

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

**Sledování výdeje léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů s návykovým  
potenciálem a hypnotik III. generace v podmínkách lékárny základního typu  
v roce 2004**

Hradec Králové, 2005

Mgr. Renata Skálová

Prohlašuji, že jsem rigorózní práci vypracovala samostatně a že jsem použila pouze uvedenou literaturu.

Děkuji Prof. MUDr. Peterovi Višňovskému, CSc. za odborné vedení, cenné rady a připomínky, které mi pomohly při vzniku této rigorózní práce.

Také děkuji rodičům za jejich podporu a trpělivost.

## OBSAH

|   |    |
|---|----|
| 1. ÚVOD .....   | 5  |
| 2. CÍL PRÁCE .....  | 6  |
| 3. TEORETICKÁ ČÁST .....  | 7  |
| 3.1 SPÁNEK .....  | 7  |
| 3.1.1 Fyziologie spánku.....  | 7  |
| 3.1.2 Poruchy spánku .....  | 9  |
| 3.2 HYPNOTIKA.....  | 13 |
| 3.2.1 Deriváty aldehydů a bromované močoviny.....                       | 15 |
| 3.2.2 Barbituráty .....   | 15 |
| 3.2.3 Benzodiazepiny .....  | 16 |
| 3.2.4 Selektivní agonisté $\Omega_1$ -benzodiazepinových receptorů..... | 16 |
| 3.2.5 Další farmaka s hypnotickým účinkem .....                         | 17 |
| 3.3 ÚZKOST .....  | 18 |
| 3.4 ANXIOLYTIKA .....   | 20 |
| 3.4.1 Diferenciace a popis anxiolytik .....                             | 20 |
| 3.4.2 Další psychofarmaka s anxiolytickým působením .....               | 22 |
| 3.5 BENZODIAZEPINY .....  | 25 |
| 3.5.1 Mechanismus účinku.....   | 25 |
| 3.5.2 Farmakokinetika .....   | 28 |
| 3.5.3 Použití a volba léčiva .....                                      | 32 |
| 3.5.4 Léčba v graviditě a při laktaci .....                             | 34 |
| 3.5.5 Podávání benzodiazepinů u seniorů .....                           | 36 |
| 3.5.6 Nežádoucí účinky a kontraindikace .....                           | 36 |
| 3.5.7 Riziko závislosti při léčbě benzodiazepiny .....                  | 38 |
| 3.5.8 Flumazenil, antagonist benzodiazepinů.....                        | 40 |
| 3.5.9 Jednotlivá hypnotika.....   | 42 |
| 3.5.10 Jednotlivá anxiolytika.....                                      | 45 |
| 4. VÝSLEDKOVÁ ČÁST .....  | 51 |
| 4.1 METODIKA.....   | 51 |
| 4.2 VÝSLEDKY .....  | 51 |
| 4.2.1 Alprazolam .....  | 55 |
| 4.2.2 Bromazepam.....   | 59 |
| 4.2.3 Diazepam.....   | 65 |
| 4.2.4 Nitrazepam .....  | 71 |
| 4.2.5 Oxazepam.....   | 74 |
| 4.2.6 Zolpidem .....  | 77 |
| 5. DISKUZE.....   | 86 |
| 6. ZÁVĚR.....   | 96 |
| 7. POUŽITÁ LITERATURA.....  | 98 |

## 1. ÚVOD

Většina lidí skutečně spí "zdravě a s chutí". Po spánku trvajícím příslušný počet hodin se člověk budí odpočatý a svěží. Délka spánku se mění s věkem, je mnohem větší u novorozenců, výrazně se zkracuje ve starším věku.

Kromě osob, které trpí nedostatkem spánku z různých důvodů, se setkáváme s lidmi trpícími zcela určitým druhem nedostatku spánku - nespavostí (insomnií). Nespavost je v zásadě subjektivní pocit, že spánek je nedostatečný vzhledem k potřebám a očekávání. K symptomatické léčbě nespavosti se používají hypnotika.

Hypnotika jsou látky s nejrozmanitějšími chemickými strukturami, které ve vhodných dávkách vyvolávají ospalost a navozují spánek. Mají tlumivý účinek na CNS. Jako hypnotika se dnes staly léky volby benzodiazepiny.

Léčba nespavosti by neměla výhradně záviset na stereotypním doporučení hypnotik. Správný výběr a dávkování hypnotika zajistí usínání bez obtíží, pacient spí dostatečně dlouho a přirozeným spánkem. V mnoha případech však nezaručí nemocnému pocit odpočatosti následující den. Hlavní úskalí látek této skupiny spočívá v tom, že mohou vést k psychické a fyzické závislosti. Psychická závislost může být periodického, častěji ale trvalého rázu. K fyzické závislosti většinou dochází až po dávkách, které jsou větší než běžné terapeutické dávky. Látková závislost se může vytvořit během několika týdnů. Odnětí látky vede především k nespavosti, neklidu, porušenému snění a časnému nočnímu probouzení./1/

V naší odborné literatuře je relativně málo podrobnějších údajů o problematice výdeje hromadně vyráběných léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace v souvislosti s věkem a pohlavím pacientů. Proto jsem se zabývala preskripcí a výdejem těchto léčivých přípravků jako přípravků s možným návykovým potenciálem v podmínkách lékárny základního typu během jednoho roku.

## 2. CÍL PRÁCE

Cílem této práce bylo sledování výdeje léčivých přípravků obsahujících benzodiazepiny a hypnotika III. generace (zolpidem, zopiclon) během období jednoho roku v lékárně základního typu z hlediska věkové struktury a pohlaví pacientů, byla zaznamenána i spotřeba v jednotlivých měsících.

### 3. TEORETICKÁ ČÁST

#### 3.1 SPÁNEK

##### 3.1.1 Fyziologie spánku

Spánek je důležitý stav organismu, při kterém je podstatně omezen kontakt daného jedince s okolním světem a během kterého dochází k zotavení jeho duševních i fyzických sil. Spánek je plně reverzibilní stav, ze kterého může být jedinec probuzen v kterémkoli okamžiku. Tím se liší od stavu bezvědomí, které nelze přerušit běžnými podněty, jako zvukem, dotykem apod. /1/

Výzkum spánku začal nabývat novou kvalitu se zavedením polysomnografického vyšetření. V r. 1937 popsali A. L. Loomis a kol. pět stadií spánku. E. Aserinsky a N. Kleitman z univerzity v Chicagu uveřejnili v r. 1953 techniku záznamu elektro-okulogramu (EOG), která dovolila rozlišit rychlé oční pohyby (REM). První souhrnný popis nočního záznamu non-REM a REM spánku u člověka znamenal zahájení jedné z nejpozoruhodnějších kapitol vědy dvacátého století. W. C. Dement a N. Kleitman přidali v r. 1957 k záznamu EEG a EOG ještě elektromyogram (EMG) a v r. 1968 mezinárodní tým odborníků pod vedením A. Rechtschaffen a A. Kales vypracoval Standardní vyhodnocovací systém spánku. Mezi dvanácti tvůrci tohoto systému a zakladateli dnes již značně rozvinutého oboru spánkové medicíny byl také český neurolog Bedřich Roth. /2/

Spánek je určitý funkční stav centrální nervové soustavy, který nastává jako následek útlumu neuronů retikulární formace, což je mnohaneuronový systém prostupující celý mozkomíšní kmen. Zvýšená aktivace buněk ascendentního systému retikulární formace se projevuje zvýšením úrovně bdělosti (vigility) a tedy usnadněním (facilitací) schopnosti upínat pozornost. Naopak, jejich únava se projevuje spánkem (inhibiční vliv). Descendentní systém podobným způsobem ovlivňuje např. motorickou aktivitu. /3/

Za fyziologických podmínek je průběh spánku rozdělen na dvě základní fáze, non-REM a REM fáze, které se cyklicky střídají přibližně v intervalu 90 minut.

Spánková fáze non-REM (non-rapid eye movement) zabírá v průměru 70 až 75% času spánku. Je charakterizována poklesem elektroencefalografické aktivity mozku (pomalé vlny na EEG) /4/ Probuzení z této fáze je nefyziologické, člověk nedosáhne dokonalé regenerace sil, cítí se unavený. Non-REM fáze má čtyři stadia:

1. 1. stadium je fáze nejlehčího spánku. Člověk je ospalý, relaxovaný, klidný, klesá frekvence srdeční činnosti a dýchání. Z tohoto stadia lze člověka lehce probudit. /5/ Je zde relativně nízká voltáž vln smíšené frekvence, občasné vlny theta 3-7/s. /2/
2. 2. stadium je stadium lehkého spánku, ve kterém se dále zpomalují procesy organismu. /5/ Základem je nízká voltáž, smíšená frekvence spánková vřetenka: 12-14/s (nejméně 0,5 s). K komplexu: negativní ostrá vlna, po níž ihned následuje pomalá pozitivní vlna. /2/
3. 3. stadium je středně hluboký spánek, dochází ke svalové relaxaci, poklesu TK a tělesné teploty. Spícího lze hůře probudit. /5/ 20-50% vln s vysokou amplitudou a nízkou frekvencí (2 a méně za sekundu). /2/
4. 4. stadium představuje hluboký spánek. Frekvence dýchání a srdce klesá o 20 - 30 %, dochází k úplné svalové relaxaci. Fáze nastává přibližně za 30 - 40 minut po usnutí. Je to období, ve kterém se tělo fyzicky zotavuje. /5/ Je zde více než 50% vln s vysokou amplitudou a nízkou frekvencí. /2/

Tato 4 stadia trvají u dospělého přibližně asi 1 hodinu, během 8 hodinového spánku se objeví 4 - 6 period charakteristických tím, že se mozková aktivita přesouvá z hlubších fází přes 3. a 2. stadium k REM fázi spánku, která uzavírá jeden cyklus a pak se znovu opakuje. Celý cyklus postupného prohlubování a vzestupného změlčování spánku trvá přibližně 90 minut. /5/

Ve fázi REM (rapid eye movement), která je charakteristická rychlými pohyby očí, dochází ke zvýšení mozkové aktivity, snění a občasným záškubům některých svalových skupin. /4/

- EEG záznam podobný stavu bdělosti nebo ospalosti;
- rychlé oční pohyby (fázické);
- atonie kosterní svaloviny s občasnými záškuby;
- penilní tumescence;



- snížená odpověď dechového centra na hyperkapnii;
- relativní poikilotermie (snížení prokrvení). /2/

Potřeba spánku je dosti individuální a u jednotlivých osob může kolísat v závislosti na mnoha faktorech. Kvalitu spánku ovlivňuje např. počasí, hluk, mikroklima, dieta, pohybová aktivita, požití stimulačních látek, vypěstovaný strach z neusnutí, neaktivní způsob života, zdravotní stav, atd. Z toho pak vycházejí zásady spánkové hygieny:

- pravidelná doba pro usínání a probouzení;
- vhodné mikroklima (větraná, chladnější místnost, tma, ticho);
- dostatečná fyzická aktivita během dne;
- nespávat během dne;
- před spaním nepít kávu, čaj, alkohol;
- v posteli nečíst, nejíst, nesledovat televizi;
- před spaním se nehádat, relaxovat atd. /6/

### 3.1.2 Poruchy spánku

Nespavost je subjektivně vnímaný úbytek kvality nebo kvantity spánku, případně obojího, často doprovázený důsledky při denním bdění. Mezi nejčastější projevy nespavosti patří obtížné usínání, nedostatečné udržení kontinuity spánku (časté probuzení) nebo časné ranní probuzení. Zvláštním typem nespavosti je narušení cirkadiální rytmicity např. při časovém posunu (tzv. jet lag) nebo změně pracovní doby. Správná diagnóza typu nespavosti je nezbytná pro volbu vhodného hypnotika. Jinak se léčí nespavost krátkodobá (trvajících několik dní), přechodná (1-3 týdny), nebo chronická (déle než 3 týdny). /4/

Z čistě fyziologického pohledu člověku stačí v ideálních podmínkách jen asi 4 hodiny spánku v případě, že je zastoupen spánek 3 a 4 non-REM v celém svém trvání (asi 100 minut) a dosti REM spánku (nejméně polovina normálního trvání REM spánku, tj. asi 1 hodina). Dále, že spánek není přerušován, a že má správné cyklické uspořádání non-REM a REM spánku. Podmínkou je také správné časové umístění spánku v rámci dvaceti čtyř hodinového cyklu (tj. pro většinu lidí v noci).

Nicméně většina z lidí spí dobu delší. Jako normální se udává rozpětí 6 až 9 hodin denně. Tato potřeba je zčásti dána zvykem, zčásti individuální dispozicí odpočívat fyzicky ve spánku a zčásti nutností duševně relaxovat. Krátkého spánku jsou schopni pouze lidé, kteří spí efektivně, jejichž spánek splňuje výše uvedené parametry. Tato schopnost s postupujícím věkem klesá. Je nejlepší asi ve 20-ti letech, strmý pokles týkající se zejména snižování efektivitu spánku a podílu spánku 3 a 4 non-REM a zvyšování počtu probuzení začíná asi ve 40-ti letech. Zhoršování spánku při stárnutí je patrné u zcela zdravých lidí. Pokud se vliv stárnutí kombinuje s organicky podmíněnou poruchou spánku, jsou projevy jak stárnutí, tak dotyčné poruchy spánku samozřejmě podstatně patrnější.

Objektivní metodou k dlouhodobému zachycení střídání spánku a bdělosti je aktigrafie (dlouhodobé zaznamenávání pohybu malým senzorem v přenosném přístroji tvaru náramkových hodinek). Při fyzikálním vyšetření hledáme abnormitu resp. chorobu, která by mohla být důvodem nespavosti (např. polyneuropatie, která může vyvolat syndrom neklidných nohou a nebo bolesti, které rovněž brání spánku). Nejdůležitější laboratorní metoda vyšetřování poruchy nočního spánku je polysomnografie. Je to kontinuální registrace elektroencefalogramu, elektromyogramu svalů brady a elektrookulogramu, což jsou parametry, které dovolují rozlišit bdělost, jednotlivá stadia non-REM spánku a REM spánek. Tyto parametry jsou většinou doplněny elektromyografií svalů bérců, záznamem proudění vzduchu před nosem a ústy, dýchacích pohybů hrudníku a břicha, EKG, měřením saturace hemoglobinu kyslíkem a případně dalšími parametry. Polysomnografický záznam umožňuje diferencovat změnu struktury hypnogramu a eventuální abnormity během spánku, které mohou spánek rušit nebo mu zcela bránit. /7/

Poruchy spánku podle délky trvání:

- Insomnie transientní (přechodná): trvá 1 či více nocí, maximálně však 1 týden. Její příčinou může být např. stresová situace (zkouška, důležité jednání, změna prostředí – hospitalizace apod.), cestování – změna časového pásma (jet lag syndrom).
- Insomnie krátkodobá: bývá spojena s déletrvající stresovou situací nebo psychosociální krizí či nemocí, trvá obvykle 1-3 týdny.

- Insomnie dlouhodobá (chronická): je charakterizována trváním poruchy 1 měsíc a více. Nejčastějšími příčinami jsou tělesné i psychické choroby, stáří, dlouhodobá hospitalizace apod. /6/

Dělení poruch spánku podle příčiny:

1) poruchy spánku primární

- a) z vnějších příčin: řadíme sem nepřiměřenou spánkovou hygienu, poruchy spánku způsobené prostředím, syndrom nočního ujídání (upíjení), parasomnie;
- b) z vnitřních příčin: patří sem psychofyzilogická insomnie, syndrom neklidných nohou, pseudoinsomnie, idiopatická insomnie, narkolepsie, rekurentní hypersomnie, posttraumatická hypersomnie, spánková apnoe, noční myoklonus.

2) poruchy spánku sekundární

- a) spojené se somatickým onemocněním: spánek narušuje celá řada neurologických onemocnění, např. Parkinsonova nemoc, Huntingtonova chorea, Alzheimerova nemoc, cerebrovaskulární onemocnění, roztroušená skleróza, nádory i traumata atd. Z ostatních somatických chorob jsou to především ty, které jsou provázeny bolestmi, např. artritidy, fibromyalgie, z oblasti onemocnění trávicího ústrojí vředová choroba žaludku i duodena, u kardiovaskulárního systému ischemická choroba dolních končetin, astma cardinale, srdeční arytmie, déle bronchiální astma, hypertyreóza, diabetes mellitus, ekzémy spojené s pruritem, tuberkulóza, horečnatá onemocnění, ledvinové a jaterní selhávání atd.;
- b) spojené s psychickou poruchou: insomnie je přítomna při psychózách schizofrenního okruhu, bipolární afektivní poruše (depresivní i manický typ), u úzkostných poruch, poruch vyvolaných stresem i poruch přizpůsobení, u závislosti na alkoholu či stimulantech, u delirantních stavů, poruch příjmu potravy a poruch osobnosti. /6/

Mezinárodní klasifikace poruch spánku zařazuje poruchy spánku podle jejich etiologie (Tab 1). Insomnie jako příznak se může vyskytovat ve všech 3 základních skupinách této klasifikace:

### 1. Dyssomnie - stavy abnormálního spánku a bdění

Dyssomnie, tzn. primárně psychogenní stavy, u nichž se převládající porucha týká množství, kvality nebo časování spánku, a jsou často vyvolány emočními vlivy. Patří k nim především insomnie, hypersomnie a poruchy schématu spánek-bdění. Dyssomnie jsou poruchy, jejichž hlavními projevy jsou buď obtíže při usínání, nebo udržení spánku, nebo nadměrná spavost.

### 2. Parasomnie - abnormální stavy na spánek vázané

Parasomnie jsou poruchy probouzení, částečného probuzení a přechodových stadií spánku. Zasahují nepříznivě do spánkového procesu, ale nejsou to primární poruchy spánku a bdění. Tyto poruchy se vyznačují aktivací centrálního nervového systému a obvykle se manifestují prostřednictvím aktivace kosterního svalstva nebo vegetativního nervového systému.

### 3. Poruchy spánku při nemocích interních, neurologických a psychiatrických. /2/

Tab 1 : Mezinárodní klasifikace poruch spánku (ICSD) /8/

#### 1. Dyssomnie

- a) Dyssomnie vyvolané vnitřními faktory
  - psychofyziologická insomnie
  - pseudoinsomnie
  - idiopatická insomnie
  - narkolepsie
  - rekurentní hypersomnie
  - idiopatická hypersomnie
  - obstrukční syndrom spánkové apnoe
  - centrální syndrom spánkové apnoe
  - periodické pohyby končetinami ve spánku
  - syndrom neklidných nohou
- b) Dyssomnie vyvolané zevními faktory
  - nesprávná spánková hygiena
  - porucha spánku vyvolaná prostředím
  - výšková insomnie
  - tranzientní insomnie
  - syndrom nedostatku spánku
  - porucha spánku z nedostatku režimu
  - porucha spánku z naučených asociací při usínání
  - alergie (na mléko)

- syndrom nočního uždání a upíjení
- porucha spánku ze závislosti na hypnotikách
- porucha spánku ze závislosti na stimulantech
- porucha spánku ze závislosti na alkoholu
- porucha spánku při chronické otravě
- c) Poruchy cirkadiánní rytmicity
- syndrom změny časových pásem
- porucha spánku při směnném provozu
- nepravidelný cyklus spánek-bdění
- syndrom zpožděné fáze spánku
- syndrom předčasné fáze spánku
- rytmus odlišný od 24-hodinového rytmu
- 2. Parasomnie
  - d) Porucha probouzečích mechanismů
  - spánková opilost
  - somnambulismus
  - noční děs
  - e) Poruchy přechodu spánek-bdění
  - rytmické pohyby
  - hypnagogické záškuby
  - mluvení ze spánku (somnilokvie)
  - noční křeče v lýtkách
  - f) Parasomnie spojené s REM spánkem
  - noční můra
  - spánková obrna
  - bolestivé erekce
  - porucha chování v REM spánku
  - sinusová zástava akce srdeční vázaná na REM spánek
  - g) Jiné parasomnie
  - bruxism (skřípání zuby)
  - enuresis nocturna
  - noční paroxyzmální dystonie
  - ronchopatie (chrápání)
  - spánková apnoe u kojenců
  - syndrom náhlého úmrtí u kojenců
  - syndrom nevysvětleného úmrtí ve spánku u dospělých
  - benigní novorozenecký myoklonus ve spánku
  - abnormální polykání ve spánku
- 3. Poruchy spánku spojené se somatickou poruchou
  - h) s psychiatrickými nemocemi
  - i) s neurologickými chorobami
  - j) s jinými somatickými nemocemi

### 3.2 HYPNOTIKA

Hypnotika jsou látky s nejrozmanitějšími chemickými strukturami, které ve vhodných dávkách vyvolávají ospalost a navozují spánek. Mají tlumivý účinek na CNS, jehož kvalita je závislá na použité dávce: menší dávky vedou k ospalosti a mají sedativní účinky, větší dávky působí hypnoticky a velké dávky mají narkotický účinek s možným poškozením životně důležitých center. Jejich základní indikací jsou poruchy spánku (insomnie). Některé z látek patřících do této skupiny lze použít jako antikonvulziva (antiepileptika). Protože nespavost může být součástí jiného

psychického onemocnění (např. deprese), lze k léčbě nespavosti, zvláště u stavů doprovázejících jiná onemocnění, použít i látky z jiných terapeutických skupin (např. anxiolytika, antidepressiva). /1/

Tab 2 : Historie vývoje hypnotik / 6/

|           |   |
|-----------|---|
| 1840      | bromidy   |
| 1860      | chloralhydrát   |
| 1880      | paraldehyd  |
| 1900      | barbituráty   |
| 1960-1979 | benzodiazepiny<br>nebarbiturátová hypnotika (glutethimid, metacholon, klomethiazol) |
| 1980      | nebenzodiazepinová hypnotika (zolpidem, zopiclon)                                   |
| 1990-1996 | cinolazepam, zaleplon   |
| 2002      | gaboxadol (stádium klinických studií)   |

Léčiva, která vykazují sedativní, hypnotické a anxiolytické účinky, se z historického pohledu řadí do stejných farmakologických skupin. Barbituráty nebo benzodiazepiny mohou mít výrazné celkově tlumivé účinky, které mohou být klasifikovány jako sedativní nebo hypnotické. Až moderní farmakologie přináší léčiva, která selektivně ovlivňují určité podtypy receptorů a mají selektivnější účinek hypnotický (hypnotika selektivně ovlivňující  $\Omega_1$ -benzodiazepinové receptory – např. zolpidem). Všechna sedativa mají při dostatečném zvýšení dávky hypnotické účinky. Na druhé straně nelze vždy jasně odlišit účinek anxiolytický od sedativního. /4/

Hypnotika by měla být používána jen krátkodobě. Chronické formy nespavosti obvykle vyžadují léčbu vyvolávající příčiny specifickými léčivy (např. antidepressivy). Ideálním hypnotikem je látka, která navozuje spánek rychle po aplikaci, udrží jej po celé požadované období, zachovává přirozenou architekturu spánku, její účinek po probuzení plně odezní, neovlivňuje psychomotorické funkce během dne, nevzniká na ni tolerance a závislost při opakovaném podávání, a náhlém vysazení nepřináší abstinenční příznaky ani následnou (tzv. rebound) nespavost. /4/

Hypnotika lze rozdělit do tří generací:

- 1) I. generace: chloralhydrát, paraldehyd, barbituráty, nebarbiturátová hypnotika (metacholon, glutethimid), klomethiazol;
- 2) II. generace: benzodiazepinová hypnotika;
- 3) III. generace: selektivní agonisté  $\Omega_1$ -benzodiazepinových receptorů-  
nebenzodiazepinová hypnotika zopiclon, zolpidem a zaleplon. /6/

### 3.2.1 Deriváty aldehydů a bromované močoviny

Protože již od dávných dob existovala potřeba prostředků vyvolávajících spánek, vznikla první syntetická hypnotika již v samých počátcích moderní medicíny. K těmto hypnotikům patří chloralhydrát, bromisoval a karbromal.

Chloralhydrát, hydrát trichloroacetaldehydu, se používá jako hypnotikum přes 100 let. V organismu se přemění na trichloretanol, dává se 0,5-1,5 g perorálně nebo rektálně. Protože dráždí sliznice, musí se podávat s emulgentem nebo v tobolkách. Užívají se buď takové přípravky chloralhydrátu, umožňující rychlé působení hypnotika („hypnotikum na usnutí“), anebo naopak charakterizované pomalým uvolňováním látky („hypnotikum na prospání“). Hodí se zejména pro spánkovou terapii u starých lidí, kteří již nesnášejí benzodiazepiny (paradoxní reakce).

Deriváty močoviny obsahující brom – bromisoval a karbromal – jsou dnes obsolentní. /9/

### 3.2.2 Barbituráty

Barbituráty působí ovlivněním GABA<sub>A</sub>-receptorového komplexu, ale na jiném vazebném místě než benzodiazepiny. V současnosti je však jejich použití jako hypnotik nevhodné, k dispozici jsou účinnější a bezpečnější léčiva. Mezi nevýhody barbiturátů patří riziko kardiovaskulárního a respiračního útlumu při předávkování, riziko vzniku závislosti a nebezpečí lékových interakcí. Při léčbě nespavosti potlačují barbituráty REM fázi spánku, vzniká na ně tolerance a při vysazení dochází k opětovné přestavbě architektiky spánkových fází.



Jako hypnotika byly a stále ještě jsou používány některé látky I. generace nebenzodiazepinové a nebarbiturátové struktury. Patří sem klomethiazol, který se váže na pikrotoxinové vazebné místo na  $GABA_A$ -receptoru a má také myorelaxační účinky, nebo sedativní antihistaminika (diphenhydramin). Sedativní a mírně hypnotické účinky má rovněž extrakt z kozlíku lékařského (*valerianae extractum*) nebo sloučeniny obsahující brom (bromisoval). Sedativní vlastnosti má i anxiolytikum a expektorans guaifenesin. Za přirozené hypnotikum byl považován L-tryptofan, prekurzor serotoninu (hraje důležitou roli při non-REM spánku), jeho účinnost je však pochybná, a navíc se zjistilo nebezpečí vzniku syndromu eosinofilie a myalgie. /4/

### 3.2.3 Benzodiazepiny

Benzodiazepiny patří do II. generace hypnotik. Ovlivňují oba subtypy receptorů –  $BZD_1$  ( $\Omega_1$ ) i  $BZD_2$  ( $\Omega_2$ ), proto vedle sedativního a hypnotického účinku mají také účinek antikonvulzní a myorelaxační. Bylo prokázáno, že zkracují spánkovou latenci, snižují počet probuzení, zkracují REM fázi spánku a stádium 4 non-REM fáze ve prospěch prodloužení stadia 2 non-REM fáze. S ohledem na typ nespavosti volíme benzodiazepin podle jeho farmakokinetických vlastností (biologický poločas, přítomnost aktivních metabolitů). Při poruše usínání je vhodné zvolit látku s krátkým biologickým poločasem (midazolam), naopak trpí-li pacient pocitem nekvalitního spánku, budí-li se v průběhu noci nebo časně ráno, je lépe podat benzodiazepin se středně dlouhým biologickým poločasem (nitrazepam, flunitrazepam). U starších lidí je vhodné vyvarovat se použití benzodiazepinových hypnotik s dlouhým poločasem a rizikem akumulace (např. flurazepam). Benzodiazepinová hypnotika by neměla být podávána u pacientů trpících syndromem spánkové apnoe, u kterých může dojít k prohloubení frekvence a intenzity apnoických pauz. Ze skupiny benzodiazepinů bývají používána jako hypnotika flunitrazepam, flurazepam, midazolam a nitrazepam. /4/

### 3.2.4 Selektivní agonisté $\Omega_1$ -benzodiazepinových receptorů

Třetí generace hypnotik se od starších léčiv odlišuje selektivně hypnotickým působením, bez přítomnosti anxiolytického a myorelaxačního účinku. Ten je dán specifickým ovlivněním benzodiazepinových receptorů typu  $BZD_1$  ( $\Omega_1$ ). Patří sem



imidazopyridin zolpidem, cyklopyrolon zopiclon a nejnověji pyrazolopyrimidin zaleplon. Jejich výhodou je rychlý nástup účinku, krátký biologický poločas (zolpidem 2,5 h, zaleplon 1 h), nepřítomnost aktivních metabolitů a nižší riziko vzniku závislosti. Zjistilo se, že hypnotika 3. generace méně ovlivňují architekturu spánku. Z jejich farmakokinetických vlastností vyplývá, že jsou určeny k léčbě špatného usínání nebo k znovuusnutí při nočním probuzení. V případě předávkování je možné použít specifického antagonistu benzodiazepinových receptorů flumazenil. Nedojde-li však současně ke konzumaci alkoholu, nehrozí riziko dechového útlumu.

