

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra sociální a klinické farmacie

ANALÝZA PODÁVÁNÍ LÉČIV ZDRAVOTNÍMI SESTRAMI VE ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ XII

ANALYSIS OF DRUG ADMINISTRATION BY NURSES IN HEALTH FACILITY XII

Diplomová práce

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

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Hradec Králové 2022

Hana Tylšarová

Poděkování

V první řadě bych chtěla poděkovat PharmDr. Martinu Dosedělovi, Ph.D. za ochotu, vstřícnost a pomoc při vypracování této práce.

Dále bych chtěla poděkovat vedení nemocnice Šumperk a zdravotním sestřám na oddělení následné péče, chirurgii a neurologii za spolupráci během pozorování.

V neposlední řadě chci poděkovat své kolegyni Šárce Elbelové za pomoc během sběru dat.

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

V Hradci Králové

Dne:

Podpis:

ABSTRAKT

ANALÝZA PODÁVÁNÍ LÉČIV ZDRAVOTNÍMI SESTRAMI VE ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ XII

Autor: Hana Tylšarová

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

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

ÚVOD

Lékové problémy se vyskytují na různých úrovních zacházení s léčivem: výběr léčiva, dávkování, podávání, interakce, nežádoucí účinky aj. Lékové problémy během podávání léčiv zahrnují špatné podání léčiva (špatná dávka, špatný čas podání, špatná léková forma aj.), opomenutí podání léčiva, neužití léčiva nebo špatné užití léčiva.

CÍL

Cílem této práce bylo popsat lékové problémy vyskytující se během podávání léčiv ve zdravotnickém zařízení.

METODIKA

Sběr dat probíhal na třech odděleních (oddělení následné péče, chirurgie a neurologie) nemocnice v Olomouckém kraji. Byla zvolena metoda přímého pozorování. Sledováno bylo ranní, polední a večerní podávání léčiv. Na každém oddělení pozorování trvalo 3 dny. Byla sledována identifikace pacienta, hygiena rukou a kontrola užití. Sledována byla i manipulace s perorálními tabletami a tobolkami, perorálními tekutými přípravky a očními přípravky. Zvýšená pozornost byla věnována výskytu závažných lékových problémů např. špatné léčivo, špatné dávkování, špatné načasování, špatný pacient, špatná léková forma atd. Všechna data byla vyplněna do papírových formulářů a poté přepsána do elektronické databáze (Pharma Portal®).

VÝSLEDKY

Bylo pozorováno 53 pacientů (17 na oddělení následné péče, 18 na chirurgii a 18 na neurologii), kterým bylo podáno 499 léčiv – 447 perorálních tablet a tobolek, 39 tekutých perorálních přípravků a 13 očních přípravků. Zaznamenáno bylo celkem 1021 lékových pochybení. Nejčastěji se jednalo o podání léčiva bez identifikace pacienta (333), nedostatečnou hygienu rukou sester během podávání léčiv (297), podání léčiva bez kontroly užití (89) a nejasnost v preskripci léčiva (71). Výskyt závažných lékových problémů byl 0,9 %. Nejčastější bylo podání špatné lékové formy (5) a opomenutí léčiva (2).

ZÁVĚR

Z 1021 lékových pochybení bylo 25,5 % pozorováno na oddělení následné péče, 17,1 % na chirurgii a 57,4 % na neurologii. Výskyt lékových pochybení byl častý na každém oddělení. Je nutné tato pochybení řešit a přijmout preventivní opatření pro snížení jejich výskytu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Podání léčiva, zdravotní sestra, zdravotnické zařízení

ABSTRACT

ANALYSIS OF DRUG ADMINISTRATION BY NURSES IN HEALTH FACILITY XII

Author: Hana Tylšarová

Supervisor of the thesis: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Social and Clinical Pharmacy

BACKGROUND

Drug related problems are occurred at various levels: drug choice, dosage, administration, interactions, adverse reactions etc. Drug administration errors include for example wrong drug administration (wrong dosage, wrong timing, wrong dosage form etc.), forgotten drug administration, non-use of drug and wrong drug use.

AIMS

Aim of this work was to describe drug related problems occurred during drug administration in health care facility.

METHODS

The data was collected at three different departments (follow-up care, surgery and neurology) in one hospital in Olomouc region. The method of direct observation was chosen. The morning, midday and evening drug administration was observed. The observation was taken time 3 days in every department. Identification of a patient, hand hygiene and check of use were observed. Manipulation of oral tablets and capsules, oral liquids and eye drops and ointments were observed. Also, severe drug related problems were observed for example wrong drug, wrong dosage, wrong timing, wrong patient, wrong dosage form etc. All data was filled in the paper forms and after that rewritten into electronic database (Pharma Portal®).

RESULTS

53 patients were observed (17 in follow-up care, 18 in surgery and 18 in neurology), whereby were administered 499 drugs – 447 oral tablets and oral capsules, 39 oral liquids and 13 eye drops and eye ointments. We wrote down overall 1021 medication errors. Most frequent was administration without identification of a patient (333), insufficient hand hygiene of a nurse during administration (297), administration without check of use (89) and unclear prescription of a drug (71). The occurrence of severe drug related problems was 0,9 %. Most frequent was wrong dosage form (5) and dose omission (2).

CONCLUSION

Out of 1021 medication errors was occurred 25,5 % in follow-up care, 17,1 % in surgery and 57,4 % in neurology. Occurrence of medication errors was frequent at every department. It's necessary to solve these medication errors and receive precautions to prevent them.

KEY WORDS

Drug administration, nurse, health care facility

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	6
TEORETICKÁ ČÁST	10
Cíl	10
Metodika	10
Úvod	11
Insomnie	13
Hypnotika	15
Barbituráty a léčiva nebarbiturátového typu	16
Benzodiazepiny	17
Nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika	20
Agonisté melatoninových receptorů	21
Antagonisté orexinových receptorů	22
Off-label preparáty a jiné látky s hypnotickým účinkem	23
Lékové problémy hypnotik	24
Benzodiazepiny	25
Nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika	29
Agonisté melatoninových receptorů	33
Schizofrenie	36
Antipsychotika	38
Antipsychotika I. generace	44
Antipsychotika II. generace	46
Lékové problémy antipsychotik	50
Antipsychotika I. generace	50
Antipsychotika II. generace	54
PRAKTICKÁ ČÁST	60
Cíl	60
Metodika	60
Výsledky	62
Demografická charakteristika souboru	62
Pozorovaná léková pochybení	67
Diskuze	73
ZÁVĚR	76

SEZNAM ZKRATEK.....	77
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	78

TEORETICKÁ ČÁST

Cíl

Cílem teoretické části diplomové práce bylo popsat lékové problémy vyskytující se u hypnotik a antipsychotik se zvýšeným zaměřením na lékové problémy vyskytující se během jejich podávání.

Metodika

Pro získání citovaných zdrojů byly použity bibliografické a faktografické databáze. Nejčastěji byly vyhledávány zdroje v bibliografické databázi *PubMed*, kde se kromě klíčových slov vyhledávalo i za pomoci MeSH termínů např. "medication errors", "adverse effects", "therapeutic use", "administration research" aj. Při vyhledávání byla používána kombinace klíčových slov a MeSH termínů. Dále byly využity faktografické databáze *UpToDate* a *Micromedex* a multioborová databáze *Google Scholar*. Pro vyhledávání byla použita klíčová slova např. "insomnia", "antipsychotics second generation", "drug use problems", "long term use", "benzodiazepines", "clozapine" aj., která byla různě kombinována pro vyhledání odpovídajícího výsledku.

Mimo databází byly použity dokumenty asociace *Pharmaceutical Care Network Europe* a informace získané z českých zdrojů: *AISLP 2020.4k*, časopisy od vydavatelství Solen (časopisy Praktické lékárenství, Klinická farmakologie a farmacie, Psychiatrie pro praxi a Medicína pro praxi), časopisy *Remedia*, doporučené postupy od Společnosti všeobecného lékařství ČSL JEP a přehledové publikace terciální literatury.

Úvod

Drug-related problems (česky lékové problémy) je důležitý termín ve světové farmaceutické péči. [1] Nejčastější definice lékových problémů je podle asociace *Pharmaceutical Care Network Europe*. Definuje je jako události nebo okolnosti související s lékovou terapií, které skutečně nebo potenciálně zasahují do žádoucích zdravotních výsledků (*a Drug-Related Problem is an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes*). [2] Studie prokázaly, že v 50-80 % případů lze lékovým problémům souvisejícím s medikací předcházet, a proto je žádoucí si jich všimnout a eliminovat je. [3]

Nejčastějšími lékovými problémy jsou nežádoucí účinky a lékové interakce. Jejich vlivem často dochází ke zvýšení nákladů na zdravotnickou péči, a také ke zvýšení nemocnosti a úmrtnosti pacientů. [4] Dále mezi lékové problémy řadíme problém s výběrem, dávkováním, monitorováním a adherencí léčiva. Mohou se objevit během předepisování, vydávání a užívání léčiva. [1, 3]

Identifikace, řešení a prevence lékových problémů jsou jádrem klinické farmacie. Mohou být posuzovány v nemocničních týmech, pečovatelských domovech a primární péči. [3] Často jsou DRP identifikovány během "medication reviews", které provádí klinický farmaceut společně s lékařem. [5] Klinický farmaceut navrhuje intervence k řešení problému či možnosti prevence problému, které mohou být akceptovány ošetřujícím lékařem. Míra přijetí intervence lékařem se pohybuje dle různých studií mezi 41 až 96 %. [3] Mimo přijetí intervence lékařem je důležité i její hodnocení, které hraje klíčovou roli při vytváření nových postupů farmaceutické péče. Hodnocení je také ukazatelem frekvence výskytu lékových problémů. [6]

Pro řešení lékových problémů se používají klasifikační systémy DRP. [5] Existují různé klasifikační systémy, ale žádný z nich nesplňuje podmínky optimálního klasifikačního systému – otevřená hierarchie s jasnými definicemi pro každou kategorii DRP, spolehlivost a snadnost použití. [5, 6]

Příkladem klasifikačního systému DRP je klasifikační systém dle *Pharmaceutical Care Network Europe*, kde se lékové problémy rozdělují do 5 kategorií: problémy, příčiny, plánování intervence, akceptování intervence a stav DRP (Tabulka 1). [2]

Tabulka 1 – Základní klasifikace DRP dle PCNE V9.01

Základní klasifikace	Kód V9.01	Primární doména
Problémy	P1	Účinnost léčby
	P2	Bezpečnost léčby
	P3	Ostatní
Příčiny	C1	Zvolené léčivo
	C2	Léková forma
	C3	Zvolené dávkování
	C4	Délka léčby
	C5	Výdej léčiva
	C6	Proces užití léčiva
	C7	Související s pacientem
	C8	Související s transferem pacienta
	C9	Ostatní
Plánování intervence	I0	Žádná intervence
	I1	Úroveň předepisujícího
	I2	Úroveň pacienta
	I3	Úroveň léčiva
	I4	Ostatní
Akceptování intervence	A1	Intervence přijata
	A2	Intervence nepřijata
	A3	Ostatní
Stav DRP	O0	Stav problému neznámý
	O1	Problém vyřešený
	O2	Problém částečně vyřešený
	O3	Problém nevyřešený

Insomnie

Insomnie je v literatuře různě definována, nejčastěji jako přítomnost individuálního hlášení o problému se spánkem (*presence of an individual's report of difficulty with sleep*). [7] Více jsou postiženy ženy, starší lidé, lidé s nižší sociální úrovní a s nižším vzděláním. [8] Samotná prevalence tohoto onemocnění je rozdílná v jednotlivých zemích např. prevalence v Spojených státech amerických činí 35–50 %, naopak v Jižní Koreji činí pouze 5,78 %. [9] Cílem léčby insomnie je zvýšit kvalitu života a zamezit komplikacím. [8]

Obecně můžeme insomnii rozdělit na primární (psychofyziologickou) a sekundární (důsledek jiné nemoci). [8] Dále dle délky obtíží rozlišujeme insomnii na chronickou (trvajíc déle než 3 měsíce a projevující se alespoň 3 dny v týdnu) a akutní (trvajíc méně než 3 měsíce). S akutní epizodou insomnie se setká prakticky každý člověk, do chronicity pak přechází asi 80 % pacientů. [8, 10] Chronickou insomnii dělíme dle její nejčastější příčiny (Tabulka 2). [11] Insomnii dále rozdělujeme na časnou, střední a pozdní. Insomnie časná se dá zjednodušeně definovat jako neschopnost usnout (např. vlivem úzkosti či strachu), insomnie střední je problém s udržením spánku (časté buzení během spánku) a insomnie pozdní je problém s časným probuzením (neschopnost znovu usnout; projevuje se nejčastěji mezi 4. a 5. hodinou ranní). [12]

Tabulka 2 – Dělení nespavosti podle ICSD - 3 s kódy ICD-10 dle SVL (podle [11])

Název	kód ICD-10
1. Akutní insomnie	F51.02
2. Chronická insomnie	F51.01
2.1 Psychofyziologická insomnie	F51.03
2.2 Idiopatická insomnie	F51.04
2.3 Paradoxní insomnie	F51.02
2.4 Insomnie způsobená nedostatečnou spánkovou hygienou	Z72.821
2.5 Behaviorální insomnie v dětství	Z73.81
2.6 Insomnie způsobená duševní poruchou	F51.05
2.7 Insomnie způsobená somatickým onemocněním	G47.03
2.8 Insomnie způsobená léčivými či jinými látkami	G47.02

Existuje řada chronických nemocí, které mohou být příčinou nespavosti – např. kardiální onemocnění (arytmie), chronické onemocnění plic a dýchacích cest (noční astma, CHOPN, kašel), endokrinologická onemocnění, epilepsie, extrapyramidová onemocnění, polyneuropatie a jiné bolestivé stavy. Dále mohou být příčinou alergie, pseudoinsomnie, psychotický stav, pruritus, delirium atd. Velmi častá je tzv. psychofyziologická příčina. [11, 12] Nespavost může být způsobena i léčivými např. sympatomimetiky, antidepresivy, theofylinem, antiastmatiky, nootropiky, diuretiky, antibiotiky, antihypertenzivy aj. [11, 12]

Diagnostika tohoto onemocnění záleží především na rozhodnutí, zda je nutné poslat pacienta k odborníkovi. I během několika minut se lze dopracovat příčiny insomnie pomocí anamnestických otázek a dlouhodobé znalosti pacienta. [11] Nejčastěji je diagnostika nespavosti založena na pacientově sdělení subjektivního pocitu krátkého či přerušovaného spánku v trvání několika týdnů i měsíců bez narušení kvality denního života. [12] K diferenciální diagnostické rozvaze vedou dotazy týkající se spánkové hygieny (včetně kvality spánku, latence usnutí či pocitu při probuzení) a ostatních příčin onemocnění (abúzus návykových látek, depresivní epizoda, generalizovaná úzkostná porucha atd.). Pacient by měl být poslán ke specialistovi až v případě, že se jedná o komplikovanou spánkovou poruchu nebo když již zavedená opatření nejeví efekt. [11]

Před podáváním hypnotik je doporučeno užívat rostlinné přípravky (kozlík lékařský, meduňka lékařská, heřmánek pravý, chmel otáčivý, srdečník obecný aj.) a upravit spánkovou hygienu. [12, 13] Hypnotika je doporučeno podávat pouze po omezenou dobu (4-6 týdnů). Jako první volba se podávají hypnotika III. generace (nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika). Lze také podávat hypnotika II. generace (benzodiazepiny) a melatonin (Tabulka 3). [13, 14] V terapii insomnie se také využívají kognitivně-behaviorální terapie, spánková restrikce, relaxační terapie a stimulus kontrol terapie. [15]

Hypnotika

Hypnotika jsou psychoaktivní látky, které v terapeutické dávce navozují, udržují a prodlužují spánek. Primárně jsou určeny k léčbě insomnie, případně k navození anestezie. Hypnotika lze rozdělit na 3 generace, ale pouze hypnotika II. a III. generace se v současnosti užívají v léčbě insomnie. Mimo hypnotik se v terapii insomnie používají agonisté melatoninových receptorů a antagonisté orexinových receptorů (v ČR neregistrované) (Tabulka 3). [13]

Nejdéle používanými hypnotiky jsou rostlinné přípravky: kozlík lékařský (*Valeriana officinalis*), meduňka lékařská (*Melissa officinalis*), chmel otáčivý (*Humulus lupulus*), mučenka pletní (*Passiflora incarnata*), heřmánek pravý (*Matricaria chamomilla*), pelyněk černobýl (*Artemisia vulgaris*), mák setý (*Papaver somniferum*) aj. [13] Dříve se také používaly opioidy, bromové soli či alkohol. [10] První syntetické hypnotikum, chloralhydrát, byl syntetizován roku 1823 Justusem von Liebigem. První barbiturát, barbital, byl syntetizován roku 1903 a byl podáván jako první syntetické léčivo na nespavost, ale brzy byl nahrazen fenobarbitalem. V sedmdesátých letech 20. století byly barbituráty nahrazeny bezpečnějšími benzodiazepiny a chinazolinony. [13] Od devadesátých let se dostala do praxe nebenzodiazepinová Z-hypnotika a mezi nejnovější objevy patří látky působící na melatoninové (ralmeteon), orexinové (suvorexant) a noradrenergní receptory. [10, 13]

Tabulka 3 – Přehled registrovaných hypnotik k léčbě insomnie v ČR (podle AISLP 2020.4k a [13])

	Účinná látka	Registrovaná léčiva	Dostupné lékové formy	Dávkování tablet
Benzodiazepiny	cinolazepam	<i>Gerodorm</i>	perorální tablety	40 mg
	medazepam	<i>Ansilan</i>	tvrdé tobolky	10 mg
Nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika	eszopiklon	<i>Esogno</i>	tablety	1 mg 2 mg 3 mg
	zolpidem	<i>Adorma, Apo-zolpidem, Edluar, Hypnogen, Onirex, Sanval, Stilnox, Zolpidem Aurovitas / Mylan / Orion / Ratiopharm / Vitabalans / Xantis, Zolpinox</i>	perorální tablety sublinguální tablety	5 mg 10 mg
	zopiklon	<i>Zopitin</i>	perorální tablety	3,75 mg 7,5 mg
Agonisté melatoninových receptorů	melatonin s prodlouženým uvolňováním	<i>Circardin</i>	perorální tablety s prodlouženým uvolňováním	2 mg

Existují i jiné látky s hypnotickým efektem, které se primárně využívají v jiných indikacích: nebenzodiazepinová anxiolytika (např. hydroxyzin), tricyklická antidepresiva (nap. amitriptylin), serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání (trazodon), noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva (např. mirtazapin), klasická antipsychotika (např. chlorpromazin a levopromazin), atypická antipsychotika (olanzapin, amisulpirid aj.) a antihistaminika (promethazin, difenhydramin aj.). [12, 13]

Ideální hypnotikum je léčivo, které navozuje spánek rychle po podání, udržuje spánek po celou dobu jeho trvání a má velkou terapeutickou šíři. Neměl by měnit fyziologický profil spánku, způsobovat ranní kocovinu ani poruchy fyzických a psychických funkcí během dne. Nemělo by docházet ke vzniku tolerance, závislosti, abstinenčních příznaků či rebound fenoménu po vysazení. Lékové interakce by měly být minimální. [16]

Mechanismus účinku hypnotik je založen na alosterické modulaci GABA_A receptorů. [10] GABA_A receptor je tvořen 5 podjednotkami (2x α , 2x β a 1x γ) a chloridovým kanálem. Ligandem receptoru je γ -aminomáselná kyselina (zkráceně GABA). [17] Navázáním γ -aminomáselné kyseliny na GABA_A receptor dojde k otevření chloridového kanálu, což způsobí přestup chloridových iontů dovnitř buňky. Dojde ke snížení hyperpolarizace buňky a díky tomu ke snížení akčního potenciálu neuronu (tlumivý efekt). [13, 17-19]

Hypnotika I. generace, barbituráty, prodlužují dobu otevření chloridového kanálu a hypnotika II. generace, benzodiazepiny, zvyšují frekvenci otevírání chloridového kanálu. [13] BZD mají dvě vazebná místa se specifickými účinky – BZD1 (anxiolytický, hypnotický, sedativní) a BZD2 (myorelaxační, antikonvulzivní). [16] Hypnotika III. generace, Z-hypnotika, se od mechanismu benzodiazepinů prakticky neliší, avšak jejich vazba je mnohem specifitější. [13] Zolpidem se váže na BZD1 a vyvolává hypnotický efekt. Zopiklon se váže na BZD1 a BZD2, tudíž i na více podjednotek, a má tím pádem širší spektrum účinku. [16, 20]

Melatonin působí přirozeně agonisticky na melatoninové receptory MT₁ a MT₂. Dochází k inhibici neuronální aktivity suprachiasmatického jádra hypothalamu, což způsobí synchronizaci rytmu spánku a bdění tzv. chronobiotický efekt. Mimo jiné v periferních cévách působí vazodilatačně (způsobí centrální pokles teploty) a ovlivňuje sekreci kortizolu (jako signál začátku noční fáze cirkadiálního rytmu). [13] Obdobně i jeho analog, ramelteon, působí agonisticky na receptorech MT1 a MT2. [10]

Barbituráty a léčiva nebarbiturátového typu

Hypnotika rozdělujeme na tři generace – hypnotika I. generace (barbituráty), hypnotika II. generace (benzodiazepiny) a hypnotika III. generace (Z-drugs). [12]

První generaci hypnotik tvoří barbituráty a léčiva nebarbiturátového typu. Hypnotický účinek této generace je nespecifický, jelikož substance ovlivňují řadu neurotransmiterových systémů a mozkových struktur. [16] Kromě hypnotického účinku mají i antikonvulzivní efekt. [21] Z chemického hlediska se jedná o deriváty kyseliny barbiturové. [13] Tyto látky byly používány k léčbě insomnie, záchvatových stavů, předoperačních úzkostí, novorozenecké závislosti a byly používány k indukci kómatu pro zvýšení intrakraniálního tlaku a k navození anestézie. [22]

V dnešní době jsou hypnotika I. generace v léčbě insomnie obsoletní. [13] Jedním z důvodů může být jejich schopnost potlačit delta a REM spánek. [16] Dále mohou způsobit zmatenost, poruchy vědomí a paměti, depresi, nechutenství, kožní alergickou reakci nebo i vznik tolerance při dlouhodobém podávání. [13]

Barbituráty se dobře vstřebávají ze střeva, lze je podat per os i parenterálně, ale musí se aplikovat pomalu, aby se předešlo vzniku apnoické pauzy. Váží se na bílkoviny a podléhají biotransformaci v játrech, ale jsou vylučovány ledvinami. Eliminace je pomalá, a proto po opakované dávce může dojít k jejich kumulaci. Jejich nástup a délka účinku závisí na poměru rozpustnosti v tukových rozpouštědlech a vodě (délka účinku se pohybuje od 15 minut až do 48 hodin). [13]

Jedním z ještě stále používaných barbiturátů je fenobarbital, který se používá jako antiepileptikum pro své antikonvulzivní účinky. [21, 22] Fenobarbital je významný induktor cytochromu P450, specificky CYP1A2, 2B6, 2C9 a 3A4/5. Tímto způsobem snižuje účinnost warfarinu, steroidů, orálních kontraceptiv či imunosupresiv. Dále snižuje plazmatické koncentrace antiepileptik např. fenytoinu, valproátu a lamotriginu. [22] Patří mezi dlouhodobě působící barbituráty – jeho účinek přetrvává až 48 hodin. [13] Fenobarbital může navodit imunoalergickou hepatotoxicitu, která může vyústit až k akutnímu jaternímu selhání. [21] Další z barbiturátů, thiopental, se používal v anesteziologii do doby, než byl nahrazen propofolem. [22]

Nebarbiturátová hypnotika byla svého času považována za mnohem výhodnější než barbituráty. Mají odlišnou chemickou strukturu, ale prakticky stejné nevýhody jako barbituráty. Do této skupiny zařazujeme klomethiazol, metakvalon (ze skupiny chinazolinonů), glutethimid či chlorahydrát. [16]

Chloralhydrát má sedativní a hypnotické účinky, je rozpustný ve vodě a v ethanolu, při jeho předávkování může dojít až k respiračnímu útlumu, záchvatu či kómatu. Klomethiazol oproti chloralhydrátu působí navíc také hypotermicky a neuroprotektivně, jeho kombinace s alkoholem je velmi riziková, opět může vést k respiračnímu útlumu a použít by se měl pouze v supervidovaném prostředí. Glutethimid má významnou anticholinergní aktivitu. Může způsobit krevní dyskrazii, paradoxní reakce a kožní vyrážky, má dokonce i euforizující účinky podobné heroinu. Chinazolinony jsou látky s hypnotickým, sedativním, antibakteriálním, antifungálním, antikonvulzivním, protizánětlivým a analgetickým účinkem. Jsou účinné v léčbě HIV a rakoviny, avšak jsou vysoce návykové a mají potenciál ke zneužívání. [13]

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny jsou v současnosti stále používány na léčbu insomnie (Tabulka 3), jelikož jsou mnohem bezpečnější než barbituráty. [17, 23] Často se s nimi v této indikaci můžeme setkat u starší populace (nad 65 let). [11]

Benzodiazepiny byly objeveny již roku 1908 Leem Sternbachem. [24] Roku 1955 byl syntetizován první benzodiazepin – chlórdiazepoxid (*Librium*), avšak na trh se dostal až v roce 1960. Roku 1963 následoval objev diazepamu (*Valium*). [13, 24-26] Poté byly postupně uvedeny další benzodiazepiny např. flurazepam (*Dalmane*, 1970), klonazepam (*Klonopin*, 1997), alprazolam (*Xanax*, 1981), oxazepam (*Serax*, 1965) či midazolam (*Versed*, 1985). [24, 26, 27] Jejich preskripce ostře vzrostla v 70. letech, jelikož postupně nahradily barbituráty a jiná hypnotika a anxiolytika. [23, 25] Od 90. let se však do

popředí v léčbě insomnie dostaly Z-hypnotika. [25] Důvodem může být jejich potenciál ke zneužívání a vzniku závislosti. [13]

Indikace benzodiazepinů je velmi široká (Tabulka 4). Používají se na léčbu úzkosti, insomnie a jiných spánkových poruch (např. parasomnie), dále na léčbu např. muskuloskeletálního spasmu, alkoholových abstinenčních symptomů, záchvatů, panické poruchy, akutního status epilepticus, akatizie i jako premedikace před chirurgickým zákrokem, k indukci amnesie či augmentace antidepresivních a antipsychotických látek (Tabulka 4). [13, 19, 25, 27] Dle off-label použití (v rozporu s registrovanými indikacemi FDA) se můžeme s BZD setkat i u léčby např. Tourettova syndromu, abnormálních pohybů způsobených medikací, nauzei, zvracení, agitace, syndromu neklidných nohou, neuropatické bolesti, pruritu, škytavky a deliria tremens (naopak na léčbu nealkoholických delirií nejsou doporučovány). [13, 17, 19, 24, 28] BZD se také dají použít v neonatálním období a jsou vhodné i v paliativní léčbě (chemoterapii), zubním lékařství a diagnostických studiích (např. počítačová tomografie či v kardioverzi). [17, 19, 29]

Používání benzodiazepinů v insomnii můžeme rozdělit podle konkrétní poruchy spánku (viz výše). Pokud by měl pacient problém s usnutím, měl by mu být nasazen BZD s krátkým poločasem např. midazolam. Kdyby měl pacient problém s udržením spánku, měl by mu být doporučen BZD se středním poločasem např. alprazolam (momentálně není pro tuto indikaci registrovaný). Nevhodné jsou BZD s dlouhým poločasem, jelikož dochází ke zvýšenému ukládání (zejména u starší populace) aktivních metabolitů do tukové tkáně. [11]

Benzodiazepiny mohou být podávány perorálně, intravenózně, rektálně, intranasálně, sublinguálně nebo intramuskulárně. [13, 19] Lze je rozdělit podle délky eliminace na BZD s krátkým, středním a dlouhým poločasem (Tabulka 4). [30] V případě opakovaného podávání benzodiazepinů s dlouhým poločasem dochází k jejich kumulaci v organismu, což se projeví ve formě nežádoucích účinků. [17] Většina benzodiazepinů se metabolizuje přes cytochrom P450: alprazolam (CYP3A4/5), diazepam (CYP3A4, méně CYP2B6 a CYP2C9), klonazepam (CYP3A4), midazolam (CYP3A4/5) a triazepam (CYP3A4/5). [13, 31] K největšímu ovlivnění hladin BZD dochází vlivem inhibice či indukce CYP3A4. [17] Některé benzodiazepiny (např. diazepam) mají aktivní metabolity, které dávají účinné látky dlouhý terapeutický účinek. [13]

