bolest lokalizována v oblasti zad, kloubů a svalů. To je ve shodě i se studií provedenou B. Růžkovou.⁸¹ Zároveň je zde patrný trend shodný s obecnými předpoklady, že frekvence bolestivých stavů narůstá s věkem respondentů.

Do budoucna by mohlo být vhodné zjišťovat, co je příčinou bolesti. Například zda je zdrojem bolesti prodělaný úraz či prodělané nebo aktivní /chronické onemocnění, případně jiné příčiny. Tato doplňující informace by mohla ovlivnit výsledky týkající se znalostí o ibuprofenu. Předpokládám, že senioři, kteří se dlouhodobě léčí antikoagulancii/antiagregancii, nebo senioři s vředovou chorobou gastroduodena budou mít kontraindikaci ibuprofenu vstípenou hlouběji než senioři, kteří se kontraindikovanými léčivými, případně s onemocněními neléčí. Zároveň by bylo vhodné zjišťovat, zda se jedná o bolest akutní nebo chronickou.

Řešení bolesti

Z šetření vyplývá, že velká většina respondentů (297 odpovědí) řeší bolest koupí volně prodejného analgetika. Zde se s B. Růžkovou⁸¹ rozcházíme, což je však téměř jistě způsobené tím, že její studie probíhala v domovech pro seniory, kde se předpokládá snížená mobilita respondentů. Naopak jsem ve shodě se studií H. Breivika⁸⁶, která došla k závěru, že téměř každý druhý respondent trpící bolestí užíval někdy volně prodejné analgetikum.

Přibližně 38 % (138 odpovědí) uvedlo, že při bolesti požádá o předepsání analgetik svého lékaře. Výhradně na lékaře pak spoléhá přibližně 16 % respondentů. Naopak 30 % respondentů spoléhalo výhradně na sebe a řešili bolest výhradně koupí volně prodejného analgetika.

Téměř 32 % respondentů (153 odpovědí) uvedlo, že v léčbě bolesti někdy vyzkoušela alternativní metody léčby jako jsou bylinná mazání, homeopatie nebo například termoterapie. Nezanedbatelnou mírou byla respondenty zmiňována i možnost řešení bolesti cvičením a jinými fyzioterapeutickými postupy. Ve studii A. Michalíkové⁸⁵ připouštělo alternativní metody dokonce 62 %. V mé studii spoléhalo výhradně na alternativní metody léčby bolesti cca 11 % respondentů (52 odpovědí).

Část respondentů (17 odpovědí) uvedlo, že bolest nijak neléčí. Jak jsem již zmínil v úvodu práce, rezignace na bolest je u seniorů poměrně častým jevem, který sebou nese mnohé negativní dopady na kvalitu i délku jejich života. Proto si myslím, že je do budoucna vhodné seniory povzbuzovat a motivovat k řešení jejich bolestí, což může v konečném důsledku i ušetřit prostředky zdravotního i sociálního systému, které by byly vynaložené na řešení komplikací spojených s rezignací na bolest (rozvoj úzkosti a deprese, častější pády, sociální izolace apod.).

Vliv okolí na respondenty při výběru volně prodejného analgetika a jejich preference ke konkrétním léčivým přípravkům

Respondenti v téměř 54 % (70 % v případě dotazníků z OC) uvedli, že volně prodejný lék si kupují na radu lékárníka, a cca 40 % (50 % v případě dotazníků z OC) uvedlo, že při výběru dají na radu lékaře. Pokud respondent zvolil pouze jednu odpověď, lze z výsledků pozorovat, že rada lékárníka (140 odpovědí) byla zmiňována častěji než rada od lékaře (94 odpovědí). Z výše zmíněného lze usuzovat, že senioři si jsou vědomi toho, že lékárník je odborníkem v oblasti léčiv a jeho rada nemá menší význam než rada lékaře. Respondenti si uvědomují, že při léčbě bolesti se mohou na lékárníka obrátit bez předchozí návštěvy lékaře.

Aby mohli lékárníci poskytovat své služby efektivněji a bezpečněji, bylo by vhodné vložit jim do rukou nástroje, které toto umožní. První vlašťovkou v českém lékárenství by mohl být nově zavedený sdílený lékový záznam pacienta. Až 8,7 % respondentů uvedlo, že při výběru volně prodejného analgetika spoléhají výhradně na svoji dřívější zkušenost. Významně vyšší frekvence odpovědi, že respondent kupuje OTC analgetikum na radu lékárníka, při sběru dotazníků v OC lékárně může být způsobena prostředím, ve kterém byly dotazníky sbírány. Lze předpokládat, že k tomu přispělo vyplňování dotazníků v/před lékárnou a to, že tazatel byl během rozhovoru oblečen jako zdravotník (v bílém).

Přibližně 61 % respondentů (stejně v případě dotazníků z OC) uvedlo, že při nejasnostech v užívání volně prodejných analgetik by informace hledali v příbalovém informačním letáku. Výhradně na příbalový leták by se pak spolehlo 20 % respondentů. S mírným odstupem pak respondenti připouštěli, že by se se žádostí o radu s užíváním obrátili na lékárníka (cca 54 %, v případě dotazníků z OC dokonce cca 73 %). Na lékaře by se obrátilo přibližně 23 % respondentů. Lékárník tak z šetření vychází jako častější zdroj informací o užívání analgetik než lékař. Tomu nasvědčuje i to, že lékárníka zvolilo více respondentů než lékaře (70 odpovědí/24 odpovědí) za předpokladu, že zaškrtnli pouze jednu odpověď. Ze zjištění lze usuzovat na to, že senioři si jsou vědomi toho, že potřebné informace týkající se užívání léčiva jsou obsaženy v příbalovém letáku, na což jsem byl odkazován i u dalších otázek s možností vlastní odpovědi. Přibližně 12 % respondentů by se pak o radu neobrátilo na nikoho a spoléhala by výhradně na své vědomosti a znalosti. Je otázkou, do jaké míry byla tato tvrzení pravdivá. Tuto odpověď tak mohli volit respondenti, kteří již opravdu rady o užívání nepotřebují, protože o užívání byli poučeni v minulosti.

I u této otázky lze předpokládat, že při sběru dotazníků v OC byli respondenti ovlivněni tazatelem a blízkostí lékárny.

Co se týče preferencí respondentů ke konkrétním analgetickým přípravkům, absolutním vítězem se staly monokomponentní přípravky s obsahem ibuprofenu (cca 65 % v obou případech) následované monokomponentními přípravky s obsahem paracetamolu (cca 32 %, cca 40 % v případě dotazníků z OC). Monokomponentní přípravky s obsahem kyseliny acetylsalicylové byly navzdory mým očekáváním odsunuty do pozadí (cca pouze 9 %).

Z polykomponentních přípravků byly nejčastěji jmenovány Ataralgin a Valetol (oba cca 10 %). Celkem 38 respondentů uvedlo i polykomponentní přípravek Coldrex, a to přesto, že jeho hlavní indikací je léčba symptomů nachlazení a chřipky. Užívání přípravků Coldrex čistě k léčbě bolesti bez dalších symptomů tak nemá opodstatnění.

Preference ibuprofenu v léčbě bolesti nad paracetamol může být spojena s neuspokojivým efektem paracetamolu. Paracetamol je pro efektivní analgetický účinek nutno dávkovat s ohledem na tělesnou váhu a další komorbidity. Dávka 500 mg je pro značnou část pacientů nedostatečná a je proto nutné ji zvolit individuálně a případně do terapie přidat další

analgetikum, případně koanalgetikum, jak zmiňuji v teoretické části této práce. Je nutné, aby na tuto skutečnost byli pacienti během expedice upozorněni.

Dalším důvodem by mohlo být přesvědčení, že paracetamol je účinnou látkou především v léčbě horečky.

Studie bohužel nedokáže vzhledem k elektronickému vyplňování určit jaké lékové formy byly respondenty preferovány. Do budoucna by možná bylo vhodné rozšířit dotazník o otázku, která by toto objasnila. Ve vztahu k tomuto by pak mohlo být možné zjistit, zda jsou senioři obeznámeni s tím, kdy je vhodná, jaká léková forma volně prodejných i receptových analgetik. Vzhledem k tomu, že bolest je u seniorů lokalizována nejčastěji v oblasti zad, svalů a kloubů, bylo by vhodné propagovat používání lokálních lékových forem na tyto problémy. Z vlastní zkušenosti mohu říct, že senioři často předpokládají, že lokální formy jsou méně účinné než perorální lékové formy, a proto si myslím, že by v tomto směru měla proběhnout jistá osvěta, a to nejen v populaci seniorů.

Znalosti respondentů o léčivé látce ibuprofen a jejich zkušenosti s pořizováním a užíváním

Do výsledků týkajících se léčivé látky ibuprofen (s výjimkou otázek týkajících se výdeje léčivých přípravků s obsahem ibuprofenu-otázky č. 15 a č.16) byli zahrnuti všichni respondenti včetně těch, kteří ibuprofen nekupují. K tomu mě vedl fakt, že i respondenti, kteří léčivé přípravky s obsahem ibuprofenu nekupují, dle mého zjištění nějaké informace o vlastnostech ibuprofenu mají. Několikrát jsem byl v dotaznících upozorněn, že respondent přípravky s obsahem ibuprofenu nekupuje právě proto, že jsou pro něj kontraindikovány nebo užívají léčiva, která by mohla s ibuprofenem interagovat. Nemyslím si tedy, že je vhodné tyto respondenty do výsledků nezahrnout.

