

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

ANALÝZA LÉKOVÝCH PROBLÉMŮ VE ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ IV.
ANALYSIS OF DRUG-RELATED PROBLEMS IN A HEALTH FACILITY IV.

Diplomová práce

Vedoucí katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Hradec Králové 2018

Linda Šubrtová

Prohlášení

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

V Hradci Králové

Dne

Podpis

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala všem, kteří mi umožnili tuto práci vytvořit. Děkuji vedoucímu diplomové práce PharmDr. Josefu Malému, Ph.D. za čas, trpělivost a cenné rady. Dále děkuji personálu zdravotnického zařízení za poskytnutí potřebné dokumentace. A v neposlední řadě děkuji své rodině a blízkým za podporu, kterou mi poskytli během studia.

Obsah

1	Abstrakty	5
2	Seznam zkratek	7
3	Úvod a cíl práce.....	8
4	Teoretická část	9
4.1	Metodika řešerše	9
4.2	Úvod do problematiky bezpečného užívání farmakoterapie.....	9
4.2.1	Lékové problémy	9
4.2.2	Kultura bezpečí farmakoterapie	10
4.2.3	Revize farmakoterapie	11
4.3	Lékové problémy spojené s užíváním antidepresiv.....	13
4.3.1	Deprese	13
4.3.2	Antidepresiva.....	14
4.3.3	Lékové problémy antidepresiv	21
5	Praktická část	36
5.1	Metodika praktické části.....	36
5.2	Výsledky.....	37
5.2.1	Deskriptivní statistika výsledků	37
5.2.2	Klasifikace DRP.....	42
5.2.3	Management lékových problémů zpracovaný metodou SAZE.....	49
6	Diskuze.....	61
7	Závěr.....	64
8	Seznam tabulek.....	65
9	Použitá literatura	67

1 Abstrakty

Abstrakt

Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení IV.

Autor: Linda Šubrtová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

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

Úvod: S nárůstem užívání léčiv roste i riziko vzniku lékových problémů. Tyto problémy mohou často ohrozit zdraví pacienta a zvyšují ekonomickou náročnost léčby. Mnohým z těchto problémů je však možné předcházet častými kontrolami a spoluprací zdravotníků.

Cíl: Cílem této práce bylo provést ve zdravotnickém zařízení poskytujícím rehabilitační péči revizi farmakoterapie a získané lékové problémy analyzovat.

Metodika: Sběr dat probíhal 13.–15. 2. 2017 v rehabilitačním ústavu v České republice. Revizi farmakoterapie prováděl tříčlenný tým (klinický farmaceut, farmaceut, řešitel práce). Údaje z poskytnutých dokumentací byly zapsány do databáze připravené pro účely revize farmakoterapie. Zaznamenány byly: věk a pohlaví pacienta, alergická, rodinná, pracovní-sociální a osobní anamnéza, fyzikální a laboratorní vyšetření a kompletní farmakoterapie včetně volně prodejných léčiv a doplňků stravy včetně dávkování a způsobu podání. Do této databáze byly dále zaznamenány potenciální lékové problémy, které byly klasifikovány dle modifikované PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) klasifikace V5.01. Ke každému lékovému problému byla přiřazena léčiva, kterých se problém týkal. Lékové problémy byly dále zhodnoceny dle stupně jejich závažnosti. Data byla popsána deskriptivní statistikou.

Výsledky: Celkem bylo v rámci revize farmakoterapie zhodnoceno 103 pacientů. Ze zhodnocené populace pacientů bylo 58,3 % mužů a 41,7 % žen. Medián věku obou pohlaví byl 69 let. Průměrný počet užívaných léčiv byl 8,6 léčiv na pacienta a jeden užíval pacient až 17 léčiv. Celkem bylo zaznamenáno 227 lékových problémů (2,2 lékového problému na jednoho pacienta). Nejčastěji lékové problémy dle modifikované PCNE klasifikace souvisely s výběrem léčiva (51,1 %) a dávkováním (42,3 %)

Závěr: Při revizi farmakoterapie byly zjištěny lékové problémy. Pro minimalizaci rizik farmakoterapie by bylo vhodné začlenit do týmu zdravotnického zařízení klinického farmaceuta na částečný nebo plný úvazek.

Klíčová slova: lékové problémy, zdravotnické zařízení, klinická farmacie

Abstract

Analysis of drug-related problems in a health facility IV.

Author: Linda Šubrtová

Tutor: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

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

Introduction: Increasing use of drugs leads to a growing risk of occurrence of drug-related problems. These problems can often endanger patient's health and increase the economic cost of the treatment. However, many of these problems can be prevented by controls and collaboration of all health care subjects.

Objective: The aim of this work was to carry out a revision of pharmacotherapy in a rehabilitation health facility and to analyse acquired drug-related problems.

Methodology: The collection of data took place from 13 to 15 February 2017 in health facility in the Czech Republic. The review of pharmacotherapy was performed by a three-member team (clinical pharmacist, pharmacist, work researcher). The data obtained from the provided medical records were recorded into the database, which was prepared for the purpose of the pharmacotherapy review. Recorded were: the patient's age and sex, allergic, family, work, social and personal history, physical and laboratory examinations and complete pharmacotherapy, which included over-the-counter drugs and dietary supplements, including dosage and route of administration. Potential drug-related problems, classified according to the modified PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) classification V5.01, were also recorded into this database. Related drugs were assigned to each drug-related problem. Drug-related problems were further evaluated according to the degree of severity. The data was described by descriptive statistic.

Results: In total, 103 patients were evaluated in the revision of pharmacotherapy. The reviewed patient population consisted of 58,3 % men and 41,7 % women. The median age of both sexes was 69 years. The average number of drugs used was 8,6 drugs per patient and one patient used up to 17 drugs. Discovered was in total 227 drug-related problems (2,2 drug-related problems per one patient). According to modified PCNE classification were the most common drug-related problems related to the choice of drug (51,1 %) or drug dosage (42,3 %).

Conclusion: There have been identified drug-related problems during the review of pharmacotherapy. To minimize the risks of pharmacotherapy, it would be appropriate to include part-time or full-time clinical pharmacist into the health facility team.

Keywords: drug-related problems, health facility, clinical pharmacy

2 Seznam zkratek

- ACEi – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
- ADE – nežádoucí lékový jev (adverse drug event)
- ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace
- BMI – body mass index
- CMP – cévní mozková příhoda
- CNS – centrální nervový systém
- DRP – lékový problém (drug-related problem)
- DSM – diagnostic and statistical manual of mental disorders
- EBM – evidence based medicine
- GFR – glomerular filtration rate
- GIT – gastrointestinální trakt
- ICHS – ischemická choroba srdeční
- IMAO(-A) – inhibitor monoaminoxidázy (typu A)
- ISMP – Institute for safe medication practices
- LP – léčivý přípravek
- MASSA – agonista melatoninergních a antagonistů serotoninergních receptorů
- ME – lékové pochybení (medication error)
- MERS – medication error reporting system
- MKN – mezinárodní klasifikace nemocí
- NaSSA – noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresivum
- NDRI – inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu
- NSAID – nesteroidní antiflogistikum
- NÚ – nežádoucí účinek
- OCD – obsedantně kompulzivní porucha
- PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe
- PTSD – posttraumatická stresová porucha
- SARI – antagonist a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
- SNRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
- SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
- TCA – tricyklické antidepresivum
- VAS – vertebrogenní algický syndrom

3 Úvod a cíl práce

S neustálým pokrokem ve zdravotnictví, jakým je například zdokonalování terapeutických postupů a přiváděním nových léčiv na trh, roste spotřeba léčivých přípravků (LP). Tím se zvyšuje možnost vzniku lékových rizik, která mohou vyústit až v poškození pacienta, v nejhrošším případě i k jeho úmrtí. Tato rizika se mohou vyskytnout na všech úrovních farmakoterapie, od pochybení v preskripci až po nedostatečnou adherenci pacienta k jeho stávající terapii.

S léčivý může souviset až 40 % poškození hospitalizovaných pacientů. Důležité je podotknout, že mnohým situacím je často možné předcházet aktivním zapojením lékařů, farmaceutů, zdravotních sester, ale i pacientů do kontroly farmakoterapie a správnou komunikací mezi jednotlivými odborníky. Farmaceut může aktivně napomáhat k racionalitě a efektivitě léčby, může maximalizovat účinnost léčiv a bezpečnost farmakoterapie a zvyšovat adherenci nemocných, čímž může přispívat i k menší ekonomické náročnosti léčby.

Role farmaceuta v bezpečnosti farmakoterapie stále narůstá. Problémem je nedostatečná informovanost lékárníka o zdravotním stavu pacienta přicházejícího do lékárny a jeho celkové farmakoterapii, jakožto i nedostatečná komunikace mezi lékaři a lékárníky. Zde spočívá hlavní význam klinické farmacie, protože kliničtí farmaceuti mají možnost nahlédnout do zdravotní dokumentace pacientů. Jsou tedy schopni z ucelené farmakoterapie pacienta, jeho laboratorních výsledku a diagnózy posuzovat případné lékové problémy (drug-related problem – DRP). Tímto mohou lékařům pomoci upravovat farmakoterapii, aby byla co nejvíce účinná a bezpečná pro konkrétního pacienta. Dále mohou poskytovat zpětnou vazbu lékařům či zdravotnickým zařízením.

Cílem práce bylo provést ve zdravotnickém zařízení poskytujícím rehabilitační péči revizi farmakoterapie a získané DRP analyzovat.

4 Teoretická část

4.1 Metodika rešerše

V první kapitole teoretické části, která se zabývá úvodem do problematiky bezpečného užívání farmakoterapie, byly využity internetové i knižní zdroje. Elektronické informace byly čerpány z webových stránek Státního ústavu pro kontrolu léčiv a Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). Jako základní knižní zdroj byla použita publikace *Klinická farmacie I* (Vlček, Fialová; 2010) a další literaturou byly odborné časopisy (*Praktické lékárenství* a *Česká a slovenská farmacie*).

V druhé části bylo čerpáno především ze souhrnu údajů o přípravku nalezených na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv a údajů nalezených o těchto léčivech v databázi Micromedex. Dále byla využita zejména databáze PubMed, kde byla využita klíčová slova pro vyhledávání jako například „antidepressive agents“, „serotonine uptake inhibitors“ či „serotonin syndrome“. V této databázi byla většinou využita možnost „sort by: best match“. Za pomoci filtru „languages“ byla data vyhledávána v anglickém jazyce. A pomoci filtru „search fields“ bylo vyhledávání omezeno na klíčová slova obsažená v názvu nebo abstraktu. V této kapitole byly dále využity farmaceutické a lékařské časopisy (*Praktické lékárenství*, *Psychiatrie pro praxi*, *Klinická farmakologie a farmacie*, *Česká a slovenská psychiatrie*, *Medicína pro praxi*, *Remedia* a další). Z knižních publikací bylo této části především čerpáno z publikace *Psychofarmaka v medicíně* (Bouček, Pidrman; 2005).

4.2 Úvod do problematiky bezpečného užívání farmakoterapie

4.2.1 Lékové problémy

DRP je dle PCNE definován jako událost nebo okolnost spojená s farmakoterapií, která skutečně nebo potenciálně brání dosažení zamýšlených zdravotních výsledků.⁽¹⁾

DRP zvyšují počet hospitalizací, návštěv lékařských ambulancí, ale i množství předepisovaných léčiv. Studie ukázaly, že výskyt DRP, které vedou k hospitalizaci, může být až 24 %. Z toho vyplývá, že DRP jsou zátěží pro pacientův zdravotní stav. Vyskytují se hlavně u dospělých, kteří užívají více léčiv a nejsou seznámeni s možnými problémy. Jsou ale i ekonomicky nákladné a zdravotní systém na ně musí vynakládat nadměrné finanční prostředky.⁽²⁾

Pod termín DRP lze zahrnout nežádoucí účinky léčiv (NÚ), léková pochybení (Medication errors – ME) a nežádoucí lékové jevy (Adverse drug events – ADE).⁽³⁾

Nežádoucí účinek je definován jako odezva na podání léčiv, která je nepříznivá a nezamýšlená. U všech léčiv se počítá s určitou možností vzniku NÚ, ale aby bylo léčivo považováno za bezpečné, musí vždy přínos převážit nad rizikem. Důležité však je, aby se nevyskytl tzv. závažný nežádoucí účinek. Ten je definován jako NÚ, který má za následek úmrtí pacienta, ohrožení života, vyžaduje přijetí do nemocnice nebo prodloužení pobytu v nemocnici, má za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností, nebo se projeví jako vrozená anomálie či vada potomků.⁽⁴⁾

NÚ se dělí do šesti základních skupin označovaných písmeny abecedy A-F (tabulka 1). Typům A, C, E a často F je možné předcházet. NÚ typu B a D (někdy i F) se vyskytují méně, ale často bývají závažné. Tyto NÚ se nedají se odhadnout z mechanismu účinku léčiva. ⁽⁵⁾