V poslední době se intenzivně studuje úloha melatoninu na řízení denních rytmů. Melatonin je hormon produkovaný epifýzou (glandula pinealis), jehož produkce podléhá výrazné cirkadiální rytmicitě. Jeho substitute se ukázala jako účinná v léčbě některých poruch nespavosti, především při změnách denního rytmu (přelety na velké vzdálenosti – jet lag, práce na směny). /4/

### 3.2.5 Další farmaka s hypnotickým účinkem

- o antihistaminika – např. promethazin, moxastin (Theadryl);
- o antidepresiva – např. amitriptylin, dosulepin, trazodon, mirtazapin;
- o antipsychotika – např. levomepromazin, chlorpromazin;
- o L-tryptofan, melatonin;
- o rostlinné přípravky. /6/

#### Antihistaminika

Některá  $H_1$ -antihistaminika jsou chemicky blízká psychotropním farmakům; známý je přechod od antihistaminového účinku k neuroleptickému, sedativnímu účinku prometazinu. Některá antihistaminika s jednoduchou chemickou strukturou působí silně tlumivě a používají se jako hypnotika nebo antiemetika. Hypnotické působení je pravděpodobně dáno bloádou centrálních  $H_1$ -receptorů, jejichž ovlivněním histamin zvyšuje stav bdělosti.

Protože tato antihistaminika jsou v Německu volně prodejná, je používání difenhydraminu a doxylaminu značně rozšířeno. V dávkách 50 mg, resp. 20 mg na noc mají tyto látky slabý účinek. Při intoxikacích (při pokusech o suicidium) není k dispozici specifické antidotum. Nežádoucí účinky jsou dány interakcí s receptory

pro vegetativní transmittery; objevují se parasymptolytické příznaky podobné účinkům atropinu. /9/

### **Antidepressiva**

Antihistaminové působení tricyklických antidepressiv v CNS se projevuje celkově sedativním vlivem. /4/

Amitriptylin: pokud jsou poruchy spánku v rámci depresivní poruchy, doporučuje se rozdělení dávky (např. 1/3 ráno, 2/3 večer). U poruch spánku bez deprese se dá doporučit 25-75 mg amitriptylinu večer.

Dosulepin: neobyčejně rychlý nástup anxiolytického účinku.

Mirtazapin: poruchy spánku se projeví u 80-90% pacientů trpících depresí. Jedná se o zhoršení kvality spánku a spánkové architektury: snížení celkového množství spánku, prodloužené usínání, předčasné probouzení, zkrácení latence REM-spánku a snížení zastoupení 3. 4. fáze spánku. Mirtazapin výrazně zlepšuje kvalitu spánku a spánkovou architekturu u depresivních pacientů. /6/

### **Sedativní antipsychotika**

Vyznačují se poněkud nižší bloádou  $D_2/D_3$ -, popřípadě  $S_2$ -receptorů, a zároveň relativně vysokou schopností inhibovat muskarinové, histaminové a  $\alpha_1$ -adrenergní receptory. Z těchto důvodů mají vysoký sedativní efekt. Mezi tyto antipsychotika se řadí především chlorpromazin, thioridazin, levomepromazin, chlorprotixen a zyklopentixol. /6/

### **3.3 ÚZKOST**

Pocit strachu a úzkosti je všedním zážitkem a nemusí být patologický. Nebývá snadné rozhodnout, kdy už je třeba ho léčit medikamentózně, kdy lze postiženého ponechat bez terapie a kdy je nejvýhodnější psychoterapie. /10/

Úzkostné poruchy jsou klasifikovány do několika skupin:

- o fobické úzkostné poruchy (agorafobie, sociální fobie, specifické fobie);
- o generalizovaná úzkostná porucha;

- o obsedantně-kompulzivní porucha;
- o reakce na závažný stres (akutní reakce na stres, posttraumatická stresová porucha, poruchy přizpůsobení);
- o disociativní poruchy;
- o somatoformní poruchy;
- o jiné neurotické poruchy.

Hlavním a základním příznakem všech uvedených poruch je úzkost a panický strach – buď jasně vyjádřené, nebo skryté za nejrůznější (často tělesné) projevy. /4/ Na vzniku úzkostných stavů se podílejí psychologické a fyziologické faktory a jsou důkazy i o účasti genetických faktorů na jejich vzniku.

Strach a úzkost mohou být součástí psychiatrických syndromů, zvláště pak se vyskytují u deprese, ale existují i jako samostatné nosologické jednotky. V těchto případech se vyskytují až u 5% populace, a to asi dvakrát častěji u žen než u mužů.

Strach je možné považovat za účinný stimulus ke zlepšení duševního výkonu. Tuto závislost však lze graficky vyjádřit jako obrácené písmeno U: malý strach zlepšuje výkon, výkonnost dosahuje určitého vrcholu, který se dále nezvyšuje při vzrůstu strachu, a při jeho dalším vzrůstu výkonnost prudce klesá.

Většinou lze úzkostné stavy dělit do dvou základních skupin: panické poruchy (mají záchvatovitou povahu) a generalizované úzkostné stavy (pocit strachu perzistuje po dlouhou dobu).

Pacienti s úzkostnými stavy si často stěžují na zcela neurčité příznaky typu „něco není v pořádku“, ale vyskytují se u nich i zcela konkrétní příznaky kardiovaskulární (bolest na hrudi, tachykardie, nepravidelná frekvence), gastrointestinální (bolest v epigastriu a průjmy střídavě se zácpou nebo zvracení) i neurologické (bolest hlavy, závratě, mdloby, parestézie aj.) a také obtíže gynekologické. /1/

K terapii úzkostných poruch se nejčastěji používají léčiva ze skupiny anxiolytik; je odhadováno, že ve vyspělých zemích je pravidelně užívá okolo 10% populace. /4/

Terapie anxiolytiky bývá spojena s rizikem vzniku závislosti, a to zvláště tam, kde je příčina obtíží psychogenní a nemocný díky trankvilizaci ztrácí motivaci něco

ve svém životě podniknout, aby příčinu psychické tenze a úzkosti odstranil. Toto riziko je větší také u osob se závislostí na jiných látkách, např. na alkoholu. /10/

Psychoterapie by měla provázet každou terapii anxiозity. K farmakoterapii se zpravidla přistupuje, jestliže úzkost nemocného výrazně snižuje kvalitu jeho života a vede k somatickým příznakům (palpitace, průjem, pocení atd.). Medikace by měla být pokud možno krátká, aby nemocnému umožnila překlenout akutní životní krize provázené úzkostí. Dlouhodobé podávání anxiolytik je odůvodněno jen u určitých typů osobností s biologicky podmíněnou dispozicí k úzkostnému prožívání. /1/

### 3.4 ANXIOLYTIKA

Anxiolytika, zvaná také trankvilizéry, mají potlačit strach a pocit napětí a utlumit příliš silný vliv negativních emocí na rozpoložení a celkový stav pacienta. Účinkem látek této skupiny se snižuje význam exogenních a endogenních stimulů, které nepříznivě ovlivňují pocit pohody. Tento účinek je vykoupen za cenu všeobecného útlumu (sedace), určité lhostejnosti a snížení iniciativy. Při dávkování, které dostačuje pro tyto účely, je hypnotický účinek vyjádřen méně než po sedativech a hypnotikách. Jestliže příčinou poruchy spánku jsou pocity strachu a napětí, jsou anxiolytika vhodná také jako prostředky umožňující spánek. Anxiolytika inhibují interneurální šíření vzruchu, takže z limbického systému a z retikulární formace přichází méně impulzů do vyšších oddílů mozku. Vyšší dávky také snižují rozšíření vzruchu v motorickém systému. To vede ke snížení tonu kosterního svalstva. /9/

Etiopatogenezi úzkostných poruch vykládá řada psychologických nebo biologických teorií. Z hlediska neurotransmiterů jsou zúčastněny tři systémy – serotoninergní, noradrenergní a GABA-ergní. Zvýšená aktivita serotoninergního a noradrenergního systému vede k projevům úzkosti, kdežto hladina úzkosti klesá při stimulaci GABA-ergního systému. /4/

#### 3.4.1 Diferenciace a popis anxiolytik

Anxiolytika lze rozdělit do tří skupin:

- 1) Nebenzodiazepinová anxiolytika:
  - propandioly (guaifenezin, meproamat);
  - hydroxyzin;
  - buspiron.

- 2) Benzodiazepinová anxiolytika:
  - dlouhodobé působení (více než 24 hodin): diazepam, chlordiazepoxid, medazepam, klobazam, klorazepat, klonazepam;
  - středně dlouhé působení (12-24 hodin): nitrazepam – hypnotikum, flunitrazepam – hypnotikum, bromazepam;
  - krátkodobé působení (méně než 12 hodin): oxazepam, tofizopam;
  - ultrakrátké působení (2-4 hodiny): triazolam – hypnotikum, alprazolam, midazolam – hypnotikum.
- 3) Psychofarmaka s anxiolytickým působením (kromě jiných farmaceutických účinků):
  - antidepresiva;
  - antipsychotika;
  - beta-blokátory. /6/

Nejpoužívanější skupinou jsou benzodiazepiny, působící prostřednictvím GABA<sub>A</sub>-receptorového komplexu, jejichž anxiolytický účinek se dostavuje bezprostředně po aplikaci. Dále sem patří látky ovlivňující serotoninergní systém: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (venlafaxin) a agonisté 5-HT<sub>1A</sub>-receptoru (buspiron), jejichž anxiolytický účinek se však dostavuje až po opakované aplikaci (po dobu 1-5 týdnů). V terapii úzkostných poruch byly v minulosti používány barbituráty, ze starších léčiv s anxiolytickou aktivitou se dosud při úzkosti vzácně používá meprobamat a některá sedativní antihistaminika (hydroxyzin, difenhydramin). K ovlivnění periferních vegetativních projevů úzkosti bývají velmi vzácně používány rovněž blokátory  $\beta$ -adrenergních receptorů. /4/

Řada látek se vyznačuje účinky, pro které je těžké je zařadit do některé z dosud uvedených skupin. K těmto farmakům patří buspiron (tzv. non-benzodiazepin). Buspiron je deklarován jako anxiolytikum. Jako indikace udává „strach, vnitřní neklid a stavy napětí“. Objektivizace účinků je obtížná, protože se efekt údajně dostavuje s latencí několika dní. Na základě chemické struktury je pochopitelné, že se jeho účinek od účinku benzodiazepinů liší. Nepůsobí sedativně, antikonvulzivně ani centrálně myorelaxačně. Na molekulární úrovni působí buspiron agonisticky na somatodendritické serotoninergní autoreceptory typu 5-HT<sub>1A</sub>; na postsynaptické 5-HT<sub>1A</sub>-receptory působí jako parciální agonista (antagonista).

Farmakokinetické vlastnosti buspironu nejsou příliš příznivé, protože na základě intenzivní extrakce v játrech se do oběhu dostane jen malé procento perorálně podané látky. Protože eliminační poločas je 2-4 hodiny, musí se podávat několikrát denně. Toto nutné dávkovací schéma a skutečnost, že se účinek dostavuje až po několikadenní latenci, klade na spolehlivost a spolupráci pacienta s „anxiózním syndromem“ vysoké požadavky.

Při terapeutickém dávkování (15-30 mg denně, rozděleno do několika dávek), prakticky nemusíme počítat s vážnými nežádoucími účinky. Může se objevit „nervozita“, útlum, bušení srdce, trávicí poruchy, parestezie a četné jiné. /9/

Účinným anxiolytikem bez větších rizik je guaifenesin. V dávce 200-400 mg podané několikrát denně poměrně spolehlivě zmírní psychickou tenzi, zvláště tam, kde je spojena s bolestí hlavy. Jestliže hlava přestane bolet během nitrožilní aplikace guaifenesinu, bude účinné i jeho perorální podání a ukazuje to, že bolest hlavy má pravděpodobně psychogenní původ.

Také meprobamat má dosud místo mezi anxiolytiky. Působí nejen anxiolyticky, ale také tlumivě, a proto se podává především na noc, kdy nahradí i hypnotikum. Dávky se pohybují mezi 200-400 mg podanými 2-3x denně, výjimečně více. K nežádoucím účinkům patří ospalost, únava a léková závislost. /10/

### **3.4.2 Další psychofarmaka s anxiolytickým působením**

#### **Antidepresiva**

Okamžitý účinek tricyklických antidepresiv se dostaví u zdravé osoby i u depresivního pacienta. Projeví se jako zklidnění ospalost, snížení duševní a tělesné aktivity. Mimoto se objeví změny vegetativních funkcí, dané především cholinolytickým působením. /9/

#### **Antipsychotika**

Akutní účinek se vyvine u psychicky zdravých i psychicky nemocných. V popředí stojí tyto změny: psychomotorické zpomalení, emocionální zklidnění, afektivní indiference, distancování od okolního světa, lhostejnost, snížení bdělosti. Mimoto se vždy vyvinou i somatické projevy, které spočívají v interferenci s centrálními i periferními transmitterovými mechanismy – např. na cholinergních, adrenergních, dopaminergních nebo serotoninergních synapsích. Při dlouhodobějším



používání mohou některé z těchto příznaků spontánně odeznít, protože se vyvinula tolerance. /9/

### **Beta-adrenergní blokátory**

Patří sem propranolol (Inderal), metipranolol (Trimepranol), pindolol (Visken), bopindolol (Sandonorm), dále kardioselektivní beta-blokátory atenolol (Tenormin), metoprolol (Betaloc, Lopressor), alprenolol (Aptine) a jiné.

Jejich indikacemi jsou především úzkostné poruchy, zejména se somatickými příznaky (jako jsou např. srdeční palpitace, tachykardie, pocity nepravidelného srdečního tepu, zvýšené pocení, třes, průjmy).

Dále se používají u postneuroleptické akatizie (např. propranolol 20-80 mg/den), u třesu po užívání lithia, při abstinenčních příznacích po odejmutí alkoholu nebo benzodiazepinů a také u chronické agresivity při organickém poškození mozku.

Z nežádoucích účinků se uvádí hypotenze, bradykardie, poruchy srdečního rytmu, únava, závratě, nauzea, ataxie, snížené libido a erektilní dysfunkce, insomnie, živé a děsivé sny a deprese. /6/

Tab 3 : Přehled anxiolytik a hypnotik /4/

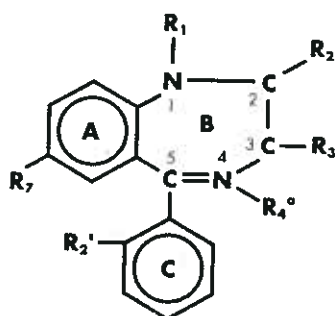
|  |                      |   |
|--|----------------------|---|
| anxiolytika  | benzodiazepiny       | chlordiazepoxid                                   |
|  |                      | diazepam  |
|  |                      | alprazolam  |
|  |                      | oxazepam  |
|  |                      | nitrazepam  |
|  |                      | flunitrazepam                                     |
|  |                      | triazolam   |
|  |                      | midazolam   |
|  |                      | klonazepam  |
|  | ostatní anxiolytika  | agonisté 5-HT <sub>1A</sub> -receptorů (buspiron) |
|  |                      | meprobamát  |
|  |                      | guaifenesin aj.                                   |
|  | hypnotika a sedativa | I. generace                                       |
| klometiazol  |                      |   |
| sedativní antihistaminika (difenhydramin)            |                      |   |
| extrakty z kozlíku lékařského (valerianae extractum) |                      |   |
| sloučeniny obsahující brom (bromisoval) aj.          |                      |   |
| II. generace   |                      | benzodiazepiny                                    |
|  |                      | midazolam   |
|  |                      | flunitrazepam                                     |
|  |                      | nitrazepam  |
|  |                      | flurazepam  |
| III. generace  |                      | zolpidem  |
|  |                      | zopiclon  |
|  |                      | zaleplon  |



### 3.5 BENZODIAZEPINY

Jako první benzodiazepin byl v roce 1961 syntetizován chlordiazepoxid. Od té doby bylo vyvinuto více než 3000 látek s benzodiazepinovou strukturou, z nichž se téměř 50 dostalo do klinické praxe. Základem chemické struktury benzodiazepinů je sedmičlenný diazepinový kruh spojený s benzenovým jádrem, který může být substituován na čtyřech hlavních místech. /4/

Obr 1 : Benzodiazepinové jádro /4/



Benzodiazepiny mají sedativní, hypnotické, anxiolytické, myorelaxační, amnestické a antikonvulzní vlastnosti. Některé benzodiazepiny mají více vyjádřeny anxiolytické účinky (alprazolam, oxazepam), jiné zase účinek sedativně-hypnotický (triazolam, nitrazepam) nebo antikonvulzní (klonazepam). Mezi sedativním a hypnotickým účinkem existuje v případě benzodiazepinů spjitost závislá na dávce. V poslední době je na základě detailního poznání struktury a heterogenity exprese GABA<sub>A</sub>-receptorového komplexu vyvíjena snaha oddělit anxiolytický účinek nových léčiv od účinku sedativně-hypnotického. /4/

#### 3.5.1 Mechanismus účinku

Mechanismus účinku je pravděpodobně tento: Při nízkém dávkování se dá prokázat především ovlivnění retikulární formace a limbického systému, který považujeme za výrazně odpovědný za duševní rozpoložení člověka. Elektrická aktivita těchto oblastí se účinkem benzodiazepinů snižuje. Tím se snižuje vliv zevních i vnitřních stimulů na vyšší psychická „centra“ i zpracování těchto stimulů a tak se vědomí distancuje od zevních a vnitřních prožitků. Současně je ztíženo i přepojení psychické alterace na vegetativní nervový systém (vzniká „psychovegetativní rozpojení“). Na rozdíl od neuroleptik a tymoleptik anxiolytika nemají antipsychotický účinek.

Mechanismus účinku na molekulární úrovni je u těchto látek detailně objasněn. Benzodiazepiny se s vysokou afinitou vážou na jednu část receptorového proteinu pro kyselinu  $\gamma$ -aminomáselnou (GABA). Jde o receptorový podtyp  $GABA_A$ ; proto se vazebná místa pro diazepiny vyskytují přednostně v těch oddílech mozku, kde má GABA významnou úlohu jako inhibiční transmitter. /9/

### Gaba-receptorový komplex

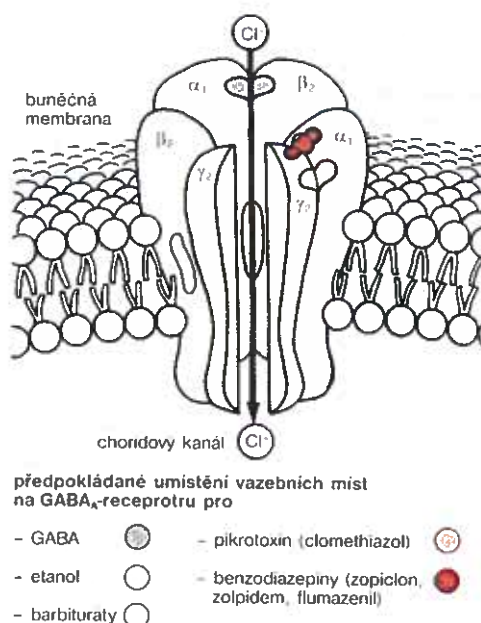
GABA je v centrálním nervovém systému obratlovců hlavním inhibičním neuropřenašečem interneuronů a dalších nervových buněk, kde se vyskytuje v koncentracích až 1000krát vyšších než monoaminové neurotransmitery. Je za přítomnosti vitamínu  $B_6$  tvořena dekarboxylací z kyseliny glutamové, nachází se v cytoplasmě neuronů a buněk glie a její uvolňování je závislé na elektrické stimulaci a přítomnosti vápníkových iontů. Inaktivace GABA uvolněné do synapse se děje zpětným vychytáváním pomocí glykoproteinu přítomného v presynaptické membráně neuronu i buněk gliových, zvaného GABA transportér. V neuronu může být GABA znovu využita, v buňkách glie je odbourávána GABA-transaminázou. Rozeznáváme dva typy GABA-receptorů.  $GABA_A$ -receptory jsou součástí supramolekulárního receptorového komplexu (např. spolu s receptory pro benzodiazepiny, barbituráty, alkohol, neuroaktivní kortikosteroidy) tvořícího a regulujícího chloridový iontový kanál membrány neuronu. Aktivace  $GABA_A$ -receptorů vede ke zvýšené frekvenci otevírání kanálu s větším možným vstupem chloridových iontů do buňky, a tím k hyperpolarizaci její membrány (rychlý IPSP). Stimulace ostatních přítomných receptorů má obdobný účinek buď facilitací působení GABA na  $GABA_A$ -receptorech (např. benzodiazepiny), nebo prodloužením doby otevření chloridového kanálu (např. barbituráty). Aktivací  $GABA_B$ -receptorů, lokalizovaných presynapticky a spjatých s G-proteinem, vzniká rovněž hyperpolarizace (pomalý IPSP), a to snížením aktivity adenylylcyklázy, zvýšeným membránovým prostupem kaliových iontů, a naopak sníženou prostupností vápníkových kanálů, což snižuje uvolňování neurotransmiterů z presynaptického zakončení. Látky usnadňující GABA-ergní transmissi jsou využívány k navozování účinků celkově sedativních, hypnotických, anxiolytických, myorelaxačních a protikřečových. /4/

Navázání benzodiazepinů alostericky zvyšuje účinnost GABA. GABA zvyšuje transmembránový vstup  $Cl^-$  iontů chloridovým iontovým kanálem receptorového

proteinu do buňky a tím zvyšuje membránový potenciál příslušné buňky (hyperpolarizace). Zvýšený vstup chloridových iontů je způsoben zvýšenou pravděpodobností otevření chloridového kanálu, tedy častějším otevíráním. Barbituráty podle dnešních názorů také ovlivňují chloridový kanál, prodlužují však dobu jednotlivého otevření, nezvyšují frekvenci otevírání. /9/

Klinicky používané benzodiazepiny jsou plnými agonisty na benzodiazepinovém vazebném místě, existují však také inverzní agonisté benzodiazepinových receptorů ( $\beta$ -karboliny), které mají anxiogenní a prokonvulzní účinky a zatím se používají jen experimentálně. Klinicky významný je však antagonist benzodiazepinových receptorů flumazenil, který dokáže rychle přerušit působení agonistů na benzodiazepinových receptorech. GABA<sub>A</sub>-receptory jsou exprimovány ve všech oblastech CNS, nejvíce v míše, hypothalamu, substantia nigra, hipokampu a kůře mozku a mozečku. GABA<sub>A</sub>-receptorový komplex má pentamerickou transmembránovou strukturu, která je vytvářena kombinací několika podjednotek, většinou  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ . Vzhledem k tomu, že každá z podjednotek může být zastoupena několika izoformami ( $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-4}$ ,  $\gamma_{1-4}$ ), vzniká v expresi těchto receptorů velká heterogenita. Zastoupení jednotlivých podjednotek se různí nejen v odlišných částech CNS, ale mění se také v průběhu ontogeneze nebo při vývoji tolerance na benzodiazepiny. GABA<sub>A</sub>-receptorový komplex je vedle benzodiazepinů a barbiturátů také místem působení nebenzodiazepinových hypnotik zopiclonu a zolpidemu, neurosteroidů, intravenózního anestetika propofolu, některých plyných anestetik a prokonvulzních látek pikrotoxinu a bikukulinu (které působí jako jeho antagonisté). Vazebné místo pro GABA je na rozhraní podjednotek  $\alpha$  a  $\beta$ , kdežto pro benzodiazepiny na hranici podjednotek  $\alpha$  a  $\gamma$ . Na základě rozdílných farmakodynamických účinků benzodiazepinů a hypnotik zopiclonu a zolpidemu byla předpokládána existence dvou skupin benzodiazepinových receptorů: BZD<sub>1</sub> ( $\Omega_1$  – sedativní, hypnotické a anxiolytické účinky) a BZD<sub>2</sub> ( $\Omega_2$  – antikonvulzní a myorelaxační účinky). Většina benzodiazepinů ovlivňuje oba typy receptorů, kdežto zopiclon a zolpidem jsou selektivní na BZD<sub>1</sub>. /4/

Obr 2 : GABA<sub>A</sub>-receptorový komplex /4/



### 3.5.2 Farmakokinetika

Benzodiazepiny jsou vzorovým příkladem skupiny léčiv charakterizované nadměrným počtem analogických látek. Všechna farmaka této skupiny mají tentýž mechanismus účinku, liší se jedině metabolizmem a z toho plynoucími farmakokinetickými vlastnostmi./9/

Z terapeutického hlediska se dají rozdělit do tří skupin:

1) Látky, které jsou samy o sobě neúčinné a teprve v organismu se přemění na farmakologicky účinné metabolity.

Farmaka této skupiny nejsou vhodná tam, kde potřebujeme akutní krátkodobý účinek – nehodí se např. k indukci spánku nebo k rychlé anxiolýze. Jsou však vhodná pro dlouhodobou terapii.

Patří sem např. chlordiazepoxid./9/ Po perorálním podání se prakticky úplně vstřebává z trávicího traktu a dostává se převážně v nezměněné formě do krve, kde dosahuje nejvyšších hladin za 2-4 hodiny. Z 93-97% se váže na plazmatické proteiny. V játrech dochází k řadě transformací za vzniku biologicky aktivních metabolitů. Do moče přechází v nezměněné formě jen asi 1% chlordiazepoxidu. Biologický poločas je 10-15 hodin, poločas metabolitů 50-90 hodin. U jaterních

poruch se biotransformace a biologický poločas prodlužují. Jak chlordiazepoxid, tak řada jeho aktivních metabolitů proniká hematoencefalickou bariérou a placentou, částečně se vylučuje do mateřského mléka. /11/ Chlordiazepoxid nemůže vyvolat okamžité účinky, jako např. indukci spánku. Má však výhodu v tom, že při dlouhodobé terapii udržuje vyrovnanou hladinu účinné látky v krvi, jak je to při chronické anxiolytické léčbě žádoucí. Totéž v podstatě platí i pro ostatní látky této skupiny (např. pro klorazepat, prazepam, medazepam a flurazepam). Čím je však přeměna na aktivní metabolit rychlejší, tím více se uplatní akutní účinky. /9/

2) Látky, které jsou samy o sobě účinné, ale metabolickými přeměnami na další účinné metabolity se pomalu destruuji.

Farmaka patřící do této skupiny se vyznačují rychlým nástupem účinku, přeměňují se na rovněž účinné metabolity, které se eliminují pomaleji než výchozí látka. Při dlouhodobé terapii se proto kumulují jejich metabolity a ty pak určují charakter účinku. Jde např. o diazepam. /9/ Rychle se vstřebává z trávicí soustavy, vysoké procento se váže na proteiny krevní plazmy; biotransformací vzniká několik metabolitů s různým biologickým poločasem. Průměrný poločas diazepamu v plazmě je 30 hodin (20-100). Asi 10% se vylučuje stolicí, ostatní močí, převážně ve formě metabolitů. Diazepam po perorálním podání dosahuje vyšší a trvalejší hladiny v krvi než po parenterálním podání. Biologický poločas je prodloužen u novorozenců, ve vyšším věku a u pacientů s poškozením jater. Přečází placentární bariérou a do mateřského mléka. /11/

Podobnou farmakokinetiku má flunitrazepam, který v relaci k potřebným dávkám účinkuje silněji než diazepam.

Látky této skupiny jsou vhodné pro rychlé vyvolání bezprostředního účinku (premedikace před celkovou anestezií, zklidnění při excitaci), při opakovaném podávání však mohou vyvolat projevy kumulace, protože jejich biologicky účinné metabolity se eliminují velmi pomalu. Flunitrazepam má i určité postavení jako „zneužívaná droga“, protože jeho účinek (který má i výraznou myotonolytickou, tj. centrálně myorelaxační složku) nastupuje velmi rychle a je silný. Protože riziko vzniku závislosti je relativně vysoké, měl by se předepisovat zdrženlivě. /9/



3) Látky, které jsou samy o sobě účinné, ale buď se metabolicky inaktivují jediným metabolickým dějem, jako např. oxazepam, anebo ztrácejí účinnost větším počtem rychle po sobě jdoucích dějů, jako např. midazolam.