Indikace ibuprofenu

Více než čtvrtina respondentů (132 odpovědí; 27 %) správně zařadila ibuprofen do skupiny analgetik-antipyretik s protizánětlivým účinkem. Z respondentů bez zdravotnického vzdělání zvolilo všechny tři správné možnosti 21,3 %. Respondenti se zdravotnickým vzděláním označili možnosti správně významně častěji (45 %). To jen potvrzuje předpoklad, že zdravotnické

vzdělání má vliv na znalosti seniorů o léčivé látce ibuprofenu. Z výsledků lze učinit tvrzení, že senioři si jsou poměrně bezpečně jisti, že ibuprofen je lékem na bolest (87 %). Poněkud však tápali v jeho dalších indikacích. Oproti studii B. Růžkové⁸¹ si respondenti v mé studii více uvědomovali i jeho účinky antipyretické a antiflogistické. Při sběru dotazníků v OC vycházeli znalosti seniorů o indikacích ibuprofenu obdobně.

Informace získané od lékárníků/ farmaceutických asistentů

Tyto výsledky otázek č.15 a č.16 se týkají pouze respondentů, kteří léčivé přípravky s obsahem ibuprofenu používají/nakupují.

Z výsledků vyplývá, že pouze cca 20 % (25 % v případě dotazníků z OC) respondentů se zaměstnanci lékáren vždy vyptávají na souběžnou medikaci a pouze cca 39 % (43 % v případě dotazníků z OC) uvedlo, že se jich zeptají někdy. Přibližně 39 % (32 % v případě dotazníků z OC) respondentů pak uvedlo, že se jich lékárník na souběžnou medikaci nevyptal nikdy. Toto číslo je poměrně zarážející vzhledem k tomu, že jednou ze základních náplní práce lékárníka i farmaceutického asistenta je podání dostatečného dispenzačního minima. Zároveň je to i impulz k tomu, aby Česká lékárnická komora apelovala na své členy, aby tyto otázky pacientům, a to nejen seniorům, kladli. Informace o možné interakci má cenu lidského zdraví (dle Asociace inovativního farmaceutického průmyslu-AIFP je v souvislosti s lékovými interakcemi ročně hospitalizováno 3400 pacientů a 230 z nich zemře) a do značné míry šetří prostředky fondu veřejného zdravotního pojištění (dle AIFP cca 846 milionů Kč na řešení následků lékových interakcí).

Zároveň je otázkou, do jaké míry je tato informace, tedy že cca 30 % respondentů nikdy nebylo dotázáno na souběžnou medikaci, pravdivá. Vzhledem k tomu, že dle mého pozorování vnímá spousta pacientů lékárně jako retail, a ne jako zdravotnické zařízení, a často se v lékárně nechtějí zdržovat déle, než je nezbytně nutné, je možné, že část respondentů zapomněla, že se na otázky ohledně dalších léčiv lékárník ptal.

Při expedici respondenti nejčastěji získali informace o maximální denní dávce (214 odpovědí), o užívání s/po jídle (193 odpovědí) a nevhodných kombinacích s dalšími léčivy (111 odpovědí). 100 respondentů uvedlo, že při koupi přípravků s obsahem ibuprofenu nedostali nikdy žádnou

informaci. Toto číslo je však zřejmě zavádějící, protože si myslím, že minimálně o ceně informuje zaměstnanec lékárny vždy. Je tak otázkou, zda respondenti tuto možnost nepřehlédli.

Znalosti a zkušenosti respondentů s nežádoucími účinky ibuprofenu

Téměř 70 % respondentů si bylo vědomo, že ibuprofen má nějaké nežádoucí účinky. Celkem 44 % respondentů označilo ibuprofen jako léčivo, které může mít závažné nežádoucí účinky. Ve skupině respondentů se zdravotnickým vzděláním označilo ibuprofen jako lék s možnými závažnými nežádoucími účinky 62 % respondentů. Ve skupině respondentů bez zdravotnického vzdělání to pak bylo pouze 40 % a zároveň byl v této skupině vyšší podíl těch respondentů, kteří uvedli, že podle nich ibuprofen nemá žádné nežádoucí účinky nebo nebyli schopni určit, zda má nějaké nežádoucí účinky. Lze tedy usuzovat, že zdravotnické vzdělání má zásadní vliv na znalosti o léčivé látce ibuprofenu, což jsem předpokládal.

183 respondentů uvedlo, že zná konkrétní nežádoucí účinek. Uvedlo ho však pouze 122 respondentů. Nejčastěji byly zmiňovány negativní dopady na gastrointestinální trakt (95 odpovědí). Zajímavá byla jedna odpověď, kdy respondent uvedl, že na radu gastroenterologa užívá Brufen, protože ostatní analgetika mu působí žaludeční potíže. Je tedy otázkou, do jaké míry zde má efekt placebo/nocebo efekt.

U 50 respondentů se pak konkrétní nežádoucí účinek projevil. Nejčastěji se jednalo o žaludeční a střevní potíže, otoky, alergie, zhoršení hemoroidů a exacerbace vředové choroby gastroduodena. V jednom případě byl jmenován dokonce astmatický záchvat.

Vzhledem k tomu, že až 11 % respondentů uvádí, že na vlastní kůži pocítilo nějaký nežádoucí účinek ibuprofenu, je vhodné se při dispenzaci (nejen) u těchto pacientů zaměřit na podání dostatečných informací, které sníží riziko výskytu nežádoucích účinků. Studie PAIN⁸⁷, která vyhodnocovala incidenci NÚ u paracetamolu, ibuprofenu a ASA došla k závěru, že k projevu nežádoucích účinků došlo cca u 13,7 % pacientů, což se +/- shoduje i s výsledky z mé práce, ač na mnohem menším vzorku. Konkrétně ve skupině seniorů je důležité pátrat, zda pacient opravdu potřebuje užívat ibuprofen (nebo jiné NSAID). Pokud není bolest vyvolána nebo provázena zánětem, bylo by vhodné (pokud to jejich stav umožňuje) pacienty přeměrovat na přípravky s paracetamolem, které mají být u pacientů v seniorském věku lékem volby v léčbě bolesti.

Pokud respondenti nějaký nežádoucí účinek znali, pak ho znali nejčastěji od lékárníka (136 odpovědí) a lékaře (130 odpovědí). Poměrně důležitou informační roli zde u 41 respondentů sehrál i příbalový leták.

Znalosti respondentů o interakcích a kontraindikacích ibuprofenu

Celkem 260 respondentů uvedlo, že si není vědomo žádné interakce mezi ibuprofenem a dalšími léčivy, případně onemocněním. Pokud respondenti nějakou znali, pak nejčastěji uváděli interakci s léky na ředění krve (161 odpovědí) a léky na vysoký krevní tlak (100). Částečně si respondenti byli vědomi i možné interakce ibuprofenu s antidepresivy (35 odpovědí) a antidiabetiky (31 odpovědí). Z dalších si pacienti uvědomovali nevhodnost nebo nutnost opatrnosti při podávání ibuprofenu alergikům, těhotným, astmatikům, kardiakům, pacientům s onemocněním žaludku a poruchou funkce ledvin. 1x byla zmíněna infekční endokarditida. Zajímavá pro mě byla odpověď jednoho respondenta, který uvedl, že ibuprofen v dávce 600 mg mu lékař předepisuje, a to přesto, že užívá současně warfarin, antihypertenziva i antidiabetika. U této pacientky by bylo vhodné zjistit, zda si je lékař zmíněných interakcí vědom, případně zda tyto kombinace pacientce nepůsobí potíže. Druhá možnost se zdá jako nepravděpodobná, a to z toho důvodu, že pacientka neuvedla, že se u ní nějaký nežádoucí účinek projevil a že ani žádný nežádoucí účinek ibuprofenu nezná.

Dvě studie se zabývaly znalostmi nežádoucích účinků a interakcí léčiv v obecné rovině, z nichž jedna došla k závěru, že opakovaní uživatelé mají povědomí o vlastnostech léčiv širší a komplexnější než noví uživatelé.^{88,89}

Preference respondentů a vlivy socioekonomické a demografické

Oproti studii B. Růžkové⁸¹ byla v mé studii role farmaceuta při poskytování informací ohledně užívání léčiv s obsahem ibuprofenu výrazně významnější. To je zřejmě způsobeno odlišným vzorkem respondentů v obou studiích. U seniorů, kteří nežijí v zařízeních poskytujících sociální služby, lze předpokládat vyšší míru samostatnosti a častější kontakt mezi seniorem a lékárníkem, než tomu je u pacientů žijících v různých institucích sociální péče. Překvapivý byl mizivý vliv reklamy ve sdělovacích prostředcích. Pouze 40 respondentů připustilo, že se při výběru analgetika nechá ovlivnit reklamou. Z vlastní zkušenosti mohou říct, že senioři jsou na reklamu citlivější než mladší generace.

Zdá se, že na respondenty má vliv i prostředí a vzhled tazatele, se kterým dotazník vyplňují. K tomuto závěru mě vede fakt, že v dotaznících, které jsem sbíral v OC s lékárnou, byl lékárník jako odborník na vhodnost analgetika a jeho užívání zmiňován častěji než v dotaznících vyplněných elektronicky.

Vliv věku, pohlaví, vzdělání ani lokality nebyl ve studii ve vztahu k preferenci analgetik s obsahem ibuprofenu hodnocen, avšak předpokládám, že na preferenci vliv nemají (pokud se tedy bavíme o populaci seniorů).