Tabulka 1: Klasifikace nežádoucích účinku ⁽⁵⁾

Typ NÚ	Charakteristika NÚ	Příklad
A (Augmented)	Předvídatelný, přímo závislý na dávce	Bronchokonstrikce u betablokátorů
B (Bizarre)	Nepředvídatelný, nezávislý na dávce	Alergická reakce po ampicilinu
C (Continuous)	Vyvolán dlouhodobým užíváním LP	Analgetická nefropatie
D (Delayed)	Projeví se až po delší době latence	Teratogeneze, karcinogeneze
E (End of treatment effect)	Syndrom z vysazení	Vysazení betablokátorů
F (Failure of therapy)	Selhání terapeutického účinku LP	Podání kontracepce spolu s třezalkou

NÚ – nežádoucí účinek, LP – léčivý přípravek

ME je jakýkoliv jev, který může vést k nevhodnému použití LP či poškození pacienta nebo se na nich může spolupodílet. Tato ME mohou vznikat na všech úrovních farmakoterapie, při předepisování, distribuci, přípravě, dispenzaci, ale i podávání či monitorování léčiva. Chybovat tedy mohou všichni účastníci farmakoterapie od lékařů přes farmaceuty až po pacienty. ME jsou důležitým ukazatelem kvality zdravotní péče (na rozdíl od NÚ, které souvisí s určitým léčivem). ME považujeme pouze za potenciální riziko, mohou však vyústit v poškození pacienta. ^(5, 6)

4.2.2 Kultura bezpečí farmakoterapie

Dle studie z roku 2000 asi 44000–98000 pacientů v USA ročně zemře na pochybení v medikaci, kterým by bylo možné předcházet. Proto je důležité rozvíjet kulturu bezpečí farmakoterapie a spolu s aktivitami souvisejícími s farmakovigilancí napomáhat snižovat rizika používání léčiv. ⁽⁷⁾

Kultura bezpečí farmakoterapie sleduje nežádoucí lékové jevy, kterým lze předcházet nebo je léčit, a potenciální nežádoucí lékové jevy, které lze zachytit. ADE je definováno jako nepříznivá změna zdravotního stavu, která vznikla jako následek farmakoterapie nebo je důsledkem nesprávně poskytnuté zdravotní péče při užívání léčiva, může být tedy důsledkem NÚ i ME. Cílem kultury bezpečí farmakoterapie je identifikovat a minimalizovat vliv potenciálních ADE. ^(3,8)

Pro podporu kultury bezpečí zřídila Rada Evropy tzv. Expert group on safe medication practices, která vydala doporučení pro bezpečné používání léčiv v Evropě. V Americe a Kanadě jsou hlavními zastupiteli kultury bezpečí farmakoterapie specializované instituty, jako je Institut pro bezpečné užívání léčiv v praxi (Institute for safe medication practices – ISMP). ^(3,7)

Jedním ze způsobů sběru a vyhodnocování případů ME je tzv. Medication error reporting system (MERS). Principem je odhalení rizikového chování, jeho zaevidování, objevení příčiny a analýza klinické významnosti. Výstupem potom je zpětná vazba všem, kterých by se daný problém mohl týkat. Úroveň MERS je brána jako indikátor kvality zdravotnického systému. ⁽⁶⁾

4.2.3 Revize farmakoterapie

Revize farmakoterapie je strukturované hodnocení léčiv konkrétního pacienta s cílem optimalizovat užívání léčiv a zlepšit zdravotní výsledky. Zabývá se managementem DRP, tedy jejich identifikací, řešením i prevencí. ⁽⁹⁾

Při revizi farmakoterapie farmaceut hledá DRP, které mohou ovlivnit zdravotní stav a kvalitu života pacienta. PCNE má skupinu pracovníků zabývajících se revizí farmakoterapie. Tato skupina formulovala tři úrovně revize farmakoterapie (v tabulce 2 je schéma revize farmakoterapie upravené na Českou republiku). ⁽¹⁰⁾

Výsledkem revize farmakoterapie je identifikace problému a jeho zařazení do některé klasifikace. Příkladem je modifikovaná PCNE klasifikace (tabulka 3). ⁽¹⁰⁾

Tabulka 2: Úrovně revize farmakoterapie upraveno dle PCNE ⁽¹⁰⁾

Typ revize	Zdroj dat	Kdo ji provádí
1 (jednoduchá)	Zejména léková anamnéza (lékařský předpis nebo léková historie pacienta)	Lékárník při dispenzační činnosti v lékárně
2a (středně pokročilá)	Zejména léková anamnéza (lékařský předpis nebo léková historie pacienta) a rozhovor s pacientem	Lékárník při konzultační činnosti poskytované klientům v lékárně
2b (středně pokročilá)	Zdravotnická dokumentace nebo některé její součásti	Klinický farmaceut
3 (pokročilá)	Zdravotnická dokumentace včetně výsledků všech dostupných laboratorních, klinických a dalších vyšetření, zpravidla i možnost rozhovoru s ošetřujícím lékařem a přímá spolupráce v multidisciplinárním týmu	Klinický farmaceut v různých typech péče (akutní péče, domácí péče, paliativní péče, dlouhodobá ošetrovatelská péče atd.)

Tabulka 3: PCNE klasifikace DRP ⁽¹⁰⁾

P1 – Nežádoucí účinek	P1.1 – NÚ (nealergický)
	P1.2 – NÚ (alergický)
	P1.3 – Toxický projev
P2 – Problém s výběrem LČ	P2.1 – Nevhodná indikace LČ
	P2.2 – Nevhodná léková forma
	P2.3 – Duplicita v terapii
	P2.4 – Kontraindikace LČ
	P2.5 – Nejasná indikace užívaného LČ
	P2.6 – LČ chybí i přes jeho jasnou indikaci
P3 – Problém s dávkováním	P3.1 – Nízká dávka
	P3.2 – Vysoká dávka
	P3.3 – Nevhodné dávkové schéma, časování LČ
	P3.4 – Příliš krátká doba léčby
	P3.5 – Příliš dlouhá doba léčby
	P3.6 – Jiný problém s dávkováním
P4 – Problém s výdejem, podáním či užitím LČ	P4.1 – LČ není vůbec užíváno či podáváno
	P4.2 – LČ je špatně užíváno nebo podáváno
	P4.3 – Problém s obalem, polykáním, aplikací LČ
	P4.4 – Pacient/ošetřující osoba nebyli poučeni
	P4.5 – Dispenzační chyba
	P4.6 – Jiný problém s výdejem či dávkováním
P5 – Léková interakce	P5.1 – Potenciální LI (lék-lék)
	P5.2 – Manifestovaná LI (lék-lék)
	P5.3 – LI (lék-potrava)
P6 – Jiný problém	P6.1 – Pacient nespokojen s terapií, i když jsou LČ indikována i užívána správně
	P6.2 – Nedostatečné povědomí o zdraví a nemoci
	P6.3 – Nejasné stížnosti (potíže). Nezbytné budoucí objasnění.
	P6.4 – Selhání terapie (neznámý důvod)
	P6.5 – Chybí monitoring parametrů (TK, laboratoř...)
	P6.6 – Jiné, uveďte do poznámky

NÚ – nežádoucí účinek, LČ – léčivo, LI – léková interakce, TK – krevní tlak, PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe, DRP – lékový problém

4.3 Lékové problémy spojené s užíváním antidepresiv

4.3.1 Deprese

Depresivní porucha je relativně časté onemocnění, které významně snižuje kvalitu života nemocných. Za celý život je riziko depresivní poruchy 5–12 % u mužů a 9–26 % u žen, přičemž toto číslo narůstá u pacientů trpících somatickým onemocněním. ^(5,11)

Deprese je závažné psychiatrické onemocnění, které se projevuje dlouhodobým smutkem, apatií, agitovaností, ztrátou energie, pocitu méněcennosti a nadměrné viny. Asi u 90 % postižených se vyskytuje snížená chuť k jídlu a asi u 10 % naopak zvýšená. Velice často se ve spojení s depresivní poruchou vyskytují poruchy spánku, kdy naprostá většina pacientů trpí insomnií, ale asi u 10 % se naopak vyskytuje hypersomnie. Jedním z největších nebezpečí depresivní poruchy jsou suicidální sklony. Asi 15 % depresivních pacientů umírá následkem sebevraždy. Depresivní epizoda může být také spojena s psychotickými příznaky, jako jsou bludy, halucinace či depresivní stupor. ^(5,12)

Současnými cíli v léčbě depresivních poruch je potlačení symptomů depresivní poruchy a předcházení relapsům či recidivám. Největší pravděpodobnost dosažení těchto výsledků nastane, pokud se farmakoterapie kombinuje s psychoterapií. ^(12,13)

Diagnóza depresivní poruchy se tvoří z podrobné osobní anamnézy, především z historie somatických onemocnění a přítomnosti závažných životních událostí. K diagnóze je také potřeba zhodnocení psychopatologie a neurosomatického stavu. Dále probíhá zhodnocení rodinné anamnézy, ve které je třeba se zaměřit především na výskyt afektivních a jiných duševních poruch. K dispozici je mnoho hodnotících škál, které usnadňují hodnocení závažnosti deprese. Nejčastěji se používá klasifikace dle MKN-10 (Mezinárodní klasifikace nemocí) a DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition). K dispozici jsou také dotazníky, které hodnotí závažnost deprese, jako je Zungův dotazník, Beckova hodnotící škála a další. ^(5,14)

Epidemiologické studie prokázaly, že asi 40-50 % rizika pro vznik deprese souvisí s genetickou predispozicí. Mezi další faktory může patřit stres, emocionální trauma nebo virové infekce. Dále také somatická onemocnění, jako jsou infarkt myokardu, endokrinní poruchy, Parkinsonova choroba, určité typy rakoviny a další. Tři až šest měsíců od prodělaného infarktu myokardu má 33 % pacientů průkazné příznaky depresivní poruchy a toto riziko se zvyšuje až 4x, pokud je pacientův stav komplikován těžkým srdečním selháním. ^(14,15)

Depresivní epizoda může být také způsobena léčivými. V tomto ohledu je třeba monitorovat glukokortikoidy, orální kontraceptiva a anabolické steroidy. Z návykových látek mohou depresivní poruchu způsobovat opioidy, hypnotika a alkohol. Depresi také mohou způsobovat léčiva kardiovaskulárního systému, jako digoxin, betablokátory, blokátory kalciového kanálu a methyldopa. Uvádí se, že antiparkinsonika, především levodopa, mohou vyvolávat depresivní poruchy až u 10 % léčených. Z dalších léčiv mohou depresivní epizody vyvolat thiazidová diuretika, ranitidin, některá protinádorová léčiva (vinkristin, vinblastin) nebo imunomodulační léčiva (interferon). U všech těchto léčiv platí, že vznik deprese je závislý na délce podávání a na dávce. ^(13,14)

Existují dvě teorie vysvětlující příčinu deprese. První je teorie neuromediátorová, která předpokládá, že příčinou deprese je nedostatek neuromediátorů, konkrétně noradrenalinu, dopaminu a serotoninu na synapsích centrálního nervového systému (CNS). Zatímco dle teorie receptorové deprese vzniká, když neurotransmitery jsou v nedostatku delší dobu, čímž dochází k up-regulaci postsynaptických receptorů. Zdá se, že toto je důvodem k pomalému nabývání účinku většiny antidepresiv, protože při užití antidepresiva se množství neuromediátoru zvedne poměrně rychle, ale trvá, než dojde k down-regulaci receptorů. ⁽¹⁶⁾

Při podezření na počínající depresi jsou doporučovány nefarmakologické postupy, především psychoterapie. Tyto postupy lze použít samostatně při léčbě lehké deprese. Při léčbě středně těžké a těžké deprese je vhodné tyto postupy kombinovat s farmakoterapií pro maximalizaci účinku. Mezi tyto postupy patří pravidelná fyzická aktivita, rodinná terapie, skupinová terapie a další. Dosud nejúčinnější metodou při léčbě těžkých psychotických depresí, depresí s vysokým rizikem sebevraždy a tam, kde je třeba rychlý léčebný efekt je elektrokonvulzivní terapie. ^(14,17)

U středně těžkých a těžkých forem deprese je třeba přistoupit k farmakologické léčbě. Farmakologická léčba probíhá ve třech fázích. První fází je akutní léčba deprese, která trvá obvykle 1–2 měsíce. Druhá fáze se nazývá pokračovací trvající 3–9 měsíců. Tato fáze navazuje na fázi akutní a slouží k udržení stability po odeznění akutních příznaků. Třetí fází je fáze udržovací, u které je cílem zabránění recidivy depresivní poruchy. Tato fáze trvá obvykle do jednoho roku po odeznění akutní epizody, někdy se však jedná o celoživotní léčbu. ^(14,17)

4.3.2 Antidepresiva

Antidepresiva jsou léčiva, která se užívají ke zlepšení patologicky špatné nálady a jejích doprovodných příznaků. ⁽¹²⁾

Mezi roky 2003 až 2008 se preskripce antidepresiv v České republice zvýšila přibližně o 100 %, což souvisí i s rozšířením indikací antidepresiv. Antidepresiva se dále používají v léčbě panických poruch, generalizované úzkostné poruchy, agorafobie, sociální fobie, smíšené úzkostně depresivní poruchy, obsedantně kompulzivní poruchy (OCD) a posttraumatické stresové poruchy (PTSD). Dále se těchto léčiv využívá v léčbě poruch příjmu potravy, jako jsou mentální anorexie či bulimie. ^(12,18)