Během terapie BZD se může objevit závislost, tolerance či abstinenční příznaky (viz níže). U benzodiazepinů dochází k projevům závislosti při podávání vysokých dávek v dlouhém časovém období. Příznaky závislosti se projeví po 4-6 týdnech u 15-30 % pacientů. [24] Tolerance vzniká jako důsledek zvýšené rychlosti aktivace jaterních enzymů, což se projeví zvýšeným odbouráváním BZD. [11, 23] Během pár dní dochází k toleranci hypnotického a myorelaxačního účinku. K toleranci antikonvulzivního a anxiolytického účinku dochází později (během týdnů až měsíců). [13] Kdyby byly BZD podávány v krátkém časovém období při středních dávkách, tak je velmi málo pravděpodobné, že způsobí vznik tolerance, závislosti či abstinenčních příznaků. [23]

Pro svůj hypnotický efekt mohou být benzodiazepiny zneužívány – jedná se o návykové látky. Nedochozí pouze ke vzniku závislosti na tyto látky samotné, ale také mohou prohloubit zneužívání již užívaných návykových látek. [23] Nemusí být zneužívány jen pro vlastní užití, ale i pro účely znásilnění

či loupeže. [24] Dlouhodobé zneužívání se projeví ve formě nežádoucích účinků a u injekčních forem může dojít k přenosu nemoci např. hepatitidy C nebo viru HIV. [23]

Tabulka 4 – Přehled registrovaných benzodiazepinů v ČR (podle AISLP 2020.4k a [30])

	Účinná látka	Registrovaná léčiva	Registrovaná indikace
Dlouhý biologický poločas (≥ 20 h)	Bromazepam	<i>Bromazepam Medreg / Rosenpharma / Xantis, Lexaurin</i>	úzkost související s jiným onemocněním, psychogenní reakce doprovázející alkoholismus a abstinenční reakce
	Diazepam	<i>Apaurin, Diazepam Slovakofarma / Desitin rectal tube</i>	úzkost, delirium tremens, status epilepticus, tetanus, akutní svalové spazmy, febrilní křeče, premedikace před chirurgickým/diagnostickým zákrokem, akutní stavy napětí a vzrušenosti, anestezie, těhotenská eklampsie a preeklampsie, dětská mozková obrna
	Chlordiazepoxid	<i>Elenium</i>	silná úzkost, svalové spasmy, alkoholické abstinenční příznaky, premedikace v předoperačním období
	Klobazam	<i>Frisium</i>	úzkost, podpůrná léčba epilepsie
	Klonazepam	<i>Rivotril</i>	epilepsie, panická porucha
	Medazepam	<i>Ansilan</i>	insomnie, úzkost, neklid doprovázející onemocnění, psychická tenze
Krátký a střední biologický poločas (≤ 20 h)	Alprazolam	<i>Alprazolam Aurovitas /HCS / Krka / Orion, Alprox, Frontin, Helex Retard, Neurol, Xanax</i>	úzkost, panické poruchy i s agorafobií
	Cinolazepam	<i>Gerodorm</i>	nespavost
	Lorazepam	<i>Temelor</i>	premedikace chirurgickým/diagnostickým zákrokem, úzkost, napětí
	Midazolam	<i>Buccolam, Dormicum, Midazolam Accord / B. Braun / Baxter / Kalceks</i>	konvulzivní záchvaty, anestezie, premedikace před anestezii, navození sedace
	Oxazepam	<i>Oxazepam Léčiva</i>	úzkost, alkoholové abstinenční příznaky, nespavost s úzkostí, stavy způsobující těžké rozrušení
Tofisopam	<i>Grandaxin</i>	alkoholický abstinenční syndrom, delirium, psychické a somatické poruchy	

V případě intoxikace BZD dochází k sedaci, ospalosti, setřelé řeči, nystagmu, hypotenzi, svalové hypotonii, bradykardii, kómatu, útlumu dechového centra či kardiopulmonální zástavě. Každý BZD má jinou úroveň toxicity – nejtoxičtější je temazepam. V případě akutní intoxikace je pacientovi podán flumazenil (antagonista benzodiazepinových receptorů). [13]

Nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika

Poslední třetí generaci hypnotik tvoří nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika (Z-drugs či Z-hypnotika), která jsou považována za vhodnější než BZD. [13, 20] Jedná se o látky nebenzodiazepinové struktury, přesto působí obdobným způsobem na GABA_A receptorech jako BZD (viz výše). [10, 13, 32] Na rozdíl od BZD se používají pouze na léčbu insomnie (výjimka zolpidem), ale jejich kombinace s jinými léčivými je stejně možná jako u BZD. [13, 30, 33] Do skupiny nebenzodiazepinových „Z“ hypnotik patří zaleplon, zolpidem, zopiklon a eszopiklon. Pouze zaleplon není v ČR registrován (Tabulka 3). [10, 34]

Nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika se poprvé objevila v 80.-90. letech minulého století. První byl objeven zopiklon v roce 1985. Zolpidem byl objeven o 3 roky později (roku 1988). [32] Dříve se Z-drugs používala pouze jako alternativa benzodiazepinů, ale postupně došlo k nárůstu jejich preskripce. [34, 35] Mezi roky 1993 až 2007 byla zjištěna jejich preskripce sedmkrát vyšší než u BZD. [35] I v dnešní době se jedná o nejběžnější předepisovaná hypnotika na světě. [20, 34]

Z-drugs byla vytvořena se záměrem o optimalizaci farmakokinetických a farmakodynamických vlastností benzodiazepinů. [20] Mají rychlejší nástup účinku, rychlejší clearance a kratší biologický poločas. [20, 36] Dále způsobují minimálně denní sedaci, méně ovlivňují spánkovou architekturu a méně vyvolávají residuální účinky během bdění. [13, 20, 36] Z-drugs jsou propagována pro navození přirozenějšího spánku. [34]

Zolpidem, imidazopyridinový derivát, se používá pro svůj krátký poločas u pacientů s časnou insomnií. [11, 12, 32] Kromě hypnotického účinku může způsobit i menší relaxaci svalů. Může být podáván pacientům po poranění mozku, jelikož zolpidem může částečně či zcela zvrátit abnormální metabolismus poškozených buněk. [33] Může být podáván ve formě perorálních tablet a sublinguálních tablet (preferovány u pacientů s nočním buzením a s problémem znovu usnout). Podávají se i ve formě orálního spreje a tablet s řízeným uvolňováním, ale tyto formy nejsou v ČR registrovány (Tabulka 3). [10, 15] Zolpidem je metabolizován v játrech přes CYP1A2 a CYP3A4, kterými vznikají neaktivní metabolity. [13, 32] Zvláštností je, že se tyto metabolity pomaleji vylučují u žen. Při poškození ledvin není nutná úprava dávkování. [33]

Zopiklon, derivát cyklopyrolonů, je méně selektivní látka než zolpidem. Jeho zásadní nevýhodou je hořká chuť v ústech. [32] Stejně jako zolpidem zkracuje latenci usnutí a redukuje počet probuzení. [10] Podává se ve formě perorálních tablet. [37] Je metabolizován přes CYP2C8 a CYP3A4 a má aktivní metabolit – N-oxid. [13, 37] Metabolity jsou ve větší míře vylučovány ledvinami, ale kromě eliminace do moči a stolice jsou vylučovány i do slin, což způsobí zmíněnou hořkou chuť. [13, 32]

Eszopiklon, S-izomer zopiklonu, může kromě hypnotického účinku navodit i anxiolytický a antidepresivní účinek (myorelaxační účinek je nepravděpodobný). [10, 15, 38] Navíc neovlivňuje denní aktivitu pacienta oproti zopiklonu. [10] Podává se formě perorálních tablet, ale není vhodné ho

podávat s potravou, protože vlivem tučného a těžkého jídla dochází ke zpomalení absorpce. Je metabolizován přes CYP2E1 a CYP3A4 a jeho metabolity jsou primárně vylučovány močí. [39]

Zaleplon, pyrazolpyrimidinový derivát, je užíván při potížích usnout díky svému velmi krátkému poločasu. [20, 32] Někdy je označován jako nejbezpečnější nebenzodiazepinové „Z“ hypnotikum. [40] Po perorálním podání se rychle absorbuje. [20] V menší míře je metabolizován přes CYP3A4 a nemá žádné aktivní metabolity. [20, 41] Kvůli velmi krátkému poločasu má nejkratší terapeutický účinek. [15]

Většina studií se shoduje, že Z-drugs mohou vzácně způsobit závislost i toleranci. [20, 32] Jejich prevalence možného vzniku abstinčních příznaků (viz níže) je větší, avšak i tato čísla nedosahují čísel BZD. [32, 40] I pro tyto vlastnosti jsou Z-drugs považována za bezpečnější a efektivnější látky. [34, 42] I přes malý výskyt těchto rizik je nutno s nimi počítat, a proto by se měla i tato hypnotika podávat v krátkém časovém intervalu. [20] Existují ale dohady, že obavy o zneužívání těchto látek jsou podhodnocené a jejich výskyt může být vyšší než u BZD. [40]

Obdobně jako BZD mají i Z-drugs návykový potenciál. [43] Více se tato závislost objevuje u mladších jedinců, žen a psychiatrických pacientů. [32, 43] Kromě toho je více vyhledávají drogově závislí na heroinu, jelikož Z-drugs nejsou běžně pod dohledem během terapie. [40, 43] Naopak kokainisté více vyhledávají benzodiazepiny. [43]

Intoxikace nebenzodiazepinovými „Z“ hypnotiky se může u pacienta projevit depresí, narušením kognitivních funkcí, somnolencí, kómatem, kardiovaskulární depresí, respirační depresí aj. Akutní intoxikace je méně závažná než u benzodiazepinů např. otrava zolpidemem při podání jedné dávky je benigní a nepotřebuje další zásah. [13, 40] V případě závažných otrav mají Z-hypnotika stejnou úmrtnost jako BZD a je potřeba tyto stavy řešit. [40] Existují celkem 3 způsoby řešení otravy: gastrická laváž, podání intravenózní tekutiny nebo podání flumazenilu. [33]

Agonisté melatoninových receptorů

Melatonin je fyziologický hormon produkovaný epifýzou. Strukturou je podobný serotoninu. Jeho fyziologická sekrece se zvyšuje brzy po setmění, vrcholí mezi 2. až 4. hodinou ranní a klesá během druhé poloviny noci. [13] K jeho základní funkci patří regulace cirkadiálních rytmů (rytmus spánku-bdění, neuroendokrinní rytmy a cykly teploty těla), která se děje pomocí interakce melatoninu s melatoninovými receptory MT1 a MT2. [44] Má i mírný hypnotický účinek. [11] Kromě epifýzy se nachází i v retině, kmenových buňkách, destičkách, kůži, lymfocytech, Harderově žláze, mozečku, GIT a mateřském mléce. [44, 45] Proto také melatonin ovlivňuje krevní tlak, reguluje imunitní systém, ovlivňuje funkci retiny, působí antioxidantně atd. Vzhledem k těmto účinkům má melatonin potenciál v léčbě rakoviny, arteriální hypertenze, deprese, bipolární poruchy, schizofrenie, bolestivých syndromů, reprodukčních poruch a mnoho dalších. [44, 46] Melatonin je volně dostupný a je součástí potravinových doplňků. [11, 47]

Melatonin byl objeven a izolován roku 1958 Aaronem Lernerem, ale až v roce 2007 byl syntetický melatonin registrován pro léčbu primární insomnie ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním (*Cicardin*). [8, 44] Byl vyvinut za účelem napodobení přirozeného profilu nočního vylučování melatoninu. Má zlepšovat kvalitu spánku a podporovat nástup spánku především u pacientů ve věku nad 55 let, u nichž jsou noční hladiny melatoninu obvykle sníženy. [11]

V současnosti je melatonin používán na léčbu primární insomnie, stařecké insomnie, sekundární insomnie (jet lag, směnný provoz), posttraumatického poranění mozku a neurodegenerativních poruch. [10, 46] V České republice má indikaci k léčbě krátkodobé nespavosti charakterizované zhoršenou kvalitou spánku u pacientů ve věku 55 let a více. [10] Dále může být použit na léčbu poruch spánku u slepců nebo použit jako pomocné léčivo při odvykání na BZD. [12] Může být podáván ve formě perorálních tablet, sublinguálních tablet, perorálního roztoku, rektálních čípků a transdermálních náplastí (teoreticky lze melatonin podat i intravenózně). [44, 46, 48] Je vhodné ho podávat nalačno, jelikož jídlo oddaluje jeho absorpci. [13, 15] Je metabolizován přes CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19 a jeho hlavní metabolit, 6-hydroxymelatonin, je neaktivní. [13, 46] Vylučován je primárně ledvinami. [44]

Ramelteon, agonista melatoninových receptorů, byl registrován v roce 2005 (*Rozerem*), ale u nás prozatím není dostupný. [8] Je určen k léčbě insomnie s prodlouženou dobou usínání, ale neurychlí nástup spánku, jeho délku a ani REM. [10, 13] Je metabolizován zejména přes CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4. [10] Má aktivní metabolit M-II, který má 25x menší účinek. [13] Ramelteon je ve větší míře vylučován ledvinami. [13]

Tasimelteon, agonista melatoninových receptorů, je u nás registrovaný pro léčbu 24hodinového spánku a bdění u dospělých s úplnou ztrátou zraku. [15] Je metabolizován přes CYP1A2 a CYP3A4. Opět je ve větší míře vylučován ledvinami. [49]

Agonisté melatoninových receptorů nevyvolávají syndrom z vysazení, rebound fenomén, závislost a nemají potenciál ke zneužívání. [13] Mohou ale způsobit akutní toxicitu, která se projeví lehkými nežádoucími účinky např. bolest hlavy, insomnie, vyrážka, noční můry a žaludeční zánět. [46]

Antagonisté orexinových receptorů

Orexinové receptory slouží k udržování bdělosti, kontinuity spánku a řízení REM. Neuromediátorem těchto receptorů je orexin-A a orexin-B. V případě nedostatku těchto neuromediátorů dochází u pacienta k rozvoji narkolepsie. [13]

Zástupcem této skupiny látek je suvorexant, který působí antagonisticky na orexinových receptorech ORX1 a ORX2, proto ho můžeme označit za duálního antagonistu. [15] Tímto mechanismem dochází k potlačení bdělosti, proto je užíván pro navození a prodloužení spánku. [10, 13]

Suvorexant je nutné podávat 30 minut před plánovaným spánkem a 7 hodin před plánovaným probuzením. [10, 50] Je vhodné ho podávat nalačno, protože tučné jídlo zpomaluje jeho absorpci. Je metabolizován přes CYP2C19 a CYP3A4, ale nemá aktivní metabolity. [13] Vylučován je převážně stolicí, proto může být podáván u pacientů s renálním poškozením. [50]

Suvorexant je obecně dobře tolerovaný a může být podáván dlouhodobě. [10, 13] Ovšem může potenciálně vést ke vzniku závislosti, abúzu či rebound fenoménu po náhlém vysazení vysokých dávek. [10, 13, 50] Dlouhodobé podávání vysokých dávek není bezpečné, protože dochází ke zvýšení rizika vzniku somnolence nebo narcolepsy-like symptomů (kataplexie, živé sny a hypnogogické hypnopompické halucinace). [15]

Mezi nežádoucí účinky suvorexantu patří ospalost, somnolence, únava, živé či abnormální sny, vzácněji i chůze ve spánku nebo spánková paralýza. Kromě ovlivnění spánku může dojít i k bolesti hlavy,

halucinacím, suchu v ústech, útlumu CNS, závratí, dyspepsii, periferním edémům nebo ke zvýšení sérových enzymů. [13, 50, 51]

Suvorexant se nemá podávat pacientům s narkolepsií, jaterním poškozením nebo alkoholovou či drogovou závislostí. [13]

Off-label preparáty a jiné látky s hypnotickým účinkem

Kromě výše zmíněných látek existují i jiné látky s hypnotickým účinkem, které se primárně používají v jiných indikacích. Mezi tzv. off-label používaná hypnotika patří antidepresiva (trazodon, mirtazapin, amitriptylin), atypická antipsychotika (olanzapin, kvetiapin) a antiepileptika (gabapentin, pregabalin). [15] Tyto látky jsou záměrně využívány pro léčbu insomnie u pacientů se základním onemocněním např. deprese. [12] Pouze antidepresiva a antipsychotika jsou u nás doporučována jako vhodná alternativa v léčbě chronické insomnie. [14]

Antidepresiva jsou primárně určena k léčbě patologicky pokleslé nálady a úzkostných stavů. [13] Používají na léčbu insomnie spojené s depresí či dystymií. [32] Je dokonce prokázána jistá souvislost mezi depresivní poruchou a poruchou spánku. [12] Používá se amitriptylin, trazodon a mirtazapin. [8] Podle FDA je pro tuto indikaci doporučen pouze doxepin. [10] Jisté sedativní účinky se projevují i u mianserinu a paroxetinu. [12, 14]

Trazodon, bicyklické antidepresivum druhé generace, má antidepresivní, anxiolytické a sedativní účinky. [12] Podává se 30-45 minut před spánkem (stejně i mirtazapin). Jeho podávání u pacientů s depresí vede ke zlepšení spánkové efektivity, k prodloužení spánku a snižuje počet probuzení. Úprava spánku se projevuje až za několik dní až týdnů. [14]

Antipsychotika jsou primárně určena k léčbě psychotických poruch. [13] Jsou užívána na léčbu insomnie u pacientů s psychotickou poruchou v případě, že je pacient rezistentní k jiným léčivům. [10, 14] Jsou účinné především u pacientů s časným probuzením. Sedativní účinek nastupuje již při nízkých dávkách. Kromě doporučovaného olanzapinu a kvetiapinu mají určité sedativní účinky i klozapin, promethazin, levomepromazin, melperon a chlorprotixen. [14]

Ze skupiny antiepileptik jsou využívány gabapentin a pregabalin. Mohou zlepšovat spánek, ale není znám jejich přesný mechanismus. Mohou se používat u pacientů s insomnií v kombinaci s depresí nebo syndromem neklidných nohou. [10, 14]

Nežádoucím účinkem antihistaminik I. generace (sedativních antihistaminik) je tlumivý účinek, kterého lze využít v léčbě nespavosti. Do této skupiny se zařazují promethazin, bisulepin a difenhydramin. Používají se u pacientů s insomnií v kombinaci s těžkými formami pruritu při atopickém ekzému nebo jiných alergických kožních projevech. [13]

Anxiolytika jsou velmi podobná hypnotikům (hypnotika v nízkých dávkách navodí anxiolytický účinek, a naopak anxiolytika ve vysokých dávkách navodí hypnotický účinek). Můžeme je rozdělit na dvě podskupiny: benzodiazepinová (benzodiazepiny, viz výše) a nebenzodiazepinová anxiolytika. Do skupiny nebenzodiazepinových anxiolytik patří buspiron a hydroxyzin, ale pouze hydroxyzin vyvolává ospalost a hluboký spánek (vedlejší účinek). [13]

Lékové problémy hypnotik

Existuje poměrně velké množství klasifikačních systémů lékových problémů. Jedním z používaných klasifikačních systémů je klasifikační systém podle *Pharmaceutical Care Network Europe*, který je tvořen 5 základními kategoriemi (Tabulka 1). [2] První kategorií jsou problémy (*Problems*), které se dále rozdělují na primární domény (*podle PCNE V5.01, Tabulka 5*): nežádoucí účinek, problém ve výběru léčiva, problém s dávkováním léčiva, problém s užitím léčiva, interakce a ostatní. Do těchto primárních domén jsou jednotlivé problémy zařazovány. [52]

Tabulka 5 – Rozdělení problémů DRP (*Problems of DRP*) dle PCNE V5.01

Primární doména	Kód V5.01	Problém
P1. Nežádoucí účinky	P1.1	Pacient trpěl vedlejší nealergickou reakcí
	P1.2	Pacient trpěl vedlejší alergickou reakcí
	P1.3	Pacient utrpěl toxickou reakci
P2. Problém ve výběru léčiva	P2.1	Nevhodné léčivo
	P2.2	Nevhodná léková forma
	P2.3	Nevhodná duplicita terapeutické skupiny nebo aktivní látky
	P2.4	Kontraindikace léčiva (např. těhotenství, kojení)
	P2.5	Žádná jasná indikace pro užívání léčiva
	P2.6	<i>Není předepsáno léčivo pro zřejmou indikaci</i>
P3. Problém s dávkováním léčiva	P3.1	Nízké dávky léčiva nebo dávkovací režim léčiva je málo častý
	P3.2	Vysoké dávky léčiva nebo dávkovací režim je příliš častý
	P3.3	Krátká doba léčby
	P3.4	Dlouhá doba léčby
P4. Problém s užitím léčiva	P4.1	Nepodání/nepřijetí léčiva
	P4.2	Špatné podání/přijetí léčiva
P5. Interakce	P5.1	Potenciální interakce
	P5.2	Manifestovaná interakce
P6. Ostatní	P6.1	Pacient nebyl spokojen s terapií, i když užíval správně léčivo
	P6.2	Nedostatečné povědomí o zdraví/nemocech pacienta, které by mohlo vést k budoucím problémům
	P6.3	Nejasné stížnosti, u kterých je nutné další objasnění
	P6.4	Selhání terapie z neznámého důvodu

Benzodiazepiny

P1. Nežádoucí reakce

Benzodiazepiny se projevují velkou šíří nežádoucích účinků. [19] V kardiovaskulární soustavě mohou způsobit bradykardii či tachykardii, vazovagální synkopu, extrasystoly nebo ventrikulární arytmií. [13, 19] Ovlivněním gastrointestinálního traktu může dojít k nauze, zvracení, zvýšené salivaci, ale nedochází k ovlivnění hladin jaterních enzymů, proto jsou velmi vzácně spojeny s jaterním poškozením (k hepatotoxicitě má potenciál alprazolam, chlordiazepoxid, diazepam, klonazepam, flurazepam a triazolam). [19, 27] Ovlivněním CNS dochází k euforii, halucinacím, ataxii, parestezii, aktivitě podobné záchvatům, závratí, dvojitému vidění a ztrátě rovnováhy. [19] A ovlivněním respiračního systému dochází k laryngospasmu, bronchospasmu (u novorozenců je riziko menší než 1 %), depresi dýchání až k náhlé zástavě dechu (nastává při rychlé intravenózní aplikaci). [13, 19] Nejběžnější NÚ benzodiazepinů je sedace během dne, která může být příčinou dopravních nehod, jelikož sedací dojde k ovlivnění řidičských schopností. [17, 24]

Benzodiazepiny se velmi často užívají ve stáří, i když je s nimi spjato velmi významné riziko pádů. Výskyt tohoto nežádoucího účinku je mnohem vyšší u starší populace s nově nasazenou medikací než u starších chronických pacientů. Riziko pádů zvyšují deprese, abúzus alkoholu, artritida a ženské pohlaví. [23] Metaanalýza z roku 2017 (*Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis*) zkoumala výskyt zlomenin kyčle u exponovaných a neexponovaných skupin. U exponovaných jedinců bylo prokázáno zvýšení rizika zlomeniny (o 52 %). Dále bylo prokázáno, že mnohem závažněji působí BZD s krátkým poločasem (o 140 % větší riziko), nejméně BZD s dlouhým poločasem (o 29 % větší riziko). [53]

Dalším nežádoucím účinkem BZD je kognitivní dysfunkce, která může postupně přejít až v demenci. Projevuje se zmateností, poruchou paměti a poruchou koncentrace. Opět jsou více rizikové BZD s krátkým poločasem. [13, 17, 30]

V některých případech může dojít k emocionálnímu ovlivnění pacienta, které se projevuje emocionálním otupěním či depresí. [29] Dále mohou benzodiazepiny vyvolat suicidální tendence. Toto riziko je významné u pacientů se schizofrenií, u pacientů léčených s depresí je toto riziko podstatně nižší. [54] Naopak některé studie ukazují, že benzodiazepiny riziko sebevražd nezvyšují. [55]

Benzodiazepiny mohou být teratogenní. Do kategorie D (klasifikace FDA léčiv dle teratogenního účinku) byly řazeny např. diazepam a chlordiazepoxid, které mohou být rizikové pro plod, jelikož zvyšují možné riziko malformací plodu např. rozštěp rtu a patra. [19, 23] Do kategorie X se řadily flurazepam a temazepam, u kterých bylo prokázáno, že způsobují letargii a problémy ve vývoji kostry u novorozenců. [19] Tyto malformace mohou nastat v prvním trimestru těhotenství a mohou být podpořeny podáváním dalšího teratogenního léčiva. Podáváním BZD ve třetím trimestru dochází znovu k možnému ohrožení plodu. U novorozenců by mohlo dojít ke vzniku „floopy“ syndromu nebo ke vzniku novorozeneckého abstinčního syndromu způsobujícího sedaci, hypotonii, cyanózu, nechutí pít mléko, apnoe a zhoršenou reakci na chlad. Tyto symptomy mohou trvat hodiny či měsíce po narození. Nakonec mohou BZD zapříčinit předčasný porod nebo nízkou porodní váhu. [23] I přes veškerá rizika se BZD v těhotenství mohou užívat např. při záchvatech. [19] Souhrnně řečeno,

benzodiazepiny by se měly brát během těhotenství jen v malých dávkách a na krátkou dobu, ale s tím, že nebudou podávány během prvního trimestru a v opakovaných režimech. [23]

Během terapie BZD je jejich monitorace doporučována jako prevence závažných nežádoucích účinků. Například je monitorována dechová frekvence a tlak krve pro prevenci možného ovlivnění dechového centra. [19]

P2. Problém ve výběru léčiva

V terapii BZD můžeme najít případy, kdy nemůžeme tyto látky pacientovi podat. Jednou z kontraindikací je přecitlivělost na benzodiazepiny. Neměly by se dále podávat při vzniklých projevech přecitlivělosti nebo při minulých špatných zkušenostech s těmito látkami. [19, 56]

Mezi absolutní kontraindikace řadíme přecitlivělost na BZD, glaukom s uzavřeným úhlem, myasthenii gravis, syndrom spánkové apnoe, míšní a mozečkovou ataxii, těžké poškození ledvin a jater, fibromyalgie, chronickou respirační insuficienci a akutní intoxikaci alkoholem. [13, 19, 56] Relativními kontraindikacemi je těhotenství, astma, deprese, bipolární porucha, kleptomanie, hyperkinetická porucha hypoventilace, hypoxie, alkoholismus a kongestivní srdeční selhání. [13, 29, 56] Benzodiazepiny nejsou vhodné u pacientů trpících lékovým abúzem nebo u pacientů v rekonvalescenci. [29]

Kvůli potenciálu teratogenity některých BZD není vhodné podávat je v těhotenství, ale existují výjimky (viz výše). [23, 56] V kojení také nejsou doporučovány, jelikož se dostávají do mateřského mléka a mohou způsobit kojeneckou sedaci. [29, 57] Ta byla zjištěna pouze u kojenců, jejichž matky užívaly více látek tlumících centrální nervový systém společně s BZD. [58] Zvýšené riziko v kojení představuje podávání diazepamů. [57]

P3. Problém s dávkováním

Benzodiazepiny se mají podávat v co nejnižší dávce co nejkratší dobu. [56] Jsou relativně bezpečné, ale při předávkování mohou vzácně působit smrtelně (převážně v kombinaci s alkoholem nebo opiáty). [29]

Podávání vyšších dávek BZD (vyšší než dávky terapeutické) má na pacienta negativní následky. Nemusí se jednat pouze o vedlejší účinky (viz výše), ale také o zvýšené nebezpečí vzniku závislosti. [59] Například podávání vysokých dávek intravenózně zvyšuje riziko vzniku koronární vazodilatace nebo neuromuskulární blokády. [27] Zejména benzodiazepiny s dlouhým poločasem se při dlouhodobém podávání kumulují v tukové tkáni. [17] Existují ale i případy, kdy je naopak vhodné podávat vysoké dávky BZD např. při status epilepticus, těžké úzkosti nebo při toleranci způsobené dlouhodobým užíváním. [27, 60]