6. Závěr

Dotazníkovým šetřením mezi seniory, který probíhal pomocí elektronických dotazníků šířených prostřednictvím sociálních sítí a papírových dotazníků sbíraných v OC, bylo dosaženo výsledků, na základě kterých, docházím k těmto závěrům:

1. Z šetření vyplývá, že 64,67 % respondentů trpělo bolestmi různého původu několikrát do měsíce. Téměř 15 % respondentů pak trpělo bolestmi téměř každý den. Obecně byla u respondentů bolest nejčastěji lokalizována v oblasti zad a kříže a svalů, kloubů.

2. Velká většina respondentů řešila bolest koupí volně prodejného analgetika. Podíl seniorů, kteří využívají v léčbě bolesti možnost samoléčby, je výrazně vyšší u seniorů, kteří jsou samostatnější a nejsou umístěni v zařízeních sociální péče jako jsou domovy pro seniory. Téměř 32 % respondentů připouští využití alternativních postupů v léčbě bolesti, jako jsou fyzioterapeutické postupy, případně termoterapie.

3. Velmi významnou roli zde sehrály informace z příbalového informačního letáku, na které v případě nejasností s užíváním spoléhalo 61 % respondentů. Informace z příbalového informačního letáku byly pro respondenty významnější než informace od zdravotnických odborníků-na lékárníka by se obrátilo 54 % respondentů, na lékaře pak 40 %. V případě dotazníků vyplňovaných v OC získal lékárník důvěru dokonce 73 %, což je pravděpodobně způsobeno tím, že s respondenty vyplňoval tazatel dotazníky v lékárně, případně v její těsné blízkosti.

4. Nejoblíbenějšími volně prodejnými analgetiky jsou mezi seniory přípravky s obsahem ibuprofenu (65 %) a paracetamolu (32-40 %). Z kombinovaných analgetik se pak vysoké oblibě těší přípravky Ataralgin a Valetol. Závislost preference jednotlivých účinných látek na pohlaví, věku, příjmu, vzdělání je nepravděpodobná.

5. Znalosti respondentů o účinné látce ibuprofen byly poměrně limitované. Cca 87 % respondentů označilo ibuprofen jako lék na bolest. Pouze 27 % ze všech respondentů bylo schopno správně označit všechny 3 správné indikace ibuprofenu. Ve skupině respondentů se zdravotnickým vzděláním označilo správně všechny 3 indikace 45 % seniorů. Ve skupině respondentů bez zdravotnického vzdělání správně označilo všechny 3 indikace pouze 21 %.

6. Až 39 % respondentů nikdy nedostalo od lékárníka žádnou informaci týkající se užívání/uchovávání léčiv s obsahem ibuprofenu. Pokud nějakou informaci dostali, jednalo se nejčastěji o informaci o maximální denní dávce, o užívání s/po jídle a o nevhodných kombinacích s dalšími léčivy.

7. Přibližně 70 % respondentů si bylo vědomo, že ibuprofen může mít nějaké nežádoucí účinky. Celkem 44 % respondentů označilo ibuprofen jako léčivo se závažnými nežádoucími účinky. Podíl respondentů, kteří zvolili tuto možnost byl opět vyšší u respondentů se zdravotnickým vzděláním než u respondentů bez zdravotnického vzdělání (62 %/40 %). V elektronických dotaznících uvedlo znalost konkrétního nežádoucího účinku 183 respondentů, uvedlo ho však pouze 122 respondentů. Nejčastěji zmiňovali negativní vliv na gastrointestinální trakt a vliv na hemokoagulaci. 50 respondentů pak uvedlo, že se u nich nežádoucí účinek projevil. Nejčastěji se jednalo o nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt.

8. V elektronických dotaznících celkem 259 respondentů připustilo, že nezná žádnou interakci ibuprofenu. Nejvýznamněji si respondenti uvědomovali riziko interakce s léky na ředění krve a krevní tlak. Někteří respondenti si byli vědomi i nevhodnosti ibuprofenu při vředovém onemocnění gastroduodena.

7. Přílohy

Příloha č.1: Původní verze dotazníku pro seniory

Vážený pane, vážená paní,

Tento dotazník je součástí výzkumu Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Zabývá se výzkumem poznatků seniorů v oblasti problematiky samoléčení léky na bolest se zaměřením na léčivou látku ibuprofen. Zpracování dotazníku bude probíhat anonymně, veškeré informace získané tímto dotazníkem budou považovány za důvěrné.

Zakroužkujte odpovědi, které nejvíce vystihují Váš názor. Děkuji Mgr. Barbora Růžková

1. Jste muž nebo žena ?

2. Jaký je Váš věk? _____

Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?

základní vyučen středoškolské s maturitou vysokoškolské

Kolik obyvatel má obec, ve které jste bydleli před umístěním do domova seniorů?

do 5000 5000-9999 10 000-19 999 20 000-49 999 50 000-99 999

100 000-1 milión nad 1 milión

5. Jaký je Váš osobní čistý měsíční příjem

do 5000 5000-9999 10 000-14 999 14 999-19 999 více jak 20 000

6. Probíhají ve Vašem domově důchodců přednášky se zdravotnickou tematikou?

(Ize zaškrtnout více odpovědí)

ano, přednáší je lékař ano, přednáší je lékárník ano, přednáší je firma
ne jiná možnost, jaká? _____

7. Bolestmi trpíte

téměř nikdy méně než jednou za měsíc asi jednou za měsíc
několikrát do měsíce, ale ne každý týden aspoň jeden den do týdne skoro každý den

8. Jaké bolesti Vás někdy trápí? (Ize zaškrtnout více odpovědí)

hlavy zad, kříže kloubů, svalů zubů břicha jinými, jakými?

9. Při léčbě bolesti obvykle (Ize zaškrtnout více odpovědí)

požádáte svého lékaře, aby vám něco předepsal koupíte si sami volně prodejný lék
bez receptu léčíte se sami bylinkami atd. léčí vás příbuzní/přátelé/známí jiná možnost
jaká? _____

10. Volně prodejný lék na bolest (bez receptu) si v lékárně kupujete na radu: (Ize zaškrtnout více odpovědí)

lékaře lékárníka známého reklamy v televizi, rádiu, časopise či
novinách jinou, jakou? _____

11. Pokud si koupíte volně prodejný lék na bolest (bez receptu), poradíte se o jeho užívání: (Ize zaškrtnout více odpovědí)

s lékařem lékárníkem přečtete si příbalový leták zeptáte se
příbuzných/přátel/známých s nikým jiná možnost, jaká? _____

12. Jaký volně prodejný lék upřednostňujete při léčbě bolesti? (Ize zaškrtnout více odpovědí)

- | | |
|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Paralen, Panadol | <input type="checkbox"/> Valetol |
| <input type="checkbox"/> Ibalgin, Brufen, Apo-Ibuprofen, Ibumax | <input type="checkbox"/> Saridon |
| <input type="checkbox"/> Voltaren | <input type="checkbox"/> Ataralgin |
- Nalgesin
Acylpyrin, Aspirin, Anopyrin
- jiný, jaký? _____

13. Ibuprofen je hlavní složkou léků na: (Ize zaškrtnout více odpovědí)

- bolest horečku zánět spaní na něco jiného, na co?

14. Pokud si kupujete lék s obsahem ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo – Ibuprofen, Ibumax), ptá se vás lékárník na to, jaké jiné léky užíváte:

- vždy někdy nikdy jiná možnost, jaká lék s obsahem ibuprofenu si nekupuji

15. Pokud si kupujete lék s obsahem ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo – Ibuprofen, Ibumax), lékárník vás informuje: (Ize zaškrtnout více odpovědí)

- o maximální denní dávce užívání s / po jídle o dostatečném zapíjení
o tom, které léky by se neměly s ibuprofenem kombinovat o tom, jak mám lék uchovávat
o ceně léku o ničem o něčem jiném, o čem? _____

16. Léky obsahující ibuprofen:

- nemají nežádoucí účinky mají velmi málo nežádoucích účinků mohou mít závažné nežádoucí účinky nevím

17. Pokud znáte nějaký nežádoucí účinek nebo nějaké léky nebo onemocnění při kterém by se ibuprofen neměl užívat, víte to: (Ize zaškrtnout více odpovědí)

od lékaře od lékárníka z televize, časopisů od
 příbuzných/známých/kamarádů jinak, jak? _____ nevím

18. Znáte nějaký nežádoucí účinek ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo – Ibuprofen, Ibumax)?

ne, neznám ano, znám, jaký? _____

19. Léky obsahující ibuprofen by neměli užívat lidé léčící se: (lze zaškrtnout více odpovědí)

antidepresivy léky na tlak léky na ředění krve léky na diabetes
 žádnou z možností neznám jiná možnost, jaká? _____

Příloha č.2: Původní forma použitého dotazníku

Vážený pane, vážená paní,

Tento dotazník je součástí výzkumu Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Zabývá se výzkumem poznatků seniorů v oblasti problematiky samoléčení léky na bolest, a to se zaměřením na léčivou látku ibuprofen. Zpracování dotazníku bude probíhat anonymně, veškeré informace získané tímto dotazníkem budou považovány za důvěrné.

Zakroužkujte odpovědi, které nejvíce vystihují Váš názor. Děkuji Marek Procházka

1. *Jste* *muž* *nebo* *žena*?