Výběr antidepresiva se řídí dřívějšími reakcemi pacienta na psychofarmaka, profilem NÚ a cílovým syndromem. Při dlouhodobé léčbě se berou v úvahu především NÚ, hlavně sexuální funkční poruchy, přírůstek hmotnosti a sedace. U většiny pacientů je optimální zahájit léčbu selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), mirtazapinem, bupropionem nebo trazodonem. Dávky je třeba postupně titrovat s ohledem na věk pacienta, jeho komorbiditu, další léčbu a nežádoucí účinky. ^(12,13,17)

Antidepresiva jsou ve vyspělém světě příčinou jedné pětiny předávkování. V tomto ohledu studie dokázaly, že SSRI jsou více bezpečná než tricyklická antidepresiva (TCA). Jejich symptomy jsou většinou mírné, ale může se vyskytnout serotoninový syndrom. Ale i přestože jsou považovány za relativně bezpečné, i jejich intoxikace může způsobit úmrtí. ^(19,20)

DRP antidepresiv často souvisí s rychlostí nástupu účinku. Některá antidepresiva vykazují latenci v nástupu účinku. Některé NÚ se mohou projevit dříve než očekávaný účinek léčiva. Je tedy třeba informovat pacienta o této prodlevě, která je u většiny antidepresiv obvykle 2–3 týdny. V úvodu léčby je často využívána kombinace antidepresivní terapie s anxiolytiky, hypnotiky či atypickými antipsychotiky. Z anxiolytik jsou nejčastěji využívána léčiva ze skupiny benzodiazepinů, z hypnotik jsou preferována hypnotika III. generace. Antidepresiva je třeba podávat alespoň 6–12 měsíců poté, co se pacient cítí zcela bez obtíží. V případě, že se pacient necítí jako dříve, nebo se u něj vyskytly 3 epizody (2 závažné), je vhodná setrvalá antidepresivní terapie. ^(21,22,23)

Při náhlém vysazení antidepresiv se může kromě relapsu depresivní poruchy objevit syndrom z vysazení. Mohou se vyskytnout příznaky podobné chřipce, insomnie, závratě, parestezie a podrážděnost. Objevují se obvykle do jednoho týdnu od vysazení a trvají přibližně 3 týdny. U antidepresiv s anticholinergní aktivitou se nejčastěji objevuje tzv. cholinergní rebound fenomén, který se projevuje, nauzeou, průjmem, závratěmi, tremorem, insomnií a úzkostí. Všechny tyto příznaky se mohou vyskytnout i při záměně antidepresiv. Riziko výskytu syndromu z vysazení lze minimalizovat postupným snižováním dávek. ^(19,22,24)

Antidepresiva mohou interagovat s velkým množstvím látek. Opatrnosti je třeba dbát při současném užívání více antidepresiv a při podávání s dalšími serotoninergně působícími léčivy pro riziko vzniku serotoninového syndromu. Dále není vhodná kombinace anticholinergně působících antidepresiv a látek s tlumivými účinky, jako je alkohol či benzodiazepiny. Při současném podání některých antidepresiv s nesteroidními antiflogistiky, antikoagulancii, antiagregancii a trombolitiky se zvyšuje riziko krvácivosti. Farmakokinetické lékové interakce se často vyskytují na izoenzymu CYPD6, protože mnoho antidepresiv je zde metabolizováno (jsou tedy substráty tohoto izoenzymu) a některé jsou jeho různě silnými inhibitory (tabulka 4). ^(14,25)

Tabulka 4: Vybraná antidepresiva a léčiva, které mohou měnit jejich metabolismus⁽²⁵⁾

CYP	Substráty (antidepresiva)	Inhibitory	Induktory
CYP1A2	Fluvoxamin, imipramin, klomipramin, duloxetin, mirtazapin	Fluvoxamin, ciprofloxacín, norfloxacín, amiodaron, propafenon, tiklopidin kombinovaná perorální kontraceptiva	Fenytoin, karbamazepin, montelukast, omeprazol, lansoprazol, fenobarbital
CYP2D6	Amitriptylin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, klomipramin, maprotilin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon, venlafaxin, duloxetin, mirtazapin	Dronedaron, fluoxetin, paroxetin, bupropion, terbinafin, amiodaron, propafenon, sertralin, duloxetin, moklobemid, klomipramin, levomepromazin, celecoxib, ritonavir, chlorpromazin	Rifampicin
CYP3A4	Amitriptylin, imipramin, klomipramin, trazodon, mirtazapin	Klarithromycin, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, verapamil, diltiazem, amiodaron, omeprazol, grapefruitová šťáva	Karbamazepin, rifampicin, fenytoin, fenobarbital, třezalka

Charakteristickým NÚ skupiny antidepresiv je serotoninový syndrom. Serotoninový syndrom je vzácný, ale potenciálně život ohrožující stav. Je definován jako nadměrná aktivita serotoninu v centrálním a periferním nervovém systému. Serotonin působí na různé funkce CNS, ovlivňuje náladu, spánek, termoregulaci, vnímání bolesti a krevní tlak. Symptomy serotoninového syndromu se vyskytují jak na centrální, tak i na periferní úrovni nervového systému. Patří mezi ně postižení duševních funkcí, které se projevuje zmateností, agitovaností, deliriem, halucinacemi, ospalostí až kómatem. Porušení vegetativních funkcí se projeví hypertermií, pocením, tachykardií, hypertenzí, zčervenáním obličeje a průjmem. Postižení neuromuskulární se projeví myoklonem, hyperreflexií, svalovou rigiditou, třesem a zimnicí.^(26,27,28)

Serotoninový syndrom je vyvoláván léčivy se serotoninergním působením. Tato léčiva lze rozdělit do pěti kategorií dle jejich mechanismu účinku uvedených v tabulce 5.⁽²⁹⁾

Tabulka 5: Léčiva a další látky, které mohou vyvolat serotoninový syndrom ⁽²⁹⁾

Mechanismus účinku	Léčiva
Snížení metabolizace serotoninu	IMAO, linezolid, methylenová modř
Snížení zpětného vychytávání serotoninu	SSRI (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, citalopram, sertralin, escitalopram), SNRI (venlafaxin, duloxetin), TCA (klomipramin, imipramin), třezalka, opioidy (tramadol, buprenorfin, tapentadol, dextromethorfan), antiepileptika (karbamazepin, valproát), antiemetika (ondansetron, granisetron, metoklopramid)
Zvýšení syntézy serotoninu	Tryptofan, lithium, fentanyl
Zvýšení uvolňování serotoninu	Amfetaminy, anorektika (fenfluramin, fentermin), extáze, kokain
CYP2D6 a CYP3A4 inhibitory	Antibiotika (klarithromycin, ciprofloxacin), flukonazol

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, TCA – tricyklická antidepresiva

Serotoninový syndrom může být vyvolán několika způsoby. Může jít o lékovou interakci dvou a více současně podávaných léčiv se serotoninergní aktivitou. Nebo může jít o lékovou interakci, kdy jedno léčivo účinkuje serotoninergně a druhé inhibuje jeho metabolismus, což způsobí nárůst koncentrace tohoto léčiva v organismu. V tomto případě se většinou jedná o inhibici izoenzymů cytochromu P450, především CYP2D6 a CYP3A4. Velice vzácně se může serotoninový syndrom vyskytnout u požití vysokých dávek serotoninergního léčiva. Teoreticky je také možný vznik serotoninového syndromu duplicitním užitím stejného léčiva a u tzv. „pomalých metabolizátorů“ léčiv metabolizovaných CYP2D6. ⁽²⁶⁾

Existují dvě metody pro diagnózu serotoninového syndromu. První možností je použití Hunterových kritérií, která se zakládají především na symptomech. Aby byl dle těchto kritérií diagnostikován serotoninový syndrom, je třeba, aby pacient užíval serotoninergní léčivo a měl zároveň jeden z následujících příznaků: spontánní svalový klonus, indukovatelný klonus s agitací nebo pocením, okulární klonus s agitací nebo pocením, tremor a hyperreflexii, nebo hypertonií svalů s horečkou nad 38 °C a okulární nebo indukovatelný klonus. Druhou metodou jsou Sternbachova kritéria. Pro diagnózu serotoninového syndromu musí pacient užívat serotoninergní léčiva, symptomy nemohou mít žádnou jinou příčinu (infekce, odnětí drogy), pacient nesměl v poslední době užívat antipsychotikum. K tomu ještě pacient musí mít tři z následujících příznaků: změny mentálního stavu, agitace, hyperreflexie, myoklonus, pocení, třes, průjem, inkoordinace pohybu, horečka. Hunterova kritéria jsou více doporučována a jsou více specifická, přesná a riziko výskytu falešně pozitivních výsledků je menší než u Sternbachových. ^(26,27,29)

V první řadě léčby serotoninového syndromu je třeba zajistit průchodnost dýchacích cest a krevní oběh, dále je pacienta třeba ochladit a podat sedativa, popřípadě antikonvulziva. Při včasném vysazení léčiv způsobujících serotoninový syndrom příznaky obvykle ustoupí do 24 hodin. Je možné podat antagonisty serotoninu, doporučován je především cyproheptadin. U pacientů s hypertermií je vhodná léčba sedativy, blokátory neuromuskulárního přenosu a řízenou ventilací. Po podání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) se může vyskytnout hypotenze, tu lze léčit podáváním malých dávek přímo působících sympatomimetik. ^(26,28)

Mnoho pacientů trpících depresí neodpovídá pouze na léčbu jedním antidepresivem. V metaanalýze z 36 klinických studií se ukázalo, že 36 % pacientů nereagovalo na léčbu vůbec nebo pouze částečně. Existují čtyři možnosti řešení, pokud reakce na léčivo není dostatečná. Je možné zvýšit dávku již užívaného antidepresiva. Druhou možností je ho zaměnit za jiné (ať už ze stejné, nebo jiné skupiny). Jako třetí možnost je augmentace, tedy podání léčiva, které není primárně určeno k léčbě deprese (lithium, stabilizátory nálad, atypická antipsychotika, stimulancia, antiglutamatergní a hormonální léčba). Čtvrtou možností je kombinace antidepresiv. Použití dané kombinace by mělo vycházet z logiky jejich mechanismu účinku, přičemž cílem je dosažení synergie účinku. Nejčastěji se kombinují léčiva s převážně serotoninergními a noradrenergními účinky. Dále jsou užívané kombinace SSRI s mirtazapinem, SSRI s mianserinem, SSRI s bupropionem, mirtazapin s venlafaxinem nebo SSRI a SNRI a agomelatin. Ve studii provedené v roce 2010 se ukázalo, že kombinace mirtazapinu s fluoxetinem, venlafaxinem nebo bupropionem byla stejně dobře tolerována jako monoterapie fluoxetinem a vykazovala častější zlepšení depresivních symptomů než monoterapie. Tato studie prokázala, že u léčby těžké deprese je značně větší klinická efektivita při kombinační terapii. ^(11,19,30,31,32)

Při depresivní poruše v těhotenství jsou preferovány nefarmakologické přístupy, jako jsou psychoterapie a elektrokonvulze. Pokud je pacientka před otěhotněním v remisi, je možné buď antidepresiva vysadit (minimálně v prvním trimestru), nebo zaměnit antidepresivum za jiné s krátkým biologickým poločasem a vysadit je po otěhotnění. Při volbě antidepresiva je třeba vzít v úvahu teratogenitu léčiva, počet jeho metabolitů, poločas vylučování a závažnost NÚ. Preferována je monoterapie léčivy ze skupiny SSRI nebo venlafaxinem, přičemž se doporučuje podávat je v co nejnižších možných dávkách. Ve velkých epidemiologických studiích bylo potvrzeno, že užívání paroxetinu v prvním trimestru je spojeno se statisticky významným zvýšením rizika kardiovaskulárních malformací. Rozdělení antidepresiv dle jejich rizika užívání v těhotenství je uvedeno v tabulce 6. ^(33,34,35)

Tabulka 6: Rozdělení antidepresiv dle jejich rizika podávání v těhotenství (dle FDA) ^(33,36)

Kategorie	Vysvětlení	Antidepresiva
A	Kontrolované studie neukazují riziko – studie u těhotných žen neprokázaly riziko pro plod	-
B	Není důkaz pro riziko u lidí – nálezy na zvířatech neukazují na riziko, ale lidské nálezy nikoliv, jestliže studie na lidech nebyly vedeny, nálezy na zvířatech jsou negativní	maprotilin
C	Riziko nemůže být vyloučeno – lidské studie nejsou k dispozici, některé studie na zvířatech ukazují riziko či scházejí. Potenciální zisky z léčby mohou ospravedlnit riziko	Imipramin, klomipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoxetin, citalopram, sertralin, fluvoxamin, escitalopram, trazodon, mirtazapin, bupropion, venlafaxin, duloxetin
D	Pozitivní důkaz rizika – výzkumná či postmarketingová data ukazují riziko pro plod, přesto však může zisk z léčby převážit riziko	paroxetin
X	Kontraindikováno v těhotenství – studie na zvířatech či lidech, nebo výzkumná či postmarketingová data ukázala riziko pro plod, které jasně převažuje nad možným ziskem pro pacienta	