Vysoké dávkování BZD u seniorů není vhodné. Vysoké denní dávky u nich způsobují velké množství nežádoucích účinků např. frakturu kyčle, pády, náhodné otravy aj. Dokonce je zde vysoké riziko zlomeniny stehenní kosti. [60]

Nejen nevhodná velikost dávky může být riziková. Nevhodná může být i délka terapie BZD. Dlouhodobé podávání BZD je častější u starší populace a u pacientů s nízkým socioekonomickým stavem (u ženské populace nebyl zvýšený výskyt zjištěn). [61] „Mám pacientku (žena ve věku 85 let),

předepisují jí léky roky a budu jí předepisovat BZD po zbytek jejího života. Nevidím smysl v přerušení. (lékař)“ [62] Krátkodobé podávání je častější u pacientů na sociální podpoře. [61]

P4. Problém s užitím léčiva

Benzodiazepiny by se měly podávat v terapeutických dávkách v krátkém časovém intervalu, který činí minimálně 2 týdny a maximálně 4-6 týdnů (podávat BZD co v nejnižších dávkách co nejkratší dobu). [14, 56] Pokud by tyto látky byly podávány ve středních terapeutických dávkách po krátkou dobu, je velmi málo pravděpodobné, že daná medikace způsobí vznik tolerance, závislosti či abstinenčních příznaků. [23] V některých případech je naopak vhodné podávat vysoké dávky benzodiazepinů. Například při status epilepticus, těžké úzkosti nebo toleranci. [27, 60]

Terapie se zahajuje malými dávkami BZD do doby, dokud nebude dosaženo požadovaného efektu – sedace, zastavení záchvatové aktivity či anxiolýzy. [19]

Při ukončování terapie je nutné tyto látky postupně vysazovat. [63] Pokud by došlo k náhlému vysazení benzodiazepinů, mohly by se u pacienta objevit abstinenční symptomy. Tyto symptomy se pohybují od méně závažných (např. tremor, pocení, bolest hlavy, noční můry, insomnie, rozmazané vidění, tinnitus aj.) až po závažné či život ohrožující (např. psychózy, delirium tremens, těžká deprese, sebepoškození, sebevraždy atd.). Naštěstí závažné symptomy nebývají časté. [23, 24, 64] Všechny tyto nežádoucí účinky postupně vymizí do 6-12 měsíců. [64] Lze jim předcházet postupným snižováním dávek BZD, přechodem na alternativní léčbu anebo pomocí augmentace terapie. [11, 23, 56]

Benzodiazepiny můžeme podávat několika způsoby (Tabulka 3). Mezi nejběžnější patří perorální a intravenózní podání. Při intravenózním podání dochází k nástupu terapeutického účinku za 3-5 minut po podání. Proto je nutné, aby mezi jednotlivými dávkami byla přiměřená doba, jelikož by mohlo dojít k nadměrné sedaci pacienta. [19] Pokud není možné BZD podat těmito způsoby, můžeme je také podat rektálně, intranasálně, sublinguálně nebo intramuskulárně. [13, 19] Rektální způsob podávání je využíván zejména v pediatrii např. na léčbu záchvatů. [19] Navíc rektální, intranasální a sublinguální způsob podání urychlují nástup účinku. [13] Například alprazolam je možné podávat orální cestou ve formě sublinguálních tablet (užívá se v případě, kdy není možné léčivo podat perorální cestou), tablet s prodlouženým uvolňováním (užívají se 1x denně, tablety se nemají lámat, drtit či žvýkat), orodispersgovatelých tablet (rozpuští se v ústech, není nutné je zapít vodou) nebo perorálního koncentrátu (koncentrát se smíchá se šťávou nebo s jiným tekutým či polotuhým jídlem např. s jablečným pyré). [65]

Benzodiazepiny se velmi dobře vstřebávají z GIT a váží se významně na plazmatické bílkoviny (80-99 %). Při současném podávání látek s významnou vazbou na plazmatické bílkoviny (např. warfarin, furosemid či nesteroidní antiflogistika) dochází ke zvýšení volné frakce BZD, která způsobí zvýšený terapeutický účinek. Ale interakce na plazmatických bílkovinách nejsou časté a ani významné. [13] Dále není vhodné podávat BZD s dlouhým poločasem opakovaně, jelikož během pár dnů až týdnů dojde k jejich kumulaci. [17]

Důležitá je vhodnost kombinace benzodiazepinů s potravou. Například alprazolam je vhodné podat 2 hodiny po tučné potravě, která zvýší jeho plazmatickou koncentraci o 25 %. V případě současného podání alprazolamu a potravy dojde ke snížení doby maximální plazmatické koncentrace (T_{max}). Ke

zvýšení této doby by došlo v případě, pokud by jídlo bylo podáno hodinu po alprazolamu. [65] Benzodiazepiny dále není vhodné kombinovat s třezalkou nebo grapefruem, jelikož tyto potraviny ovlivní jejich metabolismus přes CYP3A4. [13]

Většina pacientů není přesně informována o potenciálních rizicích BZD (např. o vedlejších reakcích). Často neví, na koho se obrátit, když nastanou problémy s léčbou. Přesto se často zdráhají kontaktovat lékaře. Tyto problémy mohou upozorovat lékárníci nebo zdravotní sestry. Zdravotním sestřím chybí znalosti a kompetence k vysazování léčiv. Lékárníci v takových případech mohou doporučit návštěvu lékaře. [62]

Studie z roku 2006 (*Views of general practitioners and benzodiazepine users on benzodiazepines: a qualitative analysis*) analyzovala rozhovory s pacienty užívající BZD. K pacientům byl mimo jiné vznesen dotaz, proč se případně rozhodli s ukončením léčby. Tito pacienti pociťovali, že jim léčivo narušuje jejich životní styl např. působilo na ně destruktivně. „...*Prostě mě to začalo nudit. Je mi z toho špatně. Začínáte si všimnout reakcí lidí na vás a na podobné věci.* (pacient)“ Tito pacienti svévolně ukončili léčbu různými strategiemi – nešli si vyzvednout nový předpis, zahodili léčiva, dobrali načaté balení či zkusili obdobný přípravek s menší účinností např. kozlík. [66]

Kazuistika: Pacientce, 58 let, byl podáván bromazepam po dobu 10 let společně s klomethiazolem. Během této doby pacientka začala zvyšovat dávky, brala léčiva v neregulérních intervalech a také zneužívala recepty. Podle jejich slov brala nakonec dávku 9-12 mg bromazepamu a 10 tobolek klomethiazolu za den. Došlo to tak daleko, že ji manžel našel v bezvědomí po kombinaci bromazepamu, klomethiazolu a alkoholu (pacientka dříve neprojevovala suicidální chování). Při přijetí do nemocnice se u ní objevily psychopatické příznaky – časová dezorientace, poruchy pozornosti, depresivní nálada, apatičnost, ostražitost atd. Druhý den byla pacientka v deliriu, který se projevil zmateností, dezorientací, kognitivním deficitem a vizuálními halucinacemi, na což ji musel být podáván haloperidol a klonidin. Posléze se u ní začaly objevovat „grand mal“ záchvaty, na které zabral propofol. Léčbu abstinčních příznaků ukončila až 3 měsíce po vysazení. [63]

P5. Interakce

Benzodiazepiny se více předepisují starším pacientům. [11] U této populace je typická polyfarmakoterapie, která zvyšuje riziko interakcí BZD s jinými léčivy (hlavně s dalšími sedativně-hypnotickými léčivy). [67]

Interakce mezi léčivy mohou probíhat na úrovni farmakokinetiky i farmakodynamiky. [17] Benzodiazepiny se metabolizují přes cytochrom P450 – většinou přes CYP3A4. Přes tento cytochrom se metabolizuje např. alprazolam, diazepam, klonazepam, midazolam či triazepam. [13, 31] Mohou se metabolizovat i přes jiné cytochromy např. diazepam se v menší míře metabolizuje přes CYP2B6 a CYP2C9. [13] K největšímu ovlivnění hladin BZD dochází přes CYP3A4. [17] Inhibitory těchto cytochromů jsou např. flukonazol (antimykotikum), itrakonazol (antimykotikum), verapamil (BKK), diltiazem (BKK), klarithromycin (antibiotikum), erytromycin (antibiotikum), klozapin (antipsychotikum). Induktory CYP3A4 jsou např. fenytoin (antiepileptikum), karbamazepin (antiepileptikum), rifampicin (antibiotikum). [13, 67]

Není vhodné podávat benzodiazepiny v kombinaci s jinými sedativně působícími léčivými. [67] Může se například jednat o opioidy (buprenorfin aj.), H₁-antihistaminika, barbituráty, antidepresiva (trazodon aj.), nebenzodiazepinová nebarbiturátová hypnotika, neuroleptika, HIV antivirotika (indinavir a ritonavir) a alkohol. [19, 67, 68]

Například užívání alkoholu s BZD není vhodné. Interakce s alkoholem vzniká zejména s dlouhodobě působícími BZD (diazepam, flurazepam, chlórdiazepoxid a klonazepam). Interakce alkoholu a BZD může vznikat i s některými krátkodobě či střednědobě působícími BZD, ale jen při překročení určitých dávek BZD např. >3 mg lorazepamu nebo >60 mg oxazepamu. [67]

Kromě ovlivnění sedativního účinku může dojít k ovlivnění myorelaxačního účinku antikonvulzivními látkami a svalovými relaxanciemi. [68]

Studie z roku 2008 (*Benzodiazepine tolerance, dependency, and withdrawal syndromes and interactions with fluoroquinolone antimicrobials*) zkoumala reakce u kombinace BZD s fluorochinolonom na jedenácti dobrovolnících. Výsledné vedlejší reakce byly porovnány k akutnímu abstinenciálnímu syndromu – deprese, úzkost, psychóza, paranoia, těžká insomnie, parestézie, tinitus, tremor a přecitlivělost na světlo a zvuk. U čtyřech dobrovolnic se objevily i suicidální tendence. Existují různá vysvětlení pro daný účinek např. snižování dávky BZD nebo jeho vysazení může být spojeno s nedostatečnou aktivitou GABA_A receptorů a po expozici fluorochinolony se znovu objeví neuroexcitace. [69]

Nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika

P1. Nežádoucí reakce

Nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika jsou považována za dobře tolerovaná léčiva. [10] Nežádoucí účinky vznikají především při podávání vysokých dávek, jsou ale méně časté a méně závažné. [20, 40] Přesto je doporučeno podávat tyto látky v krátkém časovém intervalu (pod 4 týdny). [10, 13]

Rozmanitost nežádoucích účinků je stejná jako u benzodiazepinů. Najdeme zde neurologické a psychiatrické NÚ, které více postihují ženy. [36] Jedná se o poruchy spánku (ospalost, insomnie, noční můry a parasomnie), poruchy chování (podrážděnost, zuřivost, agresivita, nervozita a hyperaktivita), poruchy vnímání (halucinace, bludy a dezorientace), duševní poruchy (euforie, úzkost, vnitřní neklid a deprese) a kognitivní poruchy (zmatenost, delirium, porucha paměti, anterográdní amnézie a diplopie). [10, 13, 20, 36, 40] Parasomnie se projevuje somnambulismem a jezením, mluvením či řízením auta ve spánku. Ke zhoršení existující parasomnie dochází již při nízkých dávkách. [36] Závažnost vzniku deprese je stejná jako u BZD pouze v případě, že budou nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika podávána současně s alkoholem. [20] Opět může dojít ke zhoršení již existující deprese nebo v horších případech u pacientů s depresí vyvolávají suicidální úvahy až sebevraždy. [15, 33] Z-drugs mohou dále způsobit tonicko-klonické záchvaty, problémy s řečí, závratě, motání hlavy a bolestivé stavy (bolest hlavy, svalová bolest a abdominální bolest). [10, 13, 40]

Mimo jiné mohou nastat kardiovaskulární NÚ (hypertenze), gastrointestinální NÚ (nauzea, elevace jaterních enzymů, kovová chuť a jiné gastrointestinální problémy), plicní NÚ (zkrácený dech) či NÚ pohybového aparátu (tremor, porucha chůze a mírná myorelaxace). [10, 13, 15, 20, 33, 40, 70] I přes

nebezpečí vzniku deprese dechu, je možné Z-drugs podávat pacientům se spánkovou poruchou dýchání, protože riziko vzniku deprese dechu u těchto pacientů je velmi nízké. [32]

Ve stáří jsou Z-hypnotika stejně nebezpečná jako BZD. [20] U starších pacientů vedou ke vzniku mentálních poruch (demence), psychomotorických poruch (porucha rovnováhy, pády, úrazy a zlomeniny) a dochází ke vzrůstu nemocnosti (poškození eliminační schopnosti ledvin a jater) i úmrtnosti. [20, 36, 71]

Vysoké dávky Z-hypnotik mohou způsobit zhoršení kognitivních funkcí (ztráta paměti, zmatenost a dezorientace). Nebezpečí jejich zhoršení více ohrožuje pacienty s již existujícím kognitivním poškozením (zejména pacienti s demencí). [20] U pacientů s normálními kognitivními funkcemi se může objevit tzv. akutní kognitivní pokles. [30] Zhoršení kognitivních funkcí způsobuje nejméně zaleplon díky svému krátkému biologickému poločasu. [20]

Podle metaanalýzy z roku 2017 (*Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis*) bylo zjištěno u exponovaných jedinců užívající Z-hypnotika o 80% větší riziko vzniku zlomeniny než u neexponovaných jedinců. [53] Ale statisticky významnější je riziko zranění a úrazu než riziko vzniku zlomeniny. [34, 36]

I nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika mohou působit teratogenně. Mají schopnost dostat se přes placentu a hematoencefalickou bariéru a tím narušit vývoj dítěte. Velmi záleží na době exponování léčiva vzhledem k vývojovému stádiu dítěte. Například při podávání Z-drugs ve třetím trimestru těhotenství by mělo za následek sníženou komunikační schopnost dítěte. [72] Jsou popsány i případy předporodního úmrtí dítěte způsobené Z-drugs. [43] Z-drugs se také mohou koncentrovat v mateřském mléce. Díky krátkému poločasu Z-hypnotik je ohrožení kojenců malé. [73] Přesto není doporučeno jejich podávání během kojení. Případné používání zaleplonu by se nemělo na dítěti projevit. [73, 74] Během užívání je doporučena monitorace dítěte jako prevence vzniku sedace, hypotonie a respirační deprese. [73]

Velmi vzácný nežádoucí účinek je angioedém způsobený zolpidemem v oblasti jazyka, hrtanu a hlasivek. [33] Zolpidem může způsobit, stejně jako diazepam, příznaky podobné kocovině nebo anterográdní amnézii, která je způsobena při podávání velmi vysokých dávek, ale méně častější než u BZD. [20]

Zopiklon způsobuje v ústech hořkou pachuť, která je způsobena jeho částečným vylučováním do slin. [13, 32]

Prevence nežádoucích účinků je založena na monitoraci respirační funkce, saturace kyslíku, krevního tlaku, srdečního pulzu a jiných životně důležitých funkcí. Je doporučena zejména jedincům, kteří již v minulosti brali vysoké dávky nebenzodiazepinových „Z“ hypnotik. [33]

P2. Problém s výběrem léčiva

Stejně jako benzodiazepiny mají i nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika své kontraindikace. Základní kontraindikací je přecitlivělost pacienta na Z-drugs a také na pomocné látky tvořící konkrétní léčivý přípravek. [33, 75]

I když jsou Z-drugs určena pro pacienty s poruchou spánku, není vhodné podávat je pacientům se složitější formou nespavosti např. nespavost spojená s náměsíčností. Nevhodné jsou i u pacientů,

u kterých se při minulém podávání objevila parasomnie, halucinace, amnézie nebo angioedém. [75] Nepodávají se pacientům s nestabilní myastenii gravis, akutní nebo závažnou respirační insuficiencí a obstrukční spánkovou apnoí. [76, 77] Navíc zolpidem není vhodné podávat pacientům s psychotickým onemocněním. [76]

I přes rizika je možné Z-hypnotika podávat v těhotenství, ale pro děti nejsou vhodné. [72, 76]

P3. Problém s dávkováním léčiva

Dlouhodobé podávání Z-hypnotik ovlivňuje několik faktorů: postoj lékaře k pacientovi, nedostatečné znalosti o sedativech, pracovní prostředí, předepisující postupy, rozpor mezi pacientem a zdravotnickými prioritami a zdánlivá či skutečná nedostupnost alternativních léčebných možností. Existují i další faktory ze strany pacienta, které ovlivňující délku užívání: nesouhlas s vysazením, minulá zkušenost s vysazením, nevyhovující alternativy léčby a obava z rebound fenoménu po vysazení. [78] Naopak důvodem pro dlouhodobé podávání Z-drugs, ze strany pacienta, je chronický stres, chronické problémy se spánkem, strach z opakujících se symptomů, nedostatek znalostí o rizicích a vedlejších účincích a obtížný přístup k alternativám léčby. [62] Nejčastěji se dlouhodobé užívání vyskytuje u starších pacientů, kteří užívají Z-drugs v nízkých dávkách. Dlouhodobé podávání by mohlo vést ke vzniku zlomenin, pneumonie a demence. [79]

Stejně jako dlouhodobé podávání, tak i vysoké dávky nebenzodiazepinových „Z“ hypnotik mohou vést ke vzniku tolerance, závislosti nebo abúzu. Dále pokud by se zolpidem podával ve vysokých dávkách (>10 mg za den), tak by mohlo dojít k rozvoji demence. [80]

P4. Problém s užitím léčiva

Stejně jako benzodiazepiny by se měla nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika podávat maximálně 4-6 týdnů. [14] Dlouhodobé užívání vede ke snížení kvality života a vzniku tolerance či závislosti. [81, 82]

Při ukončování terapie je nutné pomalé vysazování Z-hypnotik, protože vlivem náhlého vysazení může dojít ke vzniku abstinčních symptomů (výskyt nedosahuje čísel po náhlém vysazení BZD). [32, 40] Abstinční příznaky se projevují exacerbací insomnie a úzkosti. [71] Především se vyskytují u alkoholiků a u jedinců zneužívajících návykové látky. [40] Jedinou výjimkou je zaleplon, který abstinční příznaky nezpůsobuje. [20]

Nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika mohou být podávána v různých lékových formách. Zolpidem se podává ve formě perorálních tablet (tablety s řízeným uvolňováním nejsou u nás registrovány), sublinguálních tablet (tableta se nechá volně rozpustit pod jazykem) nebo orálního spreje (sprej se aplikuje přímo na jazyk; není u nás registrován). [10, 15, 83] Zopiklon a eszopiklon se podávají ve formě perorálních tablet a zaleplon (není v ČR registrován) ve formě perorálních tobolek (Tabulka 3). [37, 39, 41] Všechna Z-hypnotika se podávají večer těsně před spánkem a není vhodné podávat je s potravou (viz níže). [37, 39, 41, 83] U zolpidemu je výhodné, že při poškození ledvin není potřeba úprava jeho dávkování. [33]

Zolpidem se váže z 90 % na plazmatické bílkoviny. [83] Teoreticky by se neměl podávat s látkami, které se stejně silně vážou na plazmatické bílkoviny, ale tyto interakce jsou prakticky bezvýznamné. [13]

Potrava může zpomalovat absorpci Z-hypnotik. V případě esopiklonu a zaleplonu dochází ke zpomalení absorpce pouze tučnou potravou. [37, 39, 41, 83] Podávání Z-drugs s grapefruítem (inhibice CYP3A4) nebo třezalkou (indukce CYP3A4) dochází k ovlivnění jejich plazmatických hladin. [13] Například při kombinaci zopiklonu a grapefruitové šťávy se nesmí podávat dávky vyšší než 3,75 mg a je nutné hlídat toxické symptomy např. ospalost, zmatenost, letargie, ataxie a respirační deprese. [37]

Stejně jako benzodiazepiny mají i nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika problémy s užitím. Studie z roku 2010 (*Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes*) sledovala výskyt lékových problémů v domovech pro seniory v Norsku. Nejčastěji byl špatně předepisován paracetamol, laktulóza a zopiklon. [84]

Studie z roku 2008 (*Magic bullets for insomnia? Patients' use and experiences of newer (Z drugs) versus older (benzodiazepine) hypnotics for sleep problems in primary care*) zkoumala užívání nebenzodiazepinových „Z“ hypnotik (ve srovnání s BZD). Bylo zjištěno, že dvě třetiny pacientů si dávali Z-drugs pravidelně každý den, zbytek přerušovaně. Pacienti, kteří se báli možné závislosti na Z-drugs, měli větší pravděpodobnost, že budou chtít přestat s léčbou než ti, kteří již závislost uznali nebo se domnívali, že na hypnoticích závislí nejsou. [42]

Kazuistika: Studentovi, 21 let, byl nasazen na léčbu insomnie zolpidem. Během tří měsíců začal postupně zvyšovat dávky z původních 10 mg na 500 mg za den. Jeho insomnie se nelepšila a postupně se začal chovat skepticky a agresivně, izoloval se od ostatních, vysmíval se sám sobě a zanechal školy. Byl hospitalizován na psychiatrii a léčen 2 měsíce risperidonem a biperidenem. Na léčbu insomnie byl nasazen trazodon a vysoké dávky zolpidemu mu byly postupně snižovány. Jeho psychóza (halucinace a bludy) se začala postupně zlepšovat, ale sociální a emocionální vztahy pacienta s okolím zůstávaly narušené a omezené. Byl propuštěn s trazodonem (zolpidem byl zcela vysazen). Po dvou týdnech byl opět hospitalizován, jelikož se choval podezřívavě, bál se otravy jídlem a odmítal jíst. Pacientovi byla ponechána terapie a prodělal elektrošoky (elektrokonvulzivní terapie). Po 12 elektrokonvulzivních terapiích se pacientova nálada a emoce zlepšily. Po třech letech byl diagnostikován s chronickou schizofrenií. [80]

P5. Interakce

Stejně jako BZD se i Z-hypnotika (zejména zolpidem a zopiklon) často objevují v kombinaci s jinými léčivými, což s sebou přináší opět nebezpečí nejrůznějších interakcí. [40] Opět se jedná o farmakokinetické a farmakodynamické interakce.

Všechna nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika se metabolizují přes cytochrom P450. Zolpidem je metabolizován přes CYP1A2 a CYP3A4, zopiklon přes CYP2C8 a CYP3A4, eszopiklon přes CYP2E1 a CYP3A4 a zaleplon přes CYP3A4. [32, 37, 39, 41] K největšímu ovlivnění hladin opět dochází přes CYP3A4. Zvýšené riziko projevuje kombinace Z-drugs s významnými inhibitory a induktory těchto receptorů. [13] Například zolpidem by se neměl podávat v kombinaci s aprepitantem (antagonista neurokininových receptorů), diltiazemem (BKK), verapamilem (BKK), klaritromycinem (antibiotikum), telitromycinem (antibiotikum), flukonazolem (antimykotikum), itrakonazolem (antimykotikum), ketokonazolem (antimykotikum), indinavirem (antivirotikum), ritonavirem (antivirotikum) a saquinavirem (antivirotikum), protože by došlo ke zvýšení hladiny zolpidemu. [13, 68] Eszopiklon

interaguje s etanolem, který může významně zvýšit jeho hladiny. Tato interakce vzniká na podkladě CYP2E1, ale přesný mechanismus není znám. V případě CYP1A2 dochází k jeho indukci v kombinaci např. s karbamazepinem nebo tabákovým kouřem, a naopak k inhibici např. s fluvoxaminem. [13] Tyto interakce jsou minoritní a nejsou považovány za významné. [39, 83]

Z farmakodynamických interakcí není vhodná kombinace Z-hypnotik s jinými sedativně působícími látkami, jelikož by došlo k prohloubení sedativního účinku. [13, 85] Například zolpidem by neměl být podáván např. s azelastinem (antihistaminikum), buprenorfinem (opioid), produkty obsahujícími kanabinoidy, flunitrazepamem (BZD), fluvoxaminem (antidepresivum), melatoninem, metoklopramidem (prokinetikum), suvorexantem (antagonista orexinových receptorů) nebo thalidomidem (nespecifické imunopresivum). [13, 83]

Agonisté melatoninových receptorů

P1. Nežádoucí účinky

Melatonin je relativně bezpečná látka a má malé riziko vzniku vedlejších účinků. [46] U pacienta se může objevit únava, spavost, somnolence, noční můry nebo narušení REM fáze projevující se živými sny. [46-48, 86] Dále může způsobit bolesti hlavy a zad, závratě, nauzeu, podrážděnost, atalgiu, nazofaryngitidu nebo hypotermii. [13, 46-48, 87] Existuje také riziko snížení kvality spermatu. [46] Vzácně může způsobit palpitaci nebo anginu pectoris. [48]

Kvůli obsahu melatoninu v mateřském mléce může dojít ke snížení srážlivosti destiček kojence. Proto lékaři nedoporučují suplementaci matky melatoninem. Byl prokázán případ, kdy matka brala melatonin a dítě trpělo krvácivými epizodami. Po odebrání melatoninu došlo postupně k normalizaci funkce destiček. [45]

Ramelteon může způsobit nauzeu, závratě, únavu, ospalost nebo somnolenci. [10, 13, 15] Může způsobit i závažnější nežádoucí účinky např. depresi, halucinaci, mánii nebo angioedém. [88]

Tasimelton může způsobit bolest hlavy, zvýšení ALT, infekce močových cest a horních cest dýchacích. [49]

P2. Problém s výběrem léčiva

Podávání melatoninu je kontraindikováno u pacientů s hypersenzitivitou na melatonin včetně komponentů, které jsou součástí přípravku. [48]

Kromě jeho důležitosti při usínání melatonin působí stimulačně na imunitní systém. Proto není vhodné podávat melatonin pacientům s těžkými alergiemi, zánětlivým onemocněním, autoimunitním onemocněním (např. revmatoidní artritida), leukémií či lymfomem. [46, 86, 89] Podle některých studií není vhodné melatonin podávat pacientům se záchvaty, jelikož vlivem melatoninu může dojít ke snížení nebo zvýšení prahu záchvatu. [90] Přestože se melatonin nachází přirozeně v mateřském mléce, není doporučeno jeho podávání těhotným a kojícím matkám (platí i pro ramelteon a tasimelton). [46, 49, 88] Melatonin i ramelteon není vhodné podávat pacientům s těžkým poškozením jater. [46, 91]

Ramelteon není vhodné podávat pacientům s angioedémem. [88] Naopak tasimelton nemá dosud žádné známé kontraindikace. [49]

P3. Problém s dávkováním

Vysoké dávky melatoninu způsobují zvýšenou sekreci prolaktinu – dochází ke vzniku hyperprolaktinémie. Velmi vysoké dávky vedou ke snížení hladiny testosteronu (suprese luteinizačního hormonu), která se projeví potlačením reprodukce. [92]

P4. Problém s užitím léčiva

Stejně jako hypnotika i melatonin by se měl podávat v nízkých dávkách v krátkém časovém období. [92] Toto dávkování je pro pacienta bezpečné a efektivní. [93] Vlivem dlouhodobého podávání může dojít k vytvoření tolerance nebo ke snížení reprodukce, ale nedochází ke vzniku závislosti. [13, 92]

Agonisté melatoninových receptorů mohou být náhle vysazeny, protože nedochází ke vzniku syndromu z vysazení. [13]

Melatonin je možné podávat v nejrůznějších formách – tablety s okamžitým uvolňováním, tablety s prodlouženým uvolňováním, rozpustné tablety, transdermální náplasti a roztoky. [94] V ČR jsou registrovány pouze tablety s okamžitým uvolňováním (nejsou určeny pro léčbu insomnie) a tablety s prodlouženým uvolňováním. (Tabulka 3) Ramelteon se podává ve formě perorálních tablet. [88] Tasimelteon se podává ve formě perorálních tobolek a suspenze. [49] Opět není vhodné tyto látky podávat společně s potravou, jelikož dochází ke zpomalení absorpce. [15, 49, 88] Ramelteon se podává 30 minut před spánkem a tasimelteon se má podávat vždy ve stejnou noční dobu hodinu před spánkem. [49, 88]

Tasimelteon se vysoce váže na plazmatické bílkoviny, ale interakce na plazmatických bílkovinách jsou prakticky bezvýznamné. [13, 49]