2. *Jaký je Váš věk?* _____

3. *Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?*

- základní* *vyučen/a* *středoškolské s maturitou*
 vysokoškolské

4. *Máte zdravotnické vzdělání?*

- Ano* *Ne*

5. *Kolik obyvatel má obec, ve které jste bydlel/a před umístěním do domova pro seniory?*

- do 1 000* *1 000-4 999* *5 000-9 999* *10 000-19 999*

- 20 000-49 999 50 000-99 999 100 000-1 milion
 nad 1 milion

6. Jaký je Váš osobní čistý měsíční příjem?

- do 5 000 5 000-9 999 10 000-14 999 15 000-19 999
 20 000 a více

7. Probíhají ve Vašem domově seniorů přednášky se zdravotnickou tematikou?

(lze zaškrtnout více odpovědí)

- Ano, přednáší je lékař. Ano, přednáší je lékárník. Ano, přednáší je firma.
 Ne, neprobíhají. Jiná možnost, jaká? _____

8. Jak často trpíte bolestmi?

- téměř nikdy méně než jednou za měsíc asi jednou za měsíc
 několikrát do měsíce, ale ne každý týden alespoň jeden den do týdne
 skoro každý den jiná odpověď: _____

9. Jaké bolesti vás někdy trápí?

(lze zaškrtnout více odpovědí)

- hlavy zad, kříže kloubů, svalů zubů
 břicha jinými, jakými? _____

10. Při léčbě bolesti obvykle:

(lze zaškrtnout více odpovědí)

- Požádáte svého lékaře, aby Vám něco předepsal.
 Koupíte si sám/sama volně prodejný lék bez receptu v lékárně.
 Léčíte se sám/sama bylinkami nebo jinými způsoby.
 Léčí Vás příbuzní/přátelé/známí.
 Požádáte o lék pečovatelskou sestru/pečovatelku.
 Jiná možnost, jaká? _____

11. Volně prodejný lék na bolest (bez lékařského receptu) si v lékárně kupujete na radu: (lze zaškrtnout více odpovědí)

- lékaře lékárníka známého
 reklamy v TV, rádiu, časopise, novinách
 jiná možnost, jaká? _____

12. Pokud si koupíte volně prodejný lék na bolest (bez lékařského receptu), poradíte se o jeho užívání:

(lze zaškrtnout více odpovědí)

- s lékařem s lékárníkem Přečtete si příbalový leták.

- Zeptáte se příbuzných/přátel/známých. s pečovatelskou sestrou/pečovatelkou
 s nikým jiná možnost, jaká? _____

13. Jaký volně prodejný lék upřednostňujete při léčbě bolesti?

(lze zaškrtnout více možností)

- Apo-Ibuprofen, Brufen, Dolgit, Ibalgin, Ibudolor, Ibumax, Ibuprofen, Nurofen
 Humex Cold, Panadol, Paracetamol Apotex, Paralen, Paramax, Paramegal, Parapyrex
 Elmetacin, Indobene
 Emoxen, Etrixenal, Nalgesin S, Naproxen Apotex
 Dexoket
 Almiral, Flalgo, Flector, Voltaren
 Acygal, Acylcoffin, Acylpyrin, Algirin, Anopyrin, Aspirin, Cardiol, Stacyl

-
- Acifein Acylcoffin
 Ataralgin Coldrex
 Excedrinyl Grippostad
 Migralgin Nogrip
 Saridon Tantogrip
 Theraflu Thomapyrin
 Valetol Vicks
 Jiný, jaký? _____

14. Ibuprofen je hlavní účinnou složkou léků na:

(lze zaškrtnout více odpovědí)

- bolest horečku zánět spaní
 nevím na něco jiného, na co? _____

15. Pokud si kupujete lék s obsahem ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo-Ibuprofen, Ibumax), ptá se Vás lékárník na to, jaké jiné léky užíváte?

- vždy někdy nikdy
 Léky s obsahem ibuprofenu nekupuji. Jiná možnost, jaká? _____

16. Pokud si kupujete lék s obsahem ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo-Ibuprofen, Ibumax), lékárník Vás informuje:

(Ize zaškrtnout více odpovědí)

- o maximální denní dávce o užívání s/po jídle
 o dostatečném zapljení o tom, které léky by se s ním neměly kombinovat
 o tom, jak se má lék uchovávat o ceně léku o ničem
 o něčem jiném, o čem? _____

17. Léky obsahující ibuprofen:

- Nemají žádné nežádoucí účinky. Mají velmi málo nežádoucích účinků.
 Mohou mít závažné nežádoucí účinky. Nevím.

18. Znáte nějaký nežádoucí účinek ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo-Ibuprofen, Ibumax)?

- Ne, neznám.
 Ano, jaký? _____

19. Pokud znáte nějaký nežádoucí účinek nebo nějaké léky nebo onemocnění, při kterém by se ibuprofen neměl užívat, víte to:

(lze zaškrtnout více odpovědí)

- od lékaře* *od lékárníka* *z televize, časopisu, internetu*
 od příbuzných, známých, kamarádů *od zdravotní/pečovatelské sestry*
 Nevím. *jinak, jak?* _____

20. Projevil se u Vás při užívání přípravků s ibuprofenem nějaký nežádoucí účinek?

- Ne.*
 Ano. Jaký? _____

21. Léky obsahující ibuprofen by neměli užívat lidé, kteří se léčí:

(lze zaškrtnout více odpovědí)

- antidepresivy* *léky na krevní tlak* *léky na ředění krve*
 léky na diabetes („cukrovku“) *Žádnou z možností neznám.*
 Jiná možnost, jaká? _____

Příloha č.3: Aktualizovaná forma použitého dotazníku

Vážený pane, vážená paní,

Tento dotazník je součástí výzkumu Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Zabývá se výzkumem poznatků seniorů v oblasti problematiky samoléčení léky na bolest, a to se zaměřením na léčivou látku ibuprofen. Zpracování dotazníku bude probíhat anonymně, veškeré informace získané tímto dotazníkem budou považovány za důvěrné.

Zakroužkujte odpovědi, které nejvíce vystihují Váš názor. Děkuji Marek Procházka

1. *Jste* *muž* ***nebo*** *žena*?

2. *Jaký je Váš věk?* _____

3. *Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?*

- základní* *vyučen/a* *středoškolské s maturitou*
 vysokoškolské

4. *Máte zdravotnické vzdělání?*

- Ano* *Ne*

5. *V jakém kraji žijete?*

6. Kolik obyvatel má obec, ve které jste bydlel/a před umístěním do domova pro seniory?

- do 1 000 1 000-4 999 5 000-9 999 10 000-19 999
 20 000-49 999 50 000-99 999 100 000-1 milion
 nad 1 milion

7. Jaký je Váš osobní čistý měsíční příjem?

- do 5 000 5 000-9 999 10 000-14 999 15 000-19 999
 20 000 a více

8. Jak často trpíte bolestmi?

- téměř nikdy méně než jednou za měsíc asi jednou za měsíc
 několikrát do měsíce, ale ne každý týden alespoň jeden den do týdne
 skoro každý den jiná odpověď: _____

9. Jaké bolesti vás někdy trápí?

(lze zaškrtnout více odpovědi)

- hlavy zad, kříže kloubů, svalů zubů
 břicha jinými, jakými? _____

10. Při léčbě bolesti obvykle:

(lze zaškrtnout více odpovědí)

- Požádáte svého lékaře, aby Vám něco předepsal.
- Koupíte si sám/sama volně prodejný lék bez receptu v lékárně.
- Léčíte se sám/sama bylinkami nebo jinými způsoby.
- Léčí Vás příbuzní/přátelé/známí.
- Požádáte o lék pečovatelskou sestru/pečovatelku.
- Jiná možnost, jaká? _____

11. Volně prodejný lék na bolest (bez lékařského receptu) si v lékárně kupujete na radu: (lze zaškrtnout více odpovědí)

- lékaře lékárníka známého
- reklamy v TV, rádiu, časopise, novinách
- jiná možnost, jaká? _____

12. Pokud si koupíte volně prodejný lék na bolest (bez lékařského receptu), poradíte se o jeho užívání:

(lze zaškrtnout více odpovědí)

- s lékařem s lékárníkem Přečtete si příbalový leták.
- Zeptáte se příbuzných/přátel/známých. s pečovatelskou sestrou/pečovatelkou
- s nikým jiná možnost, jaká? _____

13. Jaký volně prodejný lék upřednostňujete při léčbě bolesti?

(lze zaškrtnout více možností)

- Apo-Ibuprofen, Brufen, Dolgit, Ibalgin, Ibudolor, Ibumax, Ibuprofen, Nurofen*
- Humex Cold, Panadol, Paracetamol Apotex, Paralen, Paramax, Paramegal, Parapyrex*
- Elmetacin, Indobene*
- Emoxen, Etrixenal, Nalgesin S, Naproxen Apotex*
- Dexoket*
- Almiral, Flalgo, Flector, Voltaren*
- Acygal, Acylcoffin, Acylpyrin, Algirin, Anopyrin, Aspirin, Cardiol, Stacyl*

Acifein *Acylcoffin*

Ataralgin *Coldrex*

Excedrinyl *Grippostad*

Migralgin *Nogrip*

Saridon *Tantogrip*

Theraflu *Thomapyrin*

Valetol *Vicks*

Jiný, jaký? _____

14. Ibuprofen je hlavní účinnou složkou léků na:

(lze zaškrtnout více odpovědí)

bolest

horečku

záněť

spaní

nevím

na něco jiného, na co? _____

15. Pokud si kupujete lék s obsahem ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo-Ibuprofen, Ibumax), ptá se Vás lékárník na to, jaké jiné léky užíváte?

vždy

někdy

nikdy

Léky s obsahem ibuprofenu nekupuji. *Jiná možnost, jaká?* _____

**16. Pokud si kupujete lék s obsahem ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo-Ibuprofen, Ibumax),
lékárník Vás informuje:**

(lze zaškrtnout více odpovědí)

- o maximální denní dávce o užívání s/po jídle
 o dostatečném zapíjení o tom, které léky by se s ním neměly kombinovat
 o tom, jak se má lék uchovávat o ceně léku o ničem
 o něčem jiném, o čem? _____

17. Léky obsahující ibuprofen:

- Nemají žádné nežádoucí účinky. Mají velmi málo nežádoucích účinků.
 Mohou mít závažné nežádoucí účinky. Nevím.