V období po porodu se snižuje úroveň hepatálního metabolismu, zvyšují se tedy sérové hladiny antidepresiva. Po porodu se doporučuje snížení dávky o 1/3 oproti dávce ve třetím trimestru. Vysazení antidepresiv po porodu se nedoporučuje z důvodu rizika zhoršení během porodu a možného výskytu poporodní deprese. Antidepresiva přestupují do mateřského mléka (SSRI málo), ale údaje o toxickém působení antidepresiv na laktaci jsou jen kazuistické a v některých studiích ani nebyly popsány. Mezi možné nežádoucí příznaky u novorozence patří novorozenecký abstinenční syndrom, který se projevuje neutišitelným křikem a nerušením spánku dítěte. Dále je riziko po 20. týdnu těhotenství, kdy mohou léčiva vzácně vyvolat perzistující pulmonální hypertenzi. Při podávání antidepresiv při kojení je

vhodné zvolit takové antidepresivum, které se v minulosti ukázalo jako účinné, má málo metabolitů a krátký poločas vylučování. Léčivo by mělo být užíváno před nejdelší spánkovou periodou dítěte, nejvhodnější tedy je večer dítě nakojit a poté užít antidepresiva. Při kojení se jako nejbezpečnější doporučují SSRI (především sertralin, paroxetin). Například fluoxetin je v období kojení kontraindikován. ^(33,34)

U pacientů starších 65 let je třeba brát v úvahu zvýšenou senzitivitu těchto pacientů k muskarinovému, dopaminergnímu a alfa1-adrenergnímu antagonismu. Léčiva účinkující na tyto systémy mohou obzvláště u těchto pacientů vyvolávat NÚ. Proto užívání některých antidepresiv, především ze skupiny TCA, je u starších pacientů velmi omezené. Při podání SSRI starším pacientům je možný výskyt hyponatremie, která se projevuje především nauzeou, únavou, zmateností a pády. U těchto pacientů, kteří obvykle užívají větší množství léčiv, je také důležité vzít v úvahu závažné lékové interakce. Při současných poruchách spánku je možné použít antidepresiva s antihistaminovým účinkem, jako je mirtazapin. U těchto látek je však třeba dávat pozor na zvýšení rizika pádů u starších pacientů. ⁽¹⁹⁾

V tabulce 7 je rozdělení jednotlivých léčiv ze skupiny antidepresiv, konkrétně takových, která jsou registrovaná a obchodovaná v České republice k 20. 9. 2017.

Tabulka 7: Registrovaná a obchodovaná léčiva ze skupiny antidepresiv k 20.9.2017

Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů	N06AA02	Imipramin
	N06AA04	Klomipramin
	N06AA09	Amitriptylin
	N06AA10	Nortriptylin
	N06AA16	Dosulepin
	N06AA21	Maprotilin
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	N06AB03	Fluoxetin
	N06AB04	Citalopram
	N06AB05	Paroxetin
	N06AB06	Sertralin
	N06AB08	Fluvoxamin
	N06AB10	Escitalopram
Inhibitory monoaminoxidázy typu A	N06AG02	Moklobemid
Jiná antidepresiva	N06AX03	Mianserin
	N06AX05	Trazodon
	N06AX11	Mirtazapin
	N06AX12	Bupropion
	N06AX14	Tianeptin
	N06AX16	Venlafaxin
	N06AX21	Duloxetin
	N06AX22	Agomelatin
	N06AX25	Třezalková nať
	N06AX26	Vortioxetin

4.3.3 Lékové problémy antidepresiv

4.3.3.1 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Charakteristika SSRI

Mechanismem účinku SSRI je kaskáda začínající zvýšením koncentrace serotoninu na úrovni somatodendritických autoreceptorů, čímž se obnoví přenos vzruchu tělem neuronu. Kaskáda pokračuje vzestupem uvolněného serotoninu na nervovém zakončení a končí postupnou down-regulací serotoninových receptorů na postsynaptické membráně. ⁽¹⁶⁾

Značnou výhodou může být, že SSRI nemají významný vliv na tělesnou hmotnost, nepotencují účinek alkoholu, nepůsobí sedativně, nevyvolávají závislost a jsou relativně bezpečné při předávkování. ⁽¹²⁾

Lékové problémy

U SSRI je výskyt NÚ poměrně nízký ve srovnání s ostatními antidepresivy. Frekvence a intenzita NÚ se postupně snižuje v průběhu léčby. Tato zvýšená snášenlivost je připisována jejich selektivitě a chybějící

nebo málo významné interakci s ostatními typy receptorů, jako jsou histaminové, dopaminergní nebo noradrenergní. ^(37,38,39)

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří serotoninové příznaky, jako jsou nauzea, vomitus, průjem, nechutenství a dočasné snížení hmotnosti. Na začátku terapie SSRI se asi u 30 % pacientů může objevit tzv. „jitteriness syndrom“, který se projevuje insomnií, tremorem, agitovaností a bolestmi hlavy. Důležitým NÚ především pro mladé pacienty je sexuální dysfunkce (zejména zpožděná ejakulace u mužů), která se může vyskytnout po déletrvajícím užívání SSRI. Paroxetin má jako jediný slabé anticholinergní účinky. Fluoxetin působí spíše anorekticky a jeho užívání je nevhodné ve stáří, protože způsobuje poruchy spánku, agitaci a excesivní stimulaci CNS. Fluvoxamin má tlumivé působení, je tedy vhodné ho užívat večer. ^(12,19,37,38,40)

Syndrom z vysazení je rizikový obzvláště při náhlém vysazení paroxetinu a fluvoxaminu. Projevuje se například závratěmi, nauzeou, únavou, insomnií, anxiétou. Z SSRI má nejmenší riziko syndromu z vysazení fluoxetin, protože jeho dlouhý poločas vede sám o sobě k pozvolnému poklesu hladiny. ⁽¹²⁾

Mezi další DRP patří problém s výběrem léčiva, kam lze zahrnout indikace a kontraindikace SSRI. SSRI jsou indikována pro všechny depresivní stavy, i takové, které jsou provázeny úzkostí a úvahami o sebevraždě. Mezi další indikace patří panická porucha, OCD, bulimia nervosa, poruchy osobnosti, závislost na návykových látkách. Jsou dále doporučovány v léčbě sekundárních depresí po cévní mozkové příhodě (CMP), infarktu myokardu atd. ^(12,38)

SSRI jsou kontraindikovány při současné léčbě IMAO. Přičemž je doporučeno dodržovat tzv. „vymývací periodu“, tedy nasadit IMAO až po uplynutí 14 dnů od léčby SSRI a naopak (pouze u fluoxetinu je třeba při jeho vysazení dodržet vymývací periodu pěti týdnů před nasazením IMAO). Opatrnosti je třeba dbát u starších pacientů z důvodu rizika pádu a hyponatremie, dále při podání u pacientů s rizikem prodloužení QT intervalu, u pacientů s historií křečových záchvatů, u pacientů s rizikem výskytu glaukomu s uzavřeným úhlem nebo u pacientů s bipolární poruchou. Opatrnost je zapotřebí také při užívání SSRI u pacientů se závažnou poruchou jater či ledvin. ^(41,42,43,44,45,46)

Dalšími DRP jsou dle PCNE klasifikace problémy s dávkováním. Doporučené dávky a biologický poločas léčiv ze skupiny SSRI jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Dávky a biologický poločas antidepresiv ze skupiny SSRI ^(19,47,48,49,50,51,52)

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Fluoxetin	20 mg	20–40 mg/60 mg	Snížení	1–3 dny
Citalopram	10–20 mg	20–40 mg/40 mg	10–20 mg	1,5 dne
Paroxetin	20 mg	20–40 mg/60 mg	20–40 mg	24 h
Sertralin	25–50 mg	50–150 mg/200 mg	Nemění se	24 h
Fluvoxamin	50–100 mg	50–150 mg/300 mg	Snížení	13–15 h
Escitalopram	5–10 mg	10–20 mg/20 mg	5–10 mg	30 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

U pacientů s hepatálním selháním je třeba upravit dávku. Z SSRI je při tomto onemocnění nevhodnější paroxetin. ⁽¹⁹⁾

Kombinací SSRI s dalšími serotoninergními látkami se zvyšuje riziko vzniku serotoninového syndromu (viz kapitola 4.3.2). Současné užití SSRI s kyselinou acetylsalicylovou, nesteroidními antiflogistiky (NSAID), warfarinem a dalšími antikoagulancii může vést k závažným krvácivým stavům. Při kombinaci SSRI s NSAID je zvýšeno riziko gastropatie, toto riziko je patrné především u neselektivních NSAID. Podle míry gastrointestinálního rizika je nastavena míra preventivních opatření. ⁽⁵³⁾

U SSRI se dále mohou vyskytnout farmakokinetické interakce, možný interakční potenciál jednotlivých léčiv je uveden v tabulce 9.

Tabulka 9: Interakční potenciál SSRI ⁽⁵⁴⁾

Léčivo	Je substrátem	Je inhibítoem
Fluoxetin	2D6, (2C9, 2C19, 3A4)	2D6, (2C9, 2C19, 3A4)
Fluvoxamin	1A2, 2D6	1A2, 2C19 (2C9, 3A4)
Paroxetin	2D6, (3A4)	2D6
Sertralin	2B6, (2D6, 2C9, 2C19, 3A4)	(2D6)
Citalopram, escitalopram	2C19, (3A4, 2D6)	–

Mezi klinicky významné interakce patří interakce těchto léčiv s inhibitory jednotlivých izoenzymů, na kterých jsou SSRI metabolizovány. Jsou to inhibitory 1A2 (např. ciprofloxacin), inhibitory 2D6 (např. levomepromazin, moklobemid, celecoxib), inhibitory 2C9 (např. kyselina valproová, amiodaron, flukonazol). Významnou roli z hlediska lékových interakcí u SSRI hrají inhibitory 2D6 (především fluoxetin). Ve dvou studiích bylo prokázáno, že fluoxetin významně zvýšil plazmatické hladiny desimipraminu (o 380 % a 640 %). Čtyř až pětinasobné zvýšení hladiny desimipraminu bylo zaznamenáno i u paroxetinu. V další studii bylo prokázáno významné zvýšení plazmatických hladin amitriptylinu při současném užívání s fluoxetinem. Dále mohou inhibitory 2D6 zvyšovat účinek

například nortriptylinu, venlafaxinu, chlorpromazinu, haloperidolu, risperidonu, klozapinu, karvedilolu, metoprololu a metoklopramidu. Naopak například u kodeinu se jeho účinek snižuje. Kodein je proléčivo, z kterého jeho metabolizací vzniká aktivní účinná látka, zpomalením jeho metabolizace je množství této účinné látky sníženo. Fluvoxamin je silným inhibítozem CYP1A2, zvyšuje tedy účinky například kofeinu, tizanidinu a theofylinu. Citalopram a escitalopram jsou pouze slabé inhibitory CYP2D6, proto zde k žádné významné farmakokinetické interakci nedochází, ale při jejich kombinaci s chlorpromazinem, či haloperidolem stoupá riziko prodloužení QT intervalu. ^(25,53,55)

4.3.3.2 Tricyklická antidepresiva (Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů)

Charakteristika TCA

Mechanismem účinku TCA je blokáda transportéru pro re-uptake serotoninu a noradrenalinu (méně i dopaminu), čímž narůstá jejich koncentrace v synaptické štěrbině. Dále působí i na muskarinové, histaminové a adrenergické receptory. ⁽¹⁶⁾

Lékové problémy

TCA jsou typické velkým množstvím NÚ. Mezi nejzávažnější NÚ patří jejich negativní působení na kardiovaskulární systém. Afinita k muskarinovým receptorům způsobuje anticholinergní NÚ, suchost sliznic, rozmazané vidění, obstipaci, retenci moči, tachykardii, kognitivní dysfunkce či poruchy paměti. U těchto látek je tedy vhodná opatrnost zejména u starších pacientů a dalších rizikových pacientů (např. při odvykání od závislosti na alkoholu), u kterých by i terapeutické dávky těchto antidepresiv mohly vést k deliriu. Antagonismus histaminových H1 receptorů se může projevit například zvýšením hmotnosti nebo ospalostí. Tyto léčiva lze v některých případech s výhodou využít u pacientů se současnou poruchou příjmu potravy, jako je anorexie, nebo u pacientů trpících insomnií. Naopak nevhodné je využití těchto léčiv u pacientů obézních. Také se mohou vyskytnout adrenolytické účinky, jako jsou posturální hypotenze, reflexní tachykardie, závratě či sexuální poruchy. Na počátku a při ukončování léčby je třeba si dát pozor na možný výskyt epileptických paroxysmů. Dále mohou způsobovat exantémy a být fotosenzitivní. Velice zřídka se může vyskytnout i toxické poškození orgánů, jako je krevní dyskrázie a poškození jater. Mohou se vyskytnout i psychiatrické komplikace, jako je mánie, či paranoidně-halucinogenní příznaky. V porovnání s ostatními léčivy z této skupiny má nejnižší potenciál NÚ dosulepin. ^(12,19,21)