V této skupině určuje rychlost nástupu i dobu trvání účinku výchozí látka sama. Tato farmaka se dekomponují rychleji než farmaka ostatních dvou skupin, možnost kumulace je tím snížena. Proto jsou tyto látky vhodné tam, kde je třeba akutně vyvolat spíše krátkodobý účinek, např. indukci spánku (např. triazolam, brotizolam), nebo při parenterálním úvodu do celkové anestezie (např. midazolam). /1/ Pro farmaka skupiny 3 se nedají uvést jednotné indikace. /9/

Oxazepam a bromazepam rychlý, akutní účinek nemají. Jsou vhodné pro dlouhodobou anxiolytickou terapii, protože riziko kumulace je menší než u látek „diazepamové skupiny“. /9/ Oxazepam se poměrně pomalu vstřebává po perorálním podání, takže maximálních hladin dosahuje až za asi 2 hodiny. Biologická dostupnost přesahuje 90%. Vazba na plazmatické bílkoviny je kolem 85%. V játrech je asi z 80% konjugován na inaktivní glukuronid, který se vylučuje močí. Jeho biologický poločas u dospělých je kolem 8 hodin. Prochází placentární bariérou a do mateřského mléka. /11/

Bromazepam dosahuje maximálních koncentrací v plazmě mezi první a druhou hodinou po podání. Biologická dostupnost nezměněné látky je 84%. Eliminační poločas je 10-20 hodin a je prodloužen u starších osob. V játrech je metabolizován především na hydroxybromazepam a 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl)-pyridin, které se potom v konjugované podobě objevují v moči. Váže se na proteiny plazmy přibližně ze 70%. /11/

Nitrazepam se resorbuje rychle a proto indukuje usnutí. /9/ Biologická dostupnost kolísá v rozmezí 63-94%, maximální koncentrace v plazmě dosahuje za 0,5 až 4 hodiny, 85-88% se váže na plazmatické bílkoviny. /11/ Eliminuje se však pomalu a proto by se již užívat neměl. /9/ Eliminační poločas kolísá mezi 24-29 hodinami, metabolizuje se v játrech, asi 5% se vylučuje močí v nezměněné formě. Prochází placentou i do mateřského mléka. /11/

Triazolam se především pro svou rychlou eliminaci používá jako hypnotikum a stejně i tetracyklický thienodiazepin brotizolam ( $t_{1/2}$  je cca 5 hod.). Klonazepam se využívá především pro svůj antikonvulzivní účinek a to speciálně při status epilepticus. Midazolam ihned po i.v. podání uvede pacienta do dřímotného stavu, čehož se dá využít při úvodu do celkové anestezie. Při předávkování je však třeba

počítat s ochrnutím dechového centra. Midazolam může vyvolat anterográdní amnézii. /9/

#### Inaktivace několika postupnými reakcemi

Při metabolismu farmaka vzniká postupně řada různých látek podle určitého schématu, jak to lze ukázat u vedoucí látky skupiny 2, diazepam. Diazepam se převážně demetyluje na dusíku, vzniká 1-demetyldiazepam, který se pak pomalu hydroxyluje v poloze 3 (oxazepam), konečně se na této hydroxy-skupině konjuguje a tím biologicky inaktivuje. Vedlejší metabolickou cestou se diazepam může hydroxylovat přímo, vzniká temazepam, který se buď může demetylací přeměnit na oxazepam, anebo přímo konjugovat. Zcela podobně se metabolizuje i flurazepam a flunitrazepam. 1,5-benzodiazepin klobazam se rovněž první reakcí demetyluje, potom se však hydroxyluje na fenolovém jádře, které leží na poloze 5. Některé další látky je možné považovat za prekurzory 1-demetyldiazepamu: medazepam, demoxepam, prazepam a chlorazepat. Chlordiazepoxid se rovněž nakonec převádí na centrální sloučeninu 1-demetyldiazepam několika chemickými reakcemi.

*Přímá inaktivace.* Od látek až dosud jmenovaných se odlišují některá farmaka, která se biologicky inaktivují přímo: lorazepam a jeho N-metylderivát lormetazepam se konjugují přímo, protože ve své molekule již 3-hydroxyskupinu mají; bromazepam se inaktivuje rozštěpením jádra; 7-nitro-sloučeniny nitrazepam a klonazepam ztratí účinnost redukcí nitroskupiny na aminoskupinu a navazující acetylací. Totéž platí pro určitý podíl molekul flunitrazepamu – ten se metabolizuje dvěma metabolickými cestami, které mezi sebou konkurují.

*Rychlá eliminace.* Tetracyklické benzodiazepiny se vyznačují rychlejší eliminací než běžné tricyklické benzodiazepiny. Čtvrtý kruh, který obsahuje jednak dusík, jednak metylovou skupinu, umožňuje rychlou hydroxylaci  $\alpha$ -metylskupiny a uhlíkového atomu v poloze 3 s následnou glukuronidací. Plazmatické eliminační poločasy některých farmak této skupiny jsou: midazolam 1,5-3 hod., triazolam 1,5-3 hod., brotizolam 5 hod., alprazolam 10 hod.. /9/

Tab 4 : Farmakokinetické vlastnosti vybraných benzodiazepinů /4/

| Účinná látka              | $t_{\max}$ [hod]<br>po p.o. aplikaci | $t_{1/2}$ [hod] | aktivní metabolit |
|---------------------------|--------------------------------------|-----------------|-------------------|
| s krátkou dobou působení  |                                      |                 |                   |
| oxazepam                  | 2-3                                  | 6-10            | ne                |
| triazolam                 | 1-2                                  | 3-6             | ano               |
| midazolam                 | 0,5-1                                | 2-3             | ne                |
| tofisopam                 | 1-3                                  | 5-7             | ne                |
| se střední dobou působení |                                      |                 |                   |
| flunitrazepam             | 1-2                                  | 15-30           | ano               |
| nitrazepam                | 1-5                                  | 16-36           | ne                |
| alprazolam                | 1-2                                  | 8-14            | ne                |
| lorazepam                 | 2-3                                  | 8-24            | ne                |
| temazepam                 | 2-3                                  | 5-14            | ne                |
| bromazepam                | 1-2                                  | 8-20            | ano               |
| s dlouhou dobou působení  |                                      |                 |                   |
| diazepam                  | 1-2                                  | 30-80           | ano               |
| chlordiazepoxid           | 0,5-2                                | 20-40           | ano               |
| medazepam                 | 1-2                                  | 2-80            | ano               |
| klonazepam                | 1-4                                  | 20-60           | ne                |
| klobazam                  | 1-3                                  | 17-31           | ano               |
| prazepam                  | 6                                    | 30-80           | ano               |

### 3.5.3 Použití a volba léčiva

Strachem a napětím trpí lidé za nejrůznějších situací. Spektrum sahá od „nespecifické“ rozlady, vyvolané životními podmínkami, přes strach, že se nepodaří vyrovnat s každodenními povinnostmi až k reakci na neurotickém nebo psychotickém základě. Tyto „stavy strachu“ se v podstatě dají příznivě ovlivnit benzodiazepiny. Z toho však ještě neplynou indikace pro jejich použití. Jestliže jsou stavy strachu vyvolány neurózou, je možné přechodně použít anxiolytika, aby se usnadnilo zahájení a provádění psychoterapie. Stejně tak se mohou benzodiazepiny použít k terapii anxiозity související s psychózou. Protože však samy antipsychotický účinek nemají, musí se léčit především podáváním antipsychoticky účinných léčiv. Před každým dlouhodobým podáváním benzodiazepinů je ovšem nutné zvážit pravděpodobný prospěch proti riziku vzniku závislosti. /9/



Při poruchách spánku vyvolaných pocity strachu a napětí jsou indikovány přípravky s rychlým nástupem účinku a rychlou eliminací, aby se zabránilo rannímu doznívání tlumivého účinku; podává se např. brotizolam. Jestliže je zároveň nutná dlouhodobá anxiolytická terapie, není třeba používat farmaka s akutním účinkem navozujícím spánek; schopnost spánku se při anxiolytické terapii dostaví sama. Pro vlastní anxiolytickou terapii je možné použít deriváty, které mají dlouhodobější účinek, např. vedoucí látku diazepam. Přitom je lhostejné, zda se účinek dostaví ihned a nebo s opožděním.

Benzodiazepiny se mohou dále používat jako pomocné prostředky při psychosomatických onemocněních, kde umožňují přechodné „psycho-somatické“ rozpojení. To vysvětluje jejich indikace ve vnitřní medicíně a v příbuzných oborech.

K anxiolyze v akutní medicíně, např. po infarktu myokardu nebo u těžce zraněných v průběhu transportu, kde záleží na rychlém a silném účinku, představuje vhodné opatření parenterální podání diazepamu.

V anesteziologii mají benzodiazepiny tyto indikace: sedativně-anxiolytická příprava pacienta na operační den (např. perorálním podáním diazepamu) a úvod do celkové anestezie intravenózním podáním rychle působícího a rychle eliminovaného benzodiazepinu (např. midazolamu, který je na základě těchto vlastností dobře říditelný).

K terapii status epilepticus a akutních abstinčních příznaků při závislosti na alkoholu nebo omamných látkách, kdy je třeba intravenózně podat vysoké dávky, jsou vhodné látky s bezprostředním účinkem, např. diazepam, flunitrazepam a klonazepam. Také při jiných stavech zvýšené motorické dráždivosti, např. při křečích u intoxikací, je možné tyto látky použít jako centrálně působící myorelaxancia. /9/

Zásady používání benzodiazepinů lze shrnout do 5 N:

1. Nikdy nejasná indikace.
2. Ne dlouhodobé podávání.
3. Nikdy rychlé vysazení.
4. Ne velké dávky.
5. Nedoporučuje se u závislostí (alkoholové, drogové). /6/

### 3.5.4 Léčba v graviditě a při laktaci

Gravidita může být pro řadu žen zdrojem úzkosti. Ta může být provázena somatickými obtížemi a nespavostí. Uvádí se, že přes 80% těhotných žen trpí nespavostí. V období gravidity může dojít k modifikaci celé řady úzkostných poruch, může se objevit celá řada vegetativních obtíží, které nemají přímý tělesný vztah k vlastní graviditě.

Pokud jde o přímý vliv těchto obtíží matky na plod, nebyl prokázán jednoznačný vztah.

Z charakteru onemocnění vyplývá, že zcela zásadní je v léčbě těchto stavů psychoterapie. Psychofarmaka by měla být podávána až poté, když adekvátní a profesionálně prováděná psychoterapie nestačí. Podle tabulky teratogenity FDA patří benzodiazepiny do kategorie B. Do kategorie C je zařazen pouze klonazepam, některé beta-blokátory a prothazin. Z anxiolytik je do kategorie B zařazen pouze buspiron. Znamená to tedy, že bychom se měli podávání celé řady benzodiazepinových anxiolytik v těhotenství vyhnout. A to i přes to, že není zcela jednoznačně prokázán jejich teratogenní vliv. Nicméně prvním krokem by mělo být podání buspironu nebo propranololu. Benzodiazepiny velmi snadno přestupují přes placentární membránu.

Dřívější názory, že užívání benzodiazepinů v průběhu těhotenství může být spojeno s vyšším výskytem rozštěpu rtu a patra, nejsou dnes považovány za relevantní. Stejně tak není jisté, zda benzodiazepiny způsobují nižší porodní hmotnost či se podílejí na předčasném porodu.

Pokud hodnotíme neurobehaviorální toxicitu, při studiích na zvířatech byla tato toxicita prokázána. Nálezy u lidí tak jednoznačné nejsou. Pokud matka užívala benzodiazepiny v průběhu těhotenství, a to zvláště v závěru těhotenství, může se objevit celá řada komplikací v poporodním období, v extrémních případech to mohou být abstinенční příznaky. Podávání benzodiazepinů během laktace může u kojence způsobit útlum a podpořit riziko rozvoje závislosti a následných abstinенčních příznaků. Mohou se objevit poruchy krmení. K abstinенčním příznakům, které se mohou objevit, patří hypertonus, neklid, podrážděnost, hyperreflexie, případně i křeče, mohou se objevit poruchy spánku, nepřiměřená plačtivost, tremor, cyanóza, srdeční bradyarytmie. Tyto příznaky se objevují řádově v hodinách až dnech po přerušení podávání benzodiazepinů novorozenci, mohou trvat několik týdnů až měsíců.

Riziko podání benzodiazepinu zvláště v období cirkumpartálním a poporodním je relativně vysoké a přitom léčbu benzodiazepiny lze vcelku dobře nahradit kvalitní psychoterapií.

Role benzodiazepinů u gravidních žen není nezastupitelná. To je fakt, který si z velké části uvědomují psychiatři, nikoliv lékaři z jiných oborů.

Výše uvedené platí i pro benzodiazepinová hypnotika. Pokud jde o nová hypnotika – zopiclon, zolpidem – není sice dosud dostatečně velký počet informací, dosud se jeví jejich podávání v graviditě bez vyššího rizika pro ženy i plod.

Shrnutí zásad pro léčbu benzodiazepiny a anxiolyticky v graviditě a při laktaci:

- 1) Při léčbě úzkosti a úzkostných poruch v graviditě a laktaci zcela jednoznačně preferovat psychoterapii. V drtivé většině případů nejsou benzodiazepiny indikovány, je-li prováděna kvalitní psychoterapie.
- 2) Jsou-li nezbytná psychofarmaka, pak neopomenout anxiolytické účinky antidepressiv, např. skupiny SSRI.
- 3) Pokud jsou benzodiazepiny nezbytné, podávat je co nejkratší dobu, v nejnižší účinné dávce, preferovat benzodiazepiny s krátkým vylučovacím poločasem.
- 4) V období před porodem (nejlépe 2-3 týdny) zcela vysadit benzodiazepiny, abychom zabránily komplikacím v cirkumpartálním období.
- 5) Vyskytne-li se insomnie u gravidní ženy, pak preferovat zopiclon a zolpidem.
- 6) Pokud to není nezbytné, neměla by ani kojící matka užívat benzodiazepinová anxiolytika.
- 7) Jednorázové a ojedinělé podání benzodiazepinu kojící matce je v podstatě bezpečné. Pokud by však byla nutnost podávat benzodiazepiny častěji, je třeba zamyslet se nad důvodem úzkosti, resp. nad diagnózou, a postupovat podle dané poruchy.
- 8) Pripustíme-li nutnost podání benzodiazepinu, měli bychom preferovat alprazolam, lorazepam, zásadně nepodávat dlouhodobě působící benzodiazepiny typu diazepam.

- 9) Je-li farmakoterapie v graviditě a při laktaci pro výskyt úzkostných poruch nezbytná, pak bychom měli preferovat monoterapii. /6/

### 3.5.5 Podávání benzodiazepinů u seniorů

U seniorů platí dvojnásobně zásada: benzodiazepin podávat po nejnutnější možnou dobu. Hrozí zde více než u jiných skupin pacientů paradoxní reakce, kumulace, nežádoucí útlum a kognitivní zhoršení. Při nespavosti, pokud je výrazná, jsou indikována hypnotika. Jestliže není nemocný zvyklý na flunitrazepam či jiná klasická hypnotika (nitrazepam), pak bychom měli preferovat hypnotika III. generace, která navozují prakticky fyziologický spánek (zolpidem, zopiclon). Při léčbě insomnie u seniorů je třeba dát pozor na důležitý moment. Fyziologická potřeba spánku s věkem klesá. Ve věku nad 65 let je jeho potřeba mezi 5-7 hodinami denně. Stává se ale, že je lékaři referováno o nespavosti a je žádána její léčba, při podrobném zjištění anamnézy však vyjde najevo, že jedinec spí (často včetně odpoledního odpočinku) 7 i více hodin denně. V tomto případě spočívá pomoc ve změně životního stylu, nikoli ve farmakoterapii. /6/

### 3.5.6 Nežádoucí účinky a kontraindikace

Při podávání anxiolytických dávek jsou postiženy vyšší psychické funkce. Aktivita a iniciativa se snižují, vyvíjí se lhostejnost, apatie a rozpoložení „všechno je mi fuk“. Duševní výkonnost se snižuje, osobnost se oplošťuje. Je postižena schopnost rychle a přesně reagovat, což se může projevit také při mechanických činnostech. Navíc se může vyvinout ataxie. Při chronickém užívání je nebezpečí vzniku lékové závislosti, která může být spojena s návykem, zvýšením tolerance. Dosud není jednoznačně jasné, zda mezi jednotlivými diazepinovými deriváty existují rozdíly v riziku vzniku závislosti.

Při náhlém vysazení se mohou po určité latenci závislé na farmakokinetice látky objevit abstinenční příznaky, které se zdají být tím výraznější, čím rychleji se daná látka eliminuje. Vyvíjejí se poruchy spánku, psychická labilita, mohou se vyskytnout i křeče. Vznik abstinenčních příznaků může dát podnět k vývoji lékové závislosti. Při terapii abstinenčních příznaků někdy není možné dosáhnout plného vysazení benzodiazepinů; namísto toho se pak musíme spokojit se „závislostí na nízkých dávkách“ (např. 1 mg bromazepamu denně).

U starých pacientů s cerebrální sklerózou mohou benzodiazepiny paradoxně vyvolat stavy excitace. V individuálním případě není u pacienta staršího než 70 let možné reakci předvídat. Proto se mají předepisovat těmto pacientům benzodiazepiny zdrženlivě a dávat přednost jiným alternativám.

Při podávání benzodiazepinů před porodem a během porodu tyto látky přestupují do plodu a mohou svými centrálními účinky vyvolat svalovou relaxaci novorozence, spojenou s apnoe („floppy child“). Účinné antidotum je flumazenil.

U pacientů s chorobou jater je metabolická dekompozice benzodiazepinů zpomalena, takže je třeba počítat se silnějším a dlouhodobějším účinkem. Benzodiazepiny na rozdíl od některých barbiturátů enzymovou indukci v játrech prakticky nevyvolávají. Při současném podávání anxiolytika a jiného farmaka se sedativně-hypnotickým účinkem anebo alkoholu se vyvine synergický účinek silnější než aditivní. Protože používání alkoholu je u anxiózních pacientů časté, je třeba s touto interakcí obzvláště počítat, např. pokud jde o schopnost řídit motorové vozidlo.

U vnímavějších pacientů anebo po vyšších dávkách se vyskytne i řada nežádoucích účinků, zčásti somatického charakteru: kožní reakce, závratě, obstipace, ztráta libida, menstruační poruchy, zvýšení chuti k jídlu se silným zvýšením tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky na srdce a oběh jsou alespoň po perorálním podání nevýznamné. Terapeutické dávky dýchání neovlivňují, rychlá intravenózní injekce může mít na dýchání depresivní účinky. U pacientů s onemocněním bronchů a plic lze po benzodiazepinech prokázat sníženou ventilaci a retenci oxidu uhličitého. Obzvláště citliví mohou být starší lidé.

Při myasthenia gravis a při onemocněních jater a ledvin se benzodiazepiny smějí podávat jen velmi opatrně anebo vůbec ne. Benzodiazepiny se nesmějí kombinovat s alkoholem, protože se účinky nekontrolovatelně zesilují.

Poškození plodu při terapii gravidní ženy benzodiazepiny nebylo doloženo. Přesto by se látky této skupiny měly v graviditě používat jen při dobře podložené indikaci.

Při terapii benzodiazepiny se může snížit schopnost řídit motorové vozidlo a obsluhovat stroje, a to nehledě ke snížení pozornosti a pohotovosti. Na tyto následky musí lékař pacienta upozornit. /9/



### 3.5.7 Riziko závislosti při léčbě benzodiazepiny

Při užívání benzodiazepinů se může vyvinout závislost a při náhlém vysazení se mohou objevit abstinенční příznaky. Riziko závislosti stoupá, užívají-li se vyšší dávky nebo berou-li se dlouhodobě. Udává se, že benzodiazepiny s dlouhým vylučovací poločasem vyvolají závislost u 1-3% nemocných a benzodiazepiny s krátkým vylučovacím poločasem u 5-10% při dlouhodobém podávání. Závislost na benzodiazepinech je alkoholo-barbiturátového typu s psychickou i fyzickou složkou. Abstinенční syndrom po náhlém odejmutí benzodiazepinů se vyskytuje až u 50% pacientů, kteří ho užívali více jak 1 rok, ale jen u 5% při užívání kratším než 3 měsíce. Ačkoli stále není dostatek přesvědčivých výsledků z odborných epidemiologických studií o častosti výskytu závislosti při užívání benzodiazepinů, přece jen byly vytypovány 4 skupiny zvláště ohrožených jednotlivců:

- o jedinci závislý na alkoholu a jiných psychoaktivních látkách;
- o pacienti s chronickou somatickou nemocí, zejm. spojenou s bolestmi;
- o pacienti s poruchami osobnosti (pasivní, závislí);
- o pacienti s chronickými poruchami spánku. /6/

### Problém odvykání u benzodiazepinů

Po náhlém vysazení se vyskytují 3 druhy abstinенčních příznaků

Tak zvané rebound příznaky, jako neklid, strach, nespavost, které sice rychle vystupují, ale za několik dní zmizí.

Návrat příznaků – je těžko je rozeznat od základních příznaků poruchy, když se vyskytují delší dobu, lze je brát jako primární příznaky poruchy. Jako o příznaky z vysazení se jedná jen tehdy, když potíže zmizí za krátký čas po vysazení benzodiazepinů.

Vlastní abstinенční příznaky se vyznačují tím, že před ordinováním benzodiazepinu nebyly přítomny. Podle poločasu rozpadu užívaného benzodiazepinu vystupují asi 2-10 dní po vysazení medikace, dosahují rychle maxima a trvají obvykle 5-15 dnů. V době 2 týdnů po vysazení benzodiazepinů byly pozorovány i křeče.

1. Lehké abstinenční příznaky:

- zvýšený strach a vnitřní neklid, nespavost;
- hyperiritabilita a dysforie;
- nauzea a zvracení – pocení;
- třes – bolesti hlavy – svalové napětí.

2. Těžké odvykací příznaky:

- stavy zmatenosti – depersonalizace;
- derealizace – deliria – psychotické stavy – úzkostně-depresivní syndrom;
- křeče – fotofobie – spavost;
- dysestezie, kinestezie – svalový třes.

Vzniklý abstinenční syndrom lze kromě opětného nasazení benzodiazepinu zmírnit podáním propranololu, klonidinu či karbamazepinu nebo valproátu. /6/

### **Předcházení vzniku odvykacích příznaků**

Aby nevznikl odvykací stav, je důležité postupné snižování dávek benzodiazepinů, tedy nikdy náhlé vysazení. Vysazování benzodiazepinů je nutné provádět podle pravidel po dobu několika týdnů (o 10-20% celkové dávky týdně). Pomalé, stupňovité snižování dávky musí být dodržováno zvláště při odvykání od vysoce účinných, krátce působících benzodiazepinů. Jako přídatný lék při postupné redukci dávek benzodiazepinů se nám osvědčuje tiapridal.

Při chronickém podávání benzodiazepinů, zejména vyšších dávek, se mohou objevit tyto příznaky: dysforické rozlady, zapomnětlivost, snížení výkonu, extrémní svalová slabost se ztrátou reflexů, nechutenství a i snížení libida, event. menstruační poruchy.

#### **Příznaky předávkování benzodiazepiny**

Po vyšších dávkách nebo při akutním předávkování benzodiazepiny hrozí nebezpečí ataxie, dysartrie, spavosti, všeobecné apatie, zpomalení motorického tempa, svalová slabost, dvojitě vidění, závratě, nauzea a bolesti hlavy. Vystupuje rovněž nebezpečí anterográdní amnézie a paradoxního účinku benzodiazepinů.

## Intoxikace

Benzodiazepiny jsou relativně málo toxické. Klinicky se projeví intoxikace ospalostí, ataxií, smazanou artikulací, svalovou hypotonií, útlumem dýchacího centra, možnými myoklony a kómatem za poklesu krevního tlaku a zpomalení pulzu.

Minimální toxické dávky: 50 mg diazepam, nitrazepam a bromazepam, 20 mg flunitrazepam, 100 mg chlórdiazepoxidu a medazepam. Výplach žaludku je efektivní jen do 4 hodin po požití benzodiazepinu, doporučuje se živočišné uhlí, zajištění průchodnosti dýchacích cest, při větší hypotenzi i.v. infuze tekutin, event. noradrenalin.

S velkým terapeutickým úspěchem je používán antagonist benzodiazepinových receptorů flumazenil (Anexate). /6/

### 3.5.8 Flumazenil, antagonist benzodiazepinů

Flumazenil soutěží s benzodiazepiny o specifické vazebné místo, a tím jejich účinky ruší. Flumazenil vlastní centrální účinky téměř nemá, jen při velmi vysokém dávkování se projeví účinky benzodiazepinového typu.

Flumazenil se vylučuje s eliminačním poločasem cca 1 hodinu. Oslabuje nebo ruší účinky benzodiazepinů v závislosti na poměru koncentrací, resp. dávek benzodiazepinu a antagonisty. Pro oslabení účinku diazepam nebo midazolamu podaných v dávkách běžných při celkové anestezii stačí intravenózní aplikace flumazenilu v dávce 0,3-0,6 mg; pro plné potlačení účinku jsou nutné dávky 0,5-1,0 mg flumazenilu i.v.. Pacientům intoxikovaným vysokými dávkami benzodiazepinů je někdy třeba podat až 5 mg flumazenilu i.v., aby procitli z bezvědomí. Pokud otravu vyvolal benzodiazepin s dlouhodobým účinkem, musí se přívod flumazenilu častěji opakovat, protože flumazenil se rychle eliminuje. /9/



Tab 5 : Přehled a charakteristika benzodiazepinů /6/

| Generický<br>název | Firemní<br>název   | Denní dávky<br>pro dospělé<br>[mg/den]                | Nástup účinku<br>při perorálním<br>podání | Vylučovací<br>poločas<br>[hod] |
|--------------------|--|---|---|--------------------------------|
| alprazolam         | Xanax<br>NeuroI<br>Frontin<br>Helex                        | 0,75-4  | rychlý                                    | 12-15                          |
| bromazepam         | Lexaurin   | 3-9<br>u hospitalizovaných<br>do 36 mg                | středně rychlý                            | 12-24                          |
| diazepam           | Diazepam<br>Seduxen<br>Apaurin<br>Stesolid<br>Apo-diazepam | 2-20  | velmi rychlý                              | 24-72                          |
| chlordiazepoxid    | Defobin<br>Elenium<br>Radepur                              | 20-100  | rychlý                                    | 20-80                          |
| klobazam           | Frisium  | 20-80   | středně rychlý                            | 12-60                          |
| klonazepam         | Rivotril<br>Antelepsin<br>Clonapam                         | 1-6   | středně rychlý                            | 34                             |
| klorazepát         | Tranxene<br>Tranxilium                                     | 15-30<br>u hospitalizace<br>a těžších stavů<br>50-150 | rychlý                                    | 60                             |
| medazepam          | Rudotel<br>Ansilan<br>Rusedal<br>Medazepam                 | 10-30   | středně rychlý                            | 29                             |
| oxazepam           | Oxazepam<br>Sigacalm                                       | 30-120  | středně rychlý                            | 4-20                           |
| tofizopam          | Grandaxin  | 100-200   | rychlý                                    | 6                              |

### 3.5.9 Jednotlivá hypnotika

#### Nitrazepam

Indikace: je indikován u nespavostí různé etiologie, především však u nočního a předčasného ranního buzení. Jeho biologicky aktivní metabolit působí více jak 20 hodin, kumuluje se v organizmu, mohou být ráno po probuzení reziduální účinky.

Kontraindikace: myasthenia gravis, pokročilá obstrukční choroba plic, současné požívání alkoholu.

Relativní kontraindikace: těhotenství, laktace. Je dobře snášen a minimálně toxický.

Přehled nežádoucích účinků platí pro nitrazepam, stejně jako pro ostatní benzodiazepinová hypnotika: reziduální příznaky po ránu, potenciace s jinými tlumivě působícími látkami, abstinenční syndrom po vysazení po dlouhodobém podávání, riziko vzniku závislosti, anterográdní amnézie, paradoxní uvolnění afektu vzteku, po vysazení „rebound insomnie“.

Dávkování: většinou stačí 5 mg na noc, maximální zvýšení do 20 mg. Může se podávat i dětem 2,5-5 mg. /6/

#### Flunitrazepam

Vyznačuje se rychlým nástupem účinku, v doporučené dávce 0,5-1 mg by neměly být nežádoucí reziduální příznaky po ránu. Užívá se ho rovněž v anesteziologii k premedikaci narkózy.

Indikace: všechny typy nespavosti, zejména potíže s usínáním a povrchní spánek. Ještě v roce 2003 (kdy nespadal do III. skupiny návykových látek) byl spolu se zopiclonem nejpredepisovanějším hypnotikem u nás.

Kontraindikace: myasthenia gravis, mozková ateroskleróza, respirační insuficience, těžší poruchy jater nebo ledvin.

Relativními kontraindikacemi jsou také 1. trimestr těhotenství a laktace.

Interakce: potencuje účinky ostatních látek působících na CNS. Ve vyšších dávkách v kombinaci s psychofarmaky může vyvolat agitovanost, event. až agresi.