18. Znáte nějaký nežádoucí účinek ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo-Ibuprofen, Ibumax)?

- Ne, neznám.
 Ano, jaký? _____

**19. Pokud znáte nějaký nežádoucí účinek nebo nějaké léky nebo onemocnění, při kterém by se
ibuprofen neměl užívat, víte to:**

(lze zaškrtnout více odpovědí)

- od lékaře od lékárníka z televize, časopisu, internetu
 od příbuzných, známých, kamarádů od zdravotní/pečovatelské sestry
 Nevím. jinak, jak? _____

20. Projevil se u Vás při užívání přípravků s ibuprofenem nějaký nežádoucí účinek?

Ne.

Ano. Jaký? _____

21. Pokud jste na předchozí otázku odpověděli ano, uveďte, prosím, o jaký nežádoucí účinek šlo.

22. Léky obsahující ibuprofen by neměli užívat lidé, kteří se léčí:

(lze zaškrtnout více odpovědí)

antidepresivy

léky na krevní tlak

léky na ředění krve

léky na diabetes („cukrovku“)

Žádnou z možností neznám.

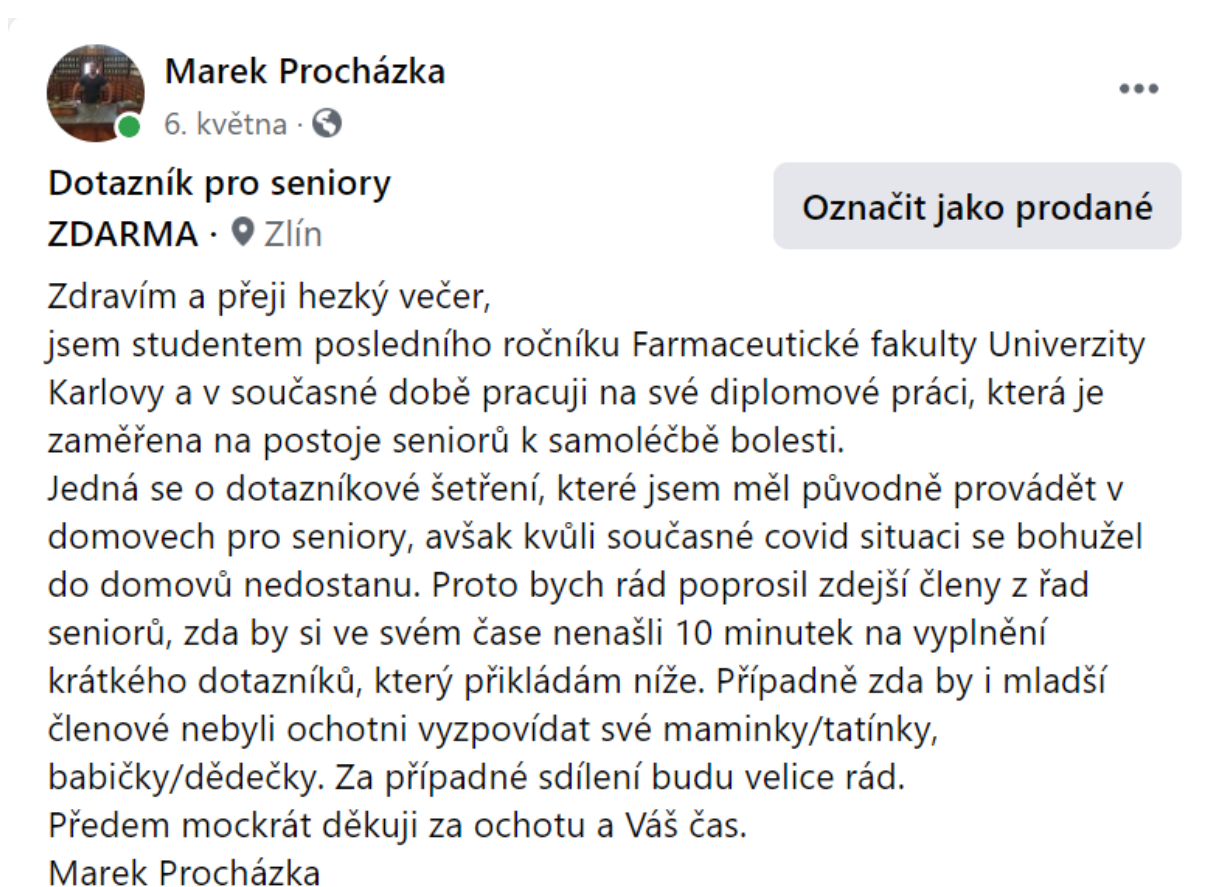
Jiná možnost, jaká? _____

Příloha č.4: Seznam facebookových skupin, kam byl dotazník umístěn


Název facebookové skupiny/stránky	URL adresa
Babičky nám radí	https://www.facebook.com/babickynamradi
Babičky prodávají, shánějí, vyměňují, darují a radí.	https://www.facebook.com/groups/1786887568251830
Bazar Hradec Králové	https://www.facebook.com/groups/424255981009064
Bazar Karlovy Vary na cokoliv	https://www.facebook.com/groups/245338552336754
Bazar všeho-Brno-Bez schvalování	https://www.facebook.com/groups/1555326331366250
Česká lékárnická komora	https://www.facebook.com/lekarnici
České Budějovice	https://www.facebook.com/groups/42224873197
Český rozhlas Hradec Králové	https://www.facebook.com/rozhlashradec
Farmasi Beauty	https://www.facebook.com/groups/432198163508885
Hanie's Fashion	https://www.facebook.com/groups/352275541621730
INZERCE BRNO BEZ OMEZENÍ	https://www.facebook.com/groups/1734737616756627
INZERCE Zlín a okolí	https://www.facebook.com/groups/inzercezlinaokoli
Jihlava-NAŠE MĚSTO	https://www.facebook.com/groups/845489218846558
Krásná Praha	https://www.facebook.com/Kr%C3%A1sn%C3%A1-Praha-433923503480286
Liberečáci	https://www.facebook.com/groups/liberecaci
Milujeme Olomouc	https://www.facebook.com/groups/milujiolomouc
Nabízím/Poptávám (pro všechny zdarma)	https://www.facebook.com/groups/inzerenti
Olomoucká Drbna	https://www.facebook.com/OlomouckaDrbna
Olomoučáci	https://www.facebook.com/groups/Olomoucaci
Ostrava	https://www.facebook.com/groups/mesto.ostrava
Pardubice	https://www.facebook.com/groups/19743603675
Práce brigády Praha	https://www.facebook.com/groups/prace.brigada.praha
Práce, brigáda, přivýdělek, zdarma, nabízím, sháním celá ČR	https://www.facebook.com/groups/123087334531720
Praha	https://www.facebook.com/milujemprahu
Praha 10	https://www.facebook.com/praha10
Praha 6	https://www.facebook.com/praha6
Praha matka měst/Prague mother of cities	https://www.facebook.com/prahamatkamest
Praha Neznámá	https://www.facebook.com/prahaneznama
Praha.eu	https://www.facebook.com/Prahaeu
Prodám, koupím, hledám	https://www.facebook.com/groups/prodamkoupimhledam
Rada seniorů ČR, z.s.s	https://www.facebook.com/Rada-senior%C5%AF-%C4%8CR-zss-236041486996951
Řepy I-Řepy II a okolí	https://www.facebook.com/groups/repylaII
Senioři České republiky	https://www.facebook.com/SenioriCR
Senioři kolem nás	https://www.facebook.com/seniorikolemnas
Senioři Olomouc	https://www.facebook.com/senioriolomouc
Senioři v krajích	https://www.facebook.com/seniorivkrajich


Svoboda a přímá demokracie Královéhradecký kraj-SPD	https://www.facebook.com/SPDkralovehradecky
Události Šumperska	https://www.facebook.com/Ud%C3%A1losti-%C5%A0umperska-126457979000
Ústí nad Labem	https://www.facebook.com/groups/1946420762038143
Východočeská televize	https://www.facebook.com/VychodoceskaTelevize

Příloha č.5: Příklad vloženého příspěvku na Facebooku



The image shows a screenshot of a Facebook post. At the top left is a circular profile picture of a man. To its right is the name 'Marek Procházka' and the date '6. května' with a globe icon. On the far right of the post header are three dots. Below the header is the title 'Dotazník pro seniory' and the text 'ZDARMA · Zlín'. To the right of this text is a grey button with the text 'Označit jako prodané'. The main body of the post contains a long text message in Czech, followed by the name 'Marek Procházka' at the bottom.