Jak již bylo řečeno, není vhodné kombinovat agonisty melatoninových receptorů s potravou (ramelteon pouze s těžkou tučnou potravou) kvůli zpomalení absorpce. [15, 49, 88] Dále se melatonin nesmí podávat současně s etanolem (méně závažnější je kombinace ramelteonu s alkoholem). [48, 88] Jisté riziko může projevovat kombinace těchto látek s tabákovým kouřem (indukce CYP1A2), třezalkou (indukce CYP3A4) nebo grapefruitem (inhibice CYP3A4). [13]

P5. Interakce

Farmakokinetické interakce probíhají přes cytochrom P450. Melatonin, ramelteon a tasimelteon jsou metabolizovány přes CYP1A2 a CYP3A4. [10, 13, 49] Navíc melatonin a ramelteon se metabolizují i přes CYP2C19. [10, 13] Nejvýznamnější interakce probíhají přes CYP1A2. [48, 49, 88] Melatonin by se neměl podávat s viloxazinem, fluvoxaminem (platí i pro ramelteon) a abametapirem. [48] Ramelteon a tasimelteon není vhodné kombinovat s fluvoxaminem, givosiranem, capmatinibem a viloxazinem. [49, 88] Ramelteon a tasimelteon vykazují interakce s inhibitory (klaritromycin, itrakonazol, verapamil aj.) a induktory CYP3A4 (karbamazepin, rifampicin aj.). [13, 49, 88]. Ramelteon vykazuje i interakce přes CYP2C19 např. s flukonazolem (inhibitor) nebo rifampicinem (induktor). [13, 88]

Farmakodynamické interakce agonistů melatoninových receptorů vznikají v kombinaci s jinými sedativními léčivy. Jedná se o hypnotika (např. alprazolam, bromazepam, midazolam a zolpidem), opioidy (např. buprenorfin, fentanyl, kodein, morfin, sufentanyl, tramadol a tapentadol) a jiné látky

s tlumivým účinkem (např. alkohol, fluvoxamin, gabapentin, ketamin, methadon, skopalamin a trazodon). Tyto interakce jsou popsány zejména u ramelteonu. [13, 48, 88]

Schizofrenie

Psychóza je chorobný stav vyznačující se ztrátou kontaktu s realitou. [95, 96] Nejedná se však o samostatnou nozologickou jednotku, ale o syndrom. Lidé trpící psychózou nejsou schopni rozlišovat mezi realitou a chorobnými prožitky především v oblasti myšlení a vnímání. [96] Psychóza je také někdy označována jako horečka duševních nemocí. [95]

Schizofrenie je považována za heterogenní skupinu nemocí. [96] Lze ji zjednodušeně chápat jako poruchu zpracování informací, onemocnění charakterizované významnými poruchami v oblasti myšlení (formálními i obsahovými), vnímání, emocí, projevů chování a kognitivních funkcí. [95] U některých pacientů má chronický průběh, v lepším případě se projevuje ve formě jedné akutní epizody, ale i tito pacienti po prodělání nemoci se dostávají do neúplné remise s reziduálními příznaky. [96] Schizofrenie zůstává i v 21. století jedním z nejzávažnějších onemocnění nejen v kontextu psychiatrie, ale i celé medicíny. Představuje také nemalou ekonomickou zátěž a patří mezi nejvíce invalidizující onemocnění. [95, 96]

Celoživotní prevalence se pohybuje mezi 0,4-2,2 %. Objevuje se stejně často jak u žen, tak u mužů. Typickým věkem pro vznik schizofrenie je období pozdní adolescence a mladší dospělosti. Riziko schizofrenie zvyšuje příbuzenská blízkost a počet postižených osob v rodině. [96] Průměrná délka života pacientů je ve srovnání s běžnou populací zkrácena o 25 let. [95] Příčinou mohou být sebevraždy (celoživotně se vyskytuje u 2-4 % nemocných), ale také "přirozená" příčina (ze 60-75 %) – kardiovaskulární, metabolické, endokrinní a jiné choroby. Tito pacienti také projevují častější zneužívání návykových látek, včetně nikotinu. [95, 96]

Dosud nebyl identifikován exogenní faktor zvyšující riziko schizofrenie. Předpokládá se vliv více negativních faktorů prostředí (infekce, stres, podvýživa v době nitroděložního vývoje, perinatální trauma, hypoxie, stresová zátěž), které při překročení kritické meze dysregulace vedou k onemocnění. [96]

Schizofrenie se projevuje pozitivními (bludy, halucinace, rozvolněné asociace, poruchy chování), negativními (oploštění emotivity a afektu, citové a sociální stažení, ochuzení řeči, zárazy myšlení, abulie, anhedonie, poruchy abstraktního myšlení), afektivními (oploštění emočních projevů, dysforie, úzkost, deprese, podrážděnost, nižší schopnost kontrolovat vnitřní impulzy) a kognitivními příznaky (deficit exekutivních funkcí, pozornosti, paměti a učení). [95, 96] Celkovou prognózu pacienta ovlivňuje přítomnost jiné duševní poruchy (zneužívání návykových látek) a dalšího onemocnění (diabetes mellitus, kardiovaskulární či tromboembolická onemocnění). Většina schizofrenních pacientů není schopna samostatné výtěžné činnosti a projevují se u nich sociální problémy např. průběh nemoci může zhoršovat narušené rodinné vztahy. Prognózu může zlepšit včasná léčebná intervence, proto je důležité včas zachytit prodromální příznaky první epizody nemoci nebo relapsu. [96]

Pro stanovení diagnózy neexistují žádné specifické testy ani vyšetření. Většina morfologických a funkčních abnormních nálezů je nespecifická. [95] Diagnostika schizofrenie se opírá o klinické vyšetření a anamnestické zhodnocení průběhu onemocnění. Pro potvrzení diagnózy je nutné, aby příznaky přetrvávaly nejméně jeden měsíc. Podle převažujících symptomů jsou rozlišovány různé typy schizofrenie (paranodini, hebefrenní, katatonní, nediferencovaná, reziduální a simplexní) (Tabulka 6).

[96] Schizofrenie je vyloučena, pokud je pacientovi diagnostikováno primární mozkové poškození. Příznaky schizofrenie mohou vznikat i na podkladě somatického onemocnění nebo zneužívání návykových látek. [95] Nutné je také vyloučit poruchu nálady (deprese, mánie) diferenciální diagnostikou. [96]

Léčba schizofrenie se skládá ze tří základních cílů – léčba akutní epizody (zmírnění, optimálně odstranění chorobných příznaků), dlouhodobá udržovací terapie (prevence relapsu, udržení co nejkvalitnější remise) a rehabilitace a resocializace (obnovení schopností, které byly nemocí postiženy). [96]

Léčba schizofrenie je obtížnější než u jiných nemocí. Dlouhodobá péče o nemocné je často spojena s nutností sociální podpory, osobní asistence, zajištění chráněného pracovního místa a chráněného bydlení. Podmínkou správné léčby je pochopení a přijetí nemoci a také pochopení léčebné strategie ze strany pacienta a jeho rodiny. [96] Léčebnou strategii tvoří farmakologická i nefarmakologická léčba. Do nefarmakologické léčby se řadí psychoterapie, psychoedukace, pracovní rehabilitace, nácvik dovedností, samostatné zvládnání příznaků onemocnění, kognitivní reedukace, léčba přidružených zdravotních problémů, systém supervidovaných chráněných bydlení a chráněných dílen. Cílem nefarmakologické léčby je snížit zátěž onemocnění, posílit interpersonální a sociální funkce, prosazovat nezávislost nemocných a jejich postavení v komunitě. V léčbě schizofrenie lze použít i elektrokonvulzivní terapii, která se používá u pacientů s těžkou formou katatonní epizody schizofrenie či u pacientů s neuroleptickým maligním syndromem. [96]

Farmakologická léčba je založena na kauzální léčbě psychotických příznaků. [95] V léčbě schizofrenie se používají primárně antipsychotika. [96] Doporučuje se začít s co nejnižší iniciační dávkou a na základě efektivity a snášenlivosti dávkování postupně zvyšovat do vytvoření terapeuticky účinného a bezpečného dávkování. [95] Avšak léčba schizofrenie má vysokou míru non-adherence (40-60 %), a proto jsou využívána depotní antipsychotika, která se aplikují v intervalu jednoho až několika týdnů. Ostatní psychofarmaka (antidepresiva, antiepileptika, BZD) se používají jen jako adjuvantní medikace. [95]

Tabulka 6 – Základní typy schizofrenie podle MKN-10 (podle [95])

Typy schizofrenie	MKN-10
Paranoidní schizofrenie	F20.0
Hebefrenní schizofrenie	F20.1
Katatonní schizofrenie	F20.2
Nediferencovaná schizofrenie	F20.3
Postschizofrenní deprese	F20.4
Reziduální schizofrenie	F20.5
Simplexní schizofrenie	F20.6
Jiná schizofrenie	F20.8
Schizofrenie nespecifikovaná	F20.9

Antipsychotika

Antipsychotika (neuroleptika, velké trankvilizéry) jsou heterogenní skupina antagonistů dopaminových D₂ receptorů s rozdílným chemickým, farmakologickým i klinickým profilem. [97] Tvoří základní kámen farmakologické léčby schizofrenie a jiných psychotických poruch. [13, 98] Jsou typické pro své antipsychotické, antiagresivní a zklidňující účinky. [13] Antipsychotika jsou rozdělována do dvou generací (Tabulka 7). V současnosti stále přetrvává preference v užívání antipsychotik II. generace (atypická antipsychotika), ale v některých případech jsou preferována antipsychotika I. generace (klasická, typická antipsychotika) vzhledem k sedativnímu účinku. [99]

Terapie psychotických poruch se neomezuje pouze na léčbu akutní fáze onemocnění, slouží také jako dlouhodobá a udržovací léčba trvající měsíce až roky. Kromě terapie vlastních příznaků onemocnění je cílem minimalizovat riziko relapsu a zlepšit nebo alespoň udržet kvalitu života. [95]

První syntetické antipsychotikum bylo objeveno v roce 1950 ve Francii – chlorpromazin, který měl původně najít uplatnění v anestezii. [99, 100] V roce 1952 byl v St. Anne v Paříži zkušebně podáván psychotickým pacientům. [101] Při jeho použití u pacientů se schizofrenií došlo ke snížení pozitivních příznaků nemoci. [100] V roce 1958 byl ve švýcarském Bernu syntetizován klozapin, který neprojevoval stejný účinek jako klasická antipsychotika. Naopak projevil účinek na léčbu pozitivních i negativních symptomů, a tím se klozapin stal předlohou pro atypická antipsychotika (antipsychotika II. generace; tato nová skupina byla představena veřejnosti až v 70. letech 20. století). [100, 102] Až za 30 let od uvedení klozapinu došlo k objevu dalšího atypického antipsychotika – risperidonu. Ten už na rozdíl od klozapinu nepůsobil negativně na kostní dřeň. V roce 1996 byl dále syntetizován olanzapin. [100] Koncem 80. let došlo ke zvýšenému užívání antipsychotik II. generace. Uvádělo se, že jsou bezpečnější než antipsychotika 1. generace (zejména kvůli nižší četosti extrapyramidálních symptomů). Obě generace jsou v klinické praxi používány. [99]

Antipsychotika I. i II. generace mají registrovanou indikaci k léčbě různých neuropsychiatrických stavů např. schizofrenii, dále se mohou používat na léčbu nevolnosti, zvracení, závratě, bolesti hlavy, Tourettova syndromu a post-herpetické neuralgie. [103] Mohou být také použity v off-label indikacích např. porucha pozornosti s hyperaktivitou, poruchy chování při demenci, geriatrická agitovanost, deprese, poruchy příjmu potravy, poruchy osobnosti, nespavost, generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně-kompulzivní porucha, posttraumatická stresová porucha a užívání návykových látek a poruchy závislosti. [103]

Antipsychotika působí v organismu na dopaminové receptory. [104] Dopaminové receptory se nacházejí převážně v centrálním nervovém systému: v bazálních gangliích, hypofýze, limbickém systému, temporální kůře a area postrema. [13, 104] Nacházejí se i na periférii, a to zejména v ledvinách a cévách. Dopaminové receptory ovlivňují paměť, pozornost, kontrolu impulsů, regulaci funkce ledvin, lokomoci, pohyb, spánek, učení, poznání, rozhodování, kognici a sekreci reninu. Existuje celkem 5 podtypů dopaminových receptorů (D1-D5). Dopaminergní receptory jsou receptory spojené s G proteinem, případně interagují s iontovým kanálem. Neurotransmitterem dopaminergních receptorů je dopamin (monoaminový katecholamin). [104]

Všechna antipsychotika působí mechanismem blokace postsynaptických D₂ receptorů (antipsychotický a antiemetický účinek) s různou mírou afinity. [13, 98, 103, 105, 106] Blokádu upravují hyperdopaminergní stav, který pravděpodobně souvisí s narušeným zpracováním informací. [97] Dále vykazují současnou blokádu presynaptických D₂/D₃ receptorů. [105] Je žádoucí, aby obsazenost D₂ receptorů ve striatu dosahovala 40-60 % (některé zdroje uvádějí nad 65 %). [13, 103, 104] Pokud by došlo k nadměrné blokaci D₂ receptorů (nad 80 %), tak se u pacienta projeví EPS. [13, 105] Místo blokace dopaminových receptorů není specifické, proto existuje riziko vzniku např. pohybových poruch (parkinsonismus) či prolaktinemie. [103] V případě antipsychotik I. generace dochází ke zhoršení negativních příznaků např. anhedonie, chudoba řeči nebo sociální stažení. [107]

Antipsychotika mají schopnost blokovat i jiné receptory. Antipsychotika II. generace rozdělujeme (podle jejich účinku na tyto receptory) na selektivní antagonisty D₂/D₃ receptorů, antagonisty serotoninu a dopaminu (SDA) a multireceptorové antagonisty (MARTA). Zvláštní postavení mají parciální dopaminoví agonisté, kteří projevují agonistickou i antagonistickou aktivitu na dopaminové receptory. Antipsychotika I. generace mají obdobnou afinitu k jiným receptorům jako MARTA. [95] Ovlivnění těchto receptorů může dojít ke vzniku dalších nežádoucích účinků. Blokáda histaminových H₁ receptorů může způsobit zvýšení hmotnosti, chuti k jídlu a sedaci, čehož lze terapeuticky využít. [13] Dále tato blokáda vytváří antiemetický, antialergický a zklidňující účinek. [106] Blokáda α₁-adrenergických receptorů může vést k ortostatické hypotenzii a reflexní tachykardii. Blokáda muskarinových receptorů může vést k extrapyramidovému syndromu nebo anticholinergním nežádoucím účinkům např. sucho v ústech, snížené pocení, mydriáza, zácpa, hypotenze, retence moči, glaukom s uzavřeným úhlem či tachykardie [13, 106, 107] Blokáda 5-HT₂ receptorů je zajímavá tím, že způsobuje zvýšení dopaminu v prefrontální kůře, což má za následek zlepšení negativních symptomů. [13] Dále může upravovat nálady, snižovat agresivitu a zvýšit příjem potravy a hmotnost. [13, 106]

Výběr antipsychotické léčby je pro každého pacienta individuální. Neexistují žádné významné rozdíly v klinické účinnosti mezi léčivy této skupiny (kromě klozapinu), proto jsou antipsychotika individuálně vybírána pacientovi podle různých kritérií. Jedná se o farmakologickou anamnézu, účinnost a snášenlivost dříve užívaných antipsychotik, komorbidní duševní a somatické poruchy a profil nežádoucích účinků antipsychotik. [96] Jednotlivá antipsychotika se také liší dávkováním, způsobem podání, farmakokinetikou a cenou, což jsou další faktory, které mohou hrát roli při výběru léčiva. [108]

Tabulka 7 – Přehled registrovaných antipsychotik v ČR (dle AISLP 2020.4k a [13])

	Rozdělení generace antipsychotik	Léčivá látka	Registrovaná léčiva v ČR	Dostupné lékové formy	Dávkování tablet	
Antipsychotika I. generace	Sedativní	Chlorpromazin	<i>Plegomazin</i>	injekční roztok		
		Chlorprotixen	<i>Chlorprotixen Léčiva</i>	perorální tablety	15 mg 50 mg	
		Levomepromazin	<i>Tisercin</i>	injekční roztok perorální tablety	25 mg	
		Zuklopentixol	<i>Cisordinol, Cisordinol Depot / -Acutard</i>	injekční roztok perorální tablety	10 mg 25 mg	
		Flufenazin	<i>Afluditen</i>	injekční roztok		
	Incizivní	Flupentixol	<i>Fluanxol, Fluanxol Depot</i>	perorální tablety	1 mg	
		Haloperidol	<i>Haloperidol Decanoat -Richter, Haloperidol - Richter</i>	injekční roztok perorální tablety perorální kapky	1,5 mg	
		Melperon	<i>Buronil</i>	tablety	25 mg	

	Rozdělení generace antipsychotik	Léčivá látka	Registrovaná léčiva v ČR	Dostupné lékové formy	Dávkování tablet	
Antipsychotika II. generace	Selektivní D ₂ antagonisté	Amisulpirid	<i>Aktiprol, Amilia, Amisulpirid Generics, Deniban, Solian</i>	perorální tablety	50 mg 200 mg 400 mg	
		Sulpirid	<i>Dogmatil, Prosulpin, Sulpirol</i>	tvrdé tobolky perorální tablety	50 mg 200 mg	
		Tiaprid	<i>Tiapro, Tiapralan, Tiaprid PMCS, Tiapridal, Tiaprosan</i>	injekční roztok perorální tablety perorální roztok	100 mg	
	Serotonin-dopaminoví antagonisté	Loxapin	<i>Adasuve</i>	dávkovaný prášek k inhalaci		
		Lurasidon	<i>Latuda</i>	perorální tablety	18,5 mg 37, mg 74 mg	
		Paliperidon	<i>Invega, Parnido, Paliperidone Janssen-Cilag Internat, Trevicta, Xeplion</i>	perorální tablety injusus*	3 mg 6 mg 9 mg 12 mg	
		Risperidon	<i>Medorisper, Rileptid, Risperen, Risperdal, Risperdal Costa / Farmax / Orion / Vipharm, Rorendo Oro Tab</i>	perorální tablety orodiper. tablety perorální roztok injpro*	0,5 mg 1 mg 2 mg 3 mg 4 mg	
		Sertindol	<i>Serdolect</i>	perorální tablety	4 mg 12 mg 16 mg 20 mg	
		Ziprasidon	<i>Zedox, Ziprasidon Mylan, Zypsilan</i>	tvrdé tobolky	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg	

	Rozdělení generace antipsychotik	Léčivá látka	Registrovaná léčiva v ČR	Dostupné lékové formy	Dávkování tablet
Antipsychotika II. generace	Multireceptoroví antagonisté	Asenapin	Sycrest	sublinguální tablety	5 mg 10 mg
		Klozapin	Clozapin Desitin, Leponex	perorální tablety	25 mg 100 mg
		Kvetiapin	Derin, Derin Prolong, Hedonin, Hedonin Prolong, Ketilept, Ketilept Prolong, Kventiax, Kventiax Prolong, Questax, Questax Prolong, Quetapo, Quetiapin Mylan / Neuraxpharm / Teva Retard, Quetiapine Accord / Passauer / Polpharma	perorální tablety perorální tablety s prodlouženým uvolňováním	25 mg 50 mg 100 mg 150 mg 200 mg 300 mg 400 mg
		Olanzapin	Aedon, Egolanza, Nyklob, Olanzapin Actavis / Aponex / Mylan / Sandoz / Teva, Olanzapine Aurobindo / Aurovatis / Glenmark Europe, Olazax, Olpinat, Stygapon, Zalasta, Zypadhera, Zyprexa, Zyprexa Velotab	perorální tablety orodisper. tablety injus* injpro*	2,5 mg 5 mg 7,5 mg 10 mg 15 mg 20 mg
		Zotepin	Zoleptil	perorální tablety	25 mg 50 mg

	Rozdělení generace antipsychotik	Léčivá látka	Registrovaná léčiva v ČR	Dostupné lékové formy	Dávkování tablet
Antipsychotika II. generace	Parciální dopaminoví agonisté	Aripiprazol	Abilify, Abilify Maintena, Aricogan Aripiprazol +Pharma / Accord Healthcare /Apotex / Glenmark / Mylan Pharma, Aripiprazole Accord / Neuraxpharm / Sandoz / Teva / Zentiva, Aryzalerá, Asduter, Explemed, Explemed Rapid, Lemilvo, Restigulin, Zykalar	perorální tablety orodisper. tablety injekční roztok injsus* perorální roztok	5 mg 10 mg 15 mg 20 mg 30 mg
		Brexipiprazol	Rxulti	perorální tablety	0,25 mg 0,5 mg 1 mg 2 mg 3 mg 4 mg
		Kariprazin	Reagila	tvrdé tobolky	1,5 mg 3 mg 4,5 mg 6 mg

* injsus – injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním; injpro – prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Antipsychotika I. generace

Antipsychotika I. generace (klasická, tradiční, typická, konvenční, stará antipsychotika) byla vyvinuta v 50. letech minulého století. [97, 99, 103] Postupně byla vytlačena antipsychotiky II. generace. [97] Pouze v některých případech jsou klasická antipsychotika používána. Používají se u psychóz, kde je žádoucí jejich sedativní účinek. [97, 99] V dnešní době mohou být použita na léčbu alkoholických abstinčních příznaků, akutní mánie, akutního neklidu, agitovanosti, bipolární poruchy, halucinace, hyperaktivity, migrény, nevolnosti, postherpetické neuralgie, svědění, škytavky, Tourettova syndromu, závratě nebo zvracení. [103, 107, 109]

Klasická antipsychotika jsou rozdělována do dvou podskupin: nízkopotentní a vysokopotentní antipsychotika. [105] Mezi těmito podskupinami můžeme najít různé rozdíly. Nízkopotentní antipsychotika mají velké histaminové a muskarinové účinky (vysoká sedace a anticholinergní efekt), prokazují menší riziko vzniku extrapyramidových symptomů. Podávají se v dávkách okolo 100 mg. Vysokopotentní antipsychotika mají nízkou aktivitu na histaminových a muskarinových receptorech (malá sedace, malé zvýšení hmotnosti a malé anticholinergní účinky), ale mají vysoké riziko vzniku extrapyramidových symptomů. Podávají se v dávkách 1-10 mg. [109] V České republice se toto rozdělení tradičně nepoužívá. Antipsychotika I. generace jsou rozdělena na sedativní a incizivní antipsychotika ([Tabulka 7](#)). Sedativní antipsychotika prakticky odpovídají nízkopotentním a incizivní antipsychotika odpovídají vysokopotentním. Mezi sedativními a incizivními antipsychotiky neexistuje rozdíl v jejich efektivitě na pozitivní příznaky. [13, 105]

Většina antipsychotik I. generace je dostupná v perorální formě, která je u pacientů preferována. [103, 109] Nejčastěji se podávají 1x denně a častější podávání může být vhodné pro minimalizaci vedlejších účinků. Kvůli sedativnímu účinku je preferováno večerní podávání klasických antipsychotik (existují výjimky). [109] Antipsychotika I. generace mohou být dále podávána intramuskulárně, intravenózně (haloperidol) nebo inhalačně (loxapin). [103, 109] Intramuskulární podání slouží k akutnímu podání léčiva nebo k podání dlouhodobě působícího léčiva. [109] Je vhodné při léčbě psychotické agitovanosti. Výhodou je možnost podání 1-2x za měsíc, což je ideální pro non-adherentní pacienty. Intravenózní podání haloperidolu se používá k léčbě akutních psychóz, agitovanosti nebo deliria. [103] Inhalační podání loxapinu funguje na principu teplem generovaného aerosolu a je vhodný pro hlubokou plicní aplikaci. Dávkuje se 1x denně a je určeno ke kontrole psychotické agitovanosti. [109]

Z farmakologického hlediska se jedná o skupinu lipofilních látek s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny a tkáň. Rychle se vstřebávají a vstupují do CNS. [107, 109] Většina se metabolizuje přes CYP2D6 (perfenazin a haloperidol). Některé z nich mají i aktivní metabolity, např. perfenazin se metabolizuje na aktivní 7-hydroxyperfenazin a haloperidol na aktivní pyridinium (potenciálně neurotoxické). Tyto látky mají dlouhý poločas clearance (až 40 hodin), proto vytvářejí stabilní plazmatické hladiny při jednodenním podávání. [109]

Nesprávným podáváním klasických antipsychotik hrozí riziko vzniku otravy nebo předávkování. Při předávkování dochází ke zpoždění maximální plazmatické koncentrace. To může být způsobeno jejich anticholinergní aktivitou (zpomalení motility střeva). Extrapyramidové příznaky jsou u předávkování vzácné. Pacienti se mohou předávkovat i léčivými získanými od rodinných příslušníků a jiných osob. [107]

Sedativní/nízkopotentní antipsychotika

Do skupiny sedativních antipsychotik (bazálních antipsychotik) zařazujeme chlorpromazin, levomepromazin, chlorprotixen, zuklopentixol a thioridazon (Tabulka 7). [99, 106, 109] Jedná se o nejstarší skupinu antipsychotik (nejstarší je chlorpromazin). [13, 99] Své jméno sedativní antipsychotika získala pro svůj vysoký sedativní účinek způsobený vysokou aktivitou na histaminových H₁ receptorech. [13, 109] Jejich aktivita na dopaminových receptorech je menší, proto je u nich menší riziko vzniku extrapyramidových symptomů. [13, 109]

Chlorpromazin se používá na léčbu akutní a vážné agitace a agrese (u pacientů s psychiatrickým onemocněním). Může se použít na léčbu behaviorálních problémů, bipolární poruchy, hyperaktivity, škytavky, nauzei, zvracení, schizofrenie a tetanu. Off-lable by se mohl použít na léčbu akutní migrény, těhotenské nauzei a zvracení. Chlorpromazin lze podat intravenózně, intramuskulárně a ve formě perorálního koncentrátu. Nástup účinku je jiný dle indikace. U bipolární poruchy a akutní mánie začne pacient pociťovat účinky již za pár dní, ale u schizofrenie až za 1-2 týdny. V menší míře je metabolizován přes CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 a vylučuje se močí. [110]

Levomepromazin lze v nízkých dávkách podávat na léčbu akutního neklidu, agitovanosti nebo podpůrně při léčbě bolestí různého původu. Chlorprotixen se může použít na léčbu škytavky, úzkosti nereagující na anxiolytika, nespavosti rezistentní na hypnotika. Lze ho využít i k sedaci při úporném svědění. [13]

Incizivní/vysokopotentní antipsychotika

Mezi incizivní antipsychotika patří haloperidol, droperidol, flufenazin, perfenazin, trifluoperazin, thiotixen, pimozid a melperon (Tabulka 7). Oproti sedativním antipsychotikům je jejich sedativní účinek nižší a mají vyšší riziko vzniku extrapyramidových symptomů (vyšší afinita k dopaminergním receptorům). [13, 109]

Haloperidol se může použít na léčbu behaviorálních poruch, hyperaktivity, schizofrenie a Tourettova syndromu. Off-lable by se mohl podávat na léčbu akutní a závažné agitace a agresivity s psychotickým onemocněním, bipolární poruchy, deliria a na léčbu nauzei a zvracení (indukované terapií, pooperačním stavem nebo související s paliativní péčí). Haloperidol se podává ve formě dvou solí: haloperidol dekanóat a haloperidol laktát. Haloperidol dekanóat se podává pouze intramuskulárně, protože pro svou olejovitou strukturu se nesmí aplikovat intravenózně. Haloperidol laktát se podává ve formě intramuskulárních injekcí, intravenózních injekcí a perorálního koncentrátu. Doba pro vytvoření největší sérové koncentrace je u těchto solí různá: dekanóat 6 dní, laktát 20 minut při intramuskulárním podání a 2-6 hodin při orální podání. Hlavní metabolická dráha haloperidolu je glukoronidace, kterou vznikají neaktivní metabolity. Dále je metabolizován pomocí CYP2D6, CYP3A4 a CYP1A2. Těmito drahami dochází ke vzniku aktivního metabolitu – pyridiniia, který je potenciálně neurotoxický. Haloperidol se vylučuje převážně močí. [111]