U TCA se je možný výskyt syndromu z vysazení, který se vyznačuje tzv. „cholinergním fenoménem“, jehož příznaky jsou závratě, nauzea, průjem, únava, úzkost a poruchy spánku. ^(12,19)

Mezi problém s výběrem léčiva je možné zahrnout indikace a kontraindikace této skupiny. TCA jsou indikovány u depresivních poruch a jejich sedativní účinek se někdy využívá u poruch spánku. Dále se tyto léčiva mohou použít v léčbě chronických bolestivých stavů, zejména u neuropatické bolesti. ⁽¹⁶⁾

Kontraindikována je kombinace TCA s IMAO, kdy může vzniknout toxická reakce s hypertenzní krizí. Hrozí především, pokud se nedodrží tzv. „vymývací perioda“. Proto je třeba dodržovat odstup mezi těmito léčivy, a to sice alespoň 14 dní po vysazení IMAO je možné nasadit TCA a minimálně 7 dní po vysazení TCA se může nasadit IMAO. Dále je kontraindikováno užití TCA při akutním infarktu myokardu

a v zotavovací době po akutním infarktu myokardu. Opatrnosti je třeba dbát při užití TCA u starších pacientů z důvodu častějšího výskytu anticholinergních NÚ a možného výskytu hyponatremie. Dále je třeba zvýšená opatrnost při užívání TCA u pacientů s historií kardiovaskulárního onemocnění, u diabetiků, pacientů s onemocněním štítné žlázy, s glaukomem s uzavřeným úhlem, s bipolární poruchou, u pacientů s historií epileptických záchvatů a u pacientů s historií retence moči. Opatrnosti je také zapotřebí u pacientů s vážným poškozením jater či ledvin. ^(56,57,58,59,60,61)

Jako další DRP lze dle PCNE klasifikace uvést problém s dávkováním. V tabulce 10 jsou uvedeny hodnoty doporučených dávek a biologické poločasy jednotlivých léčiv ze skupiny TCA.

Tabulka 10: Dávky a biologický poločas antidepressiv ze skupiny TCA ^(19,62,63,64,65,66,67)

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Imipramin	75 mg	150 mg/300 mg	10–50 mg	24 h
Klomipramin	25–75 mg	25–150 mg/250 mg	25–50 mg	21 h
Amitriptylin	25–50 mg	50–200 mg/300 mg	50–100 mg	8–24 h
Nortriptylin	50–75 mg	100–150 mg/200 mg	25–150 mg	18–96 h
Dosulepin	25–50 mg	25–150 mg/300 mg	50–75 mg	14–24 h
Maprotilin	25–75 mg	75–150 mg/150 mg	25–75 mg	43–45 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

V případě nortriptylinu a dosulepinu je třeba u hepatálního poškození snížit dávky. U dosulepinu pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (glomerular filtration rate – GFR < 30) platí, že je třeba začínat s nižší úvodní dávkou, kterou lze postupně zvyšovat. ^(59,60)

TCA jsou metabolizovány přes CYP2D6. Je tedy možné zvýšení jejich plazmatických koncentrací například při současném užití například s fluoxetinem, paroxetinem, levomepromazinem, propafenonem, amiodaronem, či dronedaronem. Imipramin je metabolizován kromě CYP2D6 ještě CYP1A2 a CYP3A4. Dle dvou studií z let 1996 a 2000 zvýšil paroxetin plazmatické koncentrace imipraminu o 34 %, resp. 74 % a také zvýšil plazmatické koncentrace jeho aktivního metabolitu desimipraminu o 122 %, resp. 328 %. Touto interakcí se zvýšil výskyt NÚ imipraminu. ⁽²⁵⁾

4.3.3.3 Jiná antidepressiva

Mianserin

Charakteristika

Mechanismem účinku mianserinu jako tetracyklického antidepressiva, je blokáda α_2 -adrenergních receptorů, čímž se zvyšuje koncentraci noradrenalinu v mozku. Má minimální účinek na muskarinové receptory a jeho účinek na receptory serotoninové je malý. ⁽⁶⁸⁾

V kombinované terapii zmírňuje sexuální dysfunkce vyvolané SSRI. Jeho výhodou je také bezpečnost v případě předávkování. ^(68,69)

Lékové problémy

Anticholinergní a kardiotoxické NÚ jsou podstatně mírnější než u TCA. Nejčastěji se z důvodu blokády histaminových H1 receptorů vyskytuje sedace a zvýšení tělesné hmotnosti. Dále se mohou vyskytnout křeče, bradykardie, prodloužení QT intervalu, exantém nebo zvýšení jaterních enzymů. Velmi závažný NÚ je výskyt granulocytopenií, je nutné kontrolovat krevní obraz. ^(12,19,68)

Mezi problém s výběrem léčiva lze zařadit indikace a kontraindikace mianserinu. Indikací mianserinu jsou deprese, má silné sedativní účinky, je tedy vhodné jeho použití u pacientů s problémy se spánkem v jedné denní dávce na noc. ⁽¹²⁾

Kontraindikace mianserinu je současné užívání s IMAO, je třeba dodržovat 14denní „vymývací periodu“. Opatrnost je nutná u epileptiků a u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, u diabetiků a u pacientů s renální insuficiencí. ^(68,70)

Dalším DRP je dle PCNE klasifikace problém s dávkováním. Doporučené dávky a biologický poločas mianserinu pro dospělé pacienty jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Dávkování a biologický poločas mianserinu ⁽⁷⁰⁾

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Mianserin	30 mg	60–90 mg/180 mg	Nemění se	17 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

Fenytoin a karbamazepin mohou snižovat hladinu mianserinu. Mianserin má dále schopnost potencovat CNS tlumivý účinek anxiolytik a antipsychotik, stejně jako alkoholu. Mianserin může také antagonizovat účinek antiepileptik snížením prahu pro vznik záchvatu. ⁽⁶⁸⁾

Trazodon

Charakteristika

Mechanismus účinku trazodonu je selektivní inhibice re-uptake serotoninu a blokáda postsynaptických serotoninových receptorů (SARI – serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání). ⁽¹⁶⁾

Trazodon je stejně účinný jako TCA a SSRI a jeho anxiolytické účinky jsou srovnatelné s diazepamem. Jeho výhodou je rychlý nástup účinku. Sexuální dysfunkce jako NÚ se prakticky nevyskytuje. ^(12,71)

Lékové problémy

Mezi NÚ patří především hypotenze, jejíž výskyt je významně omezen zavedením lékové formy s řízeným uvolňováním a pozvolným nástupem účinku. Dále se mohou vyskytnout závratě, únava a obtíže gastrointestinálního traktu (GIT). Oproti SSRI se vyznačuje podstatně nižším výskytem sexuálních dysfunkcí, agitovanosti a úzkosti. Anticholinergní příznaky, ke kterým jsou citliví především starší pacienti, se vyskytují podstatně méně než u TCA. Zejména u starších pacientů je třeba monitorovat hladiny sodíku z důvodu možného výskytu hyponatremie. ⁽⁷²⁾

Mezi problém s výběrem léčiva lze zahrnout indikace a kontraindikace trazodonu. Trazodon je využíván u všech druhů deprese, i u starších pacientů. Mezi další indikace patří úzkostné stavy, léčba závislosti a sexuální dysfunkce. Sedativního účinku a pozitivního vlivu na spánkovou architekturu se využívá u poruch spánku. Je tedy vhodné jeho užití v jedné denní dávce na noc. ^(12,71,73)

Trazodon je kontraindikován při současném užití s IMAO, je třeba vždy dodržet 14denní odstup, dále také při současném užití s ritonavirem a saquinavirem. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů v zotavovací době po infarktu myokardu, u pacientů s rizikem prodloužení QT intervalu, hyponatremií, hypokalémií, hypomagnezemií, u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem, či bipolární poruchou. ^(73,74)

Dle PCNE klasifikace je dalším DRP problém s dávkováním. Doporučené dávky a biologický poločas trazodonu jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12: Dávky a biologický poločas trazodonu ⁽⁷³⁾

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Trazodon	75 mg	75–300 mg/600 mg	100 mg	12 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

Při současném podávání s NSAID, kyselinou acetylsalicylovou, warfarinem a dalšími antikoagulancii je riziko vzniku závažného krvácení. Metabolizace trazodonu probíhá zejména na izoenzymu CYP3A4. Jeho plazmatické koncentrace jsou tedy zvýšeny při současném podání s inhibitory tohoto izoenzymu. A naopak při podání s induktory CYP3A4 jsou jeho plazmatické koncentrace sníženy (viz tabulka 4). ⁽²⁵⁾

V praxi se často zaměňují lékové formy (konvenční uvolňování vs. řízené uvolňování) a nesprávně se LP podávají (dle potřeby vs. pravidelně).

Mirtazapin

Charakteristika

Mechanismus účinku mirtazapinu je zvýšení vyplavení noradrenalinu a serotoninu, ale nežádoucím serotoninergním účinkům zabraňuje blokáda postsynaptických serotoninergních receptorů (NaSSA – noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresivum). ⁽¹⁶⁾

V porovnání s SSRI má menší schopnost navozovat GIT obtíže, sexuální dysfunkce a pocení. Bezpečnost při předávkování je v porovnání s SSRI srovnatelná. ⁽¹²⁾

Lékové problémy

Kvůli antagonismu antihistaminových H1 receptorů je možné očekávat nárůst hmotnosti pacientů a zvýšenou ospalost. Z anticholinergních NÚ lze zmínit sucho v ústech a zácpu, ale tyto NÚ se vyskytují podstatně méně často než při terapii TCA. ⁽⁷⁵⁾

Mezi problém s výběrem léčiva patří indikace a kontraindikace mirtazapinu. Je indikován u středně těžkých až těžkých depresivních poruch, obzvláště spojených s úzkostmi a agitovaností, dále u depresí

spojených s poruchami spánku a anorexií. Jeho výhodou u poruch spánku je, že zlepšuje spánkovou architekturu, a nejen napomáhá pacientům usnout. Vhodné je užívání v jedné denní dávce na noc. ^(12,75)

Užití mirtazapinu je kontraindikováno při současném užití s IMAO, při záměně těchto léčiv je nutné dodržet odstup 14 dnů. Opatrnosti je třeba dbát u starších lidí a dalších pacientů ohrožených hyponatremií, u pacientů s historií křečových záchvatů, s glaukomem s uzavřeným úhlem, bipolární poruchou. Dále je třeba dbát opatrnosti u pacientů trpících kardiovaskulárními chorobami a poškozením jater a ledvin. ^(76,77)

Dalším problémem je dle PCNE klasifikace problém s dávkováním. Doporučené dávky a biologický poločas mirtazapinu jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Dávky a biologický poločas mirtazapinu ⁽⁷⁶⁾

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Mirtazapin	15–30 mg	15–45 mg/60 mg	Nemění se	20–40 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

U pacientů s renálním a hepatálním selháním se vyskytuje podstatné snížení clearance mirtazapinu, ale není třeba upravovat dávkování. ⁽⁷⁷⁾

Mirtazapin je výrazně metabolizován enzymy CYP2D6, CYP3A4 a v menší míře CYP1A2. Je vhodné dbát opatrnosti při současném podávání silných inhibitorů a induktorů enzymu CYP3A4. Mirtazapin je dále sice slabým inhibitorem CYP2D6, ale pravděpodobnost jeho interakce s léčivy metabolizovanými touto izoformou je minimální. ^(12,75)

Bupropion

Charakteristika

Mechanismem účinku bupropionu je selektivní inhibice re-uptake dopaminu a noradrenalinu (NDRI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu). ⁽¹⁶⁾

K jeho výhodám patří zlepšení sexuálních funkcí, má minimální sedativní účinky, skoro žádný vliv na hmotnost a není kardiotoxický. Jeho bezpečnostní profil je celkově velmi dobrý, může být podáván v dlouhodobé udržovací léčbě deprese. ⁽¹²⁾

Lékové problémy

NÚ se vyskytují poměrně málo. Patří mezi ně bolest hlavy, úzkosti, závratě, nauzea a sucho v ústech. Insomii je možné se vyhnout užitím bupropionu jindy než před spaním. Vzácně se může vyskytnout úbytek tělesné hmotnosti nebo porucha glykémie. ^(12,78)

Mezi problém s výběrem léčiva lze zařadit indikace a kontraindikace bupropionu. Hlavní indikací bupropionu jsou depresivní poruchy. Bupropion také pomocí zvýšení koncentrace dopaminu

a noradrenalinu potlačuje craving a abstinenci příznaky u odvykání kouření, používá se tedy u pacientů s abúzem. ^(12,78)

Kontraindikováno je jeho užití společně s IMAO, je třeba dodržet 14denní odstup. A je také kontraindikovaný u pacientů, kteří náhle vysadili alkohol nebo benzodiazepiny, či další přípravky, které při vysazení mohou způsobit vznik křečí, bulimie, anorexie, epilepsie. Opatrnosti je třeba u starších pacientů z důvodu zvýšeného rizika vzniku NÚ, dále u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem a bipolární poruchou. Je doporučeno se vyhnout užívání u pacientů se střední až těžkou poruchou funkce ledvin. ^(79,80)

Dalším problémem je dle PCNE klasifikace problém s dávkováním. Doporučené dávky a biologický poločas bupropionu jsou uvedeny v tabulce 14.