Marek Procházka
6. května · 

Dotazník pro seniory
ZDARMA ·  Zlín Označit jako prodané

Zdravím a přeji hezký večer,
jsem studentem posledního ročníku Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a v současné době pracuji na své diplomové práci, která je zaměřena na postoje seniorů k samoléčbě bolesti.
Jedná se o dotazníkové šetření, které jsem měl původně provádět v domovech pro seniory, avšak kvůli současné covid situaci se bohužel do domovů nedostanu. Proto bych rád poprosil zdejší členy z řad seniorů, zda by si ve svém čase nenašli 10 minutek na vyplnění krátkého dotazníku, který přikládám níže. Případně zda by i mladší členové nebyli ochotni vyzpovídat své maminky/tatínky, babičky/dědečky. Za případné sdílení budu velice rád.
Předem mockrát děkuji za ochotu a Váš čas.
Marek Procházka

Příloha č.6: Klasifikace PCNE verze 5.01

Detailní PCNE klasifikace pro lékové problémy verze V5.01¹⁴

Hlavní skupina	Kód V5.01	Problém
1. Nežádoucí účinky	P1.1 P1.2 P1.3	Projevuje se nealergický NÚ léčiva. Projevuje se alergický NÚ léčiva. Projevuje se toxický účinek léčiva.
2. Problém s výběrem léčiva	P2.1 P2.2 P2.3 P2.4 P2.5 P2.6	Nevhodné léčivo, méně vhodné léčivo pro danou indikaci. Nevhodná léková forma, méně vhodná léková forma léčiva. Nevhodná duplicita z terapeutické skupiny nebo samotné účinné látky. Kontraindikace pro dané léčivo, a to včetně těhotenství/kojení. Nejasná indikace pro konkrétní léčivo. Léčivo nepředepsáno přes jasnou indikaci
3. Problém s dávkou léčiva	P3.1 P3.2 P3.3 P3.4	Dávka léčiva je příliš nízká nebo jeho dávkovací interval je příliš dlouhý. Dávka léčiva je příliš vysoká nebo je dávkovací interval příliš krátký. Délka léčby je příliš krátká. Délka léčby je příliš dlouhá.
4. Problém s užíváním léčiva	P4.1 P4.2	Léčivo nebylo vůbec podáno. Bylo podáno nevhodné léčivo.
5. Interakce léčiva	P5.1 P5.2	Potenciální interakce. Manifestovaná interakce.
6. Ostatní problémy	P6.1 P6.2 P6.3 P6.4	Pacient s léčbou není spokojený navzdory tomu, že léčivo užívá správně. Nedostatečné povědomí o zdraví a nemoci, které může v budoucnu vést k potenciálnímu problému. Nejasné stížnosti (další klasifikace nezbytná). Selhání terapie (důvod neznámý).

Příloha č.7: Seznam použitých zkratk

Zkratka	Vysvětlení
(Fe ⁴⁺ =OPP),	ferryl protoporphyrin IX radikál
5HT3	Hydroxytryptaminové receptory typu 3
ABC	ATP-binding cassette transporter
ACE	Angiotensin-konvertující enzym
AIF	Apoptózu indukující faktor
ALT	Alanintransaminasa
AM404	N-arachidonoylfenoamin
ASA	Kyselina acetylsalicylová
AST	Aspartataminotransferasa
AT	Receptory pro angiotensin
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemická skupina
ATP	Adenosintrifosfát
CB1	Kanabinoidní receptory 1
C _{max}	Maximální plazmatická koncentrace
COX	Cyklooxygenasa
CYP	Cytochrom P
DAMP	Damage-associated molecular pattern
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DRP	Lékové problémy
EMA	European Medicine Agency
EU	Evropská unie
FAAH	Hydrolasa amidů mastných kyselin
G5%	5% roztok glukózy
Git	Gastrointestinální (trakt)
GSH	Glutathion
GST	Glutathion-S-transferasa
HAK	Hormonální antikoncepce
INR	Mezinárodní normalizovaný poměr
NAC	N-acetylcystein
NAPQI	N-acetyl-p-benzochinonimin
NMR	Nukleární magnetická rezonance
NNT	Number needed to treat
NO	Oxid dusnatý
NORC	Norkodein
NSAID/NSA	Nesteroidní antiflogistika
OATP	Organické anionty transportující polypeptid
OC	Obchodní centrum
OCT/OAT	Transportéry organických kationtů/aniontů
PBC	Primární biliární cirhóza
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PRAC	Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv EMA
PSC	Primární sklerózující cholangitida

RAAS	Renin-angiotensin-aldosteronový systém
SLC	solute carrier transporter
SSRI	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SULT	Sulfotransferasa
TRPV1	Vaniloidní receptory podtyp 1
UDCA	Ursodeoxycholová kyselina
UGT	UDP-glukuronosyl transferasa
WHO	Světová zdravotnická organizace

Abstrakt

Analýza postojů seniorů na samoléčení analgetiky se zaměřením na nesteroidní antiflogistika III

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Sociální a klinické farmacie

Kandidát: Marek Procházka

Konzultant: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

Úvod: Samoléčba je jedním z prostředků řešení bolesti, který neustále nabývá na významu, a to i mezi seniory. Jedním z nejoblíbenějších volně prodejných analgetik je ibuprofen, jehož užívání však mohou doprovázet jisté lékové problémy, jejichž potenciál se s přibývajícím věkem zvyšuje a senioři jsou tak k projevům nežádoucích reakcí náchylnější.

Cíl: 1) Zpracovat přehled lékových problémů volně prodejných analgetik, zejména paracetamolu.

2) Zjistit dotazníkovým šetřením znalosti a zkušenosti seniorů se samoléčbou analgetiky. Dále je cílem zmapovat zdroje jejich informací a zhodnotit jejich preference k jednotlivým analgetickým přípravkům.

Metodika: Byla provedena observační průřezová studie na sociálních sítích a v Královéhradeckém kraji. V prvním případě byly dotazníky distribuovány přes sociální sítě. V druhém případě byl aplikován standardizovaný rozhovor s dotazníkovými archy se seniory nad 60 let věku. Výzkum probíhal anonymně v období duben-červen 2020 (elektronické dotazníky) a květen-červen 2020 (sběr dotazníků v obchodním centru (OC)).

Výsledky: Téměř 65 % respondentů trpělo bolestmi různého původu několikrát do měsíce a téměř 15 % respondentů skoro každý den. Nejčastější lokalizací bolesti byla u seniorů oblast zad, kloubů a svalů. 61 % respondentů řešila bolest koupí volně prodejného analgetika a až

32 % respondentů připustilo alternativní způsoby léčby. Nejoblíbenějším volně prodejným analgetikem byl ibuprofen (65 %) a paracetamol (32-40 %).

Vysokou míru důvěry získali informace z příbalového informačního letáku-obrátilo by se na něj 61 % respondentů, pokud by měly nějaké nejasnosti s užíváním. V závěsu se umístily rady od lékárníka a lékaře. Důvěra v rady lékárníka byla ještě vyšší při sběru dotazníků v OC. Až 39 % respondentů uvedlo, že při koupi přípravků s obsahem ibuprofenu nedostali nikdy žádnou informaci. Pokud respondenti nějakou informaci dostali, pak se nejčastěji jednalo o informaci o maximální denní dávce, o užívání s/po jídle a nevhodných kombinacích s dalšími léky.

Znalosti nežádoucích účinků ibuprofenu byly u seniorů spojeny především s povědomím o tom, že každý lék má nějaké nežádoucí účinky. Méně jisti si pak senioři byli jisti tím, zda jsou tyto nežádoucí účinky závažné. Pouze 44 % respondentů označilo ibuprofen jako léčivo, které může mít závažné nežádoucí účinky. Podíl této odpovědi byl významně vyšší ve skupině respondentů se zdravotnickým vzděláním. Znalost konkrétních nežádoucích účinků připustilo přibližně 38 % respondentů, kdy nejčastěji byly jmenovány nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt a vliv na hemokoagulaci. Až 11 % respondentů uvedlo, že se u nich nežádoucí účinek projevil (exacerbace vředové choroby gastroduodena, zhoršení hemoroidů, alergie, ...).

Téměř 54 % respondentů nebylo schopno určit, zda ibuprofen interaguje s nějakými dalšími léky, případně zda je při nějakém onemocnění kontraindikovaný. Nejčastěji si byli respondenti vědomi jeho nevhodnosti při současné léčbě antikoagulancii a antihypertenzivy.

Závěr: Z výsledků vyplývá, že znalosti seniorů o léčivé látce ibuprofen jsou poměrně limitované a jistá osvěta/edukace v oblasti samoléčby bolesti je na místě, a to ať už ze strany zdravotnických odborníků, či příslušných státních institucí.

Abstract

The Analysis of Seniors' Opinions on Self-treatment by Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs III

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Social and Clinical Pharmacy

Candidate: Marek Procházka

Consultant: PharmDr.Martin Doseděl, Ph.D.

Background: Self-treatment is one of the approaches in managing pain which is still gaining higher level of importance even amongst seniors. One of the most favourite over the counter (OTC) analgesics is ibuprofen, however its use can be associated with certain drug related problems (DRP). The potential of DRPs is increasing with age which makes seniors more sensitive to them.

Aim of study: 1) To create an overview of DRPs of OTC analgesics, focusing on paracetamol (acetaminophen).

2) Through the survey find out the knowledge and experience of seniors with self-treatment by OTC analgesics. The other aim was to evaluate their sources of information concerning ibuprofen and their preferences to each product.

Methods: The observable cross-sectional study was made through social media and in Královéhradecký region. In the first case the questionnaire was spread through social media-Facebook. In the second case standardised conversation with questionnaire lists was applied with seniors above 60 years of age. The research was anonymous and took place between April-June 2020 and May-June 2020.

Results: Almost 65 % of respondents suffered from pain several times during a month and almost 15 % of them suffered from pain everyday. Pain was the most frequently located in

muscles, joints and back. 61 % of respondents relieve the pain with OTC analgesics and almost 32 % of respondents relieve the pain with alternative approaches. The most favourite OTC analgesics were ibuprofen (65 %) and paracetamol (32-40 %).