Melperon je indikován především u stavů zmatenosti, úzkosti, agitace a nočního neklidu. Podává se převážně starším pacientům, alkoholikům a jedincům s organickým poškozením CNS, kteří jsou náchylní k extrapyramidovému syndromu. Nízké dávky flupentixolu se užívají pro navození

antidepresivního a aktivačního účinku. Vyšší dávky jsou určeny na léčbu akutní a chronické psychotické poruchy. [13]

Antipsychotika II. generace

Antipsychotika II. generace (atypická, nová antipsychotika) je heterogenní skupina psychofarmak, která se vyznačují lepší snášenlivostí. [95, 97, 105] Naopak jejich klinická účinnost je srovnatelná s antipsychotiky I. generace (výjimkou je klozapin používaný k léčbě rezistentní schizofrenie). [108] Jsou obecně považována za bezpečná léčiva. [103] Atypická antipsychotika lze použít na léčbu psychóz, bipolární poruchy, agitovanosti, agresivity, podrážděnosti, dystymie, poruch chování, schizoafektivních poruch, Gilles de la Tourette syndromu nebo absence laktace. [13, 103] V léčbě psychóz jsou atypická antipsychotika používána jako léčiva první volby. [105]

Uvádí se, že tato skupina byla založena v 80. letech 20. století. [103] To však není zcela správně. Toto tvrzení se odvíjí od registrace klozapinu v USA (rok 1989), ale v ČR byl klozapin registrován již v 70. letech 20. století. [13]

Atypická antipsychotika se dělí na čtyři skupiny (Tabulka 7) – selektivní D₂ antagonisté, serotonin-dopaminoví antagonisté (SDA), multireceptoroví antagonisté (MARTA) a parciální dopaminoví agonisté. [13, 95] Jejich společnou vlastností je afinita k dopaminovým D₂ receptorům, ale liší se afinitou k dalším receptorům. [95]

Antipsychotika II. generace se mohou podávat v nejrůznějších lékových formách. Jedná se o orodispergovatelné tablety, perorální tablety a intramuskulární injekce. Preferovány jsou perorální tablety, které se většinou dávkuje 1x denně (výjimkou je asenapin, iloperidon a ziprasidon). Častější dávkování slouží k minimalizaci vedlejších účinků. Orodispergovatelné tablety jsou podávány pacientům s problematickým polykáním nebo nespolupracujícím pacientům, kteří tablety schovávají v ústech a posléze je vyplivnou. Intramuskulární injekce rozlišujeme na injekce s okamžitým uvolňováním (užívané u akutně rozrušených psychotických pacientů) a na injekce s dlouhodobým uvolňováním (podávány pacientům s neschopností dodržovat denní režim). [108]

Většina antipsychotik je metabolizována primárně přes CYP2D6 (dále CYP1A2 a CYP3A4). Zvýšená opatrnost je věnována pacientům s pomalým nebo extenzivním metabolismem (genetický polymorfismus CYP2D6). Stanovení fenotypu a genotypu u pacientů prozatím nepřineslo užitek. Při podezření se stanoví hladina léčiva v plazmě. U pomalých metabolizátorů je doporučeno snížení dávky aripiprazolu, brexpiprazolu a iloperidonu o 50 %. Snížení dávky se také doporučuje u klozapinu. Vlivem metabolismu antipsychotik II. generace mohou vznikat aktivní metabolity. Například kvetiapin se metabolizuje na aktivní N-desalkylkvetiapin a risperidon na aktivní 9-hydroxyrisperidon, který se též nazývá paliperidon. [108] Většina antipsychotik II. generace je vylučována ledvinami. [13]

Selektivní D₂-antagonisté

Selektivní antagonisté D₂/D₃ receptorů účinkují antagonisticky pouze na dopaminové receptory. Touto blokadou dochází ke vzniku antipsychotického a antiemetického účinku. Do této skupiny zařazujeme sulpirid, amisulpirid a tiaprid. [13, 106] Vzhledem k vedlejším účinkům jsou preferovány u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku metabolického syndromu. Nevvolávají sedaci, posturální hypotenzi a nezatěžují jaterní metabolismus. [13]

Amisulpirid se může použít na léčbu akutní a chronické schizofrenie nebo postoperativní nauzei a zvracení. V léčbě schizofrenie působí v nízkých dávkách na negativní příznaky. Ve vyšších dávkách působí i na pozitivní příznaky. Obdobně se chová i sulpirid v léčbě schizofrenie. [13, 112, 113] Amisulpirid se podává ve formě perorálních tablet, perorálního roztoku nebo intravenózních injekcí (pouze v léčbě postoperativní nauzei či zvracení). [112, 113] Není metabolizován cytochromem P450. Při jaterním poškození není nutná úprava dávkování. Amisulpirid je vylučován močí (zvýšená opatrnost u pacientů se sníženou glomerulární filtrací). [113]

Sulpirid se kromě léčby schizofrenie může použít u žen s absencí či nedostatečnou sekrecí mateřského mléka (galaktogogum) a dále na léčbu dystymie a neurotické deprese s psychosomatickými příznaky (např. dráždivý žaludek). [13]

Zvláštností je, že tiaprid neprokázal v léčbě schizofrenie žádný efekt, a proto v některých klasifikacích není zařazován mezi antipsychotika. Pro svůj zklidňující efekt a minimum nežádoucích účinků ho lze použít na léčbu poruch chování, Gilles de la Tourette syndromu, agresivity, intenzivních a neustupujících bolestí a abnormálních pohybů (spontánní dyskineze, tarditivní dyskineze, Huntingtonova choroba). [13]

Serotonin-dopaminoví antagonisté (SDA)

Serotonin-dopaminoví antagonisté (SDA) působí antagonisticky na dopaminové D₂ receptory a serotoninové 5-HT₂ receptory. Vykazují vyšší blokaci serotoninových 5-HT₂ receptorů. [13, 95] Obě tyto blokady přispívají k antipsychotickému účinku, navíc blokáda serotoninového 5-HT₂ receptoru vede k úpravě nálady a ke snížení agresivity. [106] Někteří zástupci jsou schopni blokovat i α_1 -adrenergní receptory nebo histaminové H₁ receptory, což se projeví ve formě nežádoucích účinků. [13, 106] Zástupci této skupiny jsou loxapin, lurasidon, iloperidon, sertindol, ziprasidon, paliperidon a risperidon. [13]

Risperidon se může používat na léčbu schizofrenie, bipolární poruchy, bludů, agitovanosti a agrese u pacientů s psychotickými poruchami, Huntingtonovou chorobou, Tourettova syndromu a obsedantně kompulzivní poruchy. Může být podáván ve formě orodispergovatelých tablet, perorálních tablet, perorálního roztoku, subkutánních přeplněných injekcí nebo intramuskulární suspenzí. Není doporučeno ho podávat nad 8 mg (maximální dávka risperidonu je 16 mg). [114] Metabolizací risperidonu vzniká aktivní metabolit 9-hydroxyrisperidon – paliperidon. [13] Risperidon je substrát CYP2D6, CYP3A4 a P-glykoproteinu a primárně je vylučován močí. [114]

Paliperidon se může používat v léčbě schizofrenie a schizoafektivní poruchy. Lze ho podávat ve formě perorálních tablet nebo intramuskulárních injekcí. [115] Perorální tablety se podávají ve formě systému OROS, který zajišťuje pozvolné uvolňování paliperidonu během 24 hodin. [13]

Loxapin není v některých pramenech řazen mezi SDA, ale mezi incizivní antipsychotika. Jako jediné antipsychotikum je podáván v inhalační formě (aerosol), kterou lze použít v léčbě schizofrenie a bipolární poruchy. [13, 109]

Multireceptoroví antagonisté (MARTA)

Multireceptoroví antagonisté stejně jako SDA blokují více serotoninové 5-HT₂ receptory než dopaminové D₂ receptory. [13] Navíc blokují muskarinové (snížení rizika extrapyramidového syndromu), α-adrenergní a histaminové H₁ receptory (antiemetický, antialergický a zklidňující účinek). [13, 106] Do skupiny MARTA zařazujeme asenapin, klozapin, kvetiapin, olanzapin a zotepin. [13]

Klozapin je považován za nejúčinnější antipsychotikum (ostatní antipsychotika mají srovnatelnou účinnost), ale jako antipsychotikum první volby se nepoužívá. Důvodem je riziko vzniku agranulocytózy. [96, 103] V terapii schizofrenie se podává jen v závažných případech při nedostatečné odezvě na předešlou antipsychotickou léčbu (farmakorezistentní psychóza) [95, 96, 103, 108] Může se použít na léčbu resistantní bipolární poruchy, psychózy, agitace, psychózy spojené s Parkinsonovou chorobou (i kvetiapin), schizofrenie a snižuje riziko sebevražd. [13, 103, 116] Lze ho podat ve formě perorálních tablet, orální suspenze a orodispergovatelných tablet. [116] Při zahájení je nutné pozvolné zvyšování dávky klozapinu (i kvetiapinu), protože může způsobit tachykardii, hypotenzi nebo závrať (vlivem blokády α-adrenergních receptorů). Jeho biologická dostupnost je velmi variabilní, proto je vhodné terapeutické monitorování klozapinu. [13] Metabolizuje se přes CYP3A4 a CYP1A2. Z větší části je vylučován močí. [116]

Olanzapin se může použít na léčbu agitovanosti, agrese, mentální anorexie, deliria, schizofrenie, chorey spojené Huntingtonovou chorobou, nauzei a zvracení vyvolané např. chemoterapií. Olanzapin (i kvetiapin) je možné použít jako přídatnou léčbu antidepresiv nebo v preventivní léčbě recidivy bipolární poruchy. [13, 117] Podává se ve formě dispergovatelných tablet, perorálních tablet, krátkodobě působících injekcí (intramuskulární a intravenózní) a injekcí s prodlouženým uvolňováním (pouze intramuskulární). [117]

Parciální dopaminoví agonisté

Parciální dopaminoví agonisté je zvláštní skupina atypických antipsychotik. [95] Při nadměrném množství endogenního dopaminu se chovají jako antagonisté, a naopak při nedostatku endogenního dopaminu se chovají jako agonisté. Proto jsou tyto látky nazývány jako dopaminergní stabilizátory. [13, 95] Jejich parciální agonismus není dostatečný při léčbě Parkinsonovi choroby, a proto nejsou používány u psychotických pacientů s Parkinsonovou chorobou. Do parciálních dopaminových antagonistů zařazujeme aripiprazol, brexpiprazol a karpiprazin. [13]

Aripiprazol se může používat na léčbu agitovanosti, agrese, bipolární poruchy, chorey spojené s Huntingtonovou chorobou, resistantní obsedantně-kompulzivní poruchou, schizofrenie a hyperprolaktinémie (jako přídatná léčba; dochází k normalizaci prolaktinu). [13, 118] Kromě parciálního agonismu na dopaminové receptory působí aripiprazol také agonisticky na serotoninové 5-HT_{1A} receptory a antagonisticky na 5-HT_{2A} receptory (antidepresivní účinek). [13] Podává se ve formě

dispergovatelných tablet, intramuskulárních injekcí a perorální tablet se senzorickými náplastmi. Je metabolizován primárně přes CYP2D6 a CYP3A4. Vylučován je z větší části stolicí. [118]

Brexpiprazol a kariprazin se mohou použít v léčbě velké depresivní poruchy a schizofrenie. Dále se brexpiprazol může podávat v léčbě agitovanosti a agresivity a kariprazin v léčbě bipolární poruchy. Podávají se ve formě perorálních tablet. [119, 120]

Lékové problémy antipsychotik

Antipsychotika disponují celou řadou nežádoucích účinků. I když mohou způsobit podobné nežádoucí účinky, tak jejich význam se u každé generace i podskupiny liší. Proto jsou dále lékové problémy rozděleny na lékové problémy klasických a atypických antipsychotik.

Antipsychotika I. generace

P1. Nežádoucí účinky

Klasická antipsychotika vyvolávají řadu nežádoucích účinků, které by mohly být důležité při individuálním výběru léčiva. [96, 109] Mohou způsobovat extrapyramidové, kardiovaskulární, metabolické a jiné nežádoucí účinky. [109]

Extrapyramidové symptomy, připomínající Parkinsonovu chorobu, vznikají následkem blokace dopaminových D₂ receptorů v nigrostriatální dráze. [108, 109] Mezi tyto symptomy patří svalová ztuhlost, hypertermie, akatizie, bradykineze, tarditivní dyskineze (obličejové grimasy, vyplazování jazyka, okulogyrická krize a svráštění rtů), třes, dysfagie, leukocytóza nebo elevace hladiny kreatinfosfokinázy. [98, 103, 108, 109] Vznikají pravděpodobně následkem idiosynkratické reakce na antipsychotika, která se vyvíjí ve dvou fázích – časné (na začátku léčby nebo při zvýšení dávky) a pozdní (během dlouhodobé terapie). [95, 98] V některých případech mohou tyto symptomy přetrvávat i po přerušení léčby či být ireverzibilní. [98] Extrapyramidové symptomy se častěji vyskytují u incizivních antipsychotik. [109] Do rizikové skupiny jsou řazeny ženy, starší populace, pacienti s vysokými dávkami antipsychotik a pacienti s kognitivní poruchou nebo infekcí HIV. [102] Pacienti by měli být kontrolně dotazováni na vznik těchto symptomů, zejména na začátku léčby a při zvyšování dávek. [108] Pokud se u pacienta vyskytnou extrapyramidové symptomy, je jednou z možností snížit dávku antipsychotika. [96]

Tarditivní dyskineze jsou mimovolné choreatické pohyby úst, jazyka, obličeje, končetin nebo trupu. Riziko vzniku se zvyšuje s věkem, dobou expozice léčiva a předchozím rozvojem extrapyramidových symptomů. [109] Pacienti užívající tato léčiva by měli být vyšetřeni na tarditivní dyskinezi alespoň jednou ročně a vysoce riziková pacienti (pacienti s extrapyramidovým syndromem nebo starší jedinci) každých 6 měsíců. [108]

Endokrinní nežádoucí účinky vznikají blokadou dopaminu v tuberoindibulární dráze, která se projeví elevací prolaktinu. [96] Hyperprolaktinémie se může projevit galaktoreou, gynekomastií, poruchou menstruačního cyklu, snížením až ztrátou libida, impotencí, snížením fertility, neplodností, erektilní a ejakulační dysfunkcí nebo osteoporózou (pří dlouhodobé elevaci). Elevace prolaktinu byla prokázána u všech klasických antipsychotik, a proto by se neměla podávat u pacientů s karcinomem prsu. [96, 109] Pacienti by měli být každoročně dotazováni na sexuální dysfunkce a abnormální laktaci, případně by se měla změřit hladina prolaktinu. [109]

Během terapie se mohou objevit kardiovaskulární nežádoucí účinky – prodloužení QT intervalu, ortostatická hypotenze, myokarditida, elevace kreatinkinázy (s možnou současnou rhabdomyolýzou), zvýšení rizika úmrtí (cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu) nebo náhlá smrt. [96, 107, 109] Kardiotoxický účinek mají všechna klasická antipsychotika ve vysokých dávkách a při předávkování. [96]

Prodloužení QT intervalu (prodloužení srdeční repolarizace) je jedním z kardiovaskulárních nežádoucích účinků, které může být způsobeno podáváním klasických antipsychotik. Prodloužení QT intervalu může mít za následek torsade de pointes, a případně náhlou smrt. [107, 109] Velmi vysoký výskyt byl zaznamenán u mesoridazinu, a proto byl v roce 2004 stáhnut z trhu (již nedostupný). Momentálně největší riziko představuje chlorpromazin a intravenózně podaný haloperidol. [109] Preventivně je doporučena monitorace srdeční akce (EKG a srdeční frekvence) a průběžné stanovení hladin draslíku a hořčíku. [96, 107, 109]

Ortostatická hypotenze vzniká následkem α_1 -adrenergní blokady. Projevuje se nejčastěji v prvních dnech podávání léčiva nebo při zvýšení dávkování. Nejčastěji se vyskytuje u chlorpromazinu. Ortostatická hypotenze má za následek např. zvýšení rizika pádů. [109]

Během užívání klasických antipsychotik může dojít ke vzniku myokarditidy, jejíž příčinou může být hypersenzitivní reakce způsobená klasickými antipsychotiky nebo intoxikací klasickými antipsychotiky. Riziko vzniku je vyšší u pacientů se současným abúzem amfetaminových derivátů, kokainu nebo alkoholu. Pro vyšetření myokarditidy se využívá laboratorní vyšetření (troponin T a kreatinkináza MB v plazmě), EKG a echokardiografie (ultrazvukové vyšetření). [96]

Metabolické nežádoucí účinky jsou dalšími nežádoucími účinky antipsychotik I. generace. Jedná se o zvýšení chuti k jídlu, zvýšení hmotnosti (obezita abdominálního typu), hyperglykémii (diabetes mellitus), diabetickou ketoacidózu, hyperlipidémii a kardiovaskulární onemocnění (hypertenze). [96, 109] Riziko vzniku metabolických NÚ se zvyšuje s hyperaktivitou, nadváhou a obezitou, diabetem mellitem, kouřením, hyperlipidemií, nadužíváním alkoholu nebo nepravdělným či nesprávným stravováním. [96, 109] Přírůstek hmotnosti je způsobený bloádou histaminových H_1 receptorů a ovlivněním serotoninových 5-HT_{2c} receptorů. [96] U chlorpromazinu bylo pozorováno největší riziko vzniku metabolických NÚ. [109] Preventivně je doporučeno pravidelně sledovat hmotnost, obvod pasu, krevní tlak, glykémii a lipidogram. [109]

Velmi vzácný, akutní a potenciálně smrtelný nežádoucí účinek je neuroleptický maligní syndrom, který se projevuje horečkou, svalovou rigiditou, změnou duševního stavu, poruchami vegetativního nervového systému (tachykardie, tachypnoe, pocení a kolísání krevního tlaku), autonomní nestabilitou doprovázenou rhabdomyolýzou, inkontinencí, poruchou polykání, leukocytózou, myoglobinurií, metabolickou acidózou nebo zvýšením kreatinkinázy. [96, 103, 109] Neuroleptický maligní syndrom je typický pro antipsychotika I. generace (u antipsychotika II. generace je vzácný). Symptomy se obvykle vyvinou během 1 až 3 dnů po podání antipsychotika. [103] Při výskytu je nutné okamžité vysazení antipsychotika, podání dantrolenu, který lze případně kombinovat s dopaminergními léčivy (levodopa, amantadin, bromokriptin) a podpůrná léčba včetně tekutinové resuscitace. [96, 103]

Antipsychotika I. generace se dále vyznačují zvýšením rizika záchvatů (snížení prahu záchvatu), agranulocytózou, neutropenií či leukopenií. U sedativních antipsychotik jsou běžné anticholinergní nežádoucí účinky – sucho v ústech, zácpa, rozmazané vidění nebo retence moči. Dále se u nich může projevit tachykardie, delirium, suchá kůže, fotosenzitivita nebo purpurová pigmentace kůže. [13, 103, 109] U chlorpromazinu se v prvních měsících léčby může vyskytnout cholestatická žloutenka (preventivně každoroční jaterní testy). Chlorpromazin vykazuje vysokou afinitu k histaminovým H_1 receptorům. Tato blokáda se projevuje sedací, které lze využít u těžce agitovaných psychotických nebo

delirativních pacientů. [109] U chlorpromazinu, flufenazinu, perfenazinu a trifluorperazinu se může vyskytnout retinitis pigmentosa a depozita v čočce nebo rohovce, která mohou vést ke vzniku šedého zákalu, a dále vytvářejí falešně pozitivní výsledky u testu na fenylketonurii. [13, 109] U perfenazinu byly popsány vzácné případy epiteliální keratopatie, mydriázy, myózy nebo fotofobie. [109]

P2. Problém s výběrem léčiva

Absolutní kontraindikace klasických antipsychotik jsou vzácné. Kromě hypersenzitivní reakce se antipsychotika nesmí používat u pacientů s intoxikací způsobenou centrálně tlumivými látkami (včetně alkoholu) nebo s poruchou krvetvorby např. agranulocytózou nebo útlumem kostní dřeně. [13, 96, 103] Mezi relativní kontraindikace patří poškození jater, ischemická choroba srdeční, cerebrovaskulární onemocnění, srdeční arytmie, těžká hypotenze nebo hypertenze, stav po mozковém traumatu, kóma, Parkinsonova choroba, epilepsie, těžké depresivní stavy, glaukom s uzavřeným úhlem, hypertrofie prostaty, stenózy zažívacího traktu a peptický vřed. [96, 103] Tyto kontraindikace rozhodují o výběru léčiva, ale ne všechna antipsychotika musí být pro daného pacienta kontraindikována. Například antipsychotika se silným antidopaminergním účinkem by neměla být použita u pacientů s Parkinsonovou chorobou, antipsychotika se sympatolytickým účinkem zhoršují hypotenzi a antipsychotika s anticholinergním účinkem by neměla být podávána pacientům s hypertrofií prostaty nebo glaukomem. [96]

Klasická antipsychotika nevykazují významnou teratogenitu. [96] Riziko teratogenity je u incizivních antipsychotik prakticky bezvýznamné. U sedativních antipsychotik je riziko malé, ale významné, proto je nutné s ním počítat. [121] Je nutné počítat s možným rizikem poškození plodu zejména během prvního trimestru. [96] Problémem u psychopatických pacientek je, že většinou je jejich těhotenství neplánované, ale zvláštností je, že během těhotenství dochází často ke zlepšení symptomů. [121] Během těhotenství je doporučeno, aby byla podávána monoterapie nebo je vhodné antipsychotika zcela vysadit. [96, 121] V poporodním období může u pacientek s těžkým duševním onemocněním dojít k relapsu onemocnění, proto je nutné zvážit profylaktickou léčbu. U novorozenců se mohou objevit přechodné komplikace trvající až 10 měsíců – abstinční příznaky, střevní obstrukce, novorozenecká žloutenka a extrapyramidové příznaky. [121]

Klasická antipsychotika je možné podávat v době laktace, i když mohou přestupovat do mateřského mléka. [96, 121] Udává se, že antipsychotika I. generace jsou při laktaci relativně bezpečná. Doporučuje se preventivně kontrolovat kojence. Sleduje případných vznik extrapyramidových symptomů, sedace nebo hmotnostních změn dítěte. [121]

P3. Problém s dávkováním léčiva

Při zahájení terapie klasickými antipsychotiky dochází u pacienta k postupné titraci dávky do dosažení žádoucího účinku. [13] Problematické je, když jsou podávány pacientovi vysoké dávky antipsychotika, jelikož dochází ke zvýšení incidence nežádoucích účinků, zejména tarditivní dyskineze. [102] V některých případech může dojít až k předávkování pacienta, které je zřídka smrtelné. Projevuje se nežádoucími účinky. [103]

P4. Problém s užitím léčiva

Při zahájení terapie je nutné postupné a pomalé zvyšování dávek do nastoupení žádaného účinku – *start low and go slow*. [13] Sedativní antipsychotika je doporučeno podávat večer. Dávkování antipsychotik se různí dle lékové formy a adherence pacienta. Je preferována perorální forma s dávkováním 1x denně. Častější dávkování (nižších dávek) je doporučeno pro snížení nežádoucích účinků u perorálních forem a případně injekčních forem. [109] Výše terapeutické dávky se u jednotlivých antipsychotik liší. [103]

Antipsychotika I. generace lze podávat v několika lékových formách. U většiny pacientů je preferována perorální forma. [109] Dále lze klasická antipsychotika podávat intramuskulárně, intravenózně (např. haloperidol a chlorpromazin) nebo inhalačně. [103, 109, 110] Intramuskulární podání slouží k akutnímu podání léčiva (např. při agitaci) nebo k podání dlouhodobě působícího léčiva (depotní účinek), které je výhodné při opakované non-adherenci pacienta. [96, 109] Intramuskulární formu lze použít i u pacientů s malabsorpcí z gastrointestinálního traktu nebo s odchylkami v metabolismu. [105] Tyto dlouhodobě působící nitrosvalové injekce dosahují maximálních plazmatických koncentrací od 1. (flufenazin) až do 9. dne (zuklopentixol). [13] Zvláštní lékovou formou je inhalační forma loxapinu (teplem generovaný aerosol), která slouží pro hlubokou aplikaci do plic s podáváním 1x denně. Inhalační forma je přímo určena ke kontrole psychotické agitovanosti. [109]

Některá antipsychotika I. generace vykazují vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny např. chlorpromazin nebo haloperidol. [110, 111] Význam interakcí na plazmatických bílkovinách je minimální, ale přesto by neměly být opomíjeny. [13]

Antipsychotika je možné kombinovat s potravou např. chlorpromazin se podává ve formě perorálního koncentrátu, který lze zamíchat do tekuté či polotuhé potravy. [110] Zvláštní pozornost je věnována grapefruitu (inhibitor) a třezalce (induktor), protože ovlivňují CYP3A4. Kromě potravy je nutné myslet i na životní styl pacienta. Zvýšená pozornost se věnuje kuřákům, protože cigaretový kouř je induktorem CYP1A2. Na tuto kombinaci je citlivý chlorpromazin. [13]

Průřezová studie z roku 2021 (*Impact of adverse reactions to first-generation antipsychotics on treatment adherence in outpatients with schizophrenia: a cross-sectional study*) zkoumala adherenci chronických schizofrenických pacientů (průměrné užívání antipsychotik bylo 13 let). Bylo zjištěno, že více než jedna třetina pacientů byla non-adherentní. Vyšší non-adherenci projevovali kuřáci než nekuřáci. Dále byla zjištěno, že každé zvýšení dávky zvyšovalo pravděpodobnost vzniku non-adherence a také pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků (kromě anticholinergních a alergických nežádoucích účinků). [122]

Kazuistika: Pacient, 53 let, s diagnostikovanou schizofrenií se dostavil na pohotovost kvůli sluchovým halucinacím, sebevražedným myšlenkám a "zablokovaným svalům". Tyto symptomy byly důsledkem kouření konopí smíchaného s rozdrceným haloperidolem (30 mg). Přesný důvod tohoto užití, nebyl od pacienta zjištěn. Popřel užívání syntetických kanaboidů a jiných látek. Odmítal poskytnutí moči pro toxikologické testy, z lékařských záznamů bylo zjištěno jen opakované užívání marihuany. Kvůli problémům s chůzí byl pacientovi poskytnut vozík. Později upadl při pokusu zvednout se z vozíku a dojít na toaletu. Při lékařské prohlídce byl zjištěn zvýšený tonus paží – akutní dystonie. Po podání 25 mg difenhydraminu došlo za hodinu k odeznění dystonie a za 2 hodiny dokázal i chodit. Po

převezení pacienta na psychiatrické oddělení bylo zjištěno, že dva dny před hospitalizací byl propuštěn z měsíční hospitalizace na psychiatrii. Během ní si stěžoval na svalovou ztuhlost způsobenou flufenazinem, kvůli které mu byl nasazen benztropin. Pacient byl nově nedobrovolně hospitalizován na psychiatrickém oddělení s flufenazinem a benztropinem bez recidivy dystonie. Tento případ popisuje, že pacienti mohou antipsychotika zneužívat pro zesílení euforie nebo ke zvládnutí nežádoucích účinků současně užívaných látek. [123]

P5. Interakce

Antipsychotika I. generace vykazují řadu farmakokinetických a farmakodynamických interakcí. Z farmakokinetických interakcí se jedná o interakce na cytochromu P450. [13] Klasická antipsychotika se nejčastěji metabolizují přes CYP2D6, dále přes CYP1A2 a CYP3A4. [109] Zvýšená pozornost je věnována při současném podávání inhibitorů nebo induktorů cytochromu P450. Inhibitory CYP2D6 jsou např. fluoxetin, duloxetin a paroxetin. [13] Pimozid není vhodné kombinovat s inhibitory CYP2D6, protože by mohlo dojít k prodloužení QT intervalu. [13, 109] Nutné je také pamatovat na riziko genetického polymorfizmu CYP2D6. Jedinci s pomalým nebo extenzivní metabolismem by neměli tato léčiva užívat. [108] Inhibitorem CYP1A2 je např. fluvoxamin a induktorem CYP1A2 je např. cigaretový kouř. [13] Chlorpromazin je velmi citlivý na indukci cigaretovým kouřem. [108]