Vedlejší nežádoucí účinky: jako ostatní benzodiazepinová hypnotika.

Dávkování: 0,5-1 mg/den. /6/

#### Midazolam

Patří mezi benzodiazepinová hypnotika s velmi krátkým účinkem.

Indikace: nespavost – zejména ztížené usínání, premedikace před operačními nebo diagnostickými výkony; status epilepticus.

Účinek je prostý reziduálního psychomotorického zpomalení v následujícím ránu po požití, a je tedy vhodný i pro pacienty, kteří mají na jedné straně problém se ztiženým usínáním a na druhé straně musí být ráno čilí. Neměl by se podávat příliš dlouho kvůli vyvarování se možného „rebound fenoménu“ po jeho vysazení. Midazolam se může použít jako antikonvulzivum u status epilepticus (v pomalé infuzi) a dále pro snadnou aplikovatelnost i u lokální anestezie (dává se mu zde přednost před diazepamem). Je možné jej užít též v předoperační medikaci (např. před císařským řezem, u pacientů alergických na barbituráty, u starších lidí a kardiaků).

**Kontraindikace:** přecitlivělost na benzodiazepiny, závažná respirační insuficience, jaterní nedostatečnost, spánková apnoe, myasthenia gravis, organická poškození mozku.

**Vedlejší účinky:** nejsou časté, podobné jako u ostatních benzodiazepinů.

**Dávkování:** 7,5-15 mg na noc, v premedikaci i.m. nebo i.v. 70-100 µg/kg tělesné hmotnosti 5-20 minut před výkonem. /6/

### **Triazolam**

Patří mezi benzodiazepinová hypnotika.

**Indikace:** krátkodobá léčba těžších poruch spánku všech typů, tedy usínání, probouzení se v noci a časného ranního buzení.

**Kontraindikace:** myasthenia gravis, přecitlivělost na triazolam, těhotenství. Těžká onemocnění jater, psychózy. Nepodávat dětem a mladistvím do 18 let.

**Vedlejší účinky:** podobné jako u ostatních benzodiazepinů.

**Dávkování:** 0,125-0,25 mg před spaním. Nepodávat déle než 10 dnů. /6/

### **Zolpidem**

**Indikace:** u všech druhů nespavosti, má rychlý nástup účinku pro svůj krátký biologický poločas, zkracuje latenci usínání (nástup účinku za 7-27 minut) a prodlužuje celkovou dobu spaní. Zachovává fyziologickou architekturu spánku, nezkracuje REM-spánek, a tím neovlivňuje nepříznivě sny. Toxicita je nízká, riziko závislosti je minimální, po vysazení nehrozí „rebound fenomén“ (nebo jen minimálně).

**Kontraindikace:** děti do 15 let věku, těhotenství a laktace, spánková apnoe, respirační insuficience.

**Nežádoucí účinky:** jsou ojedinělé (méně jak 5%), závratě, nauzea, pocity slabosti, bolesti hlavy.

Zolpidem nemá závažnou interakci s alkoholem, potencuje účinky ostatních látek působících na CNS. /6/

## Zopiclon

**Indikace:** u všech typů nespavosti. Kromě hypnotického účinku působí částečně antikonvulzivně, myorelaxačně, antiagresivně i anxiolyticky (méně než benzodiazepiny). Upravuje příznivě architekturu spánku a neovlivňuje REM-fázi. „rebound insomnie“ je méně častá než po benzodiazepinech (stejně jako u zolpidemu), zvyšování tolerance mírné. Není zařazen do seznamu návykových látek. Abstinenční syndrom se vyskytuje zřídka, objeví-li se, tak je mírný.

Nástup účinku mezi 15-30 minutami, prodloužení celkové doby spánku na 6-8 hodin.

**Kontraindikace:** myasthenia gravis, spánková apnoe, těhotenství, laktace, věk do 18 let.

**Interakce:** potencuje účinky ostatních látek působících na CNS. Minimálně se potencuje s alkoholem.

**Dávkování:** 7,5 mg na noc. U starých osob a nemocných s jaterním a renálním poškozením a respiračním onemocněním podáváme dávku nižší.

**Nežádoucí účinky:** mírné, málo časté (méně jak u 10% pacientů), patří k nim hořká pachuť v ústech, suchost, nauzea, tlak v žaludku, bolest hlavy. /6/

Zolpidem i zopiclon také způsobují závislost. Stejně jako po hypnotikách benzodiazepinového typu je i po užívání hypnotik tzv. „třetí generace“ pozorován vznik závislosti a po jejich vysazení abstinenční příznaky. Jedná se zejména o zolpidem a zopiclon, o kterých se zpočátku věřilo, že tyto nežádoucí účinky nemají. Jednotlivé kazuistiky popisující chybné užívání zolpidemu a zopiclonu vedoucí ke vzniku závislosti. Většinou se jednalo o pacienty, kteří začali užívat doporučené dávky těchto léčiv, ovšem během několika týdnů po došlo ke zmenšování jejich účinnosti a pacienti začali užívat tato léčiva ve vyšších dávkách. Dále se vyskytly i stavy úzkosti přes den, což vedlo k jejich užívání i v této době. Po jejich vysazení se vyskytovaly abstinenční příznaky zahrnující zejména úzkost, tachykardii, třes, pocení a nespavost. Celkově bylo WHO registrováno 100 případů vzniku závislosti a 45 případů abstinenčních příznaků. Zolpidem je v ČR registrován pod názvem Stilnox tbl. a Hypnogen tbl, zopiclon pod názvem Imovane tbl. a Zopiclon tbl. Obě tyto látky jsou však spolu s benzodiazepiny první volbou ve farmakologické terapii insomnie.

Statistické údaje německé lékové komise však vedly k upozornění na možné riziko vzniku závislosti na zolpidem a zopiclon, především u pacientů s anamnézou závislosti na benzodiazepinech.

V Německu bylo shromážděno 572 suspektních případů nežádoucích účinků při roční spotřebě 41 milionů definovaných denních dávek (DDD) zolpidemu. Z toho bylo 28 případů vzniku závislosti, 16 případů abstinenčních příznaků a 9 případů zneužívání. Podobná data WHO hovoří o 13 případech zneužívání, 71 případech vzniku závislosti a 36 případů projevů abstinence.

Zaleplon patří do nové skupiny pyrazolopyrimidinových derivátů, které působí prostřednictvím GABA-A receptorového komplexu. Je určen pacientům, kteří mají problémy s usínáním a při léčbě zůstává zachována přirozená struktura spánkových fází.

Do klinických studií s zaleplonem bylo zahrnuto více než 3700 pacientů v Severní Americe a Evropě. Zaleplon má v souladu se svou indikací krátký biologický poločas (asi 1 h) ani při užívání delším než 12 měsíců nebyly po jeho vysazení pozorovány abstinenční příznaky. Rovněž tzv. rebound efekt, tj. akcelerovaná nespavost pozorovaná po vysazení benzodiazepinů, nebyl zjištěn.

Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby zaleplonem byly bolesti hlavy, slabost, spavost a závratě. Dávkování zaleplonu je 10 mg denně. /12/

### 3.5.10 Jednotlivá anxiolytika

#### Meprobamat

Dříve velmi oblíbený (před rozšířením benzodiazepinů), dnes není vyhledáván. Má určité anxiolytické a myorelaxační účinky, s čímž souvisí i jeho indikace.

Indikace: úzkost, vzrušení, svalová spasticita.

Nežádoucí účinky: ospalost, možná anafylaktická reakce s exantémem, purpurou, edém; riziko závislosti.

Kontraindikace: alergie na karbamáty, akutní porfyrie.

Relativní kontraindikace: poruchy jater, ledvin, respirační insuficience, myasthenia gravis, závislost na alkoholu, antidepresiva. Protože potencuje účinek ostatních látek působících na CNS, užívání sedativ, antikonceptiv, fenytoinu, kortikoidů, antipsychotik, TAD a konzumace alkoholu.

Dávkování: 400-2400 mg/den. /6/

#### Guafenezin

Myorelaxační účinek v popředí, takže je indikován u potíží způsobených zvýšeným svalovým napětím, např. při alergických svalových potížích, cefalgiích, dále u úzkosti,

strachu, trémy a u ostatních neurotických potíží (srdeční palpitace, pocity nedostatku vzduchu atd.).

Má minimálně vedlejších účinků, zřídka se objeví pocit svalové slabosti, závratě.

Kontraindikace: myasthenia gravis, těhotenství, laktace.

Protože potencuje účinky ostatních látek působících na CNS, užívání sedativ, myorelaxancií, lithia, magnezia a konzumace alkoholu.

Dávkování: 200-3000 mg/den. /6/

### **Buspiron**

Buspiron je účinné serotonergní anxiolytikum, přičemž snížením úzkosti není negativně ovlivněna pozornost, bdělost a další kognitivní funkce či psychomotorický výkon.

Indikace: účinek buspironu při léčbě střední i závažné úzkosti je srovnatelný s benzodiazepiny, přičemž výrazněji zmírňuje příznaky deprese. Anxiolytický účinek se rozvíjí po 7-10 dnech, stupňuje se v následujících týdnech a ve 3. až 8. týdnu se rovná účinku referenčních benzodiazepinů. Buspiron se ukázal jako účinný a bezpečně použitelný pro augmentaci antidepressivy.

Jsou zprávy o příznivých účincích buspironu při léčbě závislosti na alkoholu, účinně zmírňoval úzkost pacientů, zlepšoval jejich spolupráci při terapii. Je bezpečný i při podávání starším pacientům. Účinky buspironu na úzkost i náladu jsou příznivé i při dlouhodobém podávání, přičemž preparát je bezpečný a nevyvolává závislost. Pokud se vyskytly nežádoucí účinky, nebyly časté a závažné, jde především o závratě, nauzeu, bolesti hlavy, nervozitu, parestezie a nevolnost či průjmy.

Kontraindikace: těžké poruchy jater a ledvin, přecitlivělost na složky přípravku, akutní glaukom, myasthenia gravis.

Interakce: IMAO, SSRI, centrálně působící látky.

Dávkování: počáteční dávka 3x 5 mg, zvyšuje se o 5 mg denně obvykle do 30-40 mg, při depresivních stavech až do 60 mg. /6/

### **Hydroxyzin**

Je to anxiolytikum s odlišnou chemickou strukturou, než mají benzodiazepiny, barbituráty, meprobamat, které nezpůsobuje závislost.

Indikace: snižuje psychické i somatické příznaky úzkosti, snižuje předrážděnost, je účinné i u pacientů s přidruženými příznaky deprese, zlepšuje kognitivní funkce a po vysazení nejsou abstinenční příznaky. Rychlý nástup účinku (možno použít jako sedativum před celkovou anestezí).



Nežádoucí účinky: jsou vzácné a mírné, přechodně such v ústech, ospalost.

Kontraindikace: 1. trimestr těhotenství. Protože potencuje účinky ostatních látek působících na CNS, užívání sedativ, konzumace alkoholu.

Dávkování: 12,5 mg ráno, 12,5 mg v poledne, 25 mg na noc; v psychiatrické praxi 100-300 mg, u dětí do 15 let 1 mg/kg/den v rozdělených dávkách. /6/

### **Alprazolam**

Alprazolam má vysoce specifický anxiolytický účinek s minimálním sedativním účinkem a nemá v podstatě myorelaxační a antikonvulzivní účinek. Účinný je při léčbě depresí (obvykle ve vyšších dávkách 5-1 mg).

Indikace: úzkostné poruchy spojené s depresí, panická porucha, generalizovaná úzkostná porucha, krátkodobá terapie nespavosti neurotického typu, premenstruační dysforické poruchy.

Léková forma alprazolamu s prodlouženým uvolňováním (SR=sustained release) má prodlouženou dobu účinnosti, účinek nastupuje rychle a zajišťuje stabilní lékovou hladinu.

Kontraindikace: myasthenia gravis, hypersenzitivita na benzodiazepiny, akutní intoxikace alkoholem, akutní glaukom s uzavřeným úhlem, 1. trimestr těhotenství nebo kojení, spánková apnoe.

Pravidla pro vysazení léčby: při celkové denní dávce 4-10 mg se vysazuje 1 mg týdně. Při celkové denní dávce 0-4 mg se vysazuje 0,5 mg týdně.

Nežádoucí účinky: nejčastější jsou ospalost a závratě, dále bolesti hlavy, poruchy koordinace, neostře vidění.

Interakce: látky tlumící CNS působí při současném podávání zvýšeně tlumivě. Alprazolam zvyšuje sérové hladiny imipraminu, desipraminu, digoxinu a lithia. /6/

### **Bromazepam**

Má podobné účinky jako diazepam, působí více tlumivě. Je charakterizován vysokou miligramovou účinností a ve vyšších dávkách má i dobrý antidepresivní účinek. Je pacienty dobře snášen a patří vedle alprazolamu a diazepamu k nejčastěji předepisovaným anxiolytikům u nás.

Dávkování: 3-9 mg/den, u hospitalizovaných pacientů až do 36 mg/den. /6/

### **Diazepam**

Diazepam má silný účinek anxiolytický, ale i výrazné účinky hypnotické, antikonvulzivní a myorelaxační.



Indikace: úzkostné stavy, poruchy spánku, agitovanost s psychomotorickým neklidem i u psychóz, bolestivé syndromy (diskopatie), u infarktu myokardu; v injekční formě pak u status epilepticus (event. Tetanus) – v i.v. aplikaci, dále u spastických stavů, zejména v neurologii a při předoperační sedaci.

Další indikace: při zvládnání nežádoucích účinků při léčbě antipsychotiky (akatie, dyskineze apod.).

Kontraindikace: myasthenia gravis, glaukom, intoxikace alkoholem, těžší poškození jater či ledvin. Nedoporučuje se podávat s TCA, nesmí se kombinovat s alkoholem a potencuje účinek ostatních látek působících na CNS.

Z vedlejších nežádoucích účinků je nejčastější ospalost, svalová slabost a únavnost (pacienti užívající diazepam by neměli vykonávat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost – jeho sedativní účinek přetrvává ještě 14 dní po ukončení podávání v dávce 10 mg po dobu 2 týdnů).

Dávkování: je individuální, rozpětí 2-50 mg, maximum dávky na noc. /6/

### **Chlordiazepoxid**

Byl první z benzodiazepinů zavedených do léčby psychických poruch. Kromě anxiolytického efektu má i účinek antikonvulzivní a myorelaxační (oproti diazepamu je jeho účinnost asi 5x menší).

Indikace: podobné jako u diazepamu, vhodný je zejména u neurotických a funkčních organických onemocnění (GIT, kardiovaskulární onemocnění atd.). Má rychlý nástup účinku, dávka se pohybuje mezi 20-100 mg/den.

Kontraindikace: myasthenia gravis, intoxikace alkoholem nebo sedativy, respirační insuficience, poruchy jater, ledvin, těhotenství, kojení. Nedoporučuje se podávat s myorelaxanciemi, cimetidinem, hormonální antikoncepcí, antikoagulancii. Potencuje účinek ostatních látek působících na CNS. Nedostaví-li se účinek do 8 dnů, je vhodné přejít na jiný benzodiazepin. /6/

### **Klobazam**

Patří mezi benzodiazepiny, u nichž je aktivní metabolit, čímž se prodlužuje vylučovací poločas (na 50-100 hodin), a při delším podávání může docházet ke kumulaci látky.

Indikace: stejné jako u diazepamu, krátkodobě vhodné podávání i u psychotických neklidů a úzkostí. Sedativní účinek je obvykle vyjádřen jen na začátku podávání.

Denní dávka: 20-30 mg, maximální dávka 80 mg.

Vedlejší účinky a kontraindikace: jako u většiny benzodiazepinů. /6/

## **Klonazepam**

Kromě anxiolytického účinku je veden i jako antikonvulzivum (indikován u záchvatových onemocnění, např. u epilepsie při petit a event. status epilepticus – zejména v kombinacích léků).

Dávkování: při úzkostných stavech, např. panické poruše, je doporučovaná dávka 6-8 mg, ostatní úzkosti 1-6 mg/den. U manických stavů a agitovanosti se dávka zvyšuje až do 15 mg/den.

Kontraindikace: závažná jaterní či respirační insuficience.

Vedlejší účinky: jako u ostatních benzodiazepinů, navíc zmnožení tvorby slin a bronchiální hypersekrece. /6/

## **Klorazepát**

Jeho anxiolytický účinek je podobný jako u diazepamu, je méně sedativní.

Indikace: úzkostné stavy různé etiologie (např. i u funkčních poruch gastrointestinálních, kardiovaskulárních, gynekologických). Doporučován i v léčbě deliria tremens či při akutních projevech alkoholového abstinčního syndromu (50-150 mg/den).

Obvyklá denní dávka: 15-30 mg.

Kontraindikace: jako u diazepamu.

Relativní kontraindikace: těhotenství, retence moče, kardiální insuficience.

Vedlejší účinky: jako u ostatních benzodiazepinů. Možnost kombinovat léčbu perorální a injekční. /6/

## **Oxazepam**

Anxiolytický účinek oxazepamu je mohutnější než u chlordiazepoxidu (asi 3x) a o něco menší než u diazepamu, s nímž má stejný efekt antikonvulzivní. Má slabé hypnosedativní účinky, nekumuluje se v organizmu, vylučuje se nezávisle na věku, má minimální vedlejší účinky.

Z výše uvedeného plynou i jeho indikace: úzkostné poruchy, odvykání závislosti na alkoholu. Velmi vhodné dobré anxiolytikum pro ambulantní pacienty různého stáří.

Dávkování: 30-120 mg/den. /6/

## **Tofizopam**

Anxiolytikum s rychlým nástupem účinku a krátkým poločasem rozpadu (5-6 hodin). Má velmi slabý hypnosedativní účinek, nepůsobí myorelaxačně, takže se dá podávat při úzkostech i při myopatiích (včetně myasthenia gravis).

Indikace: úzkostné stavy různé etiologie a všeobecné neurotické potíže (lehce aktivizuje).

Kontraindikace: hyperaktivita, stavy s agresí či agitovaností, těhotenství.

Vedlejší účinky: jako u většiny benzodiazepinů.

Dávkování: 50-200 mg/den. /6/

Tab 6 : Spotřeba psychofarmak v ČR za rok 2003 (podle Škopa, B. et al.:  
Psychiatrie, 8, 2004) /7/

| Název ATC skupiny              | Balení celkem | Kč celkem   | DDD celkem | DDD/t.o./d. |
|--------------------------------|---------------|-------------|------------|-------------|
| Anxiolytika                    | 6 720 078     | 265 516 149 | 73 620 988 | 19,7683     |
| Benzodiazepinové deriváty      | 5 971 565     | 205 791 388 | 69 252 385 | 18,5953     |
| Diazepam                       | 1 414 443     | 28 680 030  | 22 634 655 | 6,0777      |
| Alprazolam                     | 1 819 058     | 92 189 843  | 27 715 653 | 7,4421      |
| Hypnotika a sedativa           | 3 798 661     | 322 122 805 | 56 591 407 | 15,1956     |
| Benzodiazepinové deriváty      | 1 533 828     | 126 694 217 | 23 335 169 | 6,2658      |
| Midazolam                      | 299 030       | 77 548 956  | 2 052 274  | 0,5511      |
| Léčiva podobná benzodiazepinům | 2 085 673     | 187 193 233 | 31 638 197 | 8,4953      |
| Zopiclon                       | 124 150       | 7 597 115   | 1 996 570  | 0,5361      |
| Zolpidem                       | 1 961 523     | 179 596 119 | 29 641 627 | 7,9592      |
| Jiná hypnotika a sedativa      | 9 588         | 2 515 118   | 35 560     | 0,0096      |

## 4. VÝSLEDKOVÁ ČÁST

### 4.1 METODIKA

Během jednoho roku jsem sledovala výdej léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace (zolpidem, zopiclon).

Všechny léčivé přípravky byly vydány na lékařský předpis v období leden 2004 až prosinec 2004.

Shromážděná data jsem získala z lékárny základního typu, která se nachází v Chrudimi, nedaleko centra a autobusového i vlakového nádraží. Lékárna se nachází v objektu, kde jsou umístěny tyto ordinace: interní ordinace, interní a cévní ambulance, odborný lékař pro internu a revmatologii a oční ambulance.

Základem práce bylo sledování výdeje léčivých přípravků s obsahem potenciálně návykových benzodiazepinů a hypnotik III. generace v lékárně základního typu.

K podrobnější analýze jsem vybrala léčivé přípravky obsahující 6 nejčastěji předepisovaných účinných látek ze skupiny benzodiazepinů i hypnotik III. generace. Patří sem alprazolam, bromazepam, diazepam, nitrazepam, oxazepam a zolpidem.

Vybrané léčivé přípravky jsem popsala podrobněji. Pacienti byli rozděleni do skupin podle pohlaví a věku (věkové skupiny po 10-ti letech). V jednotlivých věkových skupinách byl sledován celkový počet vydaných balení a dále počet balení vydaných u obou pohlaví. U léčivých přípravků byl také sledován výdej v jednotlivých měsících u mužů, u žen a celkový výdej.

### 4.2 VÝSLEDKY

Za sledované období bylo vydáno 27 460 receptů. Léčivé přípravky obsahující benzodiazepiny a hypnotika III. generace byly předepsány na 1266 receptech, což je 4,6% ze všech receptů vydaných v lékárně v roce 2004.

Tab 7 : Přehled výdeje léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace

| Pořadí        | Název léčivého přípravku | Počet balení | Muži       | Ženy        | Počet receptů | Muži       | Ženy       |
|---------------|--------------------------|--------------|------------|-------------|---------------|------------|------------|
| 1             | Neurol 0,25              | 604          | 128        | 476         | 399           | 82         | 317        |
| 2             | Stilnox 20               | 167          | 57         | 110         | 142           | 89         | 53         |
| 3             | Hypnogen 15              | 152          | 51         | 101         | 122           | 42         | 80         |
| 4             | Oxazepam                 | 97           | 36         | 61          | 64            | 22         | 42         |
| 5             | Lexaurin 15              | 82           | 10         | 72          | 67            | 10         | 57         |
| 6             | Diazepam 5               | 69           | 18         | 51          | 59            | 16         | 43         |
| 7             | Lexaurin 3               | 67           | 6          | 61          | 48            | 4          | 44         |
| 8             | Rivotril 0,5             | 62           | 24         | 38          | 38            | 12         | 26         |
| 9             | Nitrazepam forte         | 61           | 27         | 34          | 32            | 13         | 19         |
| 10            | Diazepam 10              | 56           | 15         | 41          | 43            | 10         | 33         |
| 11            | Stilnox 10               | 55           | 7          | 48          | 54            | 7          | 47         |
| 12            | Nitrazepam 5             | 39           | 18         | 21          | 23            | 12         | 11         |
| 13            | Defobin                  | 38           | 9          | 29          | 20            | 6          | 14         |
| 14            | Frontin 0,25             | 35           | 6          | 29          | 24            | 4          | 20         |
| 15            | Xanax 0,25               | 31           | 14         | 17          | 21            | 9          | 12         |
| 16            | Ansilan                  | 26           | 11         | 15          | 15            | 7          | 8          |
| 17            | Xanax 0,5                | 25           | 17         | 8           | 18            | 13         | 5          |
| 18            | Rivotril 2               | 20           | 7          | 13          | 12            | 5          | 7          |
| 19            | Frontin 1                | 19           | 8          | 11          | 12            | 6          | 6          |
| 20            | Dormicum 7,5             | 15           | 4          | 12          | 9             | 2          | 7          |
| 21            | Rohypnol                 | 14           | 6          | 8           | 9             | 4          | 5          |
| 22            | Hypnogen 7               | 13           | 3          | 10          | 10            | 2          | 8          |
| 23            | Neurol 1                 | 10           | 1          | 9           | 8             | 1          | 7          |
| 24            | Frontin 0,5              | 9            | 1          | 8           | 6             | 1          | 5          |
| 25            | Dormicum 15              | 6            | 0          | 6           | 4             | 0          | 2          |
| 26            | Neurol 0,5               | 5            | 2          | 3           | 4             | 1          | 3          |
| 27            | Apo-diazepam 5           | 2            | 0          | 2           | 1             | 0          | 1          |
| 28            | Zopiclon 7,5             | 1            | 0          | 1           | 1             | 0          | 1          |
| 29            | Apo-diazepam 10          | 1            | 1          | 0           | 1             | 1          | 0          |
| <b>Celkem</b> |                          | <b>1781</b>  | <b>487</b> | <b>1295</b> | <b>1266</b>   | <b>381</b> | <b>883</b> |

Z uvedené tabulky vyplývá, že převážná část receptů byla předepsána ženám – konkrétně 883 receptů, tj. 69,9% z celkového počtu sledovaných receptů. Mužům bylo předepsáno 381 receptů, tj. 30,1%.

Pro podrobnější analýzu bylo vybráno prvních deset nejčastěji předepisovaných léčivých přípravků. (Na osmém místě výdeje léčivých přípravků se umístil Rivotril 0,5, ale protože jeho hlavní indikací je epilepsie, nebyl v práci zpracováván).

Neurol 0,25 (alprazolam)

Stilnox 20 (zolpidem)

Hypnogen 15 (zolpidem)

Oxazepam (oxazepam)

Lexaurin 15 (bromazepam)

Diazepam 5 (diazepam)

Lexaurin 3 (bromazepam)

Nitrazepam forte (nitrazepam)

Diazepam 10 (diazepam)

Stilnox 10 (zolpidem)

Uvedené léčivé přípravky představují 79,2% z celkového počtu vydaných balení s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace.

V lékárně bylo vydáno celkem 1781 balení vybraných léčivých přípravků na 1266 receptech. Průměrně tedy bylo předepsáno 1,4 balení léčivého přípravku na jednom receptu.

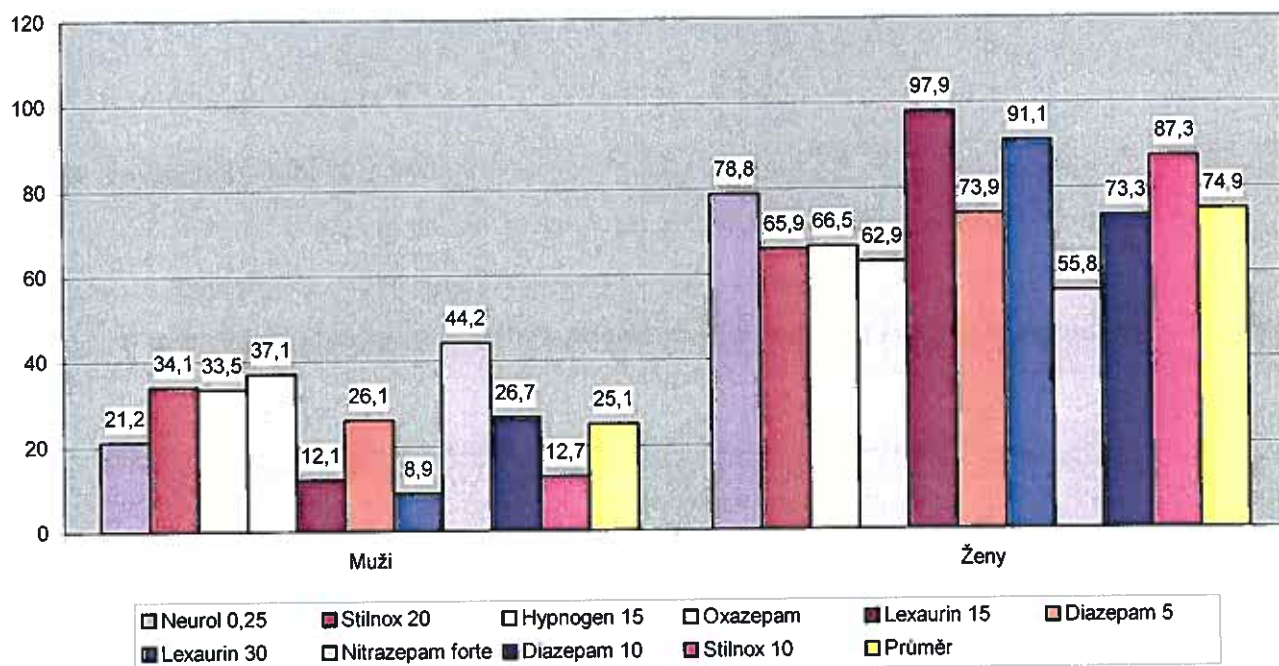
Tab 8 : Přehled výdeje vybraných léčivých přípravků

| Název léčivého přípravku | Počet balení | Muži       | Ženy        | Počet receptů | Muži       | Ženy       |
|--------------------------|--------------|------------|-------------|---------------|------------|------------|
| Neurol 0,25              | 604          | 128        | 476         | 399           | 82         | 317        |
| Stilnox 20               | 167          | 57         | 110         | 142           | 89         | 53         |
| Hypnogen 15              | 152          | 51         | 101         | 122           | 42         | 80         |
| Oxazepam                 | 97           | 36         | 61          | 64            | 22         | 42         |
| Lexaurin 15              | 82           | 10         | 72          | 67            | 10         | 57         |
| Diazepam 5               | 69           | 18         | 51          | 59            | 16         | 43         |
| Lexaurin 3               | 67           | 6          | 61          | 48            | 4          | 44         |
| Nitrazepam forte         | 61           | 27         | 34          | 32            | 13         | 19         |
| Diazepam 10              | 56           | 15         | 41          | 43            | 10         | 33         |
| Stilnox 10               | 55           | 7          | 48          | 54            | 7          | 47         |
| <b>Celkem</b>            | <b>1410</b>  | <b>355</b> | <b>1055</b> | <b>1030</b>   | <b>295</b> | <b>735</b> |



Ženám bylo vydáno celkem 1055 balení, tj. 74,9% vybraných léčivých přípravků. U mužů bylo zaznamenáno 355 vydaných balení, tj. 25,1% vybraných léčivých přípravků.