Information from package leaflet gained the highest level of trust (61 % of respondents would find the information there in case of being uncertain with how to use the medicament) followed by information from pharmacists and doctors. The trust to pharmacists was even higher in questionnaires from the shopping centre. 39 % of respondents never got any information when buying products with ibuprofen. If respondents got any information it was mostly concerning the maximal dosage per day, using with or after meal or information concerning unsuitable combinations with other drugs.

The knowledge of adverse effects was generally associated with the notion that every drug might have some adverse effects. They were less sure about the severity of these adverse effects. Only 44 % of respondents classified ibuprofen as a medication that might have serious adverse effects. The amount of this answer was higher in the group of respondents with medical education. Approximately 38 % of respondents mentioned they know particular adverse effect. Most frequently the negative effect on gastrointestinal tract and effect of ibuprofen on hemocoagulation were named. Almost 11 % of respondents stated that they had suffered from ibuprofen induced adverse effect in the past. Exacerbation of ulcers, worsening of hemorrhoids and allergy were mentioned.

Almost 54 % of respondents were not able to say whether ibuprofen interacts with other medicaments or if there is any contraindication related to ibuprofen. Most frequently the respondents were aware of interaction with anticoagulants and antihypertensives

Conclusion: The results lead to conclusion that the knowledge of seniors regarding ibuprofen is fairly limited and some kind of education concerning self-treatment is necessary. The health literacy saves expenses of fund of health insurance and can improve the quality and length of life.

8. Seznam použité literatury

-
- 1 D.Bennadi, *Self-medication: A current challenge*, Journal of Basic and Clinical Pharmacy (2014), 5(1): 19–23.
 - 2 proLékaře.cz / Kurzy / Bolest a její farmakoterapie-pro praktické lékaře [online]. [Cit.11.7.2020] Dostupné z: https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/bolest-a-jeji-farmakoterapie-doporuceny-diagnosticky-a-lecebny-postup-pro-prakticke-lekare-67/bolest_a_jeji_farmakoterapie_doporuceny_diagnosticky_a_lecebny_postup_pro_prakticke_lekare-64.
 - 3 A.Skálová, *Léčba bolesti u seniorů*, Geriatrie a Gerontologie (2019); 8(1): 40 .
 - 4 EP.Brass, *Changing the status of drugs from prescription to over-the-counter availability*, The New England Journal of Medicine (2001); 345(11): 810-6.
 - 5 L.Součková, *Správné dávkování paracetamolu, analgetická účinnost paracetamolu v kombinaci s kofeinem*, Praktické lékárenství (2013); 9(6): 240–242.
 - 6 Státní ústav pro kontrolu léčiv, Databáze léků [online]. SÚKL ©2010 [Cit.11.7.2020] SPC Paralen, Zentiva, Praha, ČR.
 - 7 J. Lejčko, *Farmakoterapie bolesti-analgetika a adjuvantní analgetika*, Léčba chronické bolesti. Olomouc. Solen (2010); 2010: 28-42.
 - 8 M. Józwiak-Bebenista aj.Z.Nowak, *Paracetamol: Mechanism od action, applications and safety*, Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research (2014); 71(1): 11-23.
 - 9 B.J.Anderson, *Paracetamol (Acetaminophen): Mechanism of action*, Pediatric Anesthesia (2008), 18(10): 915-921.
 - 10 B.Kiss a kol., *Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties*, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005); 315(1): 1-7.
 - 11 A.Tjolsen a kol., *Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems*, European Journal of Pharmacology (1991); 193: 193–201.
 - 12 G.Pickering a kol., *Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism*. Clinical Pharmacology and Therapeutics (2006); 79: 371–378.
 - 13 L.L.Mazaleuskaya a kol., *PharmGKB summary: Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses*, Pharmacogenetics and Genomics (2015); 25(8): 416–426.
 - 14 PCNE classification for Drug Related Problems: V 5.01. PCNE [online]. [cit. 11.7.2020] 2006 Dostupné z: https://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf
 - 15 Pharmaceutical Care Network Europe [online]. [cit. 11.7.2020]. Dostupné z:<https://www.pcne.org/who-are-we>.
 - 16 J.C.McCrae a kol., *Long-term adverse effects of paracetamol – a review*, British Journal of Clinical Pharmacology (2018); 84: 2218-2230.
 - 17 JR.Thornton a kol., *Severe thrombocytopenia after paracetamol overdose*, Gut (1990); 31: 1159-1160.

-
- 18 S.Gomaa, *Immunomodulatory and hematological effects induced by diclofenac, ibuprofen or paracetamol toxicity in Swiss albino mice*, European Journal of Biological Research © T.M.Karpiński (2017)
- 19 A.Lipiec a kol., *The association between paracetamol use and the risk of asthma, rhinitis and eczema in the Polish population*, Annals of Agricultural and Environmental Medicine (2018); 25(3): 428–432.
- 20 B.Lebrun-Vignes a kol., *Is acetaminophen associated with a risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis? Analysis of the French Pharmacovigilance Database*, British Journal of Clinical Pharmacology (2018); 84: 331–338.
- 21 M.Vilímovský, *Paracetamol (acetaminofen): dávkování, indikace a nežádoucí účinky*, Medlicker [online]. [Cit.11.7.2020] Dostupné z <https://cs.medlicker.com/761-paracetamol-acetaminofen-kompletni-informace>.
- 22 A.Ramachandran a kol., *Acetaminophen Toxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Future Perspectives*, Gene Expression (2018); 18: 19–30.
- 23 C.I Ghanem a kol., *ACETAMINOPHEN; FROM LIVER TO BRAIN: NEW INSIGHTS INTO DRUG PHARMACOLOGICAL ACTION AND TOXICITY*, Pharmacological Research (2016); 109: 119–131.
- 24 M.Brožová: *Toxicita aminofenolických léčiv*. Bakalářská práce (2018):18.
- 25 J.Hodis, *Nová fakta o paracetamolu, rizika předávkování, intoxikace a jejich zvládnutí*, Praktické lékařství (2015); 11(3): 90–92.
- 26 F.Imani a kol., *The Therapeutic Use of Analgesics in Patients With Liver Cirrhosis: A Literature Review and Evidence-Based Recommendations*, Hepatitis Monthly (2014); 14(10): e23539.
- 27 T.M.Caparrotta a kol., *Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature*, European Journal of Clinical Pharmacology (2018); 74:147–160.
- 28 K.L.Hayward a kol., *Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment?*, British Journal of Clinical Pharmacology (2016); 81(2): 210–222.
- 29 P.Piler a kol., *Role of combined prenatal and postnatal paracetamol exposure on asthma development: the Czech ELSPAC study*, Journal of Epidemiology and Community Health (2018), 72:349–355.
- 30 Ch.Andrade, *Use of Acetaminophen (Paracetamol) During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in the Offspring*, Journal of Clinical Psychiatry (2016); 77(2), 152–154.
- 31 J.Vaniček, *Správné užívání a aplikace léků–I.část*. In: Lekarnici.cz [online]. (8.1.2010) [cit 11.7.2020]. Dostupné z https://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/Informace-pro-verejnost/prilohy/CRo_Spravne-uzivani-a-aplikace-leku_cast-1_web.aspx.
- 32 Státní ústav pro kontrolu léčiv, *Důležitá upozornění, Paracetamol s prodlouženým uvolňováním – výbor PRAC doporučuje pozastavení registrace* [online]. SÚKL ©2010 (14.9.2017) [Cit.11.7.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/paracetamol-s-prodlouzenym-uvolnovanim-doporuceno-stazeni-z>.
- 33 Státní ústav pro kontrolu léčiv, *Důležitá upozornění, Paracetamol s prodlouženým uvolňováním – výbor PRAC potvrzuje doporučení pozastavení registrace* [online]. SÚKL ©2010 (8.12.2017) [Cit.11.7.2020]. Dostupné z:<http://www.sukl.cz/paracetamol-s-prodlouzenym-uvolnovanim-stazeni-z-trhu>.