Farmakodynamické interakce jsou rozdílné pro sedativní a incizivní antipsychotika. Sedativní antipsychotika by se neměla podávat např. s antihypertenzivy a diuretiky (zvýšení antihypertenzního účinku), perorálními koagulancii (zvýšení účinku) a tramadolem (zvýšení rizika epileptického záchvatu). Incizivní antipsychotika není vhodné kombinovat např. s levodopou (vyrušení dopaminergního účinku levodopy), adrenalinem, sympatomimetiky a jinými antipsychotiky. [13] Klasická antipsychotika by se neměla podávat v kombinaci s léčivy prodlužující QT interval např. hydroxyzin, lithium a trazodon. [13, 109]

Antipsychotika II. generace

P1. Nežádoucí účinky

Stejně jako antipsychotika I. generace, tak i antipsychotika II. generace mohou vykazovat řadu nežádoucích účinků např. extrapyramidové, metabolické, kardiovaskulární nebo anticholinergní. Jejich četnost a význam se od antipsychotik I. generace liší. Vzhledem k menšímu počtu extrapyramidových a anticholinergních účinků, jsou antipsychotika II. generace léčiva první volby u psychotických poruch např. schizofrenie. [103] Jejich nežádoucích účinků lze využít v terapii. Například pacient se schizofrenií a nespavostí profituje z antipsychotika, který způsobuje sedaci. [108]

Extrapyramidové symptomy se u antipsychotik II. generace vyskytují méně než klasická antipsychotika. Může se objevit akatizie, rigidity, bradykineze, dysfagie, třes a akutní dystonické reakce. Z antipsychotik II. generace je nejvíce rizikový risperidon ve vysokých dávkách. [108]

Tarditivní dyskineze, která se projevuje choreatickými pohyby úst, jazyka, obličejů, končetin nebo trupu, je vzácné závažné onemocnění vyskytující se u SDA (risperidon, paliperidon a lurasidon), a asenapinu. Četnost výskytu tarditivní dyskineze je nižší než u antipsychotik I. generace. [108]

Elevací prolaktinu, způsobenou atypickými antipsychotiky, dochází ke vzniku gynekomastie, galaktorei, menstruačních poruch, sexuální dysfunkce (libida, vzrušení a orgasmu) nebo neplodnosti. Sexuální dysfunkce neprobíhají na základě elevace prolaktinu (zhoršení touhy a vzrušení), ale také pomocí blokády dopaminových receptorů, drah odměny (ztráta touhy) a α_1 -adrenergických receptorů (erektilní dysfunkce). Nejčastěji se elevace prolaktinu a sexuální dysfunkce se projevuje u risperidonu a paliperidonu. Pacienti by měli být preventivně dotazováni na změnu sexuálních funkcí nebo na abnormální laktaci vždy při každé návštěvě po dobu prvních 12 týdnů a pak každý rok. [108]

Metabolický syndrom (diabetes mellitus, dyslipidémie, zvýšení chutě k jídlu a zvýšení hmotnosti) přispívá ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění. [13, 108] Faktory přispívající ke vzniku metabolického syndromu jsou obezita, diabetes mellitus, prediabetes a vysoké hodnoty lipidového spektra. [108] Antipsychotika II. generace zvyšují hodnoty lipidového spektra více než antipsychotika I. generace. [96] Nejvíce rizikový je klozapin a olanzapin. Preventivně je doporučena pravidelná kontrola hmotnosti, obvodu pasu, krevního tlaku, glykémie nalačno a lipidogramu. [108]

Anticholinergní účinky vznikají na základě afinity antipsychotik k muskarinovým receptorům. Projevují se nejčastěji suchem v ústech, zácpou a méně častěji rozmazaným viděním nebo retencí moči. Nejsilnější afinitu k muskarinovým receptorům má klozapin. [108] Zajímavé je, že se u něho více vyskytuje sialorhea než suchost v ústech (způsobeno ovlivněním M_4 receptorů). [13, 108] Není doporučeno monitorování tohoto nežádoucího účinku. [108]

Nejvíce zdokumentovaným nežádoucím účinkem klozapinu je agranulocytóza. Jedná se o vzácný a potenciálně smrtelný nežádoucí účinek, který se nejčastěji vyskytuje v prvních měsících léčby u pacientů s již existujícím nízkým počtem krevních buněk nebo u pacientů s prodělanou léčivou navozenou krevní dyskrázií. Dále se u pacientů může objevit neutropenie nebo leukopenie. Je vhodné pacienta preventivně sledovat v prvních měsících léčby (krevní obraz). [108]

Mezi kardiovaskulární nežádoucí účinky atypických antipsychotik patří prodloužení QT intervalu, myokarditida, kardiomyopatie, ortostatická hypotenze a náhlá smrt. [108] Rizikovými faktory pro vznik prodloužení QT intervalu jsou např. hypokalemie, hypomagnezémie, hypertyreóza, bradykardie, hypertrofie levé komory srdeční, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, léčiva prodlužující QT interval aj. [124] Prodloužení QT intervalu zvyšuje riziko vzniku torsade de pointes, letální arytmie a náhlé smrti. Zvýšené riziko vzniku vykazuje ziprasidon. Kvetiapin, asenapin a paliperidon mohou prodloužit QT interval v případě předávkování nebo u kardiovaskulárně rizikových pacientů. Prodloužení QT intervalu lze monitorovat pomocí EKG, ale rutinně se neprovádí. Riziko vzniku myokarditidy a kardiomyopatie je nejčastěji spojeno s klozapinem v prvních týdnech nebo měsících léčby. Ortostatická hypotenze se nejčastěji projevuje v prvních dnech terapie nebo při zvyšování dávky. V ojedinělých případech je nutné zpomalit rychlost titrace léku, rozdělit dávkování nebo změnit medikaci. Změny krevního tlaku a srdeční frekvence jsou nejčastěji pozorovány u klozapinu, kvetiapinu a paliperidonu. Jejich monitorace je vhodná při zahájení léčby, po 3 měsících a poté každý rok. [108]

I antipsychotika II. generace mohou způsobit neuroleptický maligní syndrom, ale jeho výskyt je nižší. Projevuje se horečkou, svalovou rigiditou, změnou duševního stavu, zvýšením kreatininkinázy nebo autonomní nestabilitou doprovázenou rhabdomyolýzou. Důležitým prvkem prevence je screening

pacientů s předchozím výskytem syndromu. Pokud by se u pacienta vyskytly alespoň 2 příznaky typické pro neuroleptický maligní syndrom, je nutné pacienta dopravit na lékařskou pohotovost. [108]

Všechna antipsychotika II. generace (kromě pimavanserinu) mají sedativní potenciál (nejvíce MARTA). [13, 108] Vzniká blokáci histaminového H₁ receptoru, ale u některých SDA může vzniknout antagonismem α_1 -adrenergických receptorů. Sedace je nezávažnější na začátku léčby, jelikož poté postupně dojde k toleranci účinku. Je vhodné se pacienta ptát na vznik ospalosti po nasazení medikace. Nejvýznamnější je sedace u klozapinu a kvetiapinu. [108]

Sedace, posturální hypotenze a motorické a senzorické nestability souvisí se vznikem pádů, proto je nutné u pacienta posuzovat i toto riziko. [108]

U několika atypických antipsychotik byly hlášeny případy vzniku epileptických záchvatů. Klozapin snižuje práh záchvatu v závislosti na dávce (rizikový je i risperidon). Je nutné dbát zvýšené opatrnosti při jeho podávání rizikovým pacientům (např. již existující epilepsie nebo léčiva snižující práh záchvatů). Dále je nutné věnovat pozornost adherenci pacienta k antipsychotické léčbě a případně upravit dávkování antiepileptika. [108]

Během užívání atypických antipsychotik může dojít k rozvoji alergické reakce – syndrom přecitlivělosti. Pro ziprasidon a olanzapin bylo vydáno varování, že mohou způsobit potenciálně fatální lékovou reakci projevující se eozinofilii a systémovými symptomy. [108]

U injekční formy klozapinu s dlouhodobým působením byl popsán tzv. postinjekční syndrom. Jedná se o akutní intoxikaci projevující se agitovaností, dezorientací, delirantním stavem, křečemi, nadměrnou sedací až kómatem. Příznaky odezní do 72 hodin. Preventivně je nutné monitorovat stav pacienta první 3 hodiny po aplikaci injekce. [13]

Antipsychotika II. generace mohou zapříčinit vznik dalších vzácnějších nežádoucích účinků. Kvetiapin velmi vzácně způsobuje katarakta. [108] Sertindol způsobuje rinitidu nebo kongesci nosní sliznice. [13] Olanzapin a kvetiapin projevují jistý potenciál pro vznik hypotyreózy. [108] A při inhalačním podání loxapinu byl pozorován bronchospasmus, porucha chuti a podráždění v krku. [13]

P2. Problém s výběrem léčiva

Stejně jako u klasických antipsychotik tak i u atypických antipsychotik jsou absolutní kontraindikace vzácné. Jedná se o přecitlivělost na antipsychotika, poruchy krvetvorby (např. agranulocytóza), útlum kostní dřeně a intoxikaci způsobenou centrálně sedativními léčivy (rizikový je i alkohol). [13, 96, 103] Do relativních kontraindikací se řadí glaukom s uzavřeným úhlem, hypertrofie prostaty, Parkinsonova choroba, srdeční arytmie, ischemická choroba srdeční, cerebrovaskulární onemocnění, těžká hypertenze a hypotenze, stenózy zažívacího traktu, peptický vřed, poškození jater, epilepsie, stav po mozковém traumatu a kóma. [96, 103] Znalost kontraindikací je důležitá při výběru terapie. [96]

Jak již bylo řečeno, antipsychotika nevykazují významnou teratogenitu (kromě zotepinu), ale přesto je nutné s tímto rizikem počítat. [96] Mnoho antipsychotik II. generace (zejména olanzapin a klozapin) vyvolává v těhotenství hyperglykémii, poruchu glukózové tolerance, přibývání na váze a zvýšení porodní hmotnosti – gestační diabetes. Není zcela prokázána jejich bezpečnost během těhotenství. Při užívání olanzapinu, kvetiapinu a risperidonu v těhotenství se vyskytly případy vrozených malformací (např. defekty neurální trubice u olanzapinu), ale nejednalo se o opakující se vzorce anomálií. V případě

novějších antipsychotik jsou údaje o bezpečnosti omezeny pouze na kazuistiky např. aripiprazol přechodně negativně ovlivnil srdeční rytmus novorozence. [121]

Olanzapin a risperidon přestupují do mateřského mléka v malém množství, což naznačuje, že tyto látky mohou být při kojení bezpečné. Naopak klozapin dosahuje v mateřském mléce vysokých hladin, a proto je během těhotenství kontraindikován – u kojenců byl hlášen výskyt agranulocytózy a ospalosti. [121]

P3. Problém s dávkováním léčiva

Při zahájení terapie antipsychotiky by se měla nasadit nejdříve nízká počáteční dávka, která je postupně zvyšována do vytvoření bezpečné a účinné dávky (existují výjimky). [13] Vysoké dávky antipsychotik zvyšují riziko vzniku nežádoucích účinků, v některých případech může dojít až k předávkování pacienta. [102, 103]

Retrospektivní studie z roku 2019 (*The Effect of Long-Term Second-Generation Antipsychotics Use on the Metabolic Syndrome Parameters in Jordanian Population*) zkoumala závislost mezi dlouhodobým podáváním atypických antipsychotik (olanzapin, risperidon, kvetiapin, aripiprazol a klozapin) a vznikem metabolického syndromu u jordánské populace. Po 6 měsících nepřetržitého sledování byl u 44 % pacientů zvýšen systolický tlak, u 54,9 % pacientů zvýšena hodnota triglyceridů, u 31,9 % pacientů zvýšena hladina glukózy, u 23,3 % pacientů zvýšeno BMI a u 41,8 % pacientů snížena hodnota HDL cholesterolu. Před zahájením terapie byl metabolický syndrom zaznamenán u 14,3 % pacientů, po 6 měsících se tento počet zvýšil na 37,4 % pacientů. [125]

Kazuistika: Pacientka, 46 let, s diagnostikovanou schizofrenií brala intramuskulárně flufenazin (25 mg). Během posledních 6 měsíců se u ní vyvinulo nepřetržitě žvýkání, olizování a špulení rtů – tarditivní dyskineze. Intramuskulární flufenazin byl vysazen a nahrazen perorálním klozapinem (50 mg 2x denně a poté 100 mg 2x denně). Každý týden se kontroloval krevní obraz. Po 2 týdnech si pacientka stěžovala na sedací způsobenou klozapinem (příznaky tarditivní dyskineze se snížily) a došlo ke snížení dávky na 150 mg denně. Po dalších 2 týdnech došlo k opětovnému zhoršení tarditivní dyskineze, ale pacientka byla k léčbě adherentní. Dávka klozapinu byla zvýšena na 200 mg na den. Poté již nedošlo k opětovnému návratu tarditivní dyskineze. Opětovná tarditivní dyskineze byla u pacientky nejspíše způsobena snížením dávky klozapinu, kde pravděpodobně došlo ke snížení jeho obsazenosti na dopaminergních receptorech. Zvýšené množství endogenního dopaminu působí na tyto supersenzibilizované receptory, což vede k tarditivní dyskinezi. [126]

Kazuistika: Muž, 81 let, byl nalezen v bezvědomí rodinným příslušníkem a poté dopraven na urgentní příjem. Projevoval zvýšené svalové napětí na končetinách, ale nedocházelo k jejich spontánnímu pohybu. Dále měl zvýšenou hodnotu myoglobinu, kreatinkinázy a troponinu T. EKG ukazovalo na třetí elektrodě malou Q-vlnu a změnu T-vlny. Při přijetí na geriatrické oddělení byly pacientovi diagnostikovány kóma neznámého původu, možná rhabdomyolýza, Parkinsonova nemoc, diabetes mellitus II. typu a hypertenze. Rodina při návratu domů zjistila, že chybí 10 tablet olanzapinu (5mg), což naznačovalo možnost úmyslného předávkování. Druhý den byl pacientovi diagnostikován neuroleptický maligní syndrom. Pacient začal trpět teplotou, která se postupně snižovala. Byly mu poskytnuty tekutiny a diuretika. Po nabytí plného vědomí začal být emocionálně labilní s kolísajícími

depresivními a manickými příznaky. V jednu chvíli měl i halucinace a byl mu podán intramuskulárně haloperidol. Po stabilizaci fyzického stavu se pokusil o sebevraždu nůžkami a byl přeložen na psychiatrické oddělení. Pacient byl stabilizován a poté byl propuštěn domů. Byl mu nasazen olanzapin 2,5 mg a citalopram 20 mg. Podávání léků si vzal na starost jeho syn, aby došlo k zamezení možného opětovného předávkování. [127]

P4. Problém s užitím léčiva

Antipsychotika je doporučeno nasazovat s postupným zvyšováním dávky – *start low and go slow*. [13] Jejich dávkování před spaním je obecně preferováno kvůli sedaci, která se vyskytuje u řady atypických antipsychotik (existují výjimky). Léčiva s rychlou absorpcí jsou podávána v akutních situacích (nejrychlejší vstřebávání má sublinguální asenapin), zatímco léčiva s pomalejší absorpcí jsou pacientem lépe tolerována. [108]

Antipsychotika II. generace je možno podávat v různých perorálních a injekčních formách. Kromě preferované formy perorálních tablet (s nejčastějším dávkováním 1x denně) se mohou antipsychotika II. generace podávat ve formě orodispergovatelných tablet, které jsou vhodné u pacientů s problémovým polykáním nebo u non-adherentních pacientů (skrývají tablety v ústech, které posléze tajně zlikvidují). Intramuskulární injekce jsou dvojího typu – s okamžitým uvolňováním (vhodné při akutním rozrušení psychotických pacientů) nebo dlouhodobým uvolňováním (vhodné pro pacienty s neschopností dodržet denní režim). [108] Mimo těchto běžných forem existují i jiné formy podávání antipsychotik. Loxapin se podává ve formě aerosolu, který má 100 % biologickou dostupnost a jeho účinek nastupuje do 10 minut. [109] Paliperidon je aplikován ve formě systému OROS, který zajišťuje jeho pozvolné uvolňování během 24 hodin, což vede k nižšímu kolísání plazmatických hladin. [13]

Některá antipsychotika mají vysokou vaznost na plazmatické bílkoviny např. olanzapin, risperidon, klozapin nebo aripiprazol. [114, 116-118] Zvýšená pozornost by měla nastat při jejich kombinaci s plazmatickými bílkovinami. Tyto interakce jsou méně významné. [13]

Potrava může ovlivnit biologickou dostupnost atypických antipsychotik. Při kombinaci lurasidonu a ziprasidonu s potravou dochází k dvojnásobnému až trojnásobnému zvýšení biologické dostupnosti. [108] Paliperidon v kombinaci s potravou zvyšuje svoji absorpci o polovinu. [13] Kvetiapin by se neměl podávat společně s tučnou potravou, protože biologická dostupnost se zvýší o 50 %. V tomto případě by to mohlo mít na pacienta negativní efekt (nežádoucí účinky). Obecně je možné antipsychotika podávat jak s jídlem, tak i nalačno. [108] Dále potrava může ovlivnit metabolismus některých antipsychotik – třezalka (indukce CYP3A4) a grapefruit (inhibice CYP3A4) [13]

Studie z roku 2014 (*Adherence and Continuation of Treatment with First- and Second-generation Antipsychotics in Schizophrenia*) zkoumala adherenci u pacientů užívající antipsychotika I. a II. generace. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle generace antipsychotika, kterou užívali. Tyto dvě skupiny se nelišily v poměru adherentních a non-adherentních pacientů. Během následujících 3 měsíců 1/5 pacientů z první skupiny (užívající klasická antipsychotika) se stala non-adherentní, ale u druhé skupiny došlo ke zvýšení adherence o 10 %. Za 6 měsíců došlo ještě k prohloubení rozdílu adherence mezi těmito skupinami. Ve srovnání adherencí byl pozorován největší rozdíl mezi pacienty užívající olanzapin a pacienty užívající klasická antipsychotika. [128]

Studie z roku 2007 (*The use of electronic monitoring (MEMS®) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia*) zkoušela jinou metodu sledování adherence pacientů užívající antipsychotika. Skupině pacientů (celkem 52) byla dána lahvička s léčivou, která měla v uzávěru zabudované elektronické monitorovací zařízení (monitorovala otevření lahvičky). Po sesbírání dat nedodržovalo terapii 52 % pacientů. [129]

P5. Interakce

Antipsychotika II. generace se nejčastěji metabolizují přes CYP2D6. Inhibitory CYP2D6 jsou např. fluoxetin, paroxetin a duloxetin. [13, 108] V případě CYP2D6 je nutné myslet na jeho genetický polymorfismus – pomalí a extenzivní metabolizátoři. Například u klozapinu se výsledný poločas clearance může pohybovat mezi 4 až 66 hodinami. Fenotypizace a genotypizace se u pacientů rutinně neprovádí. V případě podezření je doporučeno sledovat plazmatické hladiny léčiva. U pomalých metabolizátorů je doporučeno snížení dávkování o 50 %. [108] Dále se mohou atypická antipsychotika metabolizovat přes CYP1A2 a CYP3A4. Inhibitory CYP1A2 jsou např. fluvoxamin a ciprofloxacin a induktorem CYP1A2 je např. cigaretový kouř. Inhibitory CYP3A4 jsou např. klaritromycin, itrakonazol a verapamil a induktory CYP3A4 jsou např. karbamazepin a fenytoin. Některá antipsychotika mohou vykazovat významné interakce na P-glykoproteinu (amisulpirid, olanzapin a aripiprazol). Například jejich kombinace s digoxinem by mohla vést k inhibici P-glykoproteinu. [13]

Atypická antipsychotika mohou vykazovat farmakodynamické interakce, jejichž význam se v každé podskupině může lišit. Zejména selektivní D₂ antagonisté a SDA by se neměly kombinovat s léčivou prodlužující QT interval (např. lithium), levodopou, adrenalinem nebo sympatomimetiky (vyrušení účinku). [13] Je vhodné se vyvarovat kombinace klozapinu s dalšími léčivou navozujícími agranulocytózu (např. metamizol a karbamazepin vzácně způsobují agranulocytózu). [13, 108] Ziprasidon není vhodné kombinovat se SSRI, protože jejich kombinací by mohlo dojít k vytvoření serotoninového syndromu. [13]

PRAKTICKÁ ČÁST

Cíl

Cílem praktické části diplomové práce byla analýza lékových pochybení vyskytujících se při podání léčiv sestrou na lůžkovém oddělení.

Metodika

Sběr dat pro praktickou část diplomové práce probíhal v nemocnici v Olomouckém kraji od 22.11.2021 do 9.12.2021. Pro pozorování byla vybrána tři oddělení – oddělení následné péče, chirurgie a neurologie. Na každém oddělení bylo podávání sledováno po dobu tří dnů. Během těchto tří dnů bylo pozorováno ranní, polední a večerní podávání léčiv. Sběr dat prováděli dva pozorovatelé (zpracování dat pouze jeden). Tato studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy. Byla také zabezpečena ochrana osobních údajů zúčastněných pacientů.

Během pozorování byla sledována identifikace pacienta, hygiena rukou sester a užití léčiva. Pro zjednodušení byla sledována manipulace pouze perorálních tablet a tobolek, perorálních tekutých přípravků a očních přípravků. Zvýšená pozornost byla věnována výskytu závažných lékových pochybení – špatné léčivo, špatná dávka, špatná léková forma, špatný pacient, nesprávný čas podání, nesprávný způsob užití, opomenuté léčivo a léčivo podané navíc. Během podávání léčiv měli pozorovatelé zakázáno jakkoliv se vměšovat do procesu podávání léčiv (např. nemohli pohlídat nezamčenou pojízdnou lékárnu). Výjimka mohla nastat pouze v případě, že by podáním léčiva mohlo dojít k ohrožení pacienta.

Identifikace pacienta byla považována za správnou, pokud probíhala pomocí identifikačního náramku (který musel být na ruce pacienta) nebo aktivního dotazu na jméno („Vaše jméno?“). Pokud sestra před manipulací s léčivem měla ruce dezinfikované (případně měla rukavice) a dotkla se pouze pojízdné lékárny a jejího obsahu, tak byla hygiena sester považována za správnou. Pokud sestra odešla od pojízdné lékárny a zanechala ji nezamčenou nebo ponechala na jejím stolku léčiva nebo chorobopisy, bylo toto ponechání pojízdné lékárny bez dozoru označeno za nevhodné.

Během podávání léčiv bylo kontrolováno, jestli bylo podáno léčivo zapsané v chorobopisu pacienta. Byla pozorována správnost podaného léčiva, dávky, času podání, síly, lékové formy aj. Sledovány byly i manipulace typické pro konkrétní lékové formy. U perorálních tablet a tobolek se sledovaly hygienická manipulace (tableta/tobolka nesměla upadnout a sestra se jí neměla nedotknout), použití pomůcky (pomůcky musely být čisté), dělení tablety (nesmělo být v rozporu s SPC), likvidace nepoužité poloviny tablety (řádná likvidace do odpadní nádoby; nesměla být uchována pro další podání), drcení tablety (nesmělo být v rozporu s SPC) a rozestup s jídlem (nalačno/s jídlem; nesměl být v rozporu s SPC). U perorálních tekutých přípravků se sledoval poklep na lékovku a protřepání obsahu lékovky (nutné u suspenzních a emulzních přípravků). U očních přípravků byl sledován časový rozestup mezi očními kapkami (minimální rozestup 5 minut), dotyk oka (nepřípustný), odtlačení prvního centimetru oční masti (vyžadováno jen při prvním použití) a protřepání očních kapek (vyžadováno u suspenzních kapek).

Věnována byla i pozornost neúplnosti v preskripci léčiva (případně generické substituci), kontrole užití léčiva a jeho zápisu do dekurzu. Zaznamenávalo se i místo přípravy léčiva pro pacienta (správně má probíhat u lůžka pacienta, příprava na chodbě je přípustná jen u infekčních pacientů).

Den před zahájením pozorování na daném oddělení byly strukturovaně přepsány lékové záznamy pacientů do systému Pharma Portal® (webová databáze usnadňující práci s daty získaných během podávání léčiv). Z této databáze byly pro každé podání vygenerovány předvyplněné formuláře, které usnadňovaly zápis dat. Během pozorování měl každý pozorovatel vytištěné formuláře pro dané podání. Formuláře obsahovaly číslo chorobopisu pacienta, iniciály pacienta, rok narození pacienta, číslo pokoje/postele pacienta, datum podání (včetně rozdělení na ranní, polední a večerní podání) a seznam léčiv pacienta. Získaná data byla konzultována mezi pozorovateli a poté byla přepsána strukturovaně do webového formuláře systému Pharma Portal®.

Po skončení pozorování byla získaná data v systému Pharma Portal® znovu překontrolována a poté vygenerována do excelového souboru. Pomocí programu Microsoft Excel® byla data přepracována a poté z nich byla vytvořena demografická statistika a deskriptivní statistika pozorovaných lékových pochybení. Získané statistiky jsou uvedeny v této práci.

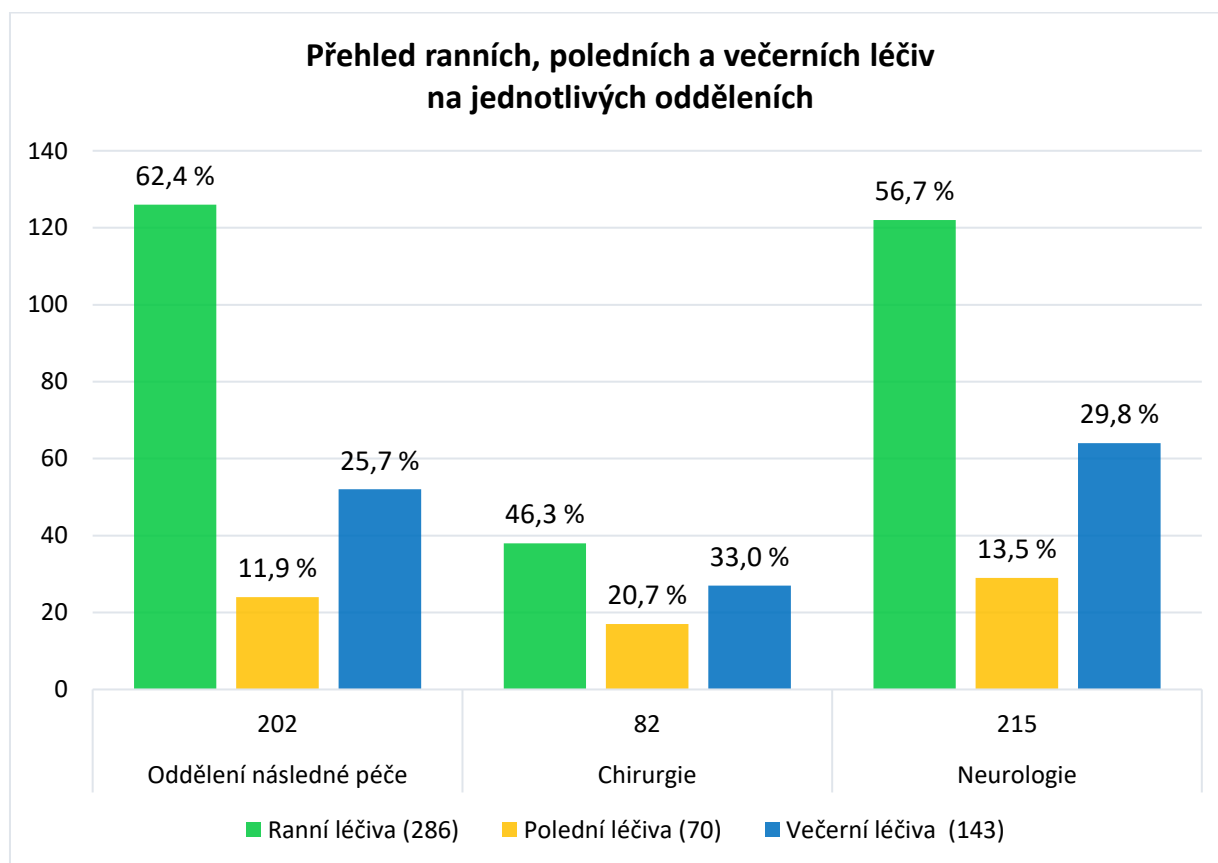
Výsledky

Demografická charakteristika souboru

Bylo sledováno 53 pacientů s průměrným věkem $74,5 \pm 8,1$ let, z toho 26 mužů a 27 žen. Zastoupení pacientů na jednotlivých odděleních bylo srovnatelné – 17 pacientů z oddělení následné péče, 18 pacientů z chirurgie a 18 pacientů z neurologie. Pozorování se zúčastnilo celkem 13 sester, které v průměru podalo $55,4 \pm 18,7$ léčiv za den.