Tabulka 14: Dávky a biologický poločas bupropionu ⁽⁷⁹⁾

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Bupropion	150 mg	150 mg/300 mg	Nemění se	3–22 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

U pacientů se současným renálním selháním, kdy GFR je menší než 90 ml/min, je doporučena redukce dávek. U pacientů s mírným hepatálním selháním je třeba zvážit úpravu dávkování. U střední až závažné poruchy by měla být dávka podstatně snížena. ⁽⁸⁰⁾

Protože bupropion snižuje práh pro vznik záchvatů, měl by se užívat opatrně s léčivými se stejným účinkem, jako jsou například antipsychotika, tramadol či theofylin. Bupropion zvyšuje hladinu dopaminu, existuje tedy riziko pro vznik interakcí s dalšími dopaminergními léčivými (např. levodopa). Na svůj hlavní aktivní metabolit, hydroxybupropion, je metabolizován především pomocí izoenzymu CYP2D6 a je jeho středně silným inhibítozem. Opatrnosti je tedy třeba dbát při podávání s léčivými, která jsou substráty tohoto izoenzymu (např. metoprolol, ondasetron či haloperidol). ^(81,82,83)

Tianeptin

Charakteristika

Mechanismus účinku tianeptinu není zcela jasný. Řadí se do skupiny „reuptake enhancer“ a zvyšuje zpětné vychytávání monoaminů, hlavně serotoninu. ⁽¹⁶⁾

Je vhodný pro komplexní léčbu deprese u mladých pacientů, protože nevede k sexuálním dysfunkcím, a také u pacientů se somatickým onemocněním. U starších nemocných se s výhodou využívá malého interakčního potenciálu tianeptinu a nízkého potenciálu anticholinergních a kardiovaskulárních NÚ. ^(12,84)

Lékové problémy

Obvykle je dobře tolerován. NÚ se zpravidla během léčby zmírňují, až postupně mizí. Patří mezi ně především bolesti hlavy, GIT příznaky, závratě a sucho v ústech. ⁽⁸⁴⁾

Mezi problém s výběrem léčiva lze zahrnout indikace a kontraindikace tianeptinu. Tianeptin se s výhodou využívá u depresivních poruch spojených s úzkostí. Při dlouhodobé léčbě udržuje nízké hladiny gama-glutaryltransferázy, čímž napomáhá pacientům závislým na alkoholu dodržovat abstinenci. ^(12,84)

Je kontraindikován při současném užití s IMAO. Při záměně IMAO za tianeptin je nutné udržet vymývací periodu 14 dnů, při záměně tianeptinu za IMAO stačí 1 den. ⁽⁸⁵⁾

Dalším problémem je dle PCNE klasifikace problém s dávkováním. Doporučené dávky a biologický poločas tianeptinu jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15: Dávky a biologický poločas tianeptinu ⁽⁸⁶⁾

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Tianeptin	12,5 mg	37,5 mg/37,5 mg	12,5 mg	3 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

Dávkování u pacientů s renálním selháním je doporučeno snížit na 12,5 mg dvakrát denně. ⁽⁸⁵⁾

Má méně lékových interakcí než ostatní antidepresiva. Je třeba dbát zvýšené opatrnosti při současném podání s látkami tlumícími CNS. ⁽⁸⁴⁾

Venlafaxin, duloxetin

Charakteristika

Mechanismus účinku venlafaxinu a duloxetinu (SNRI) je selektivní inhibice re-uptake serotoninu a noradrenalinu. ⁽¹⁶⁾

Lékové problémy

Profil NÚ je podobný antidepresivům ze skupiny SSRI, objevují se na začátku a během léčby postupně mizí. Nejčastěji se vyskytuje nauzea. Mezi další NÚ patří sucho v ústech, zácpa, insomnie, motání hlavy, únava, zvýšené pocení a snížená chuť k jídlu. U venlafaxinu je možný výskyt zvýšení krevního tlaku. Venlafaxin je obecně dobře snášené léčivo, ale má oproti duloxetinu výraznější serotoninergní NÚ, jako jsou nauzea a sexuální dysfunkce a problémy při náhlém vysazení. ^(87,88)

U těchto léčiv se vyskytuje riziko syndromu z vysazení, který se projevuje závratí, nauzeou, nespavostí, bolestí hlavy a úzkostí. Je doporučeno dávku postupně snižovat alespoň dva týdny před ukončením léčby. ⁽⁸⁷⁾

Mezi problémy s výběrem léčiva lze zařadit indikace a kontraindikace SNRI. Jsou indikovány k léčbě všech typů deprese, v dlouhodobé léčbě úzkosti. SNRI se užívají v léčbě neuropatické bolesti. Duloxetin je jedním z léčiv volby u diabetické neuropatie. Duloxetin je dále možné použít u stresové inkontinence moči. ^(12,87)

Jsou kontraindikovány při současném užívání s IMAO, při vysazení IMAO a nasazení SNRI je třeba dodržovat 14denní pauzu, v opačném případě je dostačující týden. Opatrnosti je třeba dbát u starších pacientů s rizikem vzniku hyponatremie, u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, po prodělaném infarktu myokardu v nedávné době, u pacientů s historií křečových záchvatů, s glaukodem s uzavřeným úhlem, u pacientů s bipolární poruchou. Dále je třeba dbát opatrnosti u pacientů s renálním a hepatálním selháním. Také je třeba kontrolovat hladiny glykémie u diabetiků. ^(89,90)

Dalším problémem je dle klasifikace PCNE problém s dávkováním. Doporučené dávky a biologický poločas venlafaxinu a duloxetinu jsou uvedeny v tabulce 16.

Tabulka 16: Dávky a biologický poločas antidepresiv ze skupiny SNRI. ^(19,91,92)

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Venlafaxin	37,5–75 mg	75–225 mg/375 mg	Nemění se	2–7 h
Duloxetin	60 mg	60 mg/120 mg	Nemění se	6–10 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

U venlafaxinu je u pacientů s renálním selháním, kdy je GFR 10–70 ml/min, třeba snížit dávku o 25–50 %. U mírného až středního jaterního selhání je doporučeno dávku snížit o 50 % i více. ⁽⁹²⁾

Lékové interakce SNRI jsou především s IMAO, lithiem, SSRI, TCA a dalšími serotoninergními látkami z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu. ^(87,88)

Venlafaxin a duloxetin jsou metabolizovány izoenzymem CYP2D6 a duloxetin dále ještě CYP1A2. Oba jsou dále inhibitory izoenzymu CYP2D6. Je tedy třeba dbát opatrnosti s léčivými, která jsou převážně metabolizována CYP2D6 (např. metoprolol, karvedilol, risperidon, některá SSRI). Při kombinaci s inhibitory CYP1A2 se může zvyšovat koncentrace duloxetinu. A současné podání duloxetinu s fluvoxaminem (inhibitor CYP1A2 i CYP2D6) může plazmatická koncentrace duloxetinu narůst až o 540 %. U kuřáků (cigaretový kouř je induktor CYP1A2) mohou být hladiny duloxetinu až o 50 % nižší než u nekuřáků. ^(25,87,88)

Agomelatin

Charakteristika

Agomelatin je agonista melatoninergních receptorů MT1 a MT2 a antagonist serotoninergních receptorů 5HT2 (MASSA). Účinek agomelatinu k melatoninergním receptorům je podobný jako u melatoninu, jeho afinita k těmto receptorům je však vyšší a účinek přetrvává delší dobu. Blokádou 5HT2C zvyšuje koncentraci noradrenalinu a dopaminu v hippokampu a frontálním kortexu. ⁽⁹³⁾

V přímém srovnávání byla jeho účinnost podobná nebo vyšší než u srovnávaných antidepresiv, kterými byly venlafaxin, sertralin, paroxetin a fluoxetin. Na rozdíl od ostatních antidepresiv je nástup účinku agomelatinu plynulý. K jeho výhodám dále patří jeho pozitivní vliv na architekturu spánku a na rozdíl od dalších antidepresiv nemá sedativní účinky, neovlivňuje sexuální funkce a nevede ke zvýšení tělesné

hmotnosti. Díky jeho specifickému mechanismu účinku není náhlé přerušení terapie provázeno syndromem z vysazení. ⁽⁹⁴⁾

Lékové problémy

Agomelatin má velice málo NÚ, patří mezi ně hlavně GIT obtíže. Velice výjimečně se může vyskytnout zvýšení jaterních transamináz. ⁽⁹⁴⁾

Mezi problémy s výběrem léčiva lze zařadit indikace a kontraindikace agomelatinu. Indikací agomelatinu jsou depresivní epizody spojené s insomnií u dospělých. Je vhodné ho užívat v jedné denní dávce před spaním. ⁽⁹⁴⁾

Kontraindikacemi jsou porucha funkce jater nebo transaminázy převyšující trojnásobek limitu, současné užívání se silnými inhibitory CYP1A2. S opatrností je třeba agomelatin užívat u pacientů vyššího věku, s bipolární poruchou a s renálním selháním. U pacientů starších 75 let a dětí do 18 let je dosud málo zkušeností s podáváním. ^(95,96)

Mezi další DRP lze dle PCNE klasifikace zařadit problémy s dávkováním. Doporučené dávky a biologický poločas agomelatinu jsou uvedeny v tabulce 17.

Tabulka 17: Dávky a biologický poločas agomelatinu ⁽⁹⁵⁾

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Agomelatin	25 mg	25–50 mg/50 mg	Nemění se	1–2 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

Agomelatin je z 90 % metabolizován cytochromem P450, izoenzymem CYP1A2 a z 10 % CYP2C9/19. Užívání silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxamin, ciprofloxacin) je s agomelatinem kontraindikované, protože jejich interakce vede k mnohonásobnému zvýšení hladiny agomelatinu. Kombinace s rifampicinem, který je induktorem všech cytochromů podílejících se na metabolismu agomelatinu, může biologickou dostupnost agomelatinu snížit. Kouření také snižuje biologickou dostupnost agomelatinu. ⁽⁹⁵⁾

Třezalková nať

Charakteristika

Třezalka tečkovaná je slabým inhibitorem zpětného vychytávání noradrenalinu, dopaminu, serotoninu, gama-hydroxymáselné kyseliny a L-glutamátu. Obsahuje více než 15 aktivních substancí, mezi nejdůležitější patří hypericiny a hyperforin, kterému jsou přisuzovány antidepresivní účinky, a flavonoidy. ⁽⁹⁷⁾

Ve dvojité slepých studiích byla u třezalky při užití u mírné a středně těžké deprese prokázána stejná účinnost jako SSRI a TCA. Z dalších výhod třezalky lze zmínit, že nepůsobí sedativně, není kardiotoxická, nezvyšuje hmotnost, nevyvolává sexuální dysfunkce, nepůsobí anticholinergně, a dokonce příznivě ovlivňuje kognitivní funkce. Je vysoce bezpečná při předávkování a neinteraguje s alkoholem. ⁽⁹⁷⁾

Lékové problémy

Výskyt NÚ je spíše nízký. Mezi nejčastější NÚ patří GIT potíže, závratě, zmatenost, sedace a fotosenzitivita. ⁽⁹⁸⁾

Mezi problém s výběrem léčiva lze zařadit indikace a kontraindikace třezalky. Třezalka se používá k léčbě lehkých a středně těžkých depresivních poruch. ⁽⁹⁷⁾

Je kontraindikována u přecitlivělosti na UV záření a současné podání s IMAO, selegilinem, ritonavirem a vorikonazolem. Opatrnosti je třeba u závažnějších kardiovaskulárních poruch, feochromocytomu, těžkých a chronických depresí, těžké organické poruše nervového systému. ^(68,99,100)

Dalším DRP je dle PCNE klasifikace problém s dávkováním. Doporučené dávky a biologický poločas třezalky jsou uvedeny v tabulce 18.