-
- 34 Státní ústav pro kontrolu léčiv, Informace pro zdravotnické pracovníky a pacienty, *Pozastavení registrace léčivého přípravku DORETA PROLONG 75 MG/650 MG* [online]. SÚKL ©2010, (12.4.2018) [Cit.11.7.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/pozastaveni-registrace-leciveho-pripravku-doreta-prolong-75>.
- 35 M.Prokeš a kol., *Vyhodnocení dotazů na lékové interakce v internetové poradně „Znám své léky“*, *Klinická farmakologie a farmacie* (2016); 30(4): 3–10.
- 36 Česká Lékárnická komora, *ČLnK informuje: Preventivní užívání paracetamolu nemá smysl, ani při koronavirové nákaze*. Tisková zpráva. (3.4.2020) [online] [Cit.11.7.2020] Dostupné z: <https://www.lekarnici.cz/Media/Tiskove-zpravy/CLnK-informuje-Preventivni-uzivani-paracetamolu-n.aspx>.
- 37 J.Veselý, Horečka, *Tvorba a ověření e-learningového prostředí pro integraci výuky preklinických a klinických předmětů na LF a FZV UP Olomouc*. (28.7.2014) [online]. [Cit.11.7.2020]. Dostupné z: <http://pfyziolklin.upol.cz/?p=12959>.
- 38 F.Rosenbaum, *BOLEST A JEJÍ LÉČBA MOŽNOSTI PACIENTA*, In: PharmaNEWS, [online] [Cit.11.7.2020]. Dostupné z: <http://www.pharmanews.cz/clanek/bolest-a-jeji-lecba-moznosti-pacienta/>.
- 39 *Chronická bolest*, In: uLékaře.cz [online] [Cit.11.7.2020]. Dostupné z: <https://www.ulekare.cz/nemoci-vysetreni/chronicka-bolest>.
- 40 M.Alušíková, *Optimální DÁVKOVÁNÍ PARACETAMOLU A MOŽNOSTI ZVÝŠENÍ JEHO ÚČINNOSTI*, FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE (2015); 2.
- 41 K.Heard a kol., *A Randomized Trial to Determine the Change in Alanine Aminotransferase During 10 Days of Paracetamol (Acetaminophen) Administration in Subjects Who Consume Moderate Amounts of Alcohol*, *Alimentary pharmacology and therapeutics* (2007); 26(2):283-90.
- 42 M.Kršiak, *Jak zvýšit analgetickou účinnost paracetamolu?*; *Interní medicína*(2011), 13(3): 140–142
- 43 M.Bartholow, *Top 200 Drugs of 2012*, In: PharmacyTimes [online]. 17.7. 2013 [Cit.11.7.2020]. Dostupné z: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/July2013/Top-200-Drugs-of-2012>.
- 44 C.Mattia a kol., *A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy*. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* (2015);19(3): 507–16.
- 45 F.Franceschi a kol., *Safety and efficacy of the combination Acetaminophen-Codeine in the treatment of pain of different origin*, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* (2013); 17: 2129-2135.
- 46 S.Dhillon a kol., *Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain*. *Clinical Drug Investigation* (2010); 30(10): 711–738.
- 47 Y.Gasche a kol., *Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism*. *New England Journal of Medicine* (2004), 351: 2827–2831.
- 48 Miranda HF a kol., *Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain*, *Pain* (2006); 121: 22–28.

-
- 49 Ong CKS a kol., *Combining Paracetamol (Acetaminophen) with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A Qualitative Systematic Review of Analgesic Efficacy for Acute Postoperative Pain*. *Anesthesia and Analgesia* (2010); 110: 1170–1179.
- 50 H.J.McQuay a kol., *Evidence for analgesic effect in acute pain – 50 years on*, *Pain* (2012); 153: 1364–1367.
- 51 M.I.Paul a kol., *Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children*. *Clinical Therapeutics* (2010); 32: 2433–2440.
- 52 Perlik F. a kol., *The effect of guaiphenesin on absorption and bioavailability of paracetamol from composite analgesic preparations*. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Toxicology* (1988); 26: 413–416.
- 53 I.Niedermayerová, *Volně prodejné přípravky proti bolestem hlavy – správný výběr a možná rizika*, *Praktické lékařství* (2015); 11(4): 141–143.
- 54 E.M.Laska a kol., *Caffeine as an Analgesic Adjuvant*, *Journal of the American Medical Association* (1984); 251: 1711–1718.
- 55 H.Palmer a kol., *A Risk-Benefit Assessment of Paracetamol (Acetaminophen) Combined with Caffeine*, *Pain Medicine* (2010); 11: 951–965.
- 56 Státní ústav pro kontrolu léčiv, Tiskové zprávy k činnosti SÚKL, *Informace k dostupnosti přípravků s obsahem paracetamolu*, [online]. SÚKL ©2010 19.3.2020 [Cit.11.7.2020] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/informace-k-dostupnosti-pripravku-s-obsahem-paracetamolu>
- 57 L. Fang a kol., *Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?*, *The Lancet Respiratory Medicine* (2020), 8(4): 21.
- 58 Státní ústav pro kontrolu léčiv, Databáze léků [online]. SÚKL ©2010 [Cit.11.7.2020] SPC Apo-Ibuprofen, Apotex Europe B.V, Leiden, Nizozemsko
- 59 Státní ústav pro kontrolu léčiv, Tiskové zprávy k činnosti SÚKL, *Užívání léků s ibuprofenem a paracetamolem s ohledem na výskyt nemoci COVID-19*, [online]. SÚKL ©2010 (18.3.2020) [Cit.11.7.2020] Dostupné z:<http://www.sukl.cz/sukl/uzivani-leku-s-ibuprofenem-a-paracetamolem-s-ohledem-na>
- 60 European Medicines Agency/NEWS, *EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19*, [online]. (18.3.2020) [Cit.11.7.2020] Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
- 61 [Zákony pro lidi.cz](http://www.zakonyprolidi.cz), *Nařízení vlády č. 146/2020 Sb., kterým se mění nařízení vlády č. 104/2020 Sb., o zákazu distribuce léčiv v souvislosti s epidemií viru SARS-CoV-2* [online]. (2.4.2020), [Cit.11.7.2020] Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2020-146>
- 62 P.Červený, *Polékové poškození jater*, *Praktické lékařství* (2013), 9(3): 123–126.
- 63 B.Combe a kol., *Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study)*, *Rheumatology* (2009); 48: 425–432.
- 64 J.Sliva, *Hepatotoxicita léčiv se zaměřením na paracetamol a NSA*, *Medicína pro praxi* (2013); 10(1): 26–27.
- 65 P.Lišková, *Dysfunkce mitochondrií navozená léky: mechanismy a nepříznivé klinické následky*, *proLékaře* [online]. (9.5.2017) [Cit.11.7.2020]. Dostupné z:

<https://www.prolekare.cz/tema/lhon/detail/dysfunkce-mitochondrii-navozena-leky-mechanismy-a-nepriznive-klinicke-nasledky-7601>

66 Ch.E.Korth a kol., *Hepatotoxic Effects of Lipid-Altering Agents*, US Pharmacist (2012); 37(9): 17-20.

67 K. Pavelka a kol., *Nežádoucí účinky léků používaných v revmatologii a základní principy monitorování jejich bezpečnosti – I. Chorobu modifikující léky revmatoidní artritidy (DMARDs)*, Klinická farmakologie a farmacie (2003); 17: 102–109.

68 R.Svobodová, *Současné postavení metotrexátu v léčbě revmatoidní artritidy*, Praktické lékařství (2014); 10(6): 206–209.

69 R.A.DePinho a kol., *Azathioprine and the Liver: Evidence Favoring Idiosyncratic, Mixed Cholestatic-Hepatocellular Injury in Humans*, Gastroenterology (1984); 86,162-165.

70 N.K.H. de Boer a kol., *Myelotoxicity and hepatotoxicity during azathioprine therapy*, The Netherlands Journal of Medicine (2005); 63(11), 444-446.

71 A.B.S. Trabesi a kol., *Suspected azathioprine induced liver cirrhosis: an unusual side effect*, The Pan African Medical Journal (2014); 17: 174.

72 S.N.Ahmed a kol., *Antiepileptic drugs and liver disease*, Seizure (2006); 15, 156-164.

73 P.Bond a kol., *Anabolic androgenic steroid-induced hepatotoxicity*, Medical Hypotheses (2016); 93: 150–153.

74 E.M.Steffe a kol., *The Effect of Acetaminophen on Zidovudine Metabolism in HIV-Infected Patients*, Journal of Acquired Deficiency Syndromes (1990); 3:691-694.

75 S.Gastrup a kol., *Paracetamol decreases steady-state exposure to lamotrigine by induction of glucuronidation in healthy subjects*, British Journal of Clinical Pharmacology (2016); 81(4): 735–741.

76 N.Buchanan a kol., *Interaction between chloramphenicol and paracetamol*, British Medical Journal (1979); 2(6185):307-308.

77 C.M.Stein a kol., *Lack of effect of paracetamol on the pharmacokinetics of chloramphenicol*, British Journal of Clinical Pharmacology, 27, 262-264, (1989).

78 Drugs.com/Drug Interactions Checker [online]. Drugs.com ©2000-2020 [Cit.11.7.2020] Dostupné z: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=11-0,1612-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1.

79 M.Prokeš a kol., *Kombinovaná analgetika-antipyretika a jejich rizika*, Medicína pro praxi (2015); 12(5): 247–251.

80 J. K. Berbee, *Metabolic acidosis caused by concomitant use of paracetamol (acetaminophen) and flucloxacillin? A case report and a retrospective study*, European Journal of Clinical Pharmacology (2017); 73:1459–1465.

81 B.Růžková: *Analýza názorů seniorů k samoléčení analgetiky se zaměřením na ibuprofen*. Rigorózní práce. Únor 2011.

82 Český statistický úřad-Úvod/Statistiky/Výběr parametrů/Tabulka [online]. ČSU: [cit. 11.7.2018]. Dostupné z: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/cs/index.jsf?page=vystup->

objekt&z=T&f=TABULKA&ds=ds373&pvo=DEMD001&o=false&c=v3%7E2__RP2019M
P12DP31&str=v4.

83 Český statistický úřad-Úvod/Statistiky/Souhrnná data o České republice. [online]. ČSU
(27.6.2020): [cit. 11.7.2018].

84 R.D.Helme a kol., *The epidemiology of pain in elderly people*, Clinics in Geriatric Medicine
(2001); 17(3):417-31

85 A.Michalíková: *Léčba bolesti u seniorů*. Absolventská práce.2014.

86 H.Breivik a kol., *Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment*.
European Journal of Pain (2006); 10(4): 287333.

87 N.Moore a kol., *The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study*.
Clinical Drug Investigation (1999); 18(2): 89–98.

88 B.Macešková: *Znalosti pacientů o OTC přípravku jako výsledek konzultace farmaceut – pacient*.
Československá farmacie 51(6), 2002, 292-296

89 B.Macešková: *Použití volně prodejných přípravků s obsahem ibuprofenu v samoléčení*.
Československá farmacie 50(3), 2001, 131-134.