Graf 1 : Vzájemný poměr balení vydaných mužům a ženám vyjádřený v procentech u jednotlivých vybraných léčivých přípravků



Ženám bylo vydáno průměrně 74,9% a mužům 25,1% z celkového počtu sledovaných léčivých přípravků. Z grafu 1 je patrné, že výdej všech léčivých přípravků byl u žen větší než u mužů.

U mužů byl více oproti průměru vydáván Nitrazepam forte (44,2%), ostatní léčivé přípravky nepřesáhly hranici 40%. Výdej Lexaurinu 15, Lexaurinu 3 a Stilnoxu 10 byl dokonce nižší než 13% z celkového množství sledovaných léčivých přípravků.

U žen výdej léčivých přípravků vždy přesáhl 55%. Nejvyšší podíl na výdeji ženám byl zaznamenán u přípravků Lexaurin 15 a Lexaurin 3, kde bylo ženám expedováno více jak 90%.



#### 4.2.1 Alprazolam

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- celkem 738 balení na 492 receptů, průměrně 1,50 balení na jednom receptu;
- mužům 177 balení (tj. 24%), průměrně 1,51 balení na jednom receptu;
- ženám 561 balení (tj. 76%), průměrně 1,49 balení na jednom receptu.

#### NEUROL 0,25mg x 30tbl

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- celkem 604 balení na 399 receptů, průměrně 1,51 balení na jednom receptu;
- mužům 128 balení (tj. 21,2 %), průměrně 1,56 balení na jednom receptu;
- ženám 476 balení (tj. 78,8 %), průměrně 1,50 balení na jednom receptu.

Tab 9 : Poměr vydaných balení v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina        | množství vydaných balení |                    |                    |
|-----------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
|                       | celkem                   | muži               | ženy               |
| 0-10                  | -                        | -                  | -                  |
| 11-20                 | 2 (0,3%)                 | -                  | 2 (0,3%)           |
| 21-30                 | 21 (3,5%)                | 7 (1,2%)           | 14 (2,3%)          |
| 31-40                 | 56 (9,4%)                | 17 (2,8%)          | 39 (6,5%)          |
| 41-50                 | 98 (16,2%)               | 25 (4,1%)          | 73 (12,1%)         |
| 51-60                 | 124 (20,5%)              | 21 (3,5%)          | 103 (17,1%)        |
| 61-70                 | 179 (29,6%)              | 43 (7,1%)          | 136 (22,5%)        |
| 71-80                 | 118 (19,5%)              | 14 (2,3%)          | 104 (17,2%)        |
| 81-90                 | 6 (1,0%)                 | 1 (0,2%)           | 5 (0,8%)           |
| 91-100                | -                        | -                  | -                  |
| <b>celkový součet</b> | <b>604 (100%)</b>        | <b>128 (21,2%)</b> | <b>476 (78,8%)</b> |

Neurol 0,25 byl nejčastěji vydávaným léčivým přípravkem. Ze všech vydaných balení vybraných léčivých přípravků tvořil Neurol 0,25 37,8%. Ženy získaly 476 balení, tj. 78,8% z celkového počtu vydaných balení a muži obdrželi 128 balení, tedy 21,2%.

Počet vydaných balení v lékárně postupně narůstal s věkem pacientů. Nejvíce Neurolu 0,25 bylo vydáno ve věkové kategorii 61-70 let, a to 179 balení, tj. 29,6% z celkového počtu vydaných balení. Ve věkových skupinách 51-60 a 71-80 let bylo dohromady vydáno 242 balení, tj. 40% z celkového počtu vydaných balení. Ve věkových kategoriích 0-10 a 91-100 nebyla vydána žádná balení léčivého přípravku Neurol 0,25. Muži i ženy získali nejvíce balení Neurolu 0,25 ve věkové kategorii 61-70 let, muži 43 balení, tj. 7,1% a ženy 136 balení, tj. 22,5% z celkového počtu vydaných balení.

Neurol 0,25 byl nejvydávanějším preparátem z vybraných léčivých přípravků u pacientů ve věku 11-80 let. U žen i u mužů byl kromě věkových kategorií 0-10, 81-90 a 91-100 absolutně nejvíce předepisovaným léčivým přípravkem.

Tab 10 : Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| <b>věková skupina</b> | <b>muži</b> | <b>ženy</b> |
|-----------------------|-------------|-------------|
| 0-10                  | -           | -           |
| 11-20                 | -           | 100%        |
| 21-30                 | 33,30%      | 66,60%      |
| 31-40                 | 30,60%      | 69,40%      |
| 41-50                 | 25,5%       | 74,5%       |
| 51-60                 | 16,9%       | 83,1%       |
| 61-70                 | 24,0%       | 76,0%       |
| 71-80                 | 11,9%       | 88,1%       |
| 81-90                 | 16,7%       | 83,3%       |
| 91-100                | -           | -           |

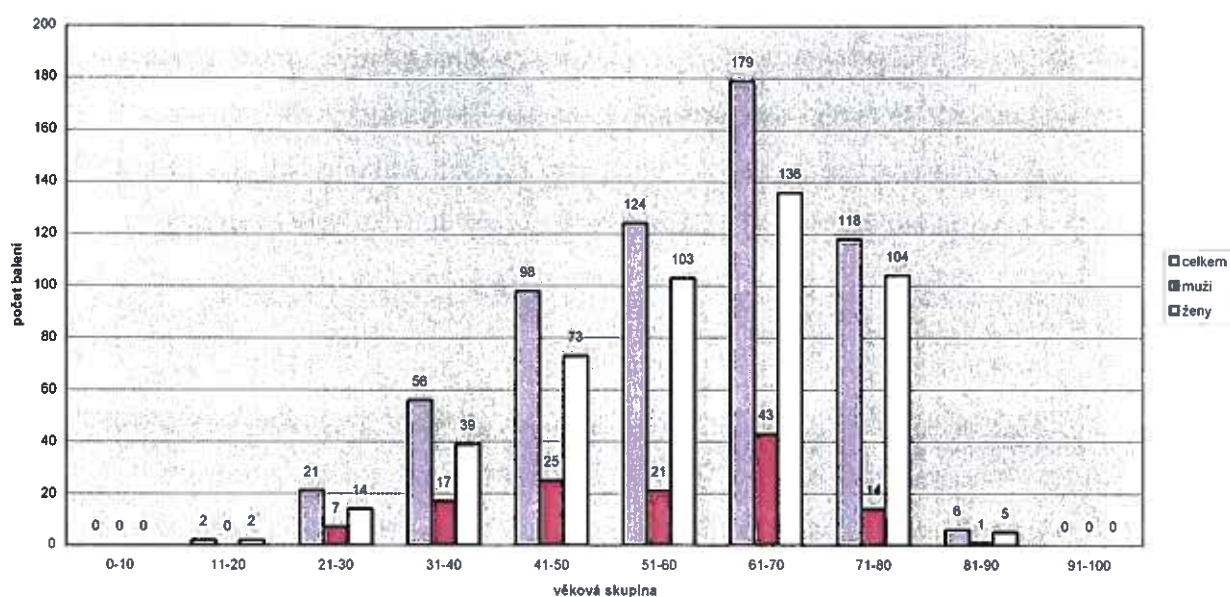
Nejvíce balení si odnesl muž (4309), který získal 20 balení. Na druhém místě se umístila žena (4452), která získala 14 balení. Ve věkové kategorii 0-10 a 91-100 nebyla vydána žádná balení léčivého přípravku Neurol 0,25mg.

Tab 11 : Pacienti, resp. rodná čísla, na která byl vydán nejvyšší počet léčivého přípravku (Pozn.: Místo celého rodného čísla uvádím pro zjednodušení pouze jeho první čtyři čísla, ze kterých snadno rozpoznáme věk a pohlaví pacienta.)

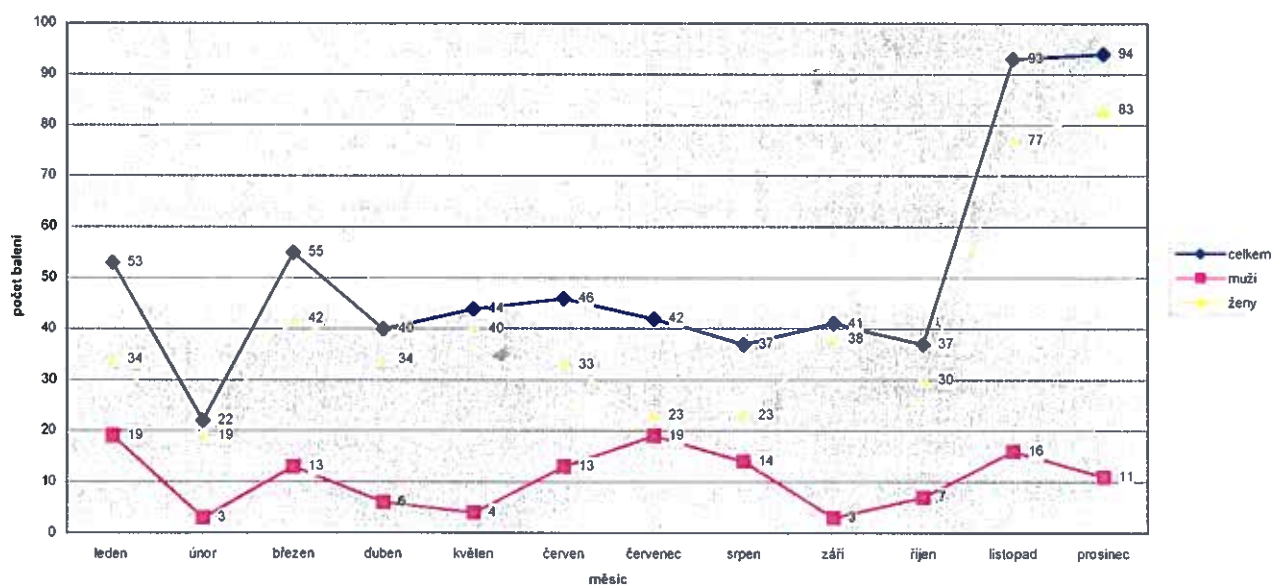
| <b>rodné číslo</b> | <b>počet balení</b> |
|--------------------|---------------------|
| 4309               | 20                  |
| 4452               | 14                  |
| 2555               | 12                  |
| 5002               | 12                  |
| 2659               | 10                  |

Spotřeba Neurolu 0,25mg byla během roku relativně rovnoměrná, pouze v listopadu a prosinci byl vydán téměř dvojnásobek.

Graf 2 : Spotřeba Neurolu 0,25 za rok 2004 podle věku a pohlaví pacienta



Graf 3 : Spotřeba Neurolu 0,25 během roku 2004



#### 4.2.2 Bromazepam

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- o celkem 149 balení na 115 receptů, průměrně 1,29 balení na jednom receptu;
- o mužům 16 balení (tj. 10,7%), průměrně 1,14 balení na jednom receptu;
- o ženám 133 balení (tj. 89,3%), průměrně 1,31 balení na jednom receptu.

#### LEXAURIN 1,5mg x 30tbl

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- o celkem 82 balení na 67 receptů, průměrně 1,22 balení na jednom receptu;
- o mužům 10 balení (tj. 12,2%), průměrně 1,0 balení na jednom receptu;
- o ženám 72 balení (tj. 87,8%), průměrně 1,26 balení na jednom receptu.

Tab 12 : Poměr vydaných balení v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina        | množství vydaných balení |                   |                   |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
|                       | celkem                   | muži              | ženy              |
| 0-10                  | -                        | -                 | -                 |
| 11-20                 | -                        | -                 | -                 |
| 21-30                 | 1 (1,2%)                 | 1 (1,2%)          | -                 |
| 31-40                 | 10 (12,2%)               | -                 | 10 (12,2%)        |
| 41-50                 | 18 (22,0%)               | 5 (6,0%)          | 13 (15,9%)        |
| 51-60                 | 18 (22,0%)               | 1 (1,2%)          | 17 (20,7%)        |
| 61-70                 | 21 (25,6%)               | 1 (1,2%)          | 20 (24,4%)        |
| 71-80                 | 13 (15,9%)               | 2 (2,4%)          | 11 (13,4%)        |
| 81-90                 | 1 (1,2%)                 | -                 | 1 (1,2%)          |
| 91-100                | -                        | -                 | -                 |
| <b>celkový součet</b> | <b>82 (100%)</b>         | <b>10 (12,2%)</b> | <b>72 (87,8%)</b> |

Lexaurin 15 je poměrně často předepisovaný léčivý přípravek v naší lékárně. Umístil se na pátém místě výdeje sledovaných léčivých přípravků. Jeho celková spotřeba ve věkových skupinách postupně rostla, nejvyšší byla zaznamenána mezi 61. a 70. rokem, a to 21 balení, tj. 25,6% z celkového množství vydaných balení. Je zřejmé, že byl Lexaurin 1,5 vydáván spíše ženám. Nejvyšší spotřeba byla zaznamenána u žen ve věku 61-70 let, a to 21 balení, tj. 25,6% z celkového množství

vydaných balení. U mužů byl nejčastěji vydáván ve věkové kategorii 41-50 let, a to 5 balení, tj. 6,0% z celkového množství vydaných balení.

Tab 13 : Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina | muži   | ženy   |
|----------------|--------|--------|
| 0-10           | -      | -      |
| 11-20          | -      | -      |
| 21-30          | 100%   | -      |
| 31-40          | -      | 100%   |
| 41-50          | 27,50% | 71,50% |
| 51-60          | 5,50%  | 93,50% |
| 61-70          | 4,80%  | 95,20% |
| 71-80          | 15,40% | 84,60% |
| 81-90          | -      | 100%   |
| 91-100         | -      | -      |

Nejvíce balení bylo předepsáno 74 let staré pacientce (3153), a to 11 balení.

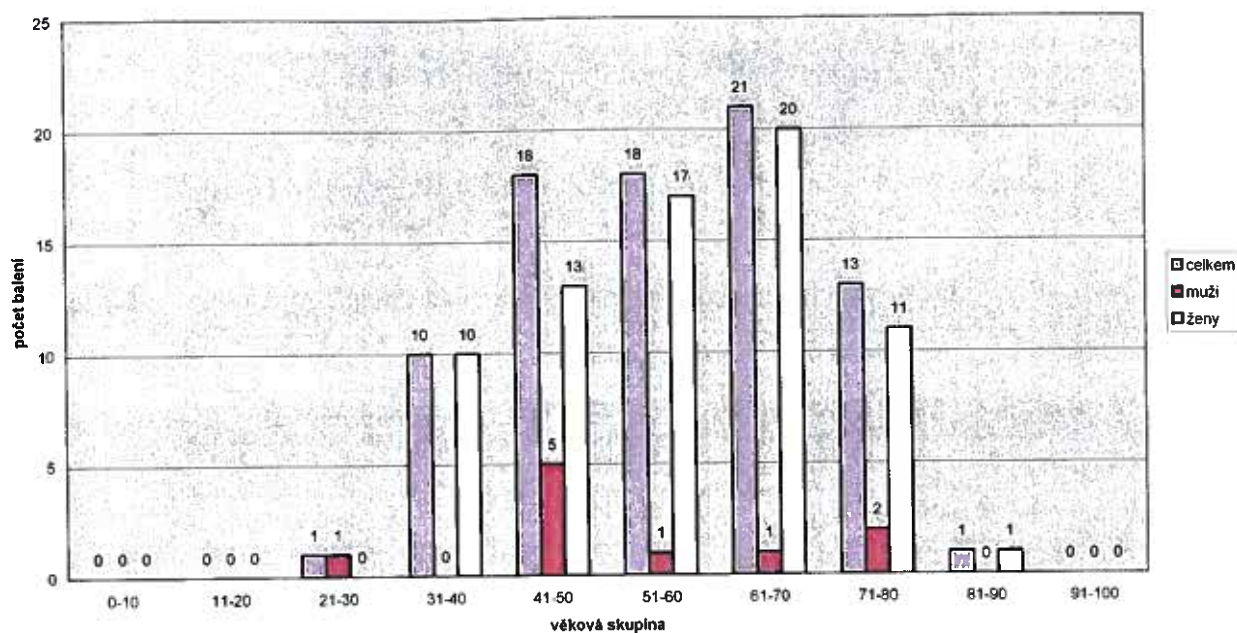
Tab 14 : Pacienti, resp. rodná čísla, na která byl vydán nejvyšší počet léčivého přípravku

| rodné číslo | počet balení |
|-------------|--------------|
| 3153        | 11           |
| 4252        | 7            |
| 5152        | 5            |
| 6457        | 3            |
| 4458        | 3            |

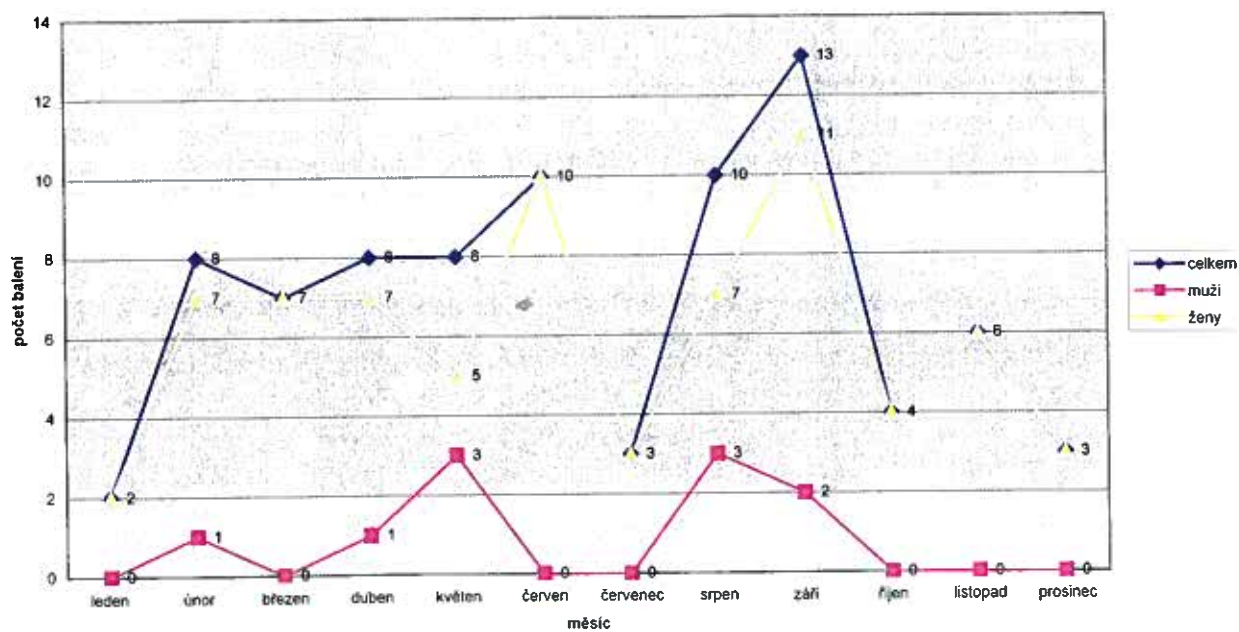
Největší počet balení léčivého přípravku Lexaurin 1,5 byl vydán v červnu, srpnu a v září.



Graf 4 : Spotřeba Lexaurinu 1,5 za rok 2004 podle věku a pohlaví pacienta



Graf 5 : Spotřeba Lexaurinu 1,5 během roku 2004





## LEXAURIN 3mg x 30 tbl

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- celkem 67 balení na 48 receptů, průměrně 1,39 balení na jednom receptu;
- mužům 6 balení (tj. 9,0%), průměrně 1,5 balení na jednom receptu;
- ženám 61 balení (tj. 91,0%), průměrně 1,38 balení na jednom receptu.

Tab 15 : Poměr vydaných balení v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina        | množství vydaných balení |                 |                   |
|-----------------------|--------------------------|-----------------|-------------------|
|                       | celkem                   | muži            | ženy              |
| 0-10                  | -                        | -               | -                 |
| 11-20                 | 2 (3,0%)                 | -               | 2 (3,0%)          |
| 21-30                 | -                        | -               | -                 |
| 31-40                 | 4 (6,0%)                 | -               | 4 (6,0%)          |
| 41-50                 | 25 (37,3%)               | 1 (1,5%)        | 24 (35,8%)        |
| 51-60                 | 22 (32,8%)               | 5 (7,5%)        | 17 (25,4%)        |
| 61-70                 | 4 (6,0%)                 | -               | 4 (6,0%)          |
| 71-80                 | 8 (11,9%)                | -               | 8 (11,9%)         |
| 81-90                 | 2 (3,0%)                 | -               | 2 (3,0%)          |
| 91-100                | -                        | -               | -                 |
| <b>celkový součet</b> | <b>67 (100%)</b>         | <b>6 (9,0%)</b> | <b>61 (91,0%)</b> |

Lexaurin 3 je vydáván méně často než Lexaurin 15. Ve výdeji sledovaných léčivých přípravků se umístil na sedmém místě. Opět je patrné, že většina balení byla předepsána ženám. Z celkového množství 67 balení jich muži získali pouze 6, tj. 9,0% z celkového množství vydaných balení. Největší spotřeba byla zaznamenána ve věku 41 až 60 let. V tomto věkovém rozpětí byly recepty vydávány i mužům, ostatní věkové skupiny zahrnují pouze ženy. Ve věkové kategorii 41-50 bylo vydáno 25 balení, tj. 37,3% z celkového množství vydaných balení a ve věkové kategorii 51-60 let bylo vydáno 22 balení, tj. 32,8% z celkového množství vydaných balení. Ve věkových skupinách 0-10, 21-30 a 91-100 let nebylo vydáno žádné balení léčivého přípravku Lexaurin 3.

Tab 16 : Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina | muži | ženy  |
|----------------|------|-------|
| 0-10           | -    | -     |
| 11-20          | -    | 100%  |
| 21-30          | -    | -     |
| 31-40          | -    | 100%  |
| 41-50          | 4%   | 96%   |
| 51-60          | 4,5% | 95,5% |
| 61-70          | -    | 100%  |
| 71-80          | -    | 100%  |
| 81-90          | -    | 100%  |
| 91-100         | -    | -     |

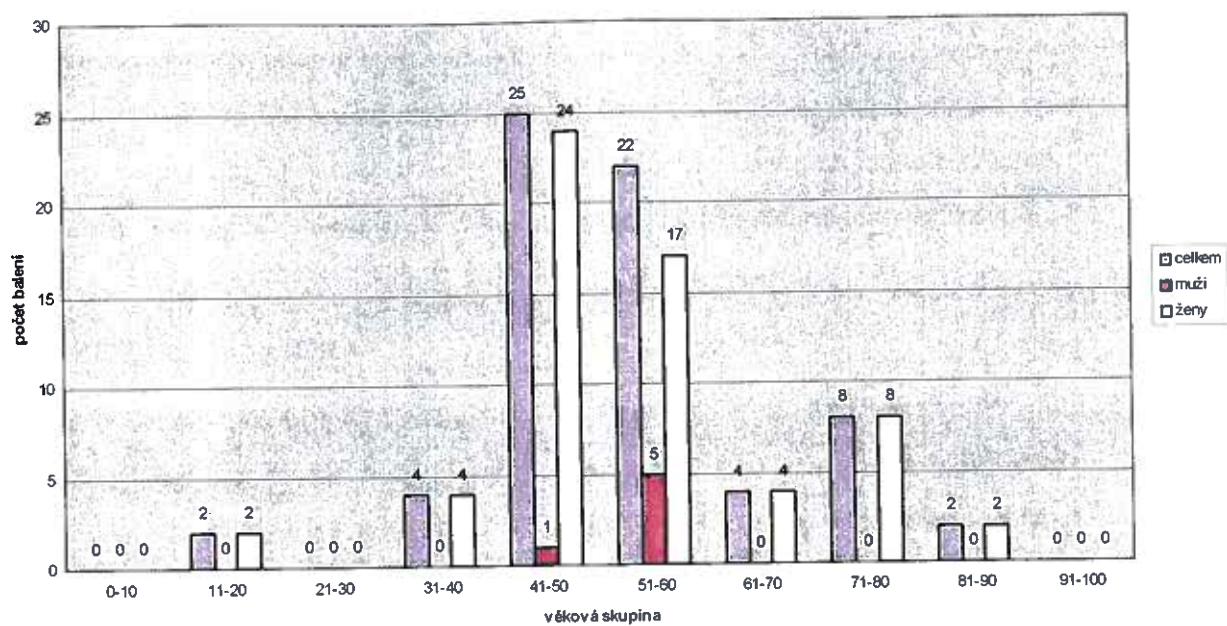
Nejvyšší počet balení (6) si odnesli hned čtyři pacienti: 5152, 2856, 5556 a 4952.

Tab 17 : Pacienti, resp. rodná čísla, na která byl vydán nejvyšší počet léčivého přípravku

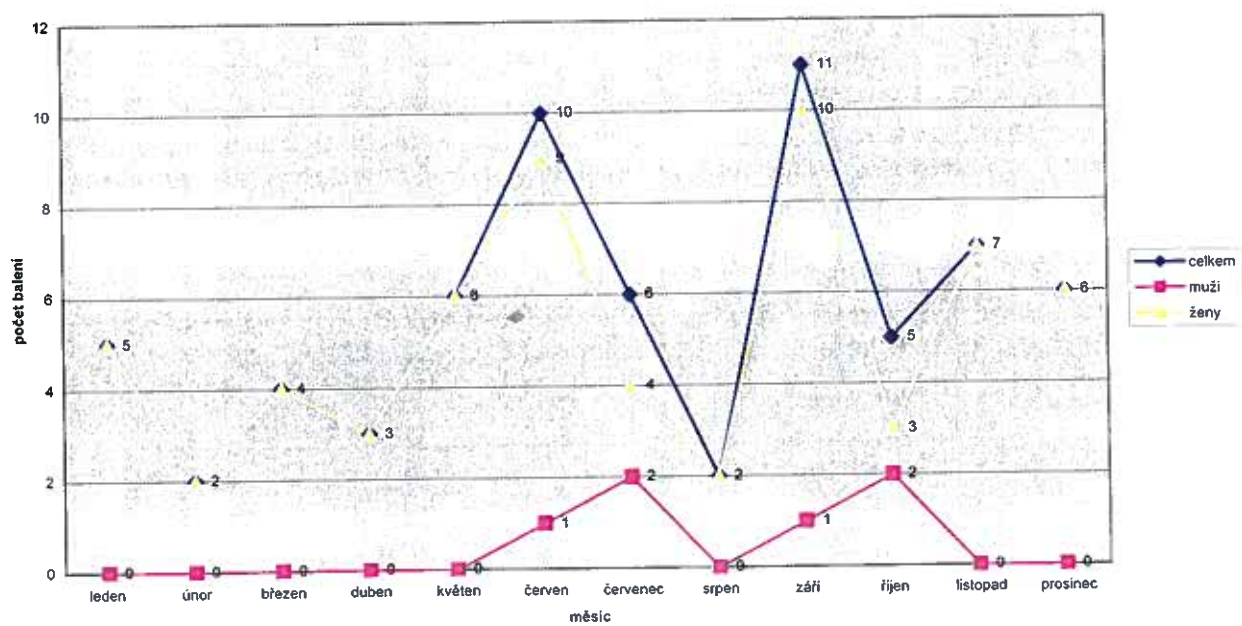
| rodné číslo | počet balení |
|-------------|--------------|
| 5152        | 6            |
| 2856        | 6            |
| 5556        | 6            |
| 4952        | 6            |
| 5658        | 5            |

Během roku 2004 byla největší spotřeba zaznamenána v červnu a v září.