Pacientům bylo podáno celkem 499 léčiv (započítána i opomenutá léčiva) – 202 léčiv na ONP, 82 léčiv na chirurgii a 215 léčiv na neurologii (Tabulka 8). Průměrně bylo podáno každému pacientovi $5,4 \pm 3,2$ léčiv za den. Nejvíce léčiv bylo podáno během ranního podávání (286 léčiv; 57,3 %), dále večerního (143 léčiv; 28,7 %) a nejméně během poledního podávání (70 léčiv; 14,0 %) (Graf 1).

Nejméně léčiv bylo podáno na chirurgii. Důvodem je, že většina ranních léčiv byla podána studenty místní střední zdravotnické školy pod vedením sester (výsledky by neměly po nás vypovídající hodnotu).



Denominátor: ONP (202 léčiv), chirurgie (82 léčiv), neurologie (215 léčiv).

Graf 1 – Přehled ranních, poledních a večerních léčiv na oddělení následné péče, chirurgii a neurologii (započítána i opomenutá léčiva)

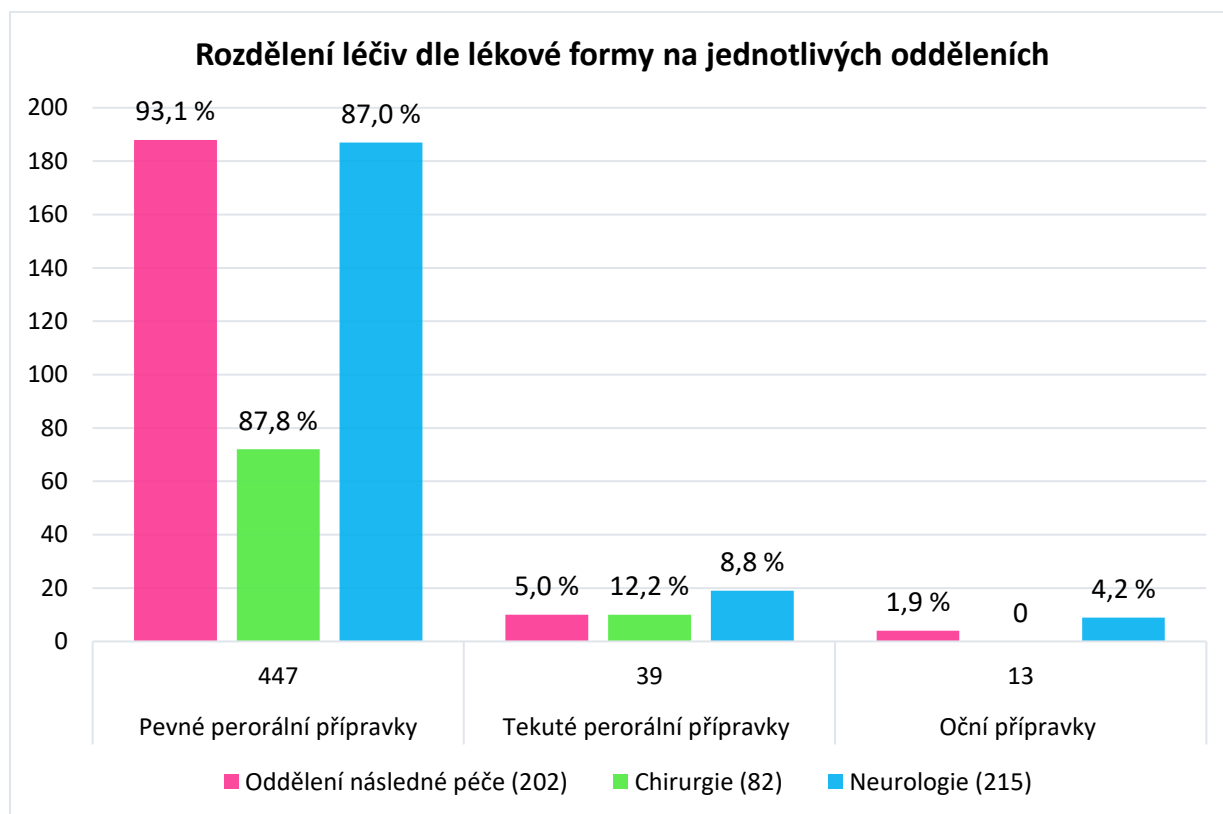
Tabulka 8 – Základní demografická statistika

	Oddělení následné péče		Chirurgie		Neurologie		Celkem	
	počet	poměr	počet	poměr	počet	poměr	počet	poměr
Počet pacientů	17	32,0 %	18	34,0 %	18	34,0 %	53	100,0 %
Počet mužů	8	30,8 %	10	38,5 %	8	30,7 %	26	100,0 %
Počet žen	9	33,3 %	8	29,6 %	10	31,7 %	27	100,0 %
Počet podání	66	36,1 %	40	21,8 %	77	42,1 %	183	100,0 %
Počet podaných léčiv	202	40,6 %	82	16,3 %	215	43,0 %	499	100,0 %
	medián	průměr	medián	průměr	medián	průměr	medián	průměr
Věk pacienta	78	78,3 ± 7,3	76	72,3 ± 9,4	72,5	73,2 ± 6,9	75	74,5 ± 8,1
Věk muži	79	77,9 ± 7,9	71	68,2 ± 11,8	71,5	71,9 ± 4,6	72,5	72,4 ± 8,8
Věk ženy	76	78,7 ± 6,9	77,5	77,4 ± 6,1	76	74,3 ± 8,2	77	76,7 ± 7,0

	Oddělení následné péče		Chirurgie		Neurologie		Celkem	
	medián	průměr	medián	průměr	medián	průměr	medián	průměr
Počet podání za den	24	22,0 ± 4,0	10	13,3 ± 4,4	26	24,3 ± 3,5	20	19,9 ± 5,5
Počet léčiv na pacienta za den	8	7,5 ± 2,7	2	3,2 ± 1,9	4	5,3 ± 3,4	4	5,4 ± 3,2
Počet léčiv za den	69	67,3 ± 5,6	20	27,3 ± 13,1	76	71,7 ± 7,1	61	55,4 ± 18,7
Počet léčiv na sestru za den	69	67,3 ± 5,6	20	27,3 ± 13,1	76	71,7 ± 7,1	61	55,4 ± 18,7

Do počtu podaných léčiv jsou započítána i opomenutá léčiva.

Ze 499 léčiv byly v 89,6 % případech (447 léčiv) podány pevné perorální přípravky (386 perorálních tablet, 60 perorálních tobolek a 1 tableta dispergovatelná v ústech), v 7,8 % případů byly (39 léčiv) podány tekuté perorální přípravky (12 perorálních kapek, 21 perorálních roztoků a 6 sirupů) a v 2,6 % případů (13 léčiv) byly podány oční přípravky (10 očních kapek a 3 oční masti) (Graf 2).



Denominátor: ONP (202 léčiv), chirurgie (82 léčiv) a neurologie (215 léčiv)

Graf 2 – Rozdělení podaných léčiv dle lékové formy pro jednotlivá oddělení (započítána i opomenutá léčiva)

Dle ATC klasifikace bylo podáno 11 skupin léčiv¹ (Tabulka 9). Nejvíce byla vydávána léčiva ze skupiny N (Nervový systém; 132 léčiv; 26,5 %). Jednalo se například o analgetika (N02), antiepileptika (N03) a psycholeptika (N05). Druhou nejpočetnější skupinou byla léčiva ze skupiny C (Kardiovaskulární systém, 126 léčiv, 25,3 %). Byly podávány například inhibitory angiotenzin konvertujícího systému (C09), látky upravující hladinu lipidů (C10) a betablokátoři (C07). Třetí nejpočetnější skupinou byla léčiva skupiny A (Trávicí trakt a metabolismus, 120 léčiv, 24,1 %), např. léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity (A02), léčiva k terapii diabetu (A10) a léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu (A03).

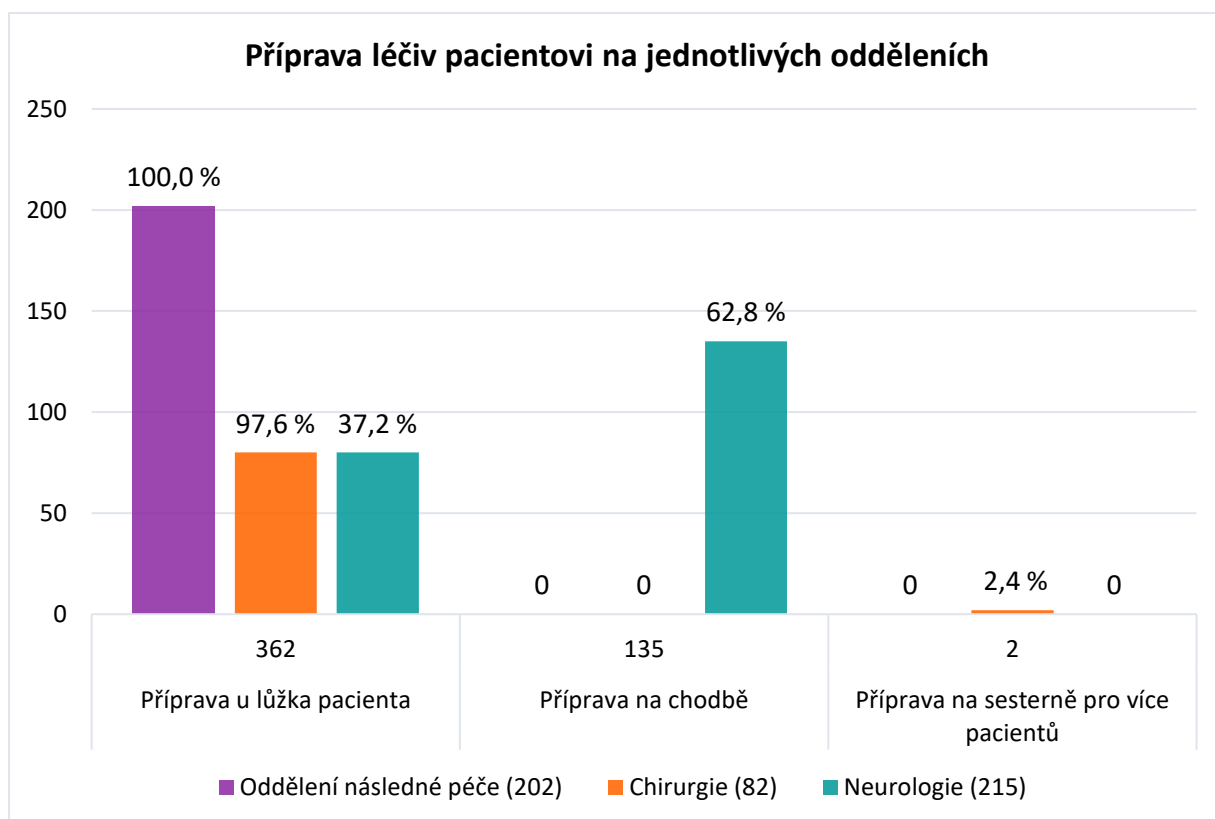
¹ Pro identifikaci léčiv dle ATC byla použita elektronická databáze AISLP 2020.4k.

Tabulka 9 – Rozdělení podaných léčiv podle ATC skupin do prvního stupně identifikace (u početnějších skupin i do druhého stupně identifikace)

ATC	počet	poměr	ATC	počet	poměr
A	120	24,1 %	C08	13	2,6 %
A02	27	5,4 %	C09	29	5,9 %
A03	22	4,4 %	C10	27	5,5 %
A05	3	0,6 %	G	3	0,6 %
A06	17	3,4 %	H	14	2,8 %
A07	4	0,8 %	L	4	0,8 %
A10	30	6,1 %	M	11	2,2 %
A11	2	0,4 %	N	132	26,5 %
A12	15	3,0 %	N02	60	12,0 %
B	45	9,0 %	N03	32	6,4 %
C	126	25,3 %	N05	21	4,5 %
C01	9	1,8 %	N06	8	1,8 %
C02	3	0,6 %	N07	8	1,8 %
C03	15	3,0 %	R	23	4,6 %
C04	4	0,8 %	S	13	2,6 %
C05	5	1,0 %	Bez ATC	7	1,4 %
C07	20	4,1 %			

Denominátor: Celkový počet podaných léčiv (499)

Příprava léčiv probíhala v 72,6 % u lůžka pacienta. Dále byla některá léčiva připravována na chodbě před pokojem pacienta v 27,1 % (nejednalo se o infekční pacienty a prostory pokoje nebyly malé) a v 0,3 % na sesterně (Graf 3).



Denominátor: ONP (202 léčiv), chirurgie (82 léčiv), neurologie (215 léčiv)

Graf 3 – Místo přípravy léčiva před jeho podáním pacientovi na jednotlivých odděleních (započítána i opomenutá léčiva)

Pozorovaná léková pochybení

Léková pochybení pozorovatelná u všech lékových forem

Mezi léková pochybení pozorovatelná u všech lékových forem jsou zařazeny případy bez identifikace pacienta, nedostatečné hygieny rukou, ponechání pojízdné lékárny bez dozoru, generická substituce, použití jiné síly léčivého přípravku, nejasnosti v preskripci léčiva, podání léčiva bez zápisu do dekurzu, podání léčiva bez kontroly užití, vyrušení sestry a podání léčiva jinou sestrou.

Identifikace na odděleních probíhala ve 24,9 % pomocí identifikačního náramku (ONP 10,9 %; chirurgie 53,7 %; neurologie 27,0 %) a ve 12,8 % aktivním dotazem na jméno (ONP 22,3 %; chirurgie 14,6 %; neurologie 2,2 %). Alespoň jedním způsobem proběhla identifikace ve 33,3 % případů. Ve zbývajících 66,7 % nebyl pacient před podáním léčiva identifikován (Tabulka 10).

Hygiena rukou sester byla dodržena ve 40,5 % případů. Ve zbývajících 59,5 % byla hygiena rukou zhodnocena jako nedostatečná (Tabulka 10). Byly zaznamenány případy, kdy sestra použila jednorázové rukavice. Byly využity na celé oddělení a sestra se s nimi dotkla např. kliky dveří. Tyto případy byly vyhodnoceny jako nedostatečná hygiena rukou.

Léčiva vydávaná pacientům se nacházela v pojízdné lékárně. Byly zaznamenány případy, kdy vydávající sestra musela odběhnout na sesternu během podávání a nechala pojízdnou lékárnu bez

dozoru např. kvůli nejasnosti v lékovém záznamu nebo chybějícímu léčivu v pojízdné lékárně. Taková situace nastala v 6,8 %. V 4,0 % případů sestra odběhla od neuzamčené pojízdné lékárny (Tabulka 10).

V 4,8 % případů byla podána jiná síla léčivého přípravku (Tabulka 10). Žádný z těchto případů nelze považovat za lékové pochybení, protože vždy byla podána správná dávka léčiva – silnější tableta byla půlena nebo se podala dvojnásobná dávka slabší tablety.

K vyrušení sestry došlo v 0,8 % případů (Tabulka 10). Důvodem byl dotaz ze strany pacienta, pracovní komunikace a nouze pacienta. Vyrušení sestry může být zdrojem lékových pochybení, a proto by k nim nemělo docházet. Sestra tímto dotazem nebyla rozhozena, dotaz vyřešila a poté pokračovala v přípravě léčiva.

Ve 14,2 % se vyskytla nejasnost v preskripci léčiva. Nejčastěji se jednalo o generickou preskripci (v 80,28 %), dále chyběla síla, dávka nebo forma léčivého přípravku. V 5,0 % případů sestra provedla generickou substituci (Tabulka 10).

Léčivo bylo podáno bez kontrol užití ve 17,8 % případů a v 1 % nedošlo k jeho zápisu do dekurzu (Tabulka 10).

Tabulka 10 – Přehled pozorovaných lékových pochybení na jednotlivých odděleních

	Oddělení následné péče		Chirurgie		Neurologie		Celkem	
	počet	poměr	počet	poměr	počet	poměr	počet	poměr
Bez identifikace pacienta	144	71,3 %	37	45,1 %	152	70,7 %	333	66,7 %
Nedostatečná hygiena rukou	23	11,4 %	77	93,9 %	197	91,6 %	297	59,5 %
Pojízdná lékárna bez dozoru	15	7,4 %	0	0,0 %	5	2,3 %	20	4,0 %
Generická substituce	2	1,0 %	1	1,2 %	22	10,2 %	25	5,0 %
Použití jiné síly	9	4,5 %	8	9,8 %	7	3,3 %	24	4,8 %
Nejasnost v preskripci	23	11,4 %	18	22,0 %	30	14,0 %	71	14,2 %
Bez zápisu do dekurzu	0	0,0 %	3	3,7 %	2	0,9 %	5	1,0 %
Bez kontroly užití léčiva	0	0,0 %	4	4,9 %	85	39,5 %	89	17,8 %
Vyrušení sestry	1	0,5 %	2	2,4 %	1	0,5 %	4	0,8 %
Podání jinou sestrou	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Denominátor: Oddělení následné péče (202), Chirurgie (82), Neurologie (215), Celkem (499)

Šedivé písmo s kurzívou použito u výsledků, které jsou rizikovými faktory pro vznik lékového pochybení.

Závažná léková pochybení pozorovatelné u všech lékových forem

Z celkových 1021 lékových pochybení patřilo 9 z nich mezi závažná léková pochybení (0,9 %). Mezi závažná léková pochybení jsou řazeny záměna léčiva, špatná dávka, špatné užití léčiva, nesprávný čas užití léčiva, nesprávný pacient, záměna lékové formy, léčivo podané navíc a opomenutí léčiva. Tato léková pochybení mohou potenciálně ohrozit pacienta.

Nejčastějším lékovým pochybením byla záměna lékové formy (5 případů, 1 %). Například na ONP došlo k záměně Concor Cor za Concor a na chirurgii byl místo Agapurinu podán Agapurin SR ([Tabulka 11](#)).

V jednom případě došlo k podání špatné dávky algifenových kapek na ONP, kdy místo 30 kapek bylo podáno 26 kapek.

Vyskytl se jeden případ podání léčiva navíc. Jednalo se o Ubretid (na chirurgii). Pro kontrolu byl po skončení podávání zkontrolován medikační list pacienta – neměl předepsané žádné nové léčivo.

Ve 2 případech došlo k opomenutí léčiva. Na chirurgii sestra zapoměla pacientovi podat Depakine Chrono a na neurologii byl opomenut Nebilet (Tabulka 11). Po skončení podávání léčiv byla vydávající sestra na tuto skutečnost upozorněna.

Tabulka 11 – Přehled pozorovaných závažných lékových pochybení na jednotlivých odděleních

	Oddělení následné péče		Chirurgie		Neurologie		Celkem	
	počet	poměr	počet	poměr	počet	poměr	počet	poměr
Záměna léčiv	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Špatná dávka	1	0,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Nesprávný čas podání	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Nesprávný pacient	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Nesprávný způsob užití	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Záměna lékové formy	4	1,9 %	1	1,2 %	0	0,0 %	5	1,0 %
Léčivo podané navíc	0	0,0 %	1	1,2 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Opomenuté léčivo	0	0,0 %	1	1,2 %	1	0,5 %	2	0,4 %

Denominátor: Oddělení následné péče (202), Chirurgie (82), Neurologie (215), Celkem (499)

Léková pochybení pevných perorálních přípravků

Ze 499 léčiv bylo podáno 447 perorálních tablet a tobolek. U těchto léčiv byla sledována další léková pochybení typická pro tyto lékové formy – nehygienická manipulace s tabletou, použití nečisté pomůcky (pinzeta, dělička, drtička, třecí miska aj.), chybné dělení tablety, nezlikvidování nepoužité poloviny, použití dříve připravené poloviny tablety, chybné drcení tablety a podání léčiva ve špatném rozestupu s jídlem (Tabulka 12).

V 6,5 % případů bylo s tabletou/tobolkou zacházeno nehygienicky. Sestra se jí dotýkala prsty, tableta jí upadla na pojízdnou lékárnu anebo došlo k přilepení tablety na lepicí pásku, která fixovala blistr (Tabulka 12).

U 95 tablet/tobolek sestra použila pomůcky pro manipulaci s léčivem. Jednalo se o pinzetu, děličku, drtičku, třecí misku nebo lžíci. Během podání jedné tablety/tobolky použila jednu či více pomůcek. Celkově bylo použito 93 čistých pomůcek a 64 nečistých pomůcek. Ve 36 případech (37,9 %) byly všechny použité pomůcky čisté a v 59 případech (62,1 %) byla alespoň jedna použitá pomůcka nečistá.

V 50 případech byla tableta půlena, z toho ve 25 případech (50,0 %) došlo k půlení tablety pro usnadnění polykání nebo drcení tablety. V 6 případech (12,0 %) byly děleny tablety v rozporu s SPC. Jedná se o Controloc, Kapidin a Cynt. Po rozdělení tablety na dvě poloviny ve 22 případech (44,0 %) nedošlo k řádné likvidaci nepoužité poloviny. Nejčastěji byla uložena zpět do blistru a zafixována lepicí páskou.

V 2,0 % případů byla podána dříve připravená polovina tablety, která byla uložena v blistru a zafixována lepicí páskou (Tabulka 12).

Ve 49 případech byla tableta drcena, z toho v 9 případech (18,4 %) došlo k drcení tablety v rozporu s SPC. Takto nesprávně byl podán Controloc, Depakine Chrono, Caltrate D3 a Glucophage XR.

Ve 35 případech došlo ke špatnému časovému rozestupu léčiva a jídla (Tabulka 12). Léčiva, která je nutno podat 15-30 minut před jídlem, byla podána 10-60 minut po jídle. Takto byly podány inhibitory protonové pumpy a prokinetika – Helicid, Controloc, Degan a Itoprid PMCS na ONP, Helicid a Degan na chirurgii a Helicid a Controloc na neurologii.

Tabulka 12 – Přehled pozorovaných lékových pochybení typických pro pevné perorální přípravky na jednotlivých odděleních

	Oddělení následné péče		Chirurgie		Neurologie		Celkem	
	počet	poměr	počet	poměr	počet	poměr	počet	poměr
Nehygienická manipulace	3	1,6 %	2	2,8 %	24	12,8 %	29	6,5 %
Použití špinavé pomůcky	26	13,8 %	13	18,1 %	25	13,4 %	64	14,3 %
Chybné dělení tablety	0	0,0 %	3	4,2 %	3	1,6 %	6	1,3 %
Bez likvidace nepoužité poloviny	3	1,6 %	7	9,7 %	12	6,4 %	22	4,9 %
Použití dříve připravené poloviny	3	1,6 %	0	0,0 %	6	3,2 %	9	2,0 %
Chybné drcení tablety	2	1,1 %	1	1,4 %	4	2,1 %	7	1,6 %
Chybný rozestup s jídlem	11	5,8 %	6	8,3 %	18	9,6 %	35	7,8 %

Denominátor: Oddělení následné péče (188), Chirurgie (72), Neurologie (187) a Celkem (447).

Léková pochybení tekutých perorálních a očních přípravků

Ze 499 léčiv bylo podáno 39 tekutých perorálních přípravků a 13 očních přípravků. U tekutých perorálních přípravků byly pozorovány poklep na lékovku, protřepání lékovky a rozestup s jídlem. U očních přípravků se sledoval dotyk oka aplikátorem během aplikace, protřepání, časový rozestup různých kapek a odstranění prvního centimetru masti před aplikací. Ani u jedné z těchto lékových forem nebyla zaznamenána léková pochybení. I když byly oční kapky a některé perorální přípravky podány bez protřepání, tak se nejedná o lékové pochybení, protože vždy byly podány roztoky.

Diskuze

Během celého pozorování bylo zaznamenáno 1021 lékových pochybení. Výskyt lékových pochybení na každém oddělení byl častý vzhledem ke krátké době pozorování. Každé z těchto lékových pochybení by mohl mít na pacienta negativní následek např. prodloužení doby hospitalizace pacienta, zhoršení kvality života nebo ohrožení zdraví pacienta. Proto je nutné si těchto pochybení všimnout, zaznamenávat a vypracovávat postupy, kterými by se výskyt daných lékových pochybení snížil až eliminoval.

Studie z roku 2021 (*Evaluation of drug administration errors in a teaching hospital*) sledovala podávání léčiv v pařížské nemocnici. Při analýze dat došla k závěru, že rizikovými faktory pro vznik lékového pochybení byly cesta podání léčiva, počet pacientů na sestru a ATC skupina léčiva. [130] Některá z těchto rizikových faktorů lze interpretovat i na získaná data. Například mnohem rizikovější bylo podání léčiva perorální cestou než podání očních přípravků. Dále rizikovou skupinou ATC mohou být inhibitory protonové pumpy, které byly často podávány nevhodně (dělení, drcení a nevhodný rozestup s jídlem).

Pozorovatelé neměli dovoleno jakkoliv zasahovat do procesu podávání léčiv. Výjimka existovala pouze v případě, že by podání léčiva mohlo ohrozit pacienta. Takový zásah se naskytl pouze v jednom případě na oddělení následné péče. Sestra chtěla pacientovi podat Pradaxu. Vzala tobolečku a chtěla ji vysypat na lžičku. Jelikož by toto podání mohlo mít za následek závažnou krvácivou příhodu, byla sestra zastavena. Poté již pacientovi podala celistvou tobolečku Pradaxi.

Jedním z nejčastějších lékových pochybení bylo podání léčiva bez předchozí identifikace, které by mohlo potenciálně vést k podání léčiva špatnému pacientovi. Častěji bylo zaznamenáno na oddělení následné péče a neurologii. Důvodem může být, že daní pacienti jsou hospitalizováni na daném oddělení delší dobu (sestry znají jména pacientů). Naopak na chirurgii byly pozorovány častější obměny pacientů než na ostatních odděleních, což je nejspíš důvodem vyšší kontroly identifikace než na jiných odděleních. Dalším faktorem může být i znalost správných postupů identifikace. V případech, kdy sestra chtěla identifikovat pacienta oslovením, často docházelo ke špatnému způsobu identifikace – nebyl použit aktivní dotaz na jméno. Například se sestra zeptala: „Vy jste pan Novák?“, což není vhodný způsob identifikace. Pomocí proškolení sester a standardizace postupů podávání by se mohl výskyt těchto lékových pochybení snížit.

Druhým nejčastějším lékovým pochybením byla nedostatečná hygiena rukou sester. Nejméně k tomuto pochybení docházelo na oddělení následné péče. Důvodem může být přítomnost dezinfekce na pojezdové lékárně během podávání léčiv. Toto řešení by mohlo snížit výskyt pochybení i na ostatních odděleních.

V některých případech během podávání léčiv sestra odešla od nezamčené pojezdové lékárně. Důvodem byly nejasnosti v preskripci a absence léčiva v pojezdové lékárně. Zanecháním pojezdové lékárně bez dozoru by mohlo teoreticky dojít např. k odcizení léčivého přípravku nebo ke zneužití osobních údajů pacientů (zanechání chorobopisů na pojezdové lékárně). Jedním ze základních řešení by mohl být standardizovaný postup, jak v těchto případech postupovat např. uzamčení lékárně, uschování všech léčiv a neponechání chorobopisů bez dozoru. Dále přesnost preskripce léčiva a kontrola léčiv (a ostatních komponent) v pojezdové lékárně před zahájením podávání by mohly snížit výskyt.

Během podávání léčiv se vyskytly případy generické substituce a nejasnosti v preskripci. Zde může být důvodem nedokonalá tvorba medikačního listu pacienta. Léčiva by se měla psát do medikačních listů přesně strukturovaně. Výhodnější by mohla být tvorba medikačního listu pomocí vhodného elektronického prohlížeče, který by zajistil přesné znění léčiva a zamezil případným pochybením. Další výhodou může být její zvýšená čitelnost oproti ručně psaným medikačním listům. Elektronická tvorba medikačních listů byla používána na oddělení následné péče. Dále by měl medikační list korespondovat se skutečně přítomnými léčivy na oddělení, aby se zamezilo generické substituci léčiv, která je u sester nepřijatelná (mohla by podat nesprávné léčivo a ohrozit zdraví pacienta).