Tabulka 18: Dávky a biologický poločas třezalky tečkované ⁽⁹⁹⁾

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Třezalka tečkovaná*	425–850 mg	425–850 mg	Nemění se	3–4 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

* Tvrdé tobolky – kvantifikovaný suchý extrakt z třezalkové natě 3,5-6,0:1, extrahováno alkoholem 60 % (m/m) 425 mg (odpovídá 400–1300 mikrogramům derivátů hypericinu)

Třezalka je induktorem izoenzymu CYP3A4, může proto interagovat s indinavirem, warfarinem, cyklosporinem, sirolimem, takrolimem, digoxinem, perorálními kontraceptivy, theofylinem, warfarinem a dalšími. Důsledkem je snížená terapeutická účinnost těchto léčiv. Vzhledem k riziku fotosenzitivity je třeba se vyvarovat užívání třezalky s dalšími fotosenzitivními léčivy, jako jsou piroxikam nebo doxycyklin. Dále vzhledem k jejímu serotoninergnímu působení není vhodná kombinace s dalšími serotoninergními léčivy, jako jsou SSRI nebo triptany. I přestože neexistují *in vivo* údaje o schopnosti třezalky inhibovat monoaminoxidázu, je vhodné se vyhnout při jejím užívání potravinám s vysokým obsahem tyraminu. Obvykle se nekombinuje s dalšími antidepresivy. ^(12,98,100,101)

Vortioxetin

Charakteristika

Mechanismem účinku vortioxetinu je přímá modulace aktivity serotoninového receptoru a inhibice přenašeče serotoninu. Přesný mechanismus účinku však není zcela objasněn. ⁽¹⁰²⁾

Jeho výhodou oproti ostatním antidepresivům může být relativně malý vliv na sexuální funkce a spánek. Tělesnou hmotnost dokonce neovlivňuje vůbec. Pro starší pacienty je vhodný, protože neovlivňuje psychomotorické a kognitivní funkce. ^(103,104)

Díky relativně delšímu poločasů stačí vortioxetin užívat jednou denně. Tento krátký poločas pravděpodobně také souvisí s malým rizikem syndromu z vysazení při náhlém vysazení vortioxetinu. ⁽¹⁰⁴⁾

Lékové problémy

NÚ byly zaznamenány především s prvních dvou týdnech léčby. Patří mezi ně především nauzea, GIT potíže, závratě, sucho v ústech a pruritus. ^(104,105)

Mezi problémy s výběrem léčiva lze zařadit indikace a kontraindikace vortioxetinu. Indikací jsou depresivní epizody u dospělých. ⁽¹⁰⁵⁾

Kontraindikováno je užití vortioxetinu současně s IMAO, je třeba dodržet 14denní odstup při vysazení IMAO a nasazení vortioxetinu, v opačném případě je třeba 21denní odstup. Opatrnosti je třeba dbát u stavů s hyponatremií, riziková jsou v tomto ohledu starší pacienti nebo současné podávání diuretik. Dále je třeba s opatrností užívat vortioxetin u glaukomu s uzavřeným úhlem, u pacientů s bipolární poruchou a u pacientů s vážným jaterním poškozením. ^(105,106)

Dalším DRP je dle PCNE klasifikace problém s dávkováním. Doporučené dávky a biologický poločas vortioxetinu jsou uvedeny v tabulce 19.

Tabulka 19: Dávky a biologický poločas vortioxetinu ⁽¹⁰⁵⁾

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Vortioxetin	10 mg	5–10 mg/20 mg	5–10 mg	7–11 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

Vortioxetin je metabolizován především pomocí CYP2D6 a v menší míře CYP3A4/5 a CYP2C9. Při současném užívání se silnými inhibitory CYP2D6 (fluoxetin, paroxetin, bupropion) je třeba snížit dávku vortioxetinu o 50 %. Při současném podání se silnými induktory izoform CYP, které se podílí na metabolismu vortioxetinu (rifampicin, karbamazepin, fenytoin) je třeba zvážit zvýšení dávky vortioxetinu. Při současném podávání se serotoninergně působícími látkami (SSRI, tramadol, sumatriptan, třezalka a další) hrozí riziko serotoninového syndromu. Je doporučována opatrnost při současném podávání vortioxetinu s perorálními antikoagulancii a antitrombotiky z důvodu možného zvýšení rizika krvácení. ^(102,104,106)

4.3.3.4 Inhibitory monoaminoxidázy typu A

Charakteristika IMAO

Mechanismem účinku IMAO-A je blokáda enzymu monoaminoxidázy typu A, který je katalyzátorem biodegradace neurotransmiterů noradrenalinu, dopaminu, serotoninu a tyraminu. Tím se zvyšuje jejich množství v organismu, které bylo z důvodu depresivní poruchy nízké. ⁽¹⁶⁾

Lékové problémy

Hlavní NÚ moklobemidu jsou insomnie, excitovanost, závratě, bolest hlavy, nauzea a posturální hypotenze. ^(12,107)

Mezi problém s výběrem léčiva je možné zařadit indikace a kontraindikace moklobemidu. IMAO-A je vhodný především u depresí inhibovaných a atypických. Je také indikován u dystymie, panických poruch, sociální fobie a PTSD. ^(12,107)

Moklobemid je kontraindikován při akutních stavech zmatenosti. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti u pacientů s tyreotoxikózou a feochromocytomem a u pacientů s hypertenzí. U depresivních pacientů se schizofrenií může léčba vyvolat schizofrenické příznaky. ^(107,108)

Mezi další DRP lze dle PCNE klasifikace zařadit problémy s dávkováním. Doporučené dávky a biologický poločas moklobemidu jsou uvedeny v tabulce 20.

Tabulka 20: Dávky a biologický poločas antidepresiv ze skupiny IMAO ^(19,107)

Léčivo	Počáteční dávka pro dospělé na den	Standardní/nejvyšší dávka pro dospělé na den	DDD pro starší pacienty	Biologický poločas
Moklobemid	150–450 mg	300–600 mg/900 mg	Nemění se	1–2 h

DDD – doporučená denní dávka, mg – miligram, h – hodina

U pacientů s hepatálním selháním se doporučuje, aby se dávka snížila na polovinu nebo na třetinu, aby se zamezilo kumulaci v průběhu dlouhodobého podávání. ⁽¹⁰⁸⁾

Moklobemid by neměl být současně podáván s ostatními antidepresivy, psychostimulancii, sympatomimetiky, anorektiky, opioidními analgetiky a antiparkinsoniky. IMAO-A dále potencuje působení hypotenziv, antidiabetik, prokainu a jeho derivátů, myorelaxancií, alkoholu a dalších látek tlumících CNS. ⁽¹¹⁾

5 Praktická část

5.1 Metodika praktické části

Data pro vypracování praktické části této práce pochází z revize farmakoterapie zdravotnického zařízení poskytujícího rehabilitační péči v České republice. Zdravotnické zařízení bylo rozděleno do jedenácti oddělení, které se lišily podle typu hospitalizovaných pacientů. Revize proběhla v období 13.–15. 2. 2017 u náhodně vybraných pacientů pěti oddělení tohoto zařízení, konkrétně oddělení D, G, B, C2 a I.

Na oddělení D byli hospitalizováni soběstační pacienti s paraplegií, pacienti po amputacích končetin, úrazech a operacích pohybového aparátu. Pacienti hospitalizovaní na oddělení G byli po operacích a úrazech pohybového aparátu, po operacích kloubů s totální náhradou, po operacích páteře, polytraumatech, s artrózami nosných kloubů a pacienti s vertebrogenními algickými syndromy. Na odděleních B a I byli hospitalizováni pacienti se stavy po CMP, po poraněních a operacích centrálního a periferního nervového systému s poruchami hybnosti, chabé obrny poúrazové a poinfekční, postpoliomyelitickým syndromem, polyneuropatie s paretickými projevy, kořenovými syndromy vertebrogenního původu, stavy po zánětlivých nemocech centrálního nervstva, roztroušené sklerózy, nervosvalových onemocnění, dětské mozkové obrny a Parkinsonovy choroby. Na oddělení C2 byli léčeni pacienti s chronickým onemocněním nebo po prodělání akutního stádia onemocnění, u nichž se nedá očekávat zlepšení zdravotního stavu. Na tomto oddělení jsou hospitalizováni převážně starší pacienti, kteří trpí chronickými onemocněními a jsou často nesoběstační. ^(109,110,111)

Revizi farmakoterapie prováděl tříčlenný tým (klinický farmaceut, farmaceut, řešitel práce). V tomto případě se jednalo o středně pokročilou revizi farmakoterapie 2b. Tzn., že k dispozici byla kompletní zdravotnická dokumentace. ⁽¹⁰⁾

Dostupná zdravotnická dokumentace se skládala z lékařských zpráv, doporučení pro hospitalizaci v rehabilitačním ústavu, přijímací zprávy, týdenních dekurzů, výsledků laboratorních vyšetření, ošetřovatelských záznamů.

Údaje z poskytnutých dokumentací byly zapsány do databáze připravené pro účely revize farmakoterapie. Zaznamenány byly: věk a pohlaví pacienta, alergická, rodinná, pracovně-sociální a osobní anamnéza, fyzikální a laboratorní vyšetření a kompletní farmakoterapie včetně volně prodejných léčiv a doplňků stravy včetně dávkování a způsobu podání. Získaná data byla anonymizována a standardním způsobem zabezpečena.

Získaná data byla analyzována. Identifikované potenciální a manifestované DRP byly klasifikovány dle modifikované PCNE klasifikace V5.01 (tabulka 3). V databázi k nim dále byla přiřazena související léčiva. Současně bylo tříčlenným týmem provedeno posouzení závažnosti daného DRP v kontextu pacienta a DRP rozděleny do šesti kategorií (žádný problém, nevýznamný, málo významný, středně významný, velmi významný a zásadní problém).

Všechna data byla exportována do programu Microsoft Excel. Data byla dále zpracována, analyzována a popsána deskriptivní statistikou.

Pro účely této práce bylo ze souboru pacientů vybráno 5 případů, které byly podrobně zpracovány včetně managementu jejich DRP. Do těchto kazuistik byly zapsány všechny dostupné údaje. Management DRP byl proveden v souladu s principy metody SAZE.

Závěry z revize farmakoterapie byly prezentovány lékařům a vedení daného zdravotnického zařízení.

5.2 Výsledky

5.2.1 Deskriptivní statistika výsledků

Z celkového počtu 103 zkoumaných pacientů bylo 43 žen (41,7 %) a 60 mužů (58,3 %). Nejstarším pacientem byla žena ve věku 94 let, nejmladším byl 22letý muž. Rozdělení pacientů podle věku popisuje tabulka 21.

Tabulka 21: Složení popisované populace pacientů (N = 103)

	Všichni pacienti	Ženy	Muži
Průměrný věk	67,4	69,9	63,8
SD	13,7	13,5	13,2
Minimální věk	22	31	22
Maximální věk	94	94	90
Medián věku	69	72,5	66

N – denominátor (100 %), SD – směrodatná odchylka

Na oddělení D, které má kapacitu 28 pacientů, byla revize farmakoterapie provedena u všech pacientů. Z oddělení G bylo do revize zahrnuto náhodně vybraných 7 pacientů. Z oddělení B a I bylo vybráno dohromady 47 pacientů a z C2 bylo náhodně vybráno 21 pacientů. Rozdělení pacientů na jednotlivá oddělení je zaznamenáno v tabulce 22.

Tabulka 22: Zastoupení pacientů podle umístění na oddělení (N = 103)

Oddělení	Absolutní četnost	Relativní četnost
D	28	27,2 %
G	7	6,8 %
B	30	29,1 %
C2	21	20,4 %
I	17	16,5 %

N – denominátor (100 %)

Nejčastější onemocnění pacientů zahrnovala arteriální hypertenzi, CMP, dyslipidémii a vertebrogenní algický syndrom. Nejčastějších 30 onemocnění vyskytujících se u těchto pacientů je zaznamenáno v tabulce 23.

Tabulka 23: Nejčastější onemocnění vyskytující se u hodnocených pacientů (N = 103)

Onemocnění	Absolutní četnost	Relativní četnost
Arteriální hypertenze	73	70,9 %
Cévní mozková příhoda	41	39,8 %
Dyslipidémie	37	35,9 %
Vertebrogenní algický syndrom	30	29,1 %
Diabetes mellitus II	29	28,2 %
Artróza	22	21,4 %
Deprese	21	20,4 %
Inkontinence	20	19,4 %
Stav po fraktuře	17	16,5 %
Ischemická choroba srdeční	13	12,6 %
Fibrilace síní	12	11,7 %
Hypothyreóza	11	10,7 %
Nedoslýchavost	11	10,7 %
Anémie	10	9,7 %
Osteoporóza	9	8,7 %
Pád	8	7,8 %
Astma bronchiale	7	6,8 %
Benigní hyperplazie prostaty	7	6,8 %
Renální insuficience	7	6,8 %
Atrioventrikulární blokáda	6	5,8 %
Glaukom	6	5,8 %
Hyperurikémie	6	5,8 %
Chronická žilní insuficience	6	5,8 %
Vertigo	6	5,8 %
Vředová choroba gastroduodena	6	5,8 %
Polyneuropatie	6	5,8 %
Hepatopatie	6	5,8 %
Ischemická choroba dolních končetin	5	4,9 %
Zácpa	5	4,9 %
Varixy dolních končetin	4	3,9 %

N – denominátor (100 %)

Pacienti užívali celkem 886 léčiv. Na jednoho pacienta tedy průměrně připadalo 8,6 léčiva. Nejvyšší počet užívaných léčiv na jednoho pacienta bylo 17 léčiv a všichni pacienti užívali minimálně 1 léčivo. Počet léčiv u jednotlivých pacientů je podrobněji rozepsán v tabulce 24.

Tabulka 24: Počet léčiv u jednotlivých pacientů (N = 103)

Počet léčiv	Absolutní četnost	Relativní četnost
1–5	29	28,2 %
6–10	35	34,0 %
11–15	36	34,9 %
> 15	3	2,9 %

N – denominátor (100 %)

Počet užívaných léčiv na pacienta stoupal se zvyšujícím se věkem pacientů. Největší rozdíl v množství užívaných léčiv byl zaznamenán mezi věkovými skupinami 20–49 let a 50–64 let. Průměrný počet užívaných léčiv podle věku pacientů je podrobněji popsán v tabulce 25.