Graf 6 : Spotřeba Lexaurinu 3 za rok 2004 podle věku a pohlaví pacienta



Graf 7 : Spotřeba Lexaurinu 3 během roku 2004



### 4.2.3 Diazepam

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- o celkem 125 balení na 102 receptů, průměrně 1,22 balení na jednom receptu;
- o mužům 33 balení (tj. 26,4%), průměrně 1,26 balení na jednom receptu;
- o ženám 92 balení (tj. 73,6%), průměrně 1,21 balení na jednom receptu.

#### DIAZEPAM 5mg x 20tbl

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- o celkem 69 balení na 59 receptů, průměrně 1,16 balení na jednom receptu;
- o mužům 18 balení (tj. 26,0%), průměrně 1,12 balení na jednom receptu;
- o ženám 51 balení (tj. 74,0), průměrně 1,18 balení na jednom receptu.

Tab 18 : Poměr vydaných balení v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina        | množství vydaných balení |                   |                   |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
|                       | celkem                   | muži              | ženy              |
| 0-10                  | 3 (4,3%)                 | 2 (2,9%)          | 1 (1,4%)          |
| 11-20                 | -                        | -                 | -                 |
| 21-30                 | 1 (1,4%)                 | 1 (1,4%)          | -                 |
| 31-40                 | 1 (1,4%)                 | -                 | 1 (1,4%)          |
| 41-50                 | 8 (11,6%)                | 5 (7,2%)          | 3 (4,3%)          |
| 51-60                 | 18 (26,1%)               | 7 (10,1%)         | 11 (15,9%)        |
| 61-70                 | 21 (30,4%)               | 2 (2,9%)          | 19 (27,5%)        |
| 71-80                 | 16 (23,2%)               | 1 (1,4%)          | 15 (21,7%)        |
| 81-90                 | 1 (1,4%)                 | -                 | 1 (1,4%)          |
| 91-100                | -                        | -                 | -                 |
| <b>celkový součet</b> | <b>69 (100%)</b>         | <b>18 (26,0%)</b> | <b>51 (73,9%)</b> |

Diazepam 5 obsadil šesté místo ve výdeji sledovaných léčivých přípravků. V roce 2004 jsme vydali celkem 69 balení na 59 receptů. Celková spotřeba ve věkových kategoriích postupně rostla, největší počet byl zaznamenán mezi 61. a 70 rokem, a to 21 balení léčivého přípravku Diazepam 5, tj. 30,4% z celkového počtu vydaných balení.

U mužů byla pozorována největší spotřeba mezi 51, až 60. rokem, a to 7 balení, tj. 10,1% z celkového množství vydaného léčivého přípravku. U žen byl zaznamenán

nejvyšší výdej mezi 61. až 70. rokem, a to 19 balení, tj. 27,5% z celkového množství vydaného léčivého přípravku.

Žádný výdej nebyl pozorován ve věkových skupinách 11-20 a 91-100, u mužů také ve věkových skupinách 11-20, 31-40 a 81-90 a u žen také ve věkové skupině 21-30 let.

Tab 19 : Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| <b>věková skupina</b> | <b>muži</b> | <b>ženy</b> |
|-----------------------|-------------|-------------|
| 0-10                  | 66,6%       | 33,3%       |
| 11-20                 | -           | -           |
| 21-30                 | 100%        | -           |
| 31-40                 | -           | 100%        |
| 41-50                 | 62,5%       | 37,5%       |
| 51-60                 | 38,9%       | 61,1%       |
| 61-70                 | 9,5%        | 90,5%       |
| 71-80                 | 6,3%        | 93,7%       |
| 81-90                 | -           | 100%        |
| 91-100                |             |             |

Nejvíce balení Diazepam 5 bylo vydáno pacientovi 63 let starému (4208) a pacientce 58 let staré (4754), oběma celkem 6 balení.

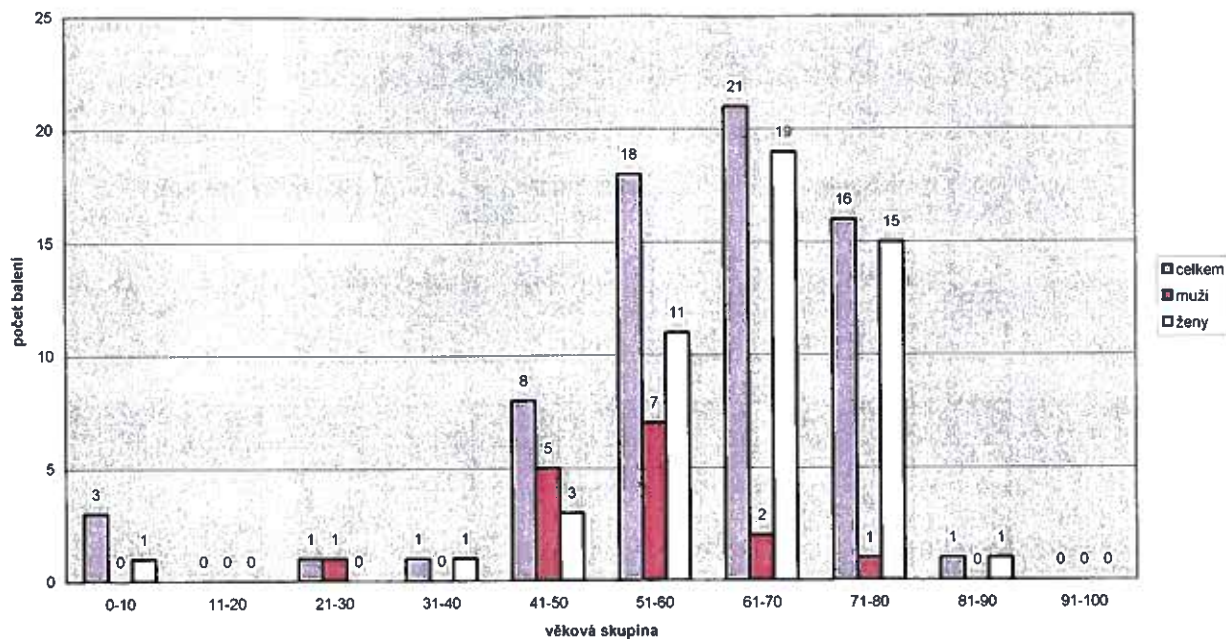
Tab 20 : Pacienti, resp. rodná čísla, na která byl vydán nejvyšší počet léčivého přípravku

| <b>rodné číslo</b> | <b>počet balení</b> |
|--------------------|---------------------|
| 4208               | 6                   |
| 4754               | 6                   |
| 3951               | 5                   |
| 3456               | 4                   |
| 2456               | 4                   |

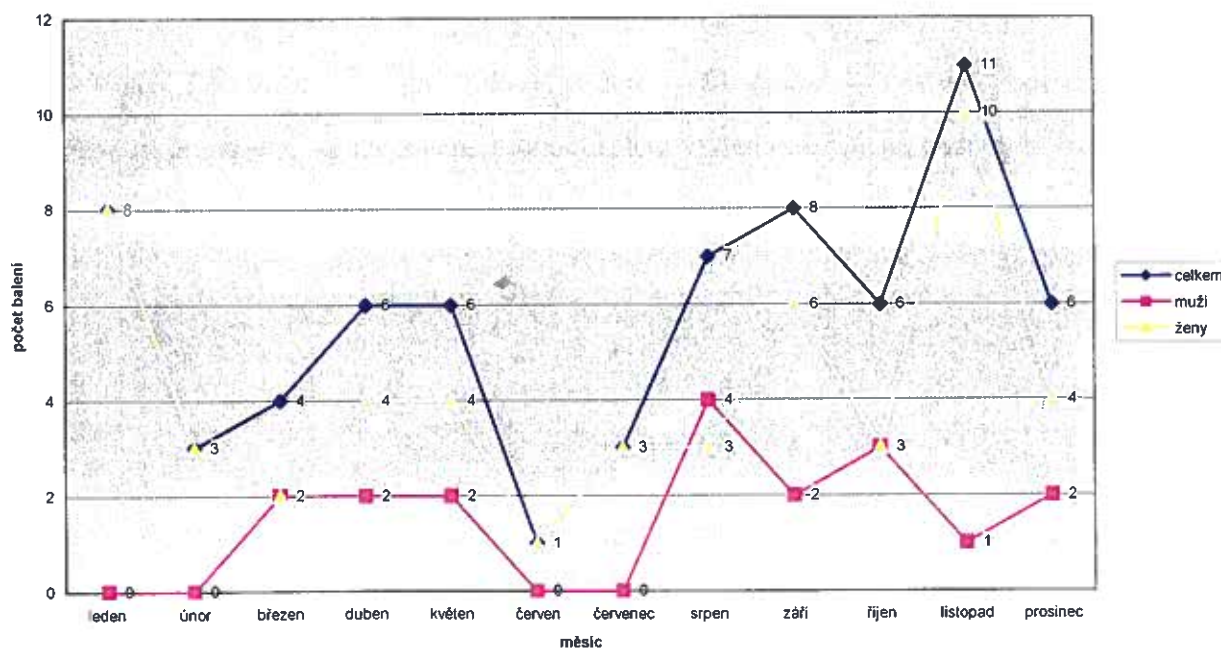
Nejčastěji byl tento léčivý přípravek předepisován v lednu, září v listopadu.



Graf 8 : Spotřeba Diazepamu 5 za rok 2004 podle věku a pohlaví pacienta



Graf 9 : Spotřeba Diazepamu 5 během roku 2004



## DIAZEPAM 10mg x 20tbl

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- o celkem 56 balení na 43 receptů, průměrně 1,30 balení na jednom receptu;
- o mužům 15 balení (tj. 26,8%), průměrně 1,5 balení na jednom receptu;
- o ženám 41 balení (tj. 73,2%), průměrně 1,24 balení na jednom receptu.

Tab 21 : Poměr vydaných balení v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina        | množství vydaných balení |                   |                   |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
|                       | celkem                   | muži              | ženy              |
| 0-10                  | -                        | -                 | -                 |
| 11-20                 | -                        | -                 | -                 |
| 21-30                 | -                        | -                 | -                 |
| 31-40                 | 13 (23,2%)               | 2 (3,6%)          | 11 (19,6%)        |
| 41-50                 | 13 (23,2%)               | 6 (10,7%)         | 7 (12,5%)         |
| 51-60                 | 8 (14,3%)                | -                 | 8 (14,3%)         |
| 61-70                 | 18 (32,1%)               | 7 (12,5%)         | 11 (19,6%)        |
| 71-80                 | 4 (7,1%)                 | -                 | 4 (7,1%)          |
| 81-90                 | -                        | -                 | -                 |
| 91-100                | -                        | -                 | -                 |
| <b>celkový součet</b> | <b>56 (100%)</b>         | <b>15 (26,8%)</b> | <b>41 (73,2%)</b> |

Diazepam10 je devátý nejčastěji vydávaný léčivý přípravek z vybraných léčivých přípravků. Ve sledovaném období bylo vydáno 56 balení, ženám 41 balení, tj. 73,2% a mužům 15 balení, tj. 26,8% z celkového počtu vydaných balení. Nejvyšší spotřeba byla zaznamenána ve věkové kategorii 61-70 let. V této věkové kategorii bylo vydáno 18 balení léčivého přípravku Diazepam 10, tj. 32,1%.



Tab 22 : Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| <b>věková skupina</b> | <b>muži</b> | <b>ženy</b> |
|-----------------------|-------------|-------------|
| 0-10                  | -           | -           |
| 11-20                 | -           | -           |
| 21-30                 | -           | -           |
| 31-40                 | 15,4%       | 84,6%       |
| 41-50                 | 46,2%       | 53,8%       |
| 51-60                 | -           | 100%        |
| 61-70                 | 38,9%       | 61,1%       |
| 71-80                 | -           | 100%        |
| 81-90                 | -           | -           |
| 91-100                | -           | -           |

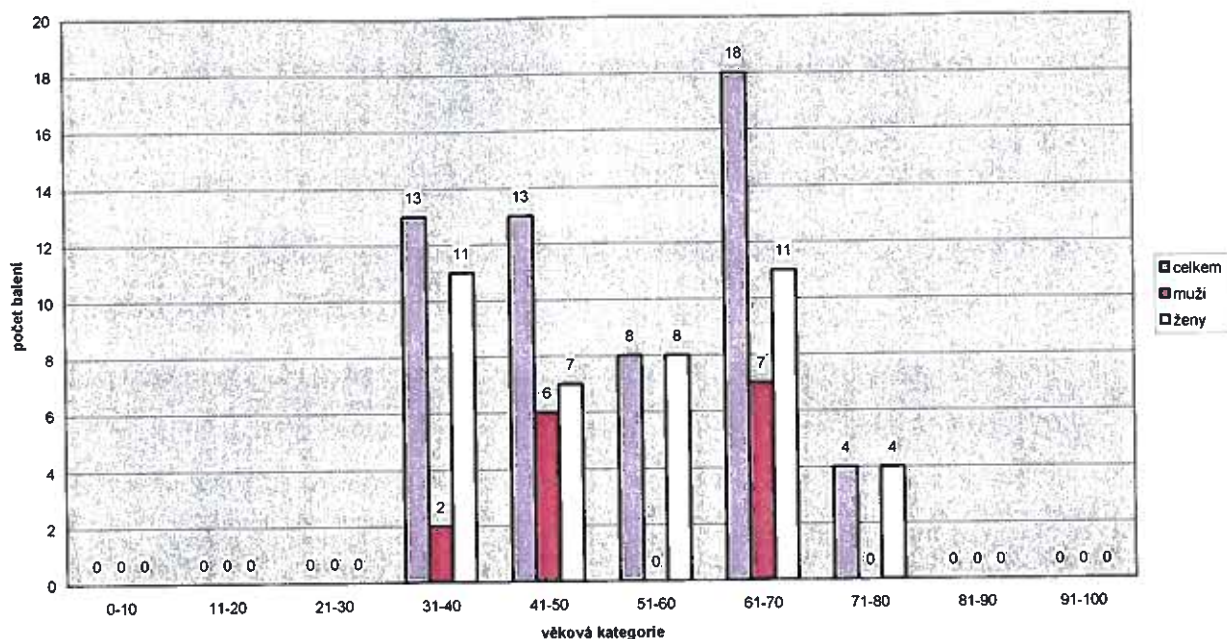
Nejvíce balení léčivého přípravku Diazepam 10, konkrétně 10, bylo vydáno pacientce staré 40 let (6557).

Tab 23 : Pacienti, resp. rodná čísla, na která byl vydán nejvyšší počet léčivého přípravku

| <b>rodné číslo</b> | <b>počet balení</b> |
|--------------------|---------------------|
| 6557               | 10                  |
| 3260               | 5                   |
| 3305               | 4                   |
| 5154               | 3                   |
| 4154               | 2                   |

Během sledovaného období byla nejvyšší spotřeba zaznamenána v červenci a v září.

Graf 10 : Spotřeba Diazepamu 10 za rok 2004 podle věku a pohlaví pacienta



Graf 11 : Spotřeba Diazepamu 10 během roku 2004



#### 4.2.4 Nitrazepam

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- o celkem 100 balení na 55 receptů, průměrně 1,81 balení na jednom receptu;
- o mužům 45 balení (tj. 45%), průměrně 1,80 balení na jednom receptu;
- o ženám 55 balení (tj. 55%), průměrně 1,83 balení na jednom receptu.

#### NITRAZEPAM FORTE 10mg x 10tbl

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- o celkem 61 balení na 32 receptů, průměrně 1,90 balení na jednom receptu;
- o mužům 27 balení (tj. 44,3%), průměrně 2,07 balení na jednom receptu;
- o ženám 34 balení (tj. 55,7%), průměrně 1,78 balení na jednom receptu.

Tab 24 : Poměr vydaných balení v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina        | množství vydaných balení |                   |                   |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
|                       | celkem                   | muži              | ženy              |
| 0-10                  | 6 (9,8%)                 | 6 (9,8%)          | -                 |
| 11-20                 | -                        | -                 | -                 |
| 21-30                 | -                        | -                 | -                 |
| 31-40                 | 3 (4,9%)                 | 1 (1,6%)          | 2 (3,3%)          |
| 41-50                 | -                        | -                 | -                 |
| 51-60                 | 8 (13,1%)                | 2 (3,3%)          | 6 (9,8%)          |
| 61-70                 | 10 (16,4%)               | 4 (6,6%)          | 6 (9,8%)          |
| 71-80                 | 26 (42,6%)               | 11 (18,0%)        | 15 (24,6%)        |
| 81-90                 | 8 (13,1%)                | 3 (4,9%)          | 5 (8,2%)          |
| 91-100                | -                        | -                 | -                 |
| <b>celkový součet</b> | <b>61 (100%)</b>         | <b>27 (44,3%)</b> | <b>34 (55,7%)</b> |

V roce 2004 bylo v naší lékárně vydáno na 32 receptů celkem 61 balení léčivého přípravku Nitrazepam forte. Stal se osmým nejčastěji vydávaným léčivým přípravkem sledované skupiny. Muži dostali 27 balení, tj. 44,3% z celkového počtu vydaných balení a ženy získali 34 balení, tj. 55,7% z celkového počtu vydaných balení.

Nejvyšší spotřeba byla pozorována ve věkové kategorii 71-80 let u mužů i u žen, a to 26 balení, tj. 42,6% z celkového počtu vydaných balení. Muži z této věkové

skupiny získali 11 balení, tj. 18,0% z celkového počtu vydaných balení a ženy v tomto věku si odnesli 15 balení, tj. 24,6% z celkového počtu vydaných balení.

Tab 25 : Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| <b>věková skupina</b> | <b>muži</b> | <b>ženy</b> |
|-----------------------|-------------|-------------|
| 0-10                  | 100%        | -           |
| 11-20                 | -           | -           |
| 21-30                 | -           | -           |
| 31-40                 | 33,3%       | 66,6%       |
| 41-50                 | -           | -           |
| 51-60                 | 25%         | 75%         |
| 61-70                 | 40%         | 60%         |
| 71-80                 | 42,3%       | 57,7%       |
| 81-90                 | 37,5%       | 62,5%       |
| 91-100                | -           | -           |

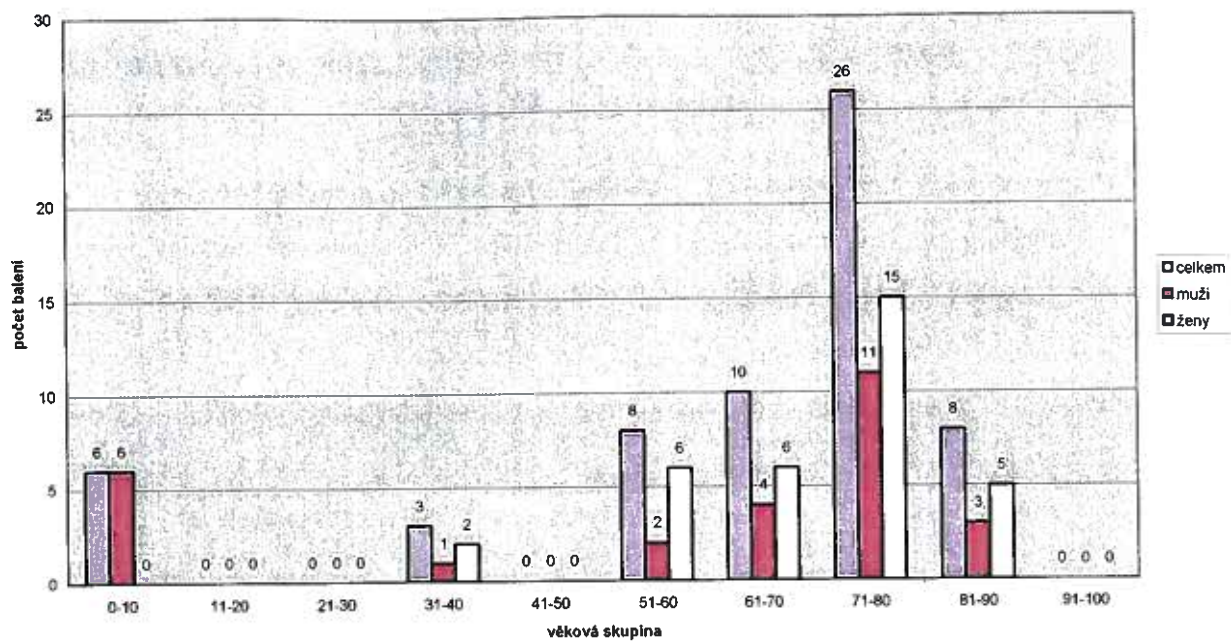
Nejvíce balení (8) si odnesli muž (2210) a žena (2851).

Tab 26 : Pacienti, resp. rodná čísla, na která byl vydán nejvyšší počet léčivého přípravku

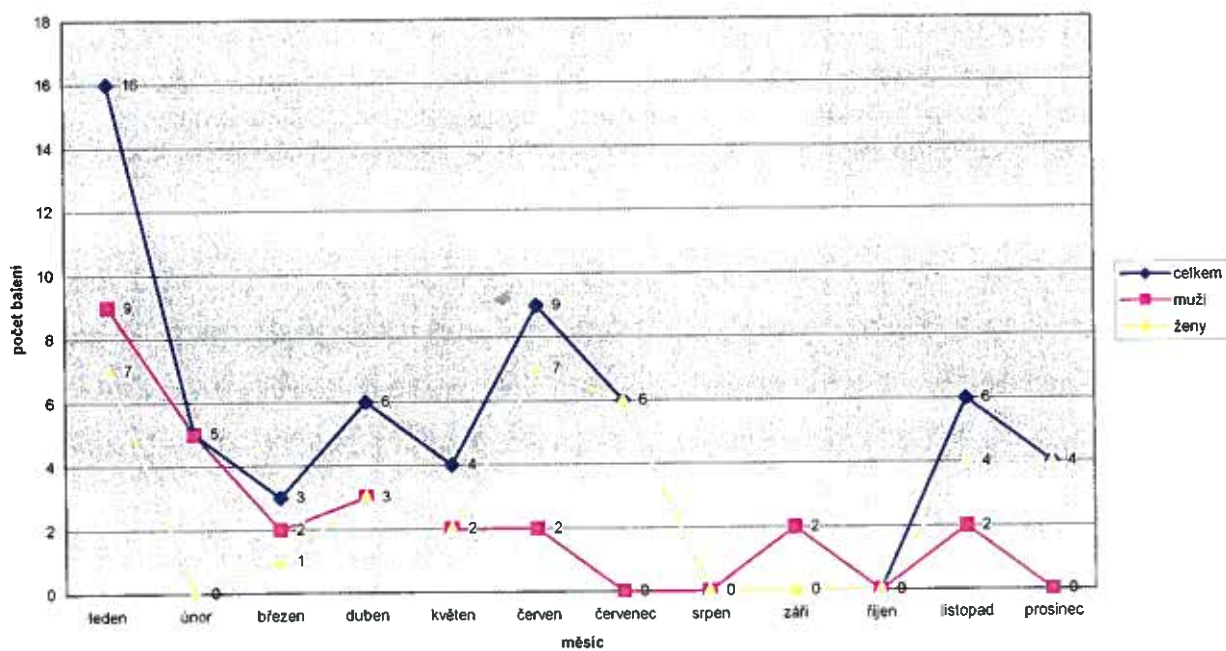
| <b>rodné číslo</b> | <b>počet balení</b> |
|--------------------|---------------------|
| 2851               | 8                   |
| 2210               | 8                   |
| 0901               | 6                   |
| 1458               | 5                   |
| 2761               | 5                   |

Nejvyšší spotřeba byla zaznamenána v lednu, poměrně hodně balení bylo vydáno také v červnu.

Graf 12 : Spotřeba Nitrazepamu 10 za rok 2004 podle věku a pohlaví pacienta



Graf 13 : Spotřeba Nitrazepamu 10 během roku 2004





## 4.2.5 Oxazepam

### OXAZEPAM 10mg x 20tbl

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- o celkem 97 balení na 64 receptů, průměrně 1,51 balení na jednom receptu;
- o mužům 36 balení (tj. 37,1%), průměrně 1,63 balení na jednom receptu;
- o ženám 61 balení (tj. 62,9%), průměrně 1,45 balení na jednom receptu.

Tab 27 : Poměr vydaných balení v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina        | množství vydaných balení |                   |                   |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
|                       | celkem                   | muži              | ženy              |
| 0-10                  | -                        | -                 | -                 |
| 11-20                 | -                        | -                 | -                 |
| 21-30                 | 2 (2,1%)                 | -                 | 2 (2,1%)          |
| 31-40                 | 13 (13,4%)               | -                 | 13 (13,4%)        |
| 41-50                 | 6 (6,2%)                 | 5 (5,2%)          | 1 (1,0%)          |
| 51-60                 | 18 (18,6%)               | 1 (1,0%)          | 17 (17,5%)        |
| 61-70                 | 41 (42,3%)               | 26 (26,8%)        | 15 (15,5%)        |
| 71-80                 | 13 (13,4%)               | 2 (2,1%)          | 11 (11,3%)        |
| 81-90                 | 4 (4,1%)                 | 2 (2,1%)          | 2 (2,1%)          |
| 91-100                | -                        | -                 | -                 |
| <b>celkový součet</b> | <b>97 (100%)</b>         | <b>36 (37,1%)</b> | <b>61 (62,9%)</b> |

Za celý rok bylo vydáno 97 balení léčivého přípravku Oxazepam na 64 receptů. Obsadil tedy čtvrté místo sledovaných léčivých přípravků. Nejvíce získala věková skupina 61-70 let, a to 41 balení, tj. 42,3% z celkového počtu vydaných balení. V této věkové kategorii byl tento léčivý přípravek předepisován hlavně mužům, bylo jim vydáno 26 balení, tj. 26,8% z celkového počtu vydaných balení. U žen byla největší spotřeba zaznamenána ve věkové kategorii 51-60 let, a to 17 balení, tj. 17,5% z celkového počtu vydaných balení.

Ve věkových skupinách 0-10, 10-20 a 91-100 nebylo vydáno jediné balení léčivého přípravku Oxazepam, u mužů navíc ve věkových kategoriích 21-30 a 31-40.



Tab 28 : Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| <b>věková skupina</b> | <b>muži</b> | <b>ženy</b> |
|-----------------------|-------------|-------------|
| 0-10                  | -           | -           |
| 11-20                 | -           | -           |
| 21-30                 | -           | 100%        |
| 31-40                 | -           | 100%        |
| 41-50                 | 83,3%       | 16,6%       |
| 51-60                 | 5,5%        | 94,4%       |
| 61-70                 | 63,4%       | 36,6%       |
| 71-80                 | 15,4%       | 84,6%       |
| 81-90                 | 50%         | 50%         |
| 91-100                | -           | -           |

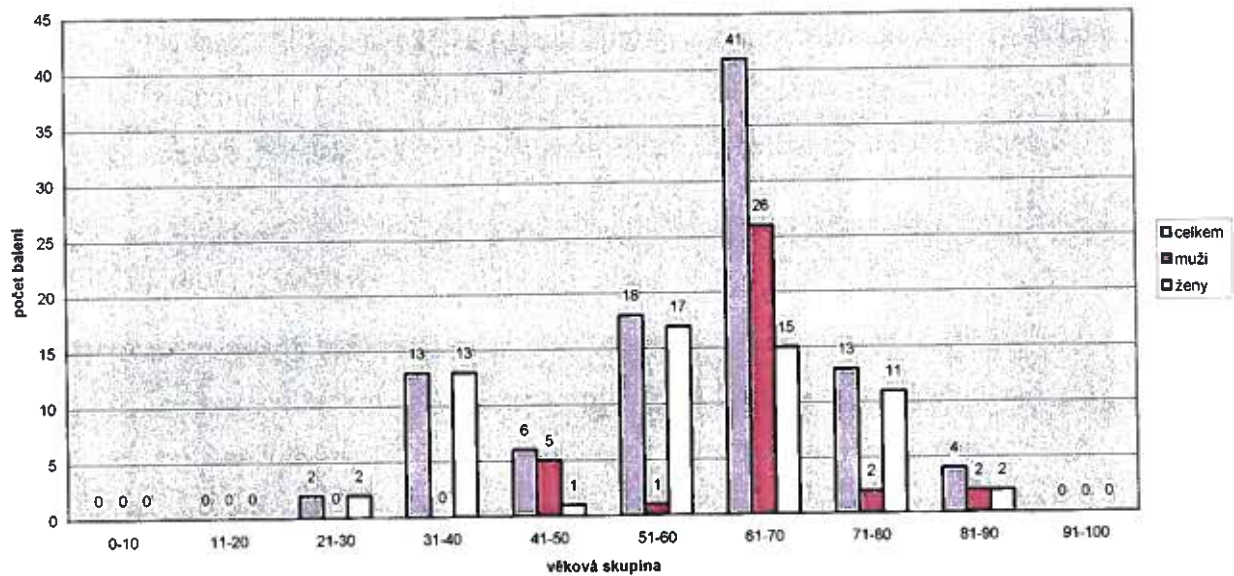
Nejvíce balení (15) si odnesla paní narozená v květnu roku 1942.