Studie z roku 2005 (*A Review of Medication Administration Errors Reported in a Large Psychiatric Hospital in the United Kingdom*) sledovala výskyt lékových pochybení na psychiatrickém oddělení nemocnice ve Spojeném Království. Zaznamenala, že nejčastěji se vyskytujícím lékovým pochybením bylo podání špatného léčiva, opomenutí léčiva a podání špatné dávky. [131] Ve srovnání se získanými daty lze upozornit, že výskyt těchto závažných lékových pochybení byl relativně nízký. I přes jejich nízký výskyt je potřeba na tato pochybení myslet, protože častěji mohou vést k ohrožení zdraví pacienta.

Záměna lékové formy byla jedním z nejčastějších závažných lékových pochybení. Došlo k záměně Concor Cor za Concor a záměně Agapurinu za Agapurin SR. Tato pochybení mohla vzniknout na podkladě nejasnosti v preskripci léčiva, neznalosti sester v rozdílnosti těchto lékových forem nebo nepozornosti. Řešením by mohla být přesná preskripce léčiva v medikačním listu a edukace sester.

Dalšími ze závažných lékových pochybení jsou léčivo podané navíc a opomenutí léčiva. Pravděpodobně byly způsobeny nepozorností sestry. Mohly by také vzniknout na podkladě vyrušení sestry nebo nepřehlednosti medikačního listu. Pokud by medikace byla psána vhodnou strukturou a sestra by postupovala vhodnými postupy (kontrola názvu léčivého přípravku s medikačním listem a postupné odškrtnutí podaných léčiv), mohlo by dojít ke snížení těchto pochybení.

Během podávání tablet se vyskytly případy, kdy sestra zacházela s léčivem nehygienicky – dotkla se tablety nebo jí tableta upadla na pojízdnou lékárnou. Zde by mohlo ke snížení výskytu pochybení přispět proškolení sester o správné manipulaci s léčivy např. pokud by došlo k upadnutí léčiva na pojízdnou lékárnou, mělo by se toto léčivo správným způsobem zlikvidovat a podat nové léčivo. Podobné řešení proškolení sester by se mohlo použít i pro snížení rizika používání špinavých pomůcek. Tyto pomůcky byly použity bez příslušného očištění před každým použitím.

Docházelo k půlení tablet, které podle SPC k této manipulaci nejsou určeny. Důvodem může být neznalost sester, že danou lékovou formu nelze půlit. Vhodné by mohlo být opět edukace sester nebo podávání léčiv, která by se pro správnou dávku nemusela půlit nebo která naopak lze půlit. V některých případech by mohlo být vhodné podat léčivo jinou lékovou formou, když například pacient není schopen dané léčivo spolknout. Snížená schopnost polykání může být jedním z hlavních důvodů výskytu tohoto lékového pochybení na neurologii, protože přítomnost pacientů se zhoršeným polykáním byla významná. Po dělení tablety v některých případech nedocházelo k řádné likvidaci nepoužité poloviny – byla vrácena zpět do blistru, aby byla použita při příštím podání léčiva. Důvodem může být snaha oddělení o snížení nákladů na léčivé přípravky, přesto je tento postup nesprávný.

Obdobně docházelo i k drcení tablet, které k tomu nebyly určeny. Důvodem může opět být neznalost sester, proto je vhodné sestry proškolit v dané problematice.

Významným lékovým pochybením u inhibitorů protonové pumpy a prokinetik byl jejich chybný rozestup s potravou. Na každém oddělení byla podávána až po jídle. Důvodem může být neznalost správného podávání, ale také nevhodná koordinace podávání jídla a léčiv. Řešením by mohlo být podávání léčiv 15-30 minut před jídlem.

V některých případech nedošlo k zápisu podaných léčiv do dekurzu. I když výskyt těchto lékových pochybení byl nízký, může být potenciálně pro pacienta nebezpečný např. podání stejného léčiva dvakrát. Dále docházelo k podání léčiva bez kontroly jeho užití. Zde může existovat potenciální riziko, že by pacienti mohli dané léčivo špatně užít nebo by ho nemuseli užít vůbec. Podání léčiva bez kontroly jeho užití bylo nejčastější na neurologii. Vhodnou prevencí by mohlo být proškolení sester ve správnosti postupů podávání léčiv.

Jedním ze základních limitů této práce je, že pozorování probíhalo pouze v jednom zdravotnickém zařízení (výskyt lékových pochybení na stejných odděleních v různých nemocnicích může být rozdílný). Získané výsledky nemusí korespondovat se skutečným výskytem lékových pochybení, protože sestry mohly striktněji dodržovat pravidla podávání během pozorování. Sledovány byly pouze vybrané léčivé přípravky (perorální tablety a tobolky, tekuté perorální přípravky a oční přípravky). Počet podaných léčiv nebyl podobný pro všechna oddělení, proto mohou být výsledky hůře porovnatelné (výrazně nižší na chirurgii). Postupy podávání léčiv nebyly zcela jednotné pro všechna oddělení (např. sestra vydávala léčiva pro celé oddělení / sestra vydávala léčiva pro určitou část oddělení). Počet zúčastněných zdravotních sester nebyl na všech odděleních stejný (zvýšená chybovost jedné sestry). Sběr dat probíhal na každém oddělení po krátké časové období. Limitací je i nízký počet pozorovatelů a neznalost pozorovatelů v organizaci práce na daném oddělení.

ZÁVĚR

Pozorování bylo uskutečněno v nemocnici v Olomouckém kraji na oddělení následné péče, chirurgii a neurologii. Zúčastnilo se 53 pacientů s průměrným věkem $74,5 \pm 8,1$ let, 13 zdravotních sester, které v průměru podaly $35,6 \pm 23,2$ léčiv za den, a 2 pozorovatelé. Podáno bylo 499 léčiv (202 na ONP, 82 na chirurgii a 215 na neurologii). Během pozorování bylo zaznamenáno 1021 lékových pochybení, z toho 9 z nich bylo zařazeno mezi závažná léková pochybení.

Největší výskyt lékových pochybení byl pozorován na neurologii, kde bylo zaznamenáno 27 lékových pochybení na 10 léčiv (586 lékových pochybení; 57,4 %). Na chirurgii bylo zaznamenáno 21 lékových pochybení na 10 léčiv (175 lékových pochybení; 17,1 %). Nejméně lékových pochybení bylo zaznamenáno na oddělení následné péče – 13 lékových pochybení na 10 léčiv (260 lékových pochybení; 25,5 %).

Nejčastějšími lékovými pochybeními byly podání léčiva bez předchozí identifikace pacienta (333; 66,7 %), nedostatečná hygiena rukou sester (297; 59,5 %) a podání léčiva bez kontroly jeho užití (89; 17,8 %).

Výskyt závažných lékových pochybení byl největší na chirurgii – 4 závažná léková pochybení na 100 léčiv (3 závažná léková pochybení; 33,3 %). Na oddělení následné péče byl výskyt dvou závažných lékových pochybení na 100 léčiv (5 závažných lékových pochybení, 55,5 %). Nejmenší výskyt lékových pochybení byl zaznamenán na neurologii – 0,5 lékových pochybení na 100 léčiv (1 závažné lékové pochybení; 11,2 %).

Nejčastějšími závažnými lékovými pochybeními byly případy záměny lékové formy (5; 1,0 %) a opomenutí léčiva (2; 0,4 %).

Léková pochybení nesmějí být opomíjena, protože by mohla potencionálně vést ke zhoršení stavu pacienta až k ohrožení života. Nutné je si těchto lékových pochybení (i těch výjimečných) všítat, zjistit příčinu jejich vzniku a přijímat preventivní opatření, která budou vést ke snížení až eliminaci výskytu lékových pochybení a budou zlepšovat kulturu bezpečí zdravotnického zařízení.

SEZNAM ZKRATEK

AISLP	Automatizovaný informační systém léčivých přípravků
ALT	Alaninaminotransferáza
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv
BKK	Blokátory kalciových kanálů
BZD	Benzodiazepiny
CNS	Centrální nervová soustava
CYP	Cytochrom P450
ČSL JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
DRP	Drug-related problem
EKG	Elektrokardiografie
FDA	Food and Drug Administration
GABA	γ -aminomáselná kyselina
GIT	Gastrointestinální trakt
HDL	High density lipoproteins
HIV	Human Immunodeficiency Virus
CHOPN	Chronická obstrukční plicní nemoc
MARTA	Multireceptorový antagonisté
NREM	Non-rapid eye movement
NÚ	Nežádoucí účinky
ONP	Oddělení následné péče
OROS	Oral release osmotic system
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
REM	Rapid eye movement
SDA	Serotonin-dopaminový antagonisté
SPC	Souhrn údajů o léčivém přípravku
SSRI	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
SVL	Společnost všeobecného lékařství

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Mil Fv. Drug-related problems: a cornerstone for pharmaceutical care. Journal of the Malta College of Pharmacy Practice 2005; 5-8. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.622.1142&rep=rep1&type=pdf>
2. [Anonym]. Classification for Drug related problems V9.01. In: Pharmaceutical Care Network Europe Association: 2003-2020; 1-7. Available from: https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf
3. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008; 102: 275-280. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2007.00206.x.
4. Ruths S, Viktil KK, Blix HS. Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer [Classification of drug-related problems]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007 Nov 29;127(23):3073-6. Norwegian. PMID: 18049498.
5. Kjeldsen LJ, Nielsen TRH, Olesen C. Investigating the Relative Significance of Drug-Related Problem Categories. Pharmacy (Basel) 2017; 5. DOI: 10.3390/pharmacy5020031.
6. Lim XY, Yeo QQ, Kng GLL et al. Validation of a Drug-Related Problem Classification System for the Intermediate and Long-Term Care Setting in Singapore. Pharmacy (Basel) 2018; 6. DOI: 10.3390/pharmacy6040109.
7. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. J Clin Sleep Med. 2007 Aug 15;3(5 Suppl):S7-10. PMID: 17824495; PMCID: PMC1978319.
8. Fialová D, Vlček J, Kulič F et al. Klinická farmacie I. Praha: Grada; 2010.
9. Chung S, Cho SW, Jo MW et al. The Prevalence and Incidence of Insomnia in Korea during 2005 to 2013. Psychiatry Investig 2020; 17: 533-540. DOI: 10.30773/pi.2019.0218.
10. Pretl M. Hypnotika v léčbě nespavosti. Klinická farmakologie a farmacie 2019; 33(1): 38-42. Available from: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2019/01/08.pdf>
11. Pretl M, Smolík P, Konšťacký S. Nespavost - Novelizace 2017. Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře 2017; 13. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-Nespavost.pdf>
12. Borzová C. Léčba nespavosti u pacientů s depresí. Remedia 2005; 15: 491–494. Available from: <http://www.remédia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Lecba-nespavosti-u-pacientu-s-depresi/6-L-bi.magarticle.aspx>
13. Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P et al. Farmakologie. Praha: Grada; 2018.
14. Závěšická L. Chronická nespavost. Psychiatrie pro praxi 2014; 15(1): 9-14. Available from: <https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2014/01/03.pdf>

15. Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med*. 2019 Jan-Feb;116(1):68-75. PMID: 30862990; PMCID: PMC6390785.
16. Moráň M. Použití hypnotik u insomnie. *Praktická medicína* 2001; 10: 446 - 450. Available from: <https://www.solen.cz/pdfs/int/2001/10/03.pdf>
17. Howard P, Twycross R, Shuster J et al. Benzodiazepines. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 955-964. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2014.03.001.
18. Jorgensen EM, GABA, *WormBook* 2005; 1-13. DOI: 10.1895/wormbook.1.14.1.
19. Bounds CG, Nelson VL. Benzodiazepines. 2021 Nov 14. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29261973.
20. Agravat A. 'Z'-hypnotics versus benzodiazepines for the treatment of insomnia *Progress in Neurology and Psychiatry* 2018; 22: 26-29.
21. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Barbiturates. 2021 Oct 3. PMID: 31643584.
22. Skibiski J, Abdijadid S. Barbiturates. 2021 Nov 14. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30969553.
23. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*. 2010 Mar;22(1):90-3. PMID: 20305598.
24. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction* 2011; 106: 2086-2109. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x.
25. Andersson JA, Brekke M, Vallersnes OM. Acute poisoning from substance abuse of benzodiazepines. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2020; 140. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0035.
26. Balon R, Starcevic V, Silberman E et al. The rise and fall and rise of benzodiazepines: a return of the stigmatized and repressed. In: *Braz J Psychiatry*. 2020: 243-244. DOI: 10.1590/1516-4446-2019-0773.
27. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Benzodiazepines. 2017 Jan 24. PMID: 31643621.
28. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2009: Cd006379. DOI: 10.1002/14651858.CD006379.pub3.
29. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician*. 2000 Apr 1;61(7):2121-8. PMID: 10779253.
30. Tseng LY, Huang ST, Peng LN et al. Benzodiazepines, z-Hypnotics, and Risk of Dementia: Special Considerations of Half-Lives and Concomitant Use. *Neurotherapeutics* 2020; 17: 156-164. DOI: 10.1007/s13311-019-00801-9.

31. Ji B, Liu S, Xue Y et al. Prediction of Drug-Drug Interactions Between Opioids and Overdosed Benzodiazepines Using Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation. *Drugs R D* 2019; 19: 297-305. DOI: 10.1007/s40268-019-00282-3.
32. Šonka K. Hypnotika. *Remedia* 2003; 13: 437-441. Available from: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Psychiatrie/Hypnotika/8-1n-e3.magarticle.aspx>
33. Bouchette D, Akhondi H, Quick J. Zolpidem. 2022 Jan 19. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28723037.
34. Treves N, Perlman A, Kolenberg Geron L et al. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2018; 47: 201-208. DOI: 10.1093/ageing/afx167.
35. Curado DF, de Barros VV, Noto AR et al. Dependence on hypnotics: a comparative study between chronic users of benzodiazepines and Z-drugs. *Braz J Psychiatry* 2021. DOI: 10.1590/1516-4446-2020-1651.
36. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol* 2013; 9: 163-171. DOI: 10.1007/s13181-013-0294-y.
37. UpToDate [Internet]. Zopiclone (United States: Not available): Drug information. 2021; Accessed on: 20.11.2021.
38. Pinto LR, Jr., Bittencourt LR, Treptow EC et al. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71: 5-9. DOI: 10.6061/clinics/2016(01)02.
39. UpToDate [Internet]. Eszopiclone: Drug information. 2021; Accessed on: 16.10.2021.
40. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM et al. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 270-277. DOI: 10.1093/ijnp/pyz007.
41. UpToDate [Internet]. Zaleplon: Drug information. 2021; Accessed on: 19.10.2021.
42. Siriwardena AN, Qureshi MZ, Dyas JV et al. Magic bullets for insomnia? Patients' use and experiences of newer (Z drugs) versus older (benzodiazepine) hypnotics for sleep problems in primary care. *Br J Gen Pract* 2008; 58: 417-422. DOI: 10.3399/bjgp08X299290.
43. Hockenhull J, Black JC, Haynes CM et al. Nonmedical use of benzodiazepines and Z-drugs in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 1676-1683. DOI: 10.1111/bcp.14397
44. Tordjman S, Chokron S, Delorme R et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15: 434-443. DOI: 10.2174/1570159x14666161228122115.
45. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006–. Melatonin. 2021 Nov 15. PMID: 30000923.
46. Savage RA, Zafar N, Yohannan S, Miller JMM. Melatonin. 2021 Aug 15. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30521244.

47. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Melatonin. 2020 Jan 10. PMID: 31643837.
48. Micromedex [Internet]. Melatonin. 2021; Accessed on: 17.10.2021.
49. Micromedex [Internet]. Tasimelteon. 2021; Accessed on: 17.10. 2021.
50. [Anonym]. Suvorexant. Aust Prescr 2017; 40: 116-117. DOI: 10.18773/austprescr.2017.040.
51. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Suvorexant. 2021 Sep 25. PMID: 31643236.
52. [Anonym]. Classification for Drug related problems V5.01. In: Pharmaceutical Care Network Europe Association; 2003-2006; 1-4. Available from:
https://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf
53. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J et al. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017; 12: e0174730. DOI: 10.1371/journal.pone.0174730.
54. Dodds TJ. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk: A Review of the Literature. Prim Care Companion CNS Disord 2017; 19. DOI: 10.4088/PCC.16r02037.
55. Rothschild AJ, Shindul-Rothschild JA. Benzodiazepines Do Not Cause Suicide or Suicide Attempts. Prim Care Companion CNS Disord 2017; 19. DOI: 10.4088/PCC.17lr02171.
56. Sparks A, Cohen A, Albright B et al. Benzodiazepine and Z-Drug Safety Guideline. In: Kaiser Permanente Washington; 2019; 1-18. Available from:
<https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/benzo-zdrug.pdf>
57. UpToDate [Internet]. Safety of infant exposure to antidepressants and benzodiazepines through breastfeeding. 2021; Accessed on: 3. 5. 2022.
58. Chow CK, Koren G. Sedating drugs and breastfeeding. Can Fam Physician. 2015 Mar;61(3):241-3. PMID: 25927109; PMCID: PMC4369625.
59. Takita Y, Takaesu Y, Ono K et al. Association between the high-dose use of benzodiazepines and rehospitalization in patients with schizophrenia: a 2-year naturalistic study. Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 12: 3243-3247. DOI: 10.2147/ndt.s118759.
60. Egan MY, Wolfson C, Moride Y et al. High daily doses of benzodiazepines among Quebec seniors: prevalence and correlates. BMC Geriatr 2001; 1: 4. DOI: 10.1186/1471-2318-1-4.
61. Sjöstedt C, Ohlsson H, Li X et al. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. Psychiatry Res 2017; 249: 221-225. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.01.046.

62. Mokhar A, Kuhn S, Topp J et al. Long-term use of benzodiazepines and Z drugs: a qualitative study of patients' and healthcare professionals' perceptions and possible levers for change. *BJGP Open* 2019; 3: bjgpopen18X101626. DOI: 10.3399/bjgpopen18X101626.
63. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 1-7. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0001.
64. Kennedy KM, O'Riordan J. Prescribing benzodiazepines in general practice. *Br J Gen Pract* 2019; 69: 152-153. DOI: 10.3399/bjgp19X701753.
65. UpToDate [Internet]. Alprazolam: Drug information. 2021; Accessed on: 22.11.2021.
66. Parr JM, Kavanagh DJ, Young RM et al. Views of general practitioners and benzodiazepine users on benzodiazepines: a qualitative analysis. *Soc Sci Med* 2006; 62: 1237-1249. DOI: 10.1016/j.socscimed.2005.07.016.
67. Dionne PA, Vasiliadis HM, Latimer E et al. Economic impact of inappropriate benzodiazepine prescribing and related drug interactions among elderly persons. *Psychiatr Serv* 2013; 64: 331-338. DOI: 10.1176/appi.ps.201200089.
68. Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ et al. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 1248-1255. DOI: 10.1002/pds.2031.
69. McConnell JG. Benzodiazepine tolerance, dependency, and withdrawal syndromes and interactions with fluoroquinolone antimicrobials. *Br J Gen Pract* 2008; 58: 365-366. DOI: 10.3399/bjgp08X280317.
70. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Zolpidem. 2018 Feb 20. PMID: 31643295.
71. Lähteenmäki R, Neuvonen PJ, Puustinen J et al. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124: 330-340. DOI: 10.1111/bcpt.13144.
72. Vigod SN, Dennis CL. Benzodiazepines and the Z-Drugs in Pregnancy-Reasonably Reassuring for Neurodevelopment But Should We Really Be Using Them? *JAMA Netw Open* 2019; 2: e191430. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1430.
73. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006–. Zolpidem. 2022 Apr 18. PMID: 30000324.
74. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006–. Zaleplon. 2021 Feb 15. PMID: 30000323.
75. Bhandari P, Sapra A. Zaleplon. 2021 Sep 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31855398.

76. Chaplin S, Wilson S, Nutt D. Z drugs: their properties and use in treating insomnia. *Prescriber* 2013; 32-33. Available from: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/psb.1061>
77. Carberry JC, Fisher LP, Grunstein RR et al. Role of common hypnotics on the phenotypic causes of obstructive sleep apnoea: paradoxical effects of zolpidem. *Eur Respir J* 2017; 50. DOI: 10.1183/13993003.01344-2017.
78. Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC et al. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015; 16: 19. DOI: 10.1186/s40360-015-0019-8.
79. Buth S, Holzbach R, Martens MS et al. Problematic Medication With Benzodiazepines, "Z-drugs", and Opioid Analgesics. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 607-614. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0607.
80. Eslami-Shahrbabaki M, Barfeh B, Nasirian M. Persistent psychosis after abuse of high dose of zolpidem. In: *Addict Health*. 2014: 159-162.
81. Mokhar A, Tillenburg N, Dirmaier J et al. Potentially inappropriate use of benzodiazepines and z-drugs in the older population-analysis of associations between long-term use and patient-related factors. *PeerJ* 2018; 6: e4614. DOI: 10.7717/peerj.4614.
82. Clay E, Falissard B, Moore N et al. Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and Z-drugs consumption in nine European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1-10. DOI: 10.1007/s00228-012-1424-1.
83. UpToDate [Internet]. Zolpidem: Drug information. 2021; Accessed on: 29.11.2021.
84. Halvorsen KH, Ruths S, Granas AG et al. Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28: 82-88. DOI: 10.3109/02813431003765455.
85. Ebbens MM, Verster JC. Clinical evaluation of zaleplon in the treatment of insomnia. *Nat Sci Sleep* 2010; 2: 115-126. DOI: 10.2147/nss.s6853.
86. Karasek M, Reiter RJ, Cardinali DP et al. Future of melatonin as a therapeutic agent. *Neuroendocrinology Letters* 2002; 23: 118-121.
87. Foster BC, Cvijovic K, Boon HS et al. Melatonin Interaction Resulting in Severe Sedation. *The Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2015; 124-131.
88. Micromedex [Internet]. Ramelteon. 2021; Accessed on: 17.10.2021.
89. Miller SC, Pandi-Perumal SR, Esquifino AI et al. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. *Int J Exp Pathol* 2006; 87: 81-87. DOI: 10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x.
90. Janjua I, Goldman RD. Sleep-related melatonin use in healthy children. *Can Fam Physician*. 2016 Apr;62(4):315-7. PMID: 27076541; PMCID: PMC4830653.

91. Kalita KN, Kalita A. Psychiatriy update: Psychopharmacology. Guwahati: Department of Psychiatry. Available from:
https://www.meetlgbrimh.in/resources/pdf/Psychiatry_Update_Book.pdf
92. Arendt J. Safety of melatonin in long-term use (?). *J Biol Rhythms* 1997; 12: 673-681. DOI: 10.1177/074873049701200624.
93. Wade AG, Ford I, Crawford G et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med* 2010; 8: 51. DOI: 10.1186/1741-7015-8-51.
94. UpToDate [Internet]. Pharmacotherapy for insomnia in adults. 2021; Accessed on: 4.12.2021.
95. Mohr P. Schizofrenie: diagnostika a současné terapeutické možnosti. *Medicína pro praxi* 2012; 9(8, 9): 342-346. Available from: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2012/09/07.pdf>
96. Vlček J, Vytřísalová M, Beran J et al. *Klinická farmacie II*. 2014.
97. Kopeček M. Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotiky. *Klinická farmakologie a farmacie* 2012; 26(1): 18-29. Available from:
<https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2012/01/05.pdf>
98. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I et al. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 656370. DOI: 10.1155/2014/656370.
99. Kameníková L, Pomykacz J, Farghali H. Nežádoucí účinky antipsychotické léčby. *Psychiatrie pro praxi* 2015; 16(2): 56-59. Available from:
<https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2015/02/05.pdf>
100. Meyer JM, Simpson GM. From chlorpromazine to olanzapine: a brief history of antipsychotics. *Psychiatr Serv* 1997; 48: 1137-1139. DOI: 10.1176/ps.48.9.1137.
101. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1081-1090. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.004.
102. Boushra M, Nagalli S. Neuroleptic Agent Toxicity. 2021 Nov 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32119495.
103. Ameer MA, Saadabadi A. Neuroleptic Medications. 2021 Dec 29. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29083668.
104. Bhatia A, Lenchner JR, Saadabadi A. Biochemistry, Dopamine Receptors. 2021 Jul 22. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30855830.
105. Hosák L, Hrdlička M, Libiger J et al. *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. Praha: Nakladatelství Karolinum; 2015.

106. Herink J. Interakce antipsychotik. *Klinická farmakologie* 2004; 18: 207-211. Available from: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2004/04/05.pdf>
107. UpToDate [Internet]. First-generation (typical) antipsychotic medication poisoning. 2021; Accessed on: 5.12.2021.
108. UpToDate [Internet]. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. 2021; Accessed on: 19.12.2021.
109. UpToDate [Internet]. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. 2021; Accessed on: 6.12.2021.
110. UpToDate [Internet]. Chlorpromazine: Drug information. 2021; Accessed on: 9.12.2021.
111. UpToDate [Internet]. Haloperidol: Drug information. 2021; Accessed on: 9.12.2021.
112. UpToDate [Internet]. Amisulpride (antipsychotic) (oral): International drug information (concise). 2022; Accessed on: 9. 1. 2022.
113. UpToDate [Internet]. Amisulprid (antiemetic): Drug information. 2022; Accessed on: 9.1.2022.
114. UpToDate [Internet]. Risperidone: Drug information. 2022; Accessed on: 9.1.2022.
115. UpToDate [Internet]. Paliperidone: Drug information. 2022; Accessed on: 9.1.2022.
116. UpToDate [Internet]. Clozapine: Drug information. 2022; Accessed on: 10.1.2022.
117. UpToDate [Internet]. Olanzapine: Drug information. 2022; Accessed on: 11.1.2022.
118. UpToDate [Internet]. Aripiprazole (oral and long-acting injectable [Abilify Maintena]): Drug information. 2022; Accessed on: 11.1.2022.
119. UpToDate [Internet]. Brexpiprazole: Drug information. 2022; Accessed on: 12.1.2022.
120. UpToDate [Internet]. Cariprazine: Drug information. 2022; Accessed on: 12.1.2022.
121. Babu GN, Desai G, Chandra PS. Antipsychotics in pregnancy and lactation. *Indian J Psychiatry* 2015; 57: S303-307. DOI: 10.4103/0019-5545.161497.
122. Bahta M, Ogbaghebriel A, Russom M et al. Impact of adverse reactions to first-generation antipsychotics on treatment adherence in outpatients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry* 2021; 20: 27. DOI: 10.1186/s12991-021-00348-0.
123. Pham A, Lee JY, Miller CWT. Acute Extrapyrimal Side Effects from Smoked Haloperidol. *Case Rep Psychiatry* 2021; 2021: 4177263. DOI: 10.1155/2021/4177263.
124. Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. *Medicína pro praxi* 2014; 11(1): 34-39. Available from: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2014/01/08.pdf>
125. Abo Alrob O, Alazzam S, Alzoubi K et al. The Effect of Long-Term Second-Generation Antipsychotics Use on the Metabolic Syndrome Parameters in Jordanian Population. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55. DOI: 10.3390/medicina55070320.

126. Shrivastava M, Solanke B, Dakhale G et al. Relapse of tardive dyskinesia due to reduction in clozapine dose. *Indian J Pharmacol* 2009; 41: 201-202. DOI: 10.4103/0253-7613.56067.
127. Feng Y, Yang X, Huang Y. Two cases of neuroleptic malignant syndrome in elderly patients taking atypical antipsychotics. In: *Shanghai Arch Psychiatry*. 2013: 178-182. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2013.03.009.
128. Warikoo N, Chakrabarti S, Grover S. Adherence and Continuation of Treatment with First- and Second-generation Antipsychotics in Schizophrenia. *Indian J Psychol Med* 2014; 36: 33-39. DOI: 10.4103/0253-7176.127244.
129. Remington G, Kwon J, Collins A et al. The use of electronic monitoring (MEMS) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 90: 229-237. DOI: 10.1016/j.schres.2006.11.015.
130. Berdot S, Sabatier B, Gillaizeau F et al. Evaluation of drug administration errors in a teaching hospital. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 60. DOI: 10.1186/1472-6963-12-60.
131. Haw CM, Dickens G, Stubbs J. A review of medication administration errors reported in a large psychiatric hospital in the United kingdom. *Psychiatr Serv*. 2005 Dec;56(12):1610-3. DOI: 10.1176/appi.ps.56.12.1610. PMID: 16339629.