Tabulka 25: Průměrný počet užívaných léčiv podle věku pacientů (N = 103)

Věk pacientů	Počet pacientů	Průměrný počet užívaných léčiv	SD
20–49 let	13	3,8	2,4
50–64 let	19	7,1	4,2
65–74 let	39	9,5	3,8
75–94 let	32	10,4	3,2

N – denominátor (100 %), SD – směrodatná odchylka

Největší množství užívaných léčiv bylo zaznamenáno na oddělení C, zatímco nejmenší množství bylo zaznamenáno na oddělení G, kde jsou převážně hospitalizováni pacienti na rehabilitaci po úrazech. Rozdělení průměrného počtu užívaných léčiv podle umístění na odděleních je uvedeno v tabulce 26.

Tabulka 26: Průměrný počet užívaných léčiv podle umístění pacientů na odděleních (N = 103)

Oddělení	Počet pacientů	Průměrný počet užívaných léčiv	SD
D	28	8,1	4,2
G	7	6,9	3,3
B	30	7,7	4,1
C2	21	10,6	3,2
I	17	9,3	4,6

N – denominátor (100 %), SD – směrodatná odchylka

Používaná léčiva je dále možné rozdělit dle anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace (ATC). Z celkových 886 léčiv se nejčastěji vyskytovala léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém. Další v pořadí se vyskytovala léčiva ovlivňující nervový systém a léčiva účinkující na GIT a metabolismus. Rozdělení do první úrovně klasifikace ATC uvádí tabulka 27. V tabulce 28, 29 a 30 jsou léčiva ze tří nejčastěji užívaných skupin léčiv rozdělena do druhé úrovně ATC klasifikace.

Tabulka 27: Rozdělení užívaných léčiv do první úrovně ATC klasifikace (N = 886)

ATC označení	ATC název	Absolutní četnost	Relativní četnost
A	Trávicí trakt a metabolismus	191	21,5 %
B	Krev a krevetvorné orgány	83	9,4 %
C	Kardiovaskulární systém	234	26,4 %
D	Dermatologika	5	0,6 %
G	Urogenitální trakt a pohlavní hormony	22	2,5 %
H	Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a insulinů	23	2,6 %
J	Antiinfektiva pro systémovou aplikaci	5	0,6 %
L	Cytostatika a imunomodulační léčiva	7	0,8 %
M	Muskoskeletární systém	57	6,4 %
N	Nervový systém	221	24,9 %
P	Antiparazitika, insekticidy, repelenty	1	0,1 %
R	Respirační systém	24	2,7 %
S	Smyslové orgány	7	0,8 %
V	Různé přípravky	6	0,7 %
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny.			

N = denominátor (100 %), ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace

Tabulka 28: Užívaná léčiva ze skupiny C do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 234)

ATC podskupina	Název ATC podskupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost
01	Kardiaka	18	7,7 %
02	Antihypertenziva	11	4,7 %
03	Diuretika	35	15,0 %
04	Periferní vazodilatancia	5	2,1 %
05	Vazoprotektiva, venofarmaka	12	5,1 %
07	Beta-blokátory	42	18,0 %
08	Blokátory kalciových kanálů	27	11,5 %
09	Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	46	19,7 %
10	Látky upravující hladinu lipidů	38	16,2 %

N – denominátor (100 %), ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace

Tabulka 29: Užívaná léčiva ze skupiny N do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 221)

ATC podskupina	Název ATC podskupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost
02	Analgetika	59	26,7 %
03	Antiepileptika	30	13,6 %
04	Antiparkinsonika	13	5,9 %
05	Psycholeptika	45	20,3 %
06	Psychoanaleptika	65	29,4 %
07	Jiná léčiva nervového systému	9	4,1 %
Ostatní podskupiny nebyly zastoupeny.			

N – denominátor (100 %), ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace

Tabulka 30: Užívaná léčiva ze skupiny A do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 191)

ATC podskupina	Název ATC podskupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost
02	Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	45	23,6 %
03	Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu	6	3,1 %
05	Léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest	3	1,6 %
06	Léčiva proti zácpě	24	12,6 %
07	Antidiarhoika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva	6	3,1 %
09	Digestiva včetně enzymových přípravků	2	1,0 %
10	Léčiva k terapii diabetu	52	27,2 %
11	Vitaminy	19	10,0 %
12	Minerální doplňky	34	17,8 %
Ostatní podskupiny nebyly zastoupeny.			

N – denominátor (100 %), ATC – anatomicko-terapeuticko chemická klasifikace, GIT – gastrointestinální trakt

Na jednoho pacienta průměrně připadalo 8,6 léčiva. Většina pacientů užívala více než jedno léčivo. Přibližně 90 % pacientů užívalo léčiva ovlivňující nervový systém. A přibližně tři čtvrtiny pacientů užívali léčiva účinkující na kardiovaskulární systém a léčiva ovlivňující trávicí trakt a metabolismus. Zastoupení dalších skupin udává tabulka 31.

Tabulka 31: Počet pacientů užívajících léčiv z jednotlivých skupin ATC (N=103)

ATC označení	ATC název	Absolutní četnost	Relativní četnost
A	Trávicí trakt a metabolismus	74	71,8 %
B	Krev a krvetvorné orgány	62	60,2 %
C	Kardiovaskulární systém	80	77,7 %
D	Dermatologika	4	3,9 %
G	Urogenitální trakt a pohlavní hormony	16	15,5 %
H	Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a insulinů	20	19,4 %
J	Antiinfektiva pro systémovou aplikaci	5	4,9 %
L	Cytostatika a imunomodulační léčiva	7	6,8 %
M	Muskoskeletární systém	42	40,8 %
N	Nervový systém	92	89,3 %
P	Antiparazitika, insekticidy, repelenty	1	1,0 %
R	Respirační systém	13	12,6 %
S	Smyslové orgány	6	5,8 %
V	Různé přípravky	6	5,8 %
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny.			

N = denominátor (100 %), ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická

5.2.2 Klasifikace DRP

V rámci revize farmakoterapie bylo zjištěno 227 potenciálních DRP u 254 léčiv. Na jednoho pacienta průměrně připadalo 2,2 DRP. Na jedno léčivo připadlo 1,1 DRP. Maximální počet DRP na jednoho pacienta byl 7 DRP. Alespoň 1 DRP byl nalezen u 83,5 % pacientů. Žádný DRP nebyl nalezen u 17 pacientů. Rozdělení potenciálních DRP u pacientů je blíže popsáno v tabulce 32.

Tabulka 32: Počet potenciálních DRP u jednotlivých pacientů (N = 103)

Počet DRP	Absolutní četnost	Relativní četnost
0	17	16,5 %
1–2	48	46,6 %
3–4	28	27,2 %
5–6	9	8,7 %
> 7	1	1,0 %

N – denominátor (100 %), DRP – lékový problém

Se stoupajícím věkem pacientů stoupalo množství užívaných léčiv i průměrný počet potenciálních DRP. V každé věkové skupině pacientů se vyskytl minimálně jeden pacient bez potenciálního DRP. Největší počet pacientů bez DRP (6 pacientů) byl pak nalezen srovnatelně ve skupinách 50–64 a 65–74 let. V tabulce 33 je zobrazeno rozdělení potenciálních DRP podle věku pacientů.

Tabulka 33: Podíl potenciálních DRP podle věku pacientů (N = 103)

Věk pacientů	Počet pacientů	Průměrný počet DRP	SD
20–49 let	13	1,2	1,1
50–64 let	19	1,8	1,7
65–74 let	39	2,1	1,6
75–94 let	32	2,9	1,7

N – denominátor (100 %), SD – směrodatná odchylka

Podle rozdělení pacientů na oddělení se nejvíce potenciálních DRP vyskytovalo na oddělení D, zatímco nejméně potenciálních DRP bylo nalezeno u pacientů na oddělení I. Největší množství pacientů bez DRP (5 pacientů) bylo nalezeno na odděleních B a I. Zatímco nejmenší počet pacientů bez DRP (2 pacienti) byl nalezen na odděleních G a C2. Průměrný počet potenciálních DRP je blíže rozepsán v tabulce 34.

Tabulka 34: Podíl potenciálních DRP u pacientů podle typu oddělení (N = 103)

Oddělení	Počet pacientů	Průměrný počet DRP	SD
D	28	2,8	1,9
G	7	2,0	2,1
B	30	2,0	1,6
C2	21	2,4	1,5
I	17	1,6	1,3

N – denominátor (100 %), SD – směrodatná odchylka

DRP byly dle první úrovně PCNE modifikované klasifikace rozděleny do šesti skupin. Nejčastěji se vyskytovaly potenciální DRP ze skupiny problému s výběrem léčiva, kam spadala více než polovina všech potenciálních DRP. A spolu s problémy s dávkováním tvořily většinu všech identifikovaných DRP. Problém s výdejem, podáním a užitím léčiva se nevyskytovaly. V tabulce 35 je blíže popsáno rozdělení DRP dle modifikované PCNE klasifikace. Tabulky 36 až 40 popisují rozdělení DRP do druhé úrovně modifikované PCNE klasifikace. Ve všech šesti tabulkách je dále uveden počet léčiv, kterých se DRP týkaly. Tento počet v některých případech převyšoval počet DRP, protože některé DRP, jako například lékové interakce, se týkaly více léčiv.

Tabulka 35: Rozdělení potenciálních DRP podle první úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 227)

Skupina DRP	Název skupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost	U počtu léčiv
P1	Nežádoucí účinek	5	2,2 %	7
P2	Problém s výběrem léčiva	116	51,1 %	126
P3	Problém s dávkováním	96	42,3 %	100
P5	Léková interakce	8	3,5 %	15
P6	Jiný problém	2	0,9 %	6
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny.				

N – denominátor (100 %), DRP – lékový problém, PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe

Tabulka 36: Rozdělení NÚ do skupin druhé úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 5)

Skupina DRP	Název skupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost	U počtu léčiv
P1.1	NÚ (nealergický)	4	80,0 %	6
P1.2	NÚ (alergický)	1	20,0 %	1
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny.				

N – denominátor (100 %), NÚ – nežádoucí účinek, PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe

Tabulka 37: Rozdělení problémů s výběrem léčiva do skupin druhé úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 116)

Skupina DRP	Název skupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost	U počtu léčiv
P2.1	Nevhodná indikace léčiva	41	35,4 %	45
P2.2	Nevhodná léková forma	12	10,3 %	12
P2.3	Duplicita v terapii	5	4,3 %	10
P2.5	Nejasná indikace užívaného léčiva	35	30,2 %	35
P2.6	Léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci	23	19,8 %	24
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny.				

N – denominátor (100 %), NÚ – nežádoucí účinek, PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe

Tabulka 38: Rozdělení problémů s dávkováním léčiva do skupin druhé úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 96)

Skupina DRP	Název skupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost	U počtu léčiv
P3.1	Nízká dávka	16	16,7 %	16
P3.2	Vysoká dávka	28	29,2 %	30
P3.3	Nevhodné dávkové schéma, časování léčiva	33	34,4 %	35
P3.5	Příliš dlouhá doba léčby	1	1,0 %	1
P3.6	Jiný problém s dávkováním	18	18,7 %	18
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny.				

N – denominátor (100 %), NÚ – nežádoucí účinek, PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe

Tabulka 39: Rozdělení lékových interakcí do skupin druhé úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 8)

Skupina DRP	Název skupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost	U počtu léčiv
P5.1	Potenciální léková interakce (lék – lék)	8	100,0 %	15
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny.				

N – denominátor (100 %), NÚ – nežádoucí účinek, PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe

Tabulka 40: Rozdělení jiných problémů s léčivy do skupin druhé úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 2)

Skupina DRP	Název skupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost	U počtu léčiv
P6.5	Chybí monitoring parametrů (TK, laboratoř, ...)	1	50,0 %	4
P6.6	Jiný problém	1	50,0 %	2
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny.				

N – denominátor (100 %), NÚ – nežádoucí účinek, PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe

Nejvíce DRP souviselo dle ATC klasifikace s léčivy ovlivňujícími nervový systém. Spolu s DRP, které souvisely s léčivy ovlivňujícími kardiovaskulární systém a léčivy působícími na GIT a metabolismus se týkaly více než 75 % všech potenciálních DRP. Rozdělení léčiv, které souvisela s DRP dle ATC klasifikace uvádí tabulka 41.

Tabulka 41: Počet léčiv, se kterými byly spojeny DRP, do první úrovně ATC klasifikace (N = 254)

ATC označení	ATC název	Absolutní četnost	Relativní četnost
A	Trávicí trakt a metabolismus	46	18,1 %
B	Krev a krevetvorné orgány	21	8,3 %
C	Kardiovaskulární systém	67	26,4 %
G	Urogenitální trakt a pohlavní hormony	4	1,6 %
H	Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a insulinů	1	0,4 %
M	Muskoskeletární systém	19	7,5 %
N	Nervový systém	87	34,2 %
R	Respirační systém	9	3,5 %
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny.			

N = denominátor (100 %), ATC – anatomico-terapeuticko