Tab 29 : Pacienti, resp. rodná čísla, na která byl vydán největší počet léčivých přípravků obsahujících oxazepam

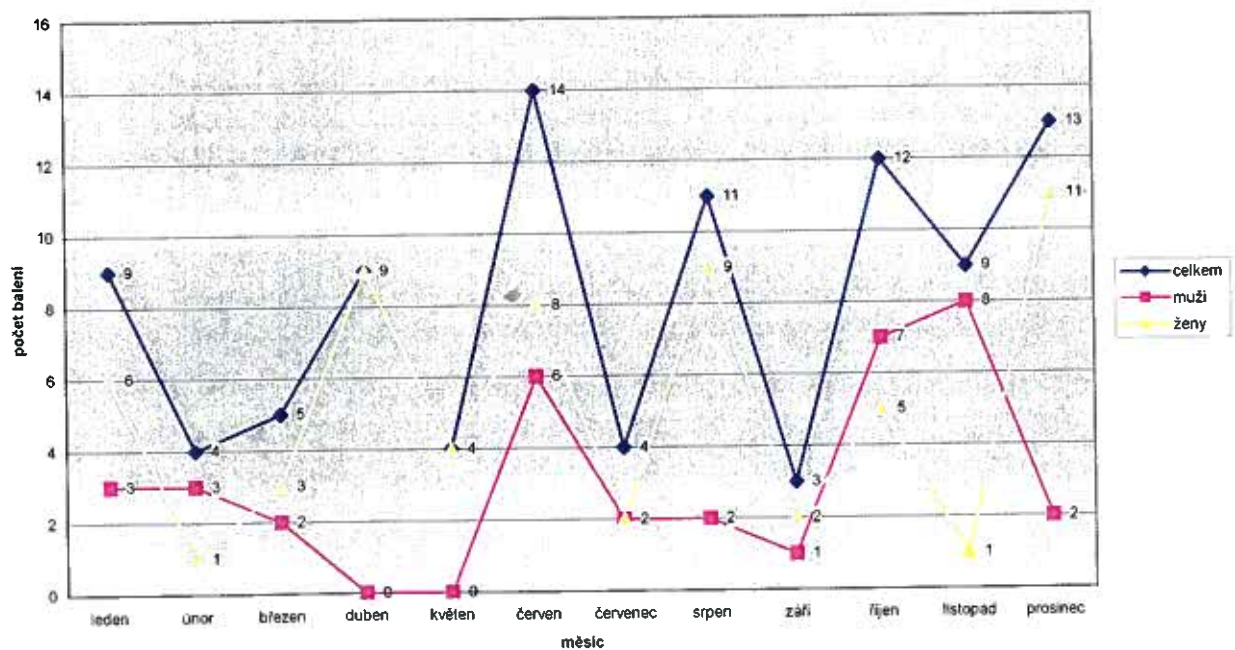
| <b>rodné číslo</b> | <b>počet balení</b> |
|--------------------|---------------------|
| 4255               | 15                  |
| 3606               | 12                  |
| 6051               | 7                   |
| 6054               | 6                   |
| 3811               | 6                   |

Spotřeba Oxazepamu během roku kolísá, nejvyšší byla zaznamenána v červnu, říjnu a v prosinci.

Graf 14 : Spotřeba Oxazepamu za rok 2004 podle věku a pohlaví pacienta



Graf 15 : Spotřeba Oxazepamu během roku 2004



#### 4.2.6 Zolpidem

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- o celkem 387 balení na 328 receptů, průměrně 1,17 balení na jednom receptu;
- o mužům 118 balení (tj. 30,5%), průměrně 1,13 balení na jednom receptu;
- o ženám 269 balení (tj. 69,5%), průměrně 1,20 balení na jednom receptu.

#### STILNOX 10mg x 10tbl

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- o celkem 55 balení na 54 receptů; průměrně 1,02 balení na jednom receptu;
- o mužům 7 balení (tj. 12,7%), průměrně 1,0 balení na jednom receptu;
- o ženám 48 balení (tj. 87,3%), průměrně 1,02 balení na jednom receptu.

Tab 30 : Poměr vydaných balení v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina        | množství vydaných balení |                  |                   |
|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------------|
|                       | celkem                   | muži             | ženy              |
| 0-10                  | -                        | -                | -                 |
| 11-20                 | -                        | -                | -                 |
| 21-30                 | -                        | -                | -                 |
| 31-40                 | 8 (14,5%)                | -                | 8 (14,5%)         |
| 41-50                 | 9 (16,4%)                | 2 (3,6%)         | 7 (12,7%)         |
| 51-60                 | 8 (14,5%)                | 2 (3,6%)         | 6 (10,9%)         |
| 61-70                 | 13 (23,6%)               | 1 (1,8%)         | 12 (21,8%)        |
| 71-80                 | 15 (27,3%)               | 2 (3,6%)         | 13 (23,6%)        |
| 81-90                 | 2 (3,6%)                 | -                | 2 (3,6%)          |
| 91-100                | -                        | -                | -                 |
| <b>celkový součet</b> | <b>55 (100%)</b>         | <b>7 (12,7%)</b> | <b>48 (87,3%)</b> |

Za rok 2004 bylo vydáno 55 balení léčivého přípravku Stilnox 10. Stal se desátým sledovaným léčivým přípravkem. Jeho celková spotřeba ve věkových skupinách postupně rostla, nejvyšší byla zaznamenána mezi 71. a 80. rokem, a to 15 balení, tj. 27,3% z celkového počtu vydaných balení. Většina Stilnoxu 10 byla vydána ženám (48 balení, tj. 87,3%), nejvyšší množství získaly ženy z věkových skupin 61-70 a 71-80 (45,4% z celkového množství vydaných léčivých přípravků).

Tab 31 : Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a u žen v jednotlivých věkových skupinách

| <b>věková skupina</b> | <b>muži</b> | <b>ženy</b> |
|-----------------------|-------------|-------------|
| 0-10                  | -           | -           |
| 11-20                 | -           | -           |
| 21-30                 | -           | -           |
| 31-40                 | -           | 100%        |
| 41-50                 | 22,2%       | 77,7%       |
| 51-60                 | 25%         | 75%         |
| 61-70                 | 7,7%        | 92,3%       |
| 71-80                 | 13,3%       | 86,7%       |
| 81-90                 | -           | 100%        |
| 91-100                | -           | -           |

Nejvíce balení bylo předepsáno ženě (2954), přesněji 5 balení.

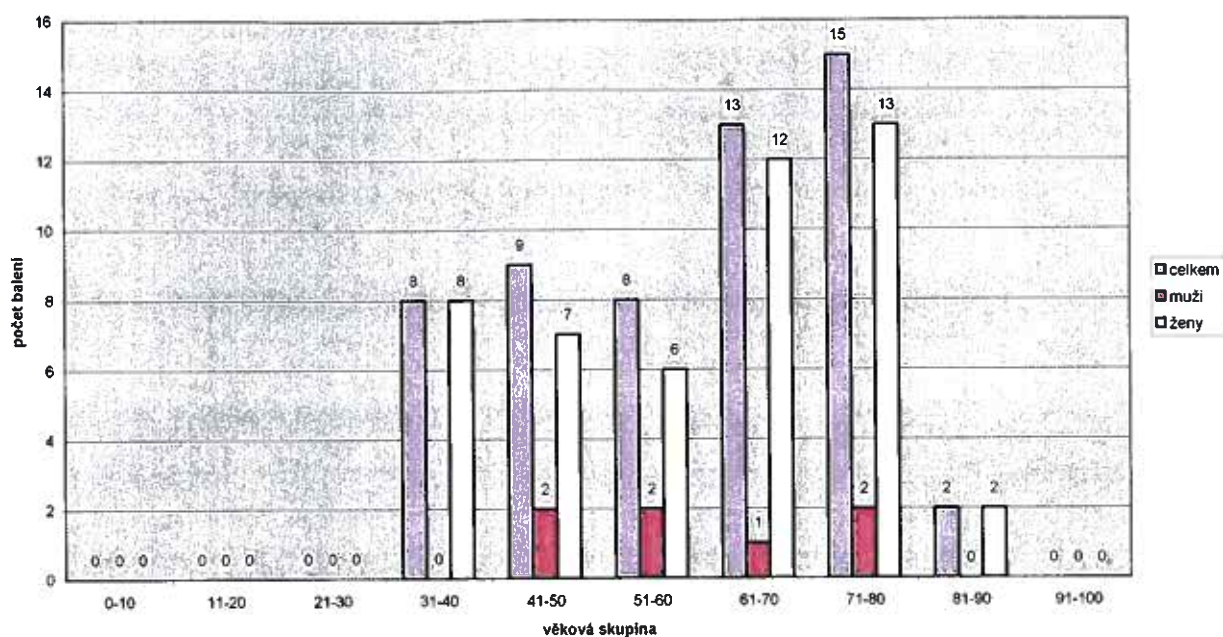
Tab 32 : Pacienti, resp. rodná čísla, na která byl vydán nejvyšší počet léčivého přípravku

| <b>rodné číslo</b> | <b>počet balení</b> |
|--------------------|---------------------|
| 2954               | 5                   |
| 6456               | 4                   |
| 2559               | 3                   |
| 5453               | 2                   |
| 4154               | 2                   |

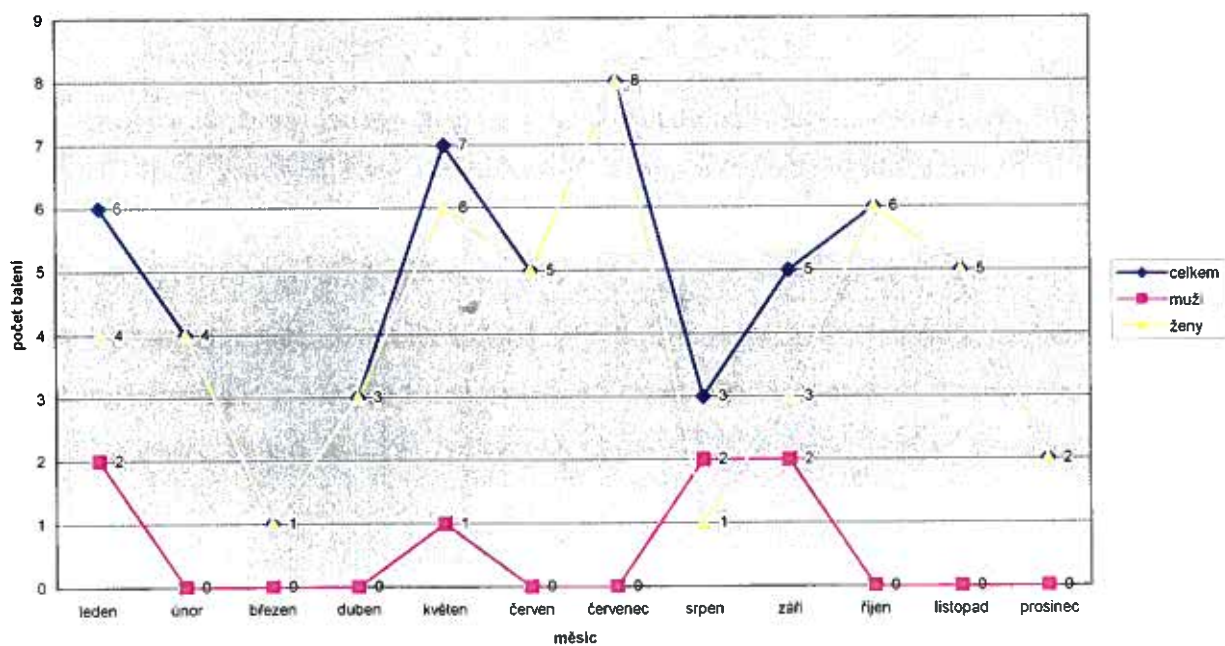
Během roku byla nejvyšší spotřeba zaznamenána v květnu a v červenci.



Graf 16 : Spotřeba Stilnoxu 10 za rok 2004 podle věku a pohlaví pacienta



Graf 17 : Spotřeba Stilnoxu 10 během roku 2004



## STILNOX 10mg x 20tbl

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- celkem 167 balení na 142 receptů;
- mužům 57 balení (tj. 34,1%), průměrně 1,07 balení na jednom receptu;
- ženám 110 balení (tj. 65,9%), průměrně 1,23 balení na jednom receptu.

Tab 33 : Poměr vydaných balení v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina        | množství vydaných balení |                   |                    |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|
|                       | celkem                   | muži              | ženy               |
| 0-10                  | -                        | -                 | -                  |
| 11-20                 | -                        | -                 | -                  |
| 21-30                 | 4 (2,4%)                 | -                 | 4 (2,4%)           |
| 31-40                 | 12 (7,2%)                | 2 (1,2%)          | 10 (6,0%)          |
| 41-50                 | 30 (18,0%)               | 15 (9,0%)         | 15 (9,0%)          |
| 51-60                 | 21 (12,6%)               | 8 (4,8%)          | 13 (7,8%)          |
| 61-70                 | 25 (15%)                 | 6 (3,6%)          | 19 (11,4%)         |
| 71-80                 | 66 (39,5%)               | 18 (10,8%)        | 48 (28,7%)         |
| 81-90                 | 9 (5,4%)                 | 8 (4,8%)          | 1 (0,6%)           |
| 91-100                | -                        | -                 | -                  |
| <b>celkový součet</b> | <b>167 (100%)</b>        | <b>57 (34,1%)</b> | <b>110 (65,9%)</b> |

Stilnox 20 je druhým nejčastěji předepisovaným léčivým přípravkem sledované skupiny. Počet vydaných balení v závislosti na věku pomalu narůstá od první věkové kategorie. Větší počet vydaných balení byl zaznamenán ve věkové kategorii 41-50 let. V této věkové kategorii bylo vydáno 30 balení léčivého přípravku Stilnox 20, tj. 18% z celkového počtu vydaných balení. Potom je zaznamenán nepatrný pokles a následující vzestup u věkové kategorie 71-80 let. Pacientům tohoto věku byl vydán nejvyšší počet balení léčivého přípravku Stilnox 20, a to 66 balení, tj. 39,5% z celkového počtu vydaných balení.

Mužům bylo vydáno celkem 57 balení, tj. 34,1% a ženám 110 balení, tj. 65,9% z celkového počtu vydaných balení.

Muži získali nejvíce balení ve věkové kategorii 41-50 let (9,0%) a 71-80 let (10,8%). Ženám bylo nejvíce balení expedováno ve věkové kategorii 71-80 let, a to 48 balení, tj. 28,7% z celkového počtu vydaných balení. Ve věkových skupinách 31-40, 41-50, 51-60 a 61-70 let u žen byla zaznamenána relativně rovnoměrná spotřeba.



Po 80. roce dochází u obou pohlaví k prudkému poklesu počtu vydaných balení.

Pacientům ve věkových kategoriích 0-10, 11-20 a 91-100 nebylo vydáno žádné balení léčivého přípravku Stilnox 20.

Mužům bylo vydáno celkem 57 balení, tj. 34,1% a ženám 110 balení, tj. 65,9% z celkového počtu vydaných balení.

Tab 34 : Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina | muži  | ženy  |
|----------------|-------|-------|
| 0-10           | -     | -     |
| 11-20          | -     | -     |
| 21-30          | -     | 100%  |
| 31-40          | 16,6% | 83,3% |
| 41-50          | 50%   | 50%   |
| 51-60          | 38,1% | 61,9% |
| 61-70          | 24%   | 76%   |
| 71-80          | 27,3% | 72,7% |
| 81-90          | 88,8% | 11,1% |
| 91-100         | -     | -     |

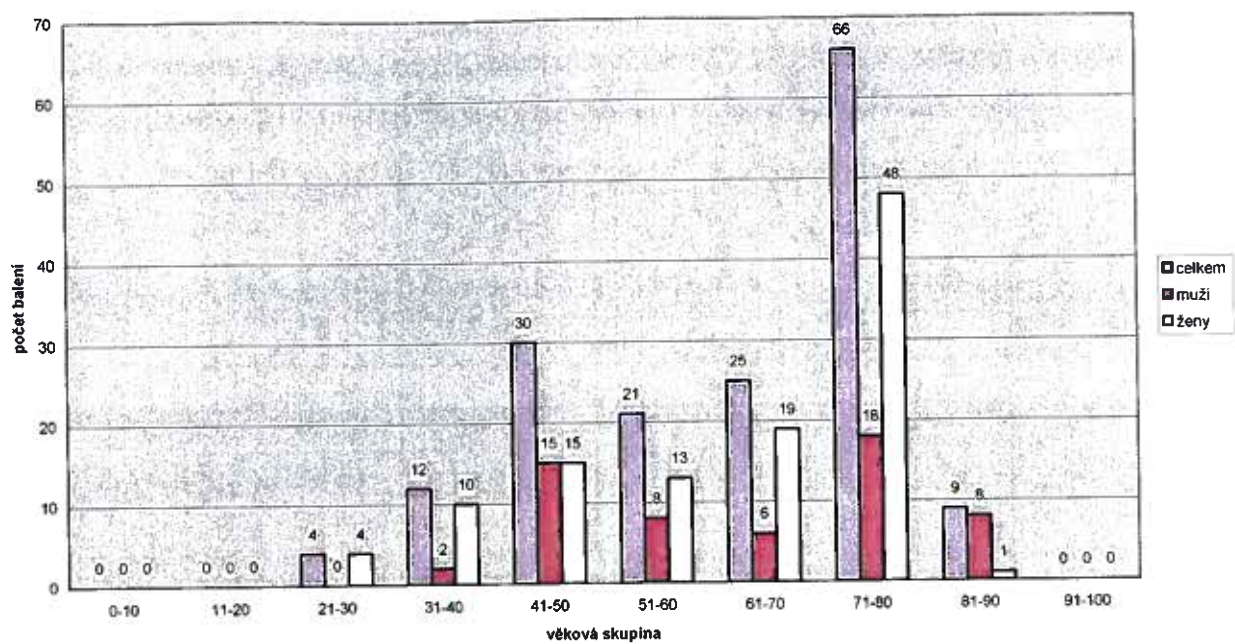
19 balení léčivého přípravku Stilnox 20 si odnesla paní stará 83 let (2253).

Tab 35 : Pacienti, resp. rodná čísla, na která byl vydán nejvyšší počet léčivého přípravku

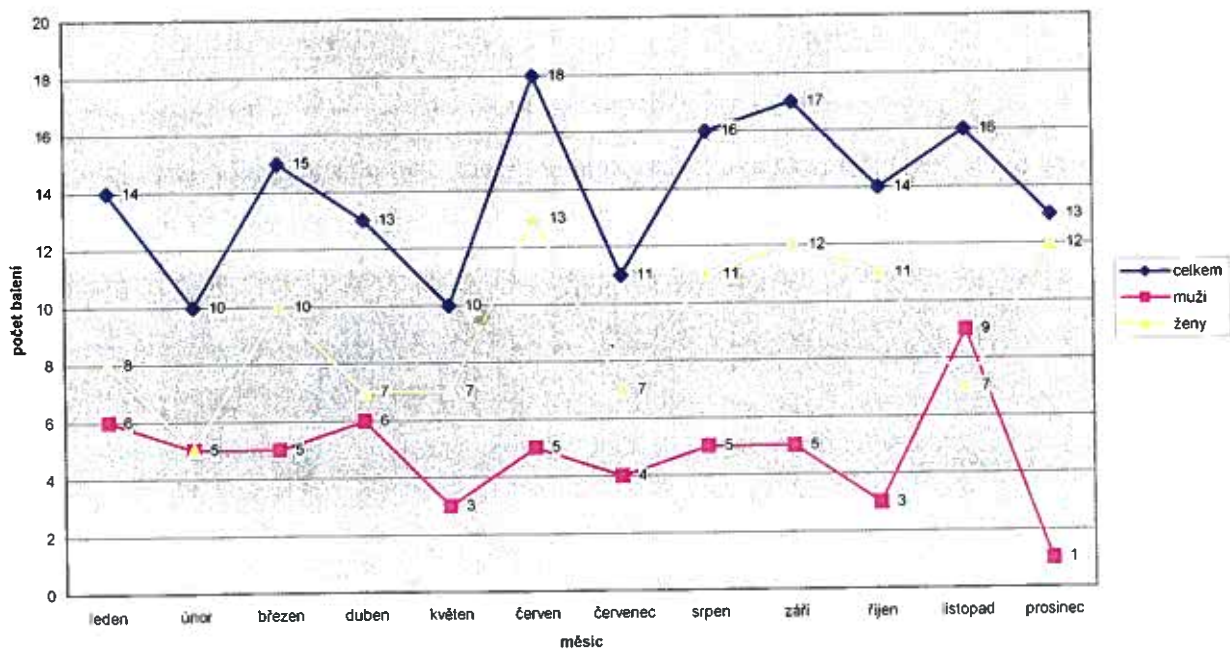
| rodné číslo | počet balení |
|-------------|--------------|
| 2253        | 19           |
| 3055        | 8            |
| 5456        | 8            |
| 2701        | 7            |
| 1511        | 7            |

Během roku 2004 byla spotřeba léčivého přípravku Stilnox 20 relativně rovnoměrná, nejvíce balení bylo vydáno v červnu, srpnu, září a v listopadu.

Graf 18 : Spotřeba Stilnoxu 20 za rok 2004 podle věku a pohlaví pacienta



Graf 19 : Spotřeba Stilnoxu 20 během roku 2004



## HYPNOGEN 10 mg x 15tbl

Ve sledovaném období bylo vydáno:

- o celkem 152 balení na 122 receptů, průměrně 1,24 balení na jednom receptu;
- o mužům 51 balení (tj. 26,8%), průměrně 1,5 balení na jednom receptu;
- o ženám 101 balení (tj. 73,2%), průměrně 1,24 balení na jednom receptu.

Tab 36 : Poměr vydaných balení v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina        | množství vydaných balení |                   |                    |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|
|                       | celkem                   | muži              | ženy               |
| 0-10                  | -                        | -                 | -                  |
| 11-20                 | 2 (1,3%)                 | -                 | 2 (1,3%)           |
| 21-30                 | 2 (1,3%)                 | -                 | 2 (1,3%)           |
| 31-40                 | 8 (5,3%)                 | 3 (1,9%)          | 5 (3,3%)           |
| 41-50                 | 26 (17,1%)               | 8 (5,3%)          | 18 (11,8%)         |
| 51-60                 | 34 (22,4%)               | 14 (9,2%)         | 20 (13,2%)         |
| 61-70                 | 29 (19,0%)               | 8 (5,3%)          | 21 (13,8%)         |
| 71-80                 | 44 (28,9%)               | 18 (11,8%)        | 26 (17,1%)         |
| 81-90                 | 7 (4,6%)                 | -                 | 7 (4,6%)           |
| 91-100                | -                        | -                 | -                  |
| <b>celkový součet</b> | <b>152 (100%)</b>        | <b>51 (33,5%)</b> | <b>101 (66,5%)</b> |

Hypnogen 15 je třetí nejvíce vydávaný léčivý přípravek z vybraných léčivých přípravků. Nejvyšší spotřeba byla zaznamenána ve věkové skupině 71-80 let, a to 44 balení, tj. 28,9% z celkového počtu vydaných balení. U žen i u mužů byla největší spotřeba zjištěna právě v této věkové kategorii. Muži získali 18 balení, tj. 11,8% a ženy 26 balení, tj. 17,1%. Ve věkových skupinách 41-50, 51-60, a 61-70 bylo dohromady expedováno 89 balení, tj. 58,6%.

Tab 37 : Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| věková skupina | muži  | ženy  |
|----------------|-------|-------|
| 0-10           | -     | -     |
| 11-20          | -     | 100%  |
| 21-30          | -     | 100%  |
| 31-40          | 37,5% | 62,5% |
| 41-50          | 30,7% | 69,2% |
| 51-60          | 41,2% | 58,8% |
| 61-70          | 27,6% | 72,4% |
| 71-80          | 40,9% | 59,1% |
| 81-90          | -     | 100%  |
| 91-100         | -     | -     |

Největší množství léčivého přípravku Hypnogen 15 bylo vydáno pacientovi, který je 81 let starý (2407). Poměrně hodně balení (9) si odnesla pacientka 54 let stará (5152).

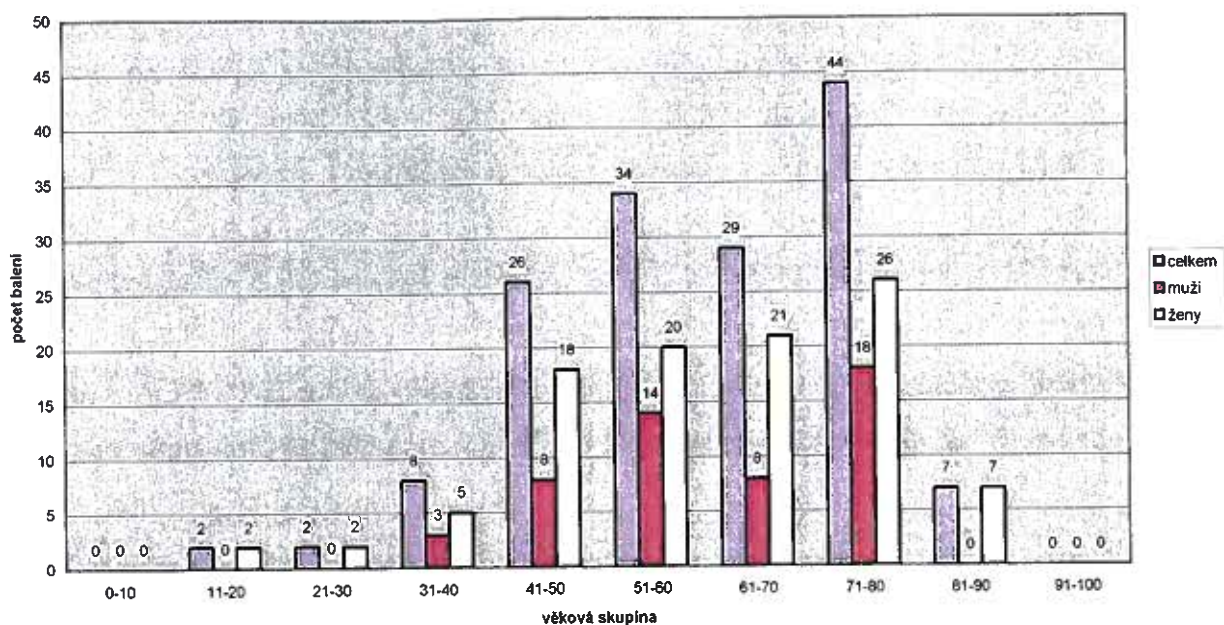
Tab 38 : Pacienti, resp. rodná čísla, na která byl vydán nejvyšší počet léčivého přípravku

| rodné číslo | počet balení |
|-------------|--------------|
| 2407        | 12           |
| 5152        | 9            |
| 4256        | 8            |
| 2851        | 7            |
| 2856        | 6            |

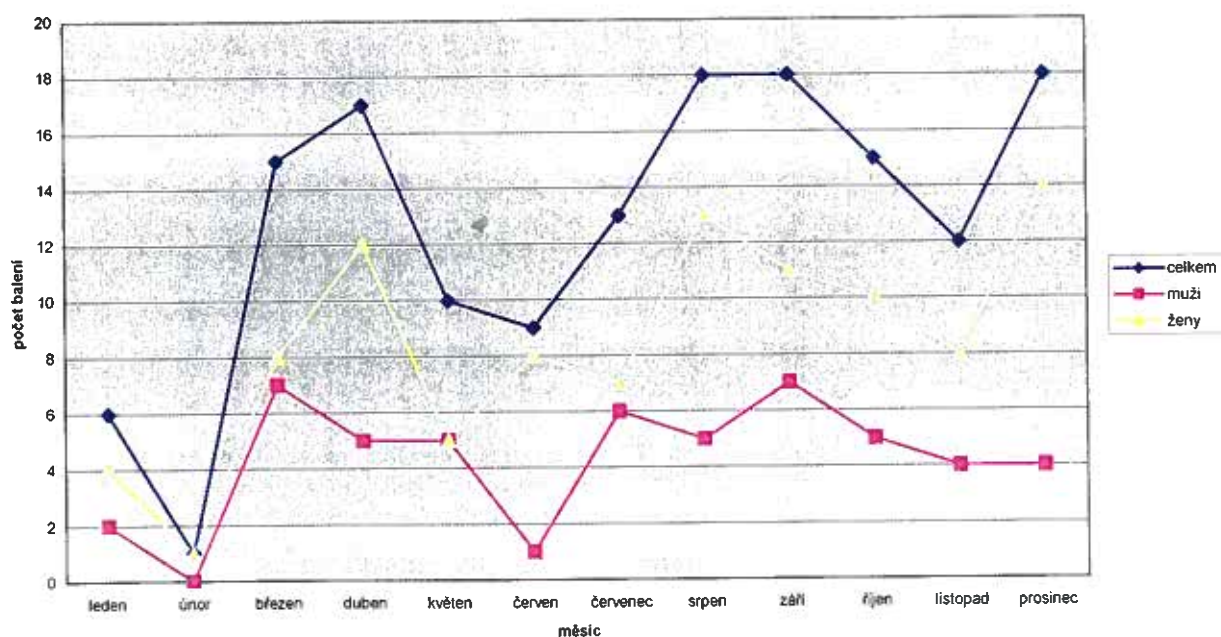
Během sledovaného období byla nejvyšší spotřeba zaznamenána v dubnu, srpnu, září a v prosinci.



Graf 20 : Spotřeba Hypnogenu 15 za rok 2004 podle věku a pohlaví pacienta



Graf 21 : Spotřeba Hypnogenu 15 během roku 2004



## 5. DISKUZE

V lékárně bylo vydáno 1596 balení vybraných léčivých přípravků. Ženám bylo expedováno celkem 1171 balení, což představuje 73,4% sledovaných léčivých přípravků, mužům bylo vydáno 425 balení, tj. 26,6%. Počet vydaných balení v jednotlivých věkových kategoriích postupně narůstal s věkem pacientů. Nejvíce balení (385, tj. 24,1%) bylo expedováno pacientům od 61-70 let. Další v pořadí byly věkové kategorie 71-80 let (364 balení, tj. 22,8%) a 51-60 (306 balení, tj. 19,2%). Dále se umístily věkové skupiny 41-50 let (283 balení, tj. 17,7%) a 31-40 let (148 balení, tj. 9,3%). Pacienti ve věku 81-90 a 21-30 let obdrželi stejné množství balení léčivých přípravků (46 balení, tj. 2,9%). Do 20-ti let bylo vydáno pouze 10 balení vybraných léčivých přípravků, tj. 0,6%. Nevydali jsme žádné balení z vybraných léčivých přípravků pacientovi staršímu 90 let.

Nejvíce předepisovanou účinnou látkou co do počtu vydaných balení byl alprazolam (738 balení, tj. 46,2%), poté následoval zolpidem (387 balení, tj. 24,2%). Bromazepam byl třetí nejčastěji vydávanou účinnou látkou (149 balení, tj. 9,3%). Čtvrtý v pořadí se umístil diazepam (125 balení, tj. 7,8%) a po něm následoval nitrazepam (100 balení, tj. 6,3%). Nejméně často byl u vybraných léčivých přípravků vydáván oxazepam (97 balení, tj. 6,1%).

Z hlediska celkového počtu vydaných balení jednotlivých léčivých přípravků byl nejvydávanějším léčivým přípravkem Neurol 0,25 (37,8%). K devíti nejvíce expedovaným léčivým přípravkům patřil také Stilnox 20 (10,5%), Hypnogen 15 (9,5%), Oxazepam (6,0%), Lexaurin 15 (5,1%), Diazepam 5 (4,3%), Lexaurin 3 (4,2%), Nitrazepam forte (3,8%), Diazepam 10 (3,5%) a Stilnox 10 (3,5%).

**Alprazolam** byl v lékárně nejvíce vydávanou účinnou látkou. Léčivých přípravků obsahujících alprazolam bylo v daném období vydáno 738, tj. 46,2% z celkového počtu balení vybraných léčivých přípravků. Ženy získaly 76,0% (561 balení) a muži 24,0% (177 balení). Alprazolam byl nejvíce předepisovanou účinnou látkou téměř ve všech věkových skupinách. Pouze u pacientů ve věku nad 80 let ho předstihl zolpidem.



Nejvyšší počet balení s obsahem alprazolamu byl expedován pacientům patřícím do věkové skupiny 61-70 let (196 balení, tj. 26,5%) a do věkové kategorie 71-80 let (145 balení, tj. 19,6%).

K podrobnější analýze byl vybrán nejčastěji vydávaný léčivý přípravek obsahující alprazolam jako účinnou látku - Neurool 0,25. V lékárně bylo vydáno 738 balení s obsahem alprazolamu, z čehož léčivý přípravek Neurool 0,25 tvořil 81,8% (604 balení). Dále byly expedovány Frontin 0,25 (35 balení, tj. 4,7%), Xanax 0,25 (31 balení, tj. 4,2%), Xanax 0,5 (25 balení, tj. 3,3%), dále Frontin 1 (19 balení, tj. 2,5%), Neurool 1 (10 balení, 1,4%), Frontin 0,5 (9 balení, tj. 1,2%).

Neurool 0,25 byl nejčastěji vydávaným léčivým přípravkem. Ze všech vydaných balení vybraných léčivých přípravků tvořil Neurool 0,25 37,8%. Ženy získaly 476 balení, tj. 78,8% z celkového počtu vydaných balení a muži obdrželi 128 balení, tedy 21,2%.

Počet vydaných balení v lékárně postupně narůstal s věkem pacientů. Nejvíce Neuroolu 0,25 bylo vydáno ve věkové kategorii 61-70 let, a to 179 balení, tj. 29,6% z celkového počtu vydaných balení. Ve věkových skupinách 51-60 a 71-80 let dohromady bylo celkem vydáno 242 balení, tj. 40% z celkového počtu vydaných balení. Ve věkových kategoriích 0-10 a 91-100 nebylo vydáno žádné balení léčivého přípravku Neurool 0,25. Muži i ženy získali nejvíce balení Neuroolu 0,25 ve věkové kategorii 61-70 let, muži 43 balení, tj. 7,1% a ženy 136 balení, tj. 22,5% z celkového počtu vydaných balení.

Neurool byl nejvydávanějším preparátem z vybraných léčivých přípravků u pacientů ve věku 11-80 let. U žen i u mužů byl kromě věkových kategorií 0-10, 81-90 a 91-100 absolutně nejvíce předepisovaným léčivým přípravkem.

V pořadí druhou nejvíce vydávanou účinnou látkou byl **zolpidem**. Léčivých přípravků obsahujících zolpidem bylo ve sledovaném období vydáno 387, tj. 24,2% z celkového počtu vybraných léčivých přípravků. Ze všech expedovaných balení s obsahem zolpidemu tvořil podíl předepsaný mužům 30,5% (118 balení) a ženám 69,5% (269 balení).

Největší počet balení léčivých přípravků obsahujících zolpidem byl vydán ve věkové kategorii 71-80 let (131 balení, tj. 33,8%).

K podrobnější analýze byly vybrány tři léčivé přípravky obsahující jako účinnou látku zolpidem – Stilnox 10, Stilnox 20 a Hypnogen 15.

Ve sledovaném období bylo vydáno 55 balení léčivého přípravku Stilnox 10, tj. 3,4% z celkového počtu vydaných balení. Muži získali 7 balení (tj. 12,7%) a ženám bylo vydáno 48 balení (tj. 87,3%). Jeho celková spotřeba ve věkových skupinách postupně rostla, nejvyšší byla zaznamenána mezi 71. a 80. rokem, a to 15 balení, tj. 27,3% z celkového počtu vydaných balení.

Stilnox 20 se umístil v počtu vydaných balení na druhém místě. Výdej léčivého přípravku Stilnox 20 tvořil 10,5% (167 balení) ze všech vydaných balení vybraných léčivých přípravků v daném období. Ženám byly vydány téměř dvě třetiny expedovaných balení (110 balení, tj. 65,9%) a mužům tedy 34,1% (57 balení).

Největší množství balení bylo zaznamenáno ve věkové kategorii 71-80 let (66 balení, tj. 39,5%), dále následovaly skupiny 41-50 let (30 balení, tj. 18%) a 61-70 let (25 balení, tj. 15%).

Pouze ve věkové kategorii 81-90 let získali muži více balení než ženy (4,8%), ve věkové kategorii 41-50 let získali muži i ženy shodně 9,0% z celkového počtu vydaných balení.

Třetím nejčastěji vydávaným léčivým přípravkem se stal Hypnogen 15. Ve sledovaném období bylo vydáno celkem 152 balení, z toho mužům 51 balení (tj. 33,5%) a ženám 101 balení (tj. 66,5%). Nejvyšší spotřeba byla zaznamenána ve věkové skupině 71-80 let, a to 44 balení, tj. 28,9% z celkového počtu vydaných balení. U žen i u mužů byla největší spotřeba zjištěna právě v této věkové kategorii. Muži získali 18 balení, tj. 11,8% a ženy 26 balení, tj. 17,1%. Ve věkových skupinách 41-50, 51-60, a 61-70 bylo dohromady expedováno 89 balení, tj. 58,6%.

**Bromazepam** se stal třetí nejčastěji vydávanou účinnou látkou. Během roku 2004 bylo expedováno 149 balení léčivých přípravků s obsahující účinnou látkou bromazepam (tj. 9,3%). Ženám bylo předepsáno 133 balení (tj. 89,3%) a mužům 16

balení (tj. 10,7% ). Nejvyšší spotřeba byla zaznamenána ve věkové kategorii 41-50 let, přesněji 43 balení, tj. 28,9%%. K podrobnější analýze byl vybrán Lexaurin 1,5 a Lexaurin 3.

Ve sledovaném období bylo vydáno celkem 82 balení léčivého přípravku Lexaurin 1,5. Mužům bylo vydáno 10 balení (tj. 12,2%), ženám 72 balení (tj. 87,8%). Jeho celková spotřeba ve věkových skupinách postupně rostla, nejvyšší byla zaznamenána mezi 61. a 70. rokem, a to 21 balení, tj. 25,6% z celkového množství vydaných balení.

Během roku 2004 bylo expedováno také 67 balení léčivého přípravku Lexaurin 3, muži získali 6 balení (tj. 9,0%) a ženy 61 balení (tj. 91,0%). Ve věkové kategorii 41-50 bylo vydáno 25 balení, tj. 37,3% z celkového množství vydaných balení a ve věkové kategorii 51-60 let bylo vydáno 22 balení, tj. 32,8% z celkového množství vydaných balení.

**Diazepam** byl v lékárně čtvrtou nejčastěji vydávanou účinnou látkou. Léčivých přípravků obsahujících diazepam bylo ve sledovaném období vydáno 125 balení, což je 7,8% z celkového množství vybraných léčivých přípravků. Mužům bylo expedováno 33 balení (tj. 26,4%) a ženám 92 balení (tj. 73,6% balení léčivých přípravků s účinnou látkou diazepam).

Diazepam byl nejčastěji předepisovanou účinnou látkou v rámci věkové kategorie 61-70 let, kde pacienti získali 39 balení, ve věkové kategorii 51-60 jim bylo vydáno celkem 26 balení léčivých přípravků obsahujících diazepam.

K podrobnější analýze byly vybrány dva léčivé přípravky obsahující diazepam jako účinnou látku – Diazepam 5 a Diazepam 10.

Diazepam 5 byl šestým nejčastěji předepisovaným léčivým přípravkem. Z celkového počtu balení vybraných léčivých přípravků tvořil výdej Diazepamu 5 v lékárně 4,3%. Větší část balení byla expedována ženám, přesněji 51 balení, tj. 73,9%, mužům bylo vydáno 18 balení, tj. 26% z celkového počtu vydaných balení.

Největší počet vydaných balení byl zaznamenán mezi 61. a 70. rokem, a to 21 balení léčivých přípravků, tj. 30,4% z celkového množství. Pouze o tři balení méně,

tedy 18 balení, tj. 26,1%, bylo vydáno věkové kategorii 51-60 let. Ženám bylo vydáno nejvíce ve věkové skupině 61-70 let (19 balení, tj. 27,5%), mužům bylo vydáno nejvíce balení Diazepam 5 v předchozí věkové kategorii, tj. 51-60 let (7 balení, tj. 10,1%).

Dalším vybraným léčivým přípravkem byl Diazepam 10. Ve sledovaném období bylo vydáno 56 balení, ženám 41 balení (tj. 73,2%) a mužům 15 balení (tj. 26,8% z celkového počtu vydaných balení). Nejvyšší spotřeba byla zaznamenána ve věkové kategorii 61-70 let. V této věkové kategorii bylo vydáno 18 balení, tj. 32,1% z celkového počtu vydaných balení.

**Nitrazepam** byl v lékárně pátou nejvíce vydávanou účinnou látkou. Léčivých přípravků obsahujících jako účinnou látku nitrazepam bylo ve sledovaném období vydáno 100 balení, tj. 6,3% z celkového množství vybraných léčivých preparátů. Podíl předepsaný mužům tvořil 45% (45 balení), u žen tedy zaujímal 55% (55 balení).

K podrobnější analýze byl vybrán jeden léčivý přípravek obsahující nitrazepam jako účinnou látku – Nitrazepam forte.

Nitrazepam forte se umístil v počtu vydaných balení na osmém místě. Výdej tohoto léčivého přípravku tvořil 3,8% ze všech vydaných balení vybraných léčivých přípravků v daném období. Ženám bylo předepsáno 34 balení, tj. 55,7% a mužům 27 balení, tj. 44,3% z celkového počtu vydaných balení.

Největší spotřeba byla pozorována ve věkové kategorii 71-80 let u mužů i u žen, a to 26 balení, tj. 42,6% z celkového množství expedovaných balení. Muži z této věkové skupiny získali 11 balení, tj. 18% a ženy 15 balení, tj. 24,6% z celkového počtu vydaných balení.

**Oxazepam** se stal šestou nejčastěji expedovanou účinnou látkou. Ve sledovaném období bylo vydáno 97 balení léčivého přípravku Oxazepam, tj. 6,1% z celkového množství expedovaných léčivých přípravků. Větší podíl balení byl vydán ženám (61 balení, tj. 62,9%), muži získali 36 balení, tj. 37,1% z celkového počtu vydaných balení.

Nejvíce balení získala věková kategorie 61-70 let, a to 41 balení, tj. 42,3% z celkového množství vydaných léčivých přípravků. Ostatní věkové kategorie získaly méně jak polovinu expedovaných balení. Ve věkové kategorii 61-70 let získali muži 26 balení, tj. 26,8%, ženám byl předepsán léčivý přípravek Oxazepam nejvíce ve věkových kategoriích 51-60 a 61-70 let, celkem 32 balení, tj. 33%.

V rámci jednotlivých věkových skupin byl v lékárně vydán největší počet balení vybraných léčivých přípravků pacientům ve věku 61-70 let, a to 385 balení léčivých přípravků, tj. 24,1% z celkového množství expedovaných léčivých přípravků.

V této věkové kategorii byl mužům expedován největší počet balení v rámci věkových skupin, celkem 104 balení, tj. 6,5% z celkového množství vydaných léčivých přípravků. Ale hned ve věkové kategorii 41-50 let bylo mužům vydáno 102 balení léčivých přípravků, tj. 6,3% z celkového množství vydaných léčivých přípravků.

Ženám bylo vydáno nejvíce balení ve věkové skupině 71-80 let, přesně 293 balení, tj. 18,4% z celkového počtu balení. Ve věkové skupině 61-70 let bylo ženám vydáno 281 balení, tj. 17,6%.

Nejčastěji vydávanou účinnou látkou u pacientů ve věku **do 30-ti let** se stal alprazolam (39 balení, tj. 69,6%). Mužům bylo předepsáno 15 balení léčivých přípravků obsahujících alprazolam, tj. 27,2% z celkového množství vydaných balení této věkové skupině a ženám bylo předepsáno 23 balení, tj. 41,8%. Na druhém místě se umístil zolpidem (9 balení, tj. 16,0%).

Nejčastěji vydávaným léčivým přípravkem v této věkové kategorii byl Neurool 0,25. Bylo zde předepsáno 23 balení léčivého přípravku Neurool 0,25, tj. 41,8% z celkového množství vydaných léčivých přípravků v této věkové skupině. Na druhém místě se umístil Xanax 0,25 (8 balení, tj. 14,5%).

Ve věkové kategorii **od 31 do 40 let** byl nejvydávanější účinnou látkou opět alprazolam (76 balení, tj. 51,3%) a na druhém místě se umístil zolpidem (28 balení, tj. 18,9%). Toto platí ve skupině mužů i žen.

Nejvydávanějším léčivým přípravkem v této věkové kategorii byl Neuro 0,25 (56 balení, tj. 37,8%) u mužů i u žen. Na druhém místě se shodně umístily Oxazepam (13 balení, tj. 8,7%) a Diazepam 10 (13 balení, tj. 8,7%).

Ve věkové skupině **41-50 let** byl největší počet balení vydán u léčivých přípravků obsahující jako účinnou látku alprazolam (141 balení, tj. 49,8%) a zolpidem (69 balení, tj. 24,4%). Opět se tento výsledek shoduje s výsledkem u mužů i u žen.

Nejvydávanějším léčivým přípravkem byl Neuro 0,25 (98 balení, tj. 34,6%). Ženy získaly 73 balení, tj. 25,7% z celkového množství léčivých přípravků vydaných v této věkové kategorii, muži dostali 25 balení, tj. 8,8%. Druhý se umístil Hypnogen 15 (26 balení, tj. 9,2%).

Nejčastěji expedovanou účinnou látkou ve věkové kategorii **51-60 let** byl opět alprazolam, a to u mužů i u žen. Bylo expedováno 135 balení léčivých přípravků obsahujících tuto účinnou látku, tj. 44,1% všech léčivých přípravků vydaných v této věkové skupině. Muži získali 26 balení s účinnou látkou alprazolam (tj. 8,5%), na druhém místě se umístil zolpidem (64 balení, tj. 20,9%).

Nejvydávanějším léčivým přípravkem byl Neuro 0,25 (124 balení, tj. 40,5%) u mužů i u žen. Muži získali také větší množství léčivého přípravku Hypnogen 15 (14 balení, tj. 4,5% z celkového množství léčivých přípravků vydaných v této věkové kategorii).

Také u pacientů ve věku **61-70 let** byl alprazolam nejvydávanější účinnou látkou. Bylo vydáno 196 balení léčivých přípravků obsahujících alprazolam, tj. 50,9%. Ženy získaly 149 balení, tj. 38,7% a muži obdrželi 47 balení, tj. 12,2%.

Z vybraných léčivých přípravků obdrželi pacienti nejvíce balení Neuro 0,25 (179 balení, tj. 46,5%). Ženy získaly 136 balení (tj. 35,3%) a muži dostali 43 balení (tj. 11,1%). Druhý byl Hypnogen 15 (29 balení, tj. 7,5%).



Ve věkové skupině **71-80 let** byl v lékárně nejvíce vydáván alprazolam. Bylo vydáno 145 balení, tj. 39,8% z celkového počtu expedovaných balení. U mužů byl ale častěji vydáván zolpidem, kterého muži získali 38 balení, tj. 10,4%. Léčivých přípravků obsahujících alprazolam u mužů bylo vydáno pouze 14 balení, tj. 3,8% z celkového počtu expedovaných balení. Ženám byl předepisován hlavně alprazolam – bylo jim vydáno 131 balení, tj. 35,9%. Léčivých přípravků obsahujících zolpidem obdržely ženy 93 balení, tj. 25,5% z celkového počtu vydaných balení.

Z léčivých přípravků byl ženám nejčastěji předepisován Neuro 0,25 (104 balení, tj. 28,5%), na druhém místě se umístil Stilnox 20 (48 balení, tj. 13,2%) a třetí byl Hypnogen 15 (26 balení, tj. 7,1%). Muži získali 18 balení léčivého přípravku Stilnoxu 20 (tj. 4,9%) a 18 balení Hypnogenu 15 (tj. 4,9%), teprve na třetím místě se umístil Neuro 0,25 (14 balení, tj. 3,8%).

Pacientům z věkové kategorie **81-90 let** byl jako nejčastější účinná látka předepisován zolpidem. Bylo předepsáno 18 balení léčivých přípravků obsahujících tuto účinnou látku, což je 39,1% z celkového počtu vydaných balení této věkové skupině. Na druhém místě se umístil nitrazepam (14 balení, tj. 30,4%) a až na třetím místě se umístil alprazolam (6 balení, tj. 13,0%)

Mezi nejčastěji vydávané léčivé přípravky patřily Stilnox 20 (9 balení, tj. 19,6%), Nitrazepam forte (8 balení, tj. 17,3%), Hypnogen 15 (7 balení, tj. 15,2%). Neuro 0,25 se umístil čtvrtý (6 balení, 13,0%).

Ve věkové kategorii 91-100 nebylo vydáno žádné balení léčivého přípravku ze sledované skupiny.

Z uvedených údajů vyplývá, že nejčastěji předepisovanými účinnými látkami v naší lékárně jsou alprazolam a zolpidem.

Alprazolam se stal nejčastěji předepisovanou účinnou látkou u mužů i u žen ve věku do 70-ti let. V této věkové kategorii bylo předepsáno celkem 587 balení léčivých přípravků obsahujících alprazolam, tj. 47,9% z celkového množství vydaných léčivých přípravků této věkové kategorii.

Na druhém místě se u pacientů do 70-ti let umístil zolpidem. Pacientům bylo vydáno 238 balení s touto účinnou látkou, tj. 19,4% z celkového množství vydaných léčivých přípravků této věkové kategorii.

Ve věkové skupině 71-80 let byl v lékárně nejvíce vydáván alprazolam. Bylo vydáno 145 balení, tj. 39,8% z celkového počtu expedovaných balení. U mužů byl ale častěji vydáván zolpidem, kterého muži získali 38 balení, tj. 10,4%. Léčivých přípravků obsahujících alprazolam u mužů bylo vydáno pouze 14 balení, tj. 3,8% z celkového počtu expedovaných balení. Ženám byl předepisován hlavně alprazolam – bylo jim vydáno 131 balení, tj. 35,9%. Léčivých přípravků obsahujících zolpidem obdržely ženy 93 balení, tj. 25,5% z celkového počtu vydaných balení.

Pacientům z věkové kategorie 81-90 byl jako nejčastější účinná látka předepisován zolpidem (18 balení, tj. 39,1%), na druhém místě se umístil nitrazepam (14 balení, tj. 30,4%).

Nejčastějším léčivým přípravkem do 70-ti let se stal Neurol 0,25. Celkem bylo v této věkové kategorii vydáno 480 balení, tj. 40,4% z celkového počtu vydaných balení pacientům do 70-ti let. Na druhém místě se umístil Hypnogen 15 (101 balení, tj. 8,5%) a třetí místo získal Stilnox 20 (92 balení, tj. 7,8%).

Výdej nad 70 let byl více různorodý než u předchozích skupin. Do 80-ti let byl ženám nejčastěji předepisován Neurol 0,25 (104 balení, tj. 28,5%), na druhém místě se umístil Stilnox 20 (48 balení, tj. 13,2%) a třetí byl Hypnogen 15 (26 balení, tj. 7,1%). Muži získali 18 balení léčivého přípravku Stilnox 20 (tj. 4,9%) a 18 balení Hypnogenu 15 (tj. 4,9%), teprve na třetím místě se umístil Neurol 0,25 (14 balení, tj. 3,8%). Po 80. roce patřily mezi nejčastěji vydávané léčivé přípravky Stilnox 20 (9 balení, tj. 19,6%), Nitrazepam forte (8 balení, tj. 17,4%), Hypnogen 15 (7 balení, tj. 15,2%) a Neurol 0,25 (6 balení, tj. 13,0%).

Časový průběh expedice jednotlivých léčivých přípravků je relativně rovnoměrný. Od začátku roku (s výjimkou února) bylo vydáváno průměrně 127,5 balení sledovaných léčivých přípravků za měsíc, přesněji: leden (131), březen (126),

duben (126), květen (116), červen (138), červenec (118), srpen (127), září (138) a říjen (128).

V únoru bylo vydáno pouze 79 balení sledovaných léčivých přípravků, naopak v listopadu a v prosinci bylo expedováno průměrně 184,5 balení za měsíc (listopad-187 balení, prosinec-182 balení).

## 6. ZÁVĚR

V této práci byly zpracovány recepty z lékárny základního typu v Chrudimi vydané během roku 2004. Byl sledován výdej léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů s návykovým potenciálem a hypnotik III. generace (zolpidem, zopiclon). Tyto léčivé přípravky byly předepsány na 4,6% receptů vydaných ve sledovaném období.

Z hlediska celkového počtu vydaných balení jednotlivých léčivých přípravků byl nejvydávanějším léčivým přípravkem Neuro 0,25 (37,8%). K deseti nejvíce expedovaným léčivým přípravkům patřily také Stilnox 20 (10,5%), Hypnogen 15 (9,5%), Oxazepam (6,0%), Lexaurin 1,5 (5,1%), Diazepam 5 (4,3%), Lexaurin 3 (4,2%), Nitrazepam forte (3,8%), Diazepam 10 (3,5%) a Stilnox 10 (3,5%).

Z výsledků předkládané práce také vyplývá, že mezi nejčastěji předepisované účinné látky v rámci těchto léčivých přípravků patřil alprazolam (46,2%), zolpidem (24,4%), bromazepam (9,3%), diazepam (7,8%), nitrazepam (6,3%) a oxazepam (6,0%).

Z celkového množství 1596 balení vybraných léčivých přípravků bylo ženám vydáno 1171 balení (tj. 73,4%) a mužům 425 balení (tj. 26,6%).

Počet vydaných balení v rámci jednotlivých věkových skupin postupně s věkem pacientů narůstal. Významnější nárůst byl zaznamenán ve věkové kategorii 51-60 let (19,2%). Nejvíce balení bylo expedováno pacientům ve věku 61-70 let (24,1%) a 71-80 let (22,8%).

Alprazolam se stal nejčastěji předepisovanou účinnou látkou u mužů i u žen ve věku do 70-ti let (47,9%). Na druhém místě se u pacientů do 70-ti let umístil zolpidem (19,4%). Ve věkové skupině 71-80 let byl v lékárně nejvíce vydáván alprazolam (39,8%). U mužů byl ale častěji vydáván zolpidem (10,4%). Pacientům z věkové kategorie 81-90 byl jako nejčastější účinná látka předepisován zolpidem (39,1%).

Nejčastějším léčivým přípravkem do 70-ti let se stal Neurol 0,25. Celkem bylo v této věkové kategorii vydáno 480 balení, tj. 40,4% z celkového počtu vydaných balení pacientům do 70-ti let. Na druhém místě se umístil Hypnogen 15 (8,5%) a třetí místo získal Stilnox 20 (7,8%).

Výdej nad 70 let byl více různorodý než u předchozích skupin. Do 80-ti let byl ženám nejčastěji předepisován Neurol 0,25 (28,5%), na druhém místě se umístil Stilnox 20 (13,2%) a třetí byl Hypnogen 15 (7,1%). Muži získali 4,9% léčivého přípravku Stilnox 20 a 4,9% Hypnogenu 15, teprve na třetím místě se umístil Neurol 0,25 (3,8%). Po 80. roce patřily mezi nejčastěji vydávané léčivé přípravky Stilnox 20 (19,6%), Nitrazepam forte (17,3%), Hypnogen 15 (15,2%) a Neurol 0,25 (13,0%).

## 7. POUŽITÁ LITERATURA

1. Hynie S.: Psychofarmakologie v praxi. Praha, Galén 1995, s. 83-85
2. [www.nespavost.cz](http://www.nespavost.cz)
3. Kopáčová L., Semecký V., Hronek M.: Nervový systém. Praha, Karolinum 1998, s. 73-74
4. Lincová D., Farghali., et al.: Základní a aplikovaná farmakologie. Praha, Galén 2002, s. 154-160
5. [http://sova.vzsjp.cz/2003/www\\_studenti/Martina\\_Krajcova/NonREM.htm](http://sova.vzsjp.cz/2003/www_studenti/Martina_Krajcova/NonREM.htm)
6. Bouček J., Pidrman V.: Psychofarmaka v medicíně. Praha, Grada Publishing, 2005, s. 16-48, 253, 268-270
7. [www.nova.medicina.cz](http://www.nova.medicina.cz)
8. Šonka K.: Hypnotika. Remedia 6 (16), 2003, s. 437-441
9. Lullmann H., Mohr K., Wehling M.: Farmakologie a toxikologie, Praha, Grada Publishing, 2002, s. 363-415
10. Suchopár J. et al.: Remedia compendium. Praha, Panax 1997, druhé vydání, s. 174
11. aislp – automatizovaný informační systém léčivých přípravků
12. [www.medicina.cz](http://www.medicina.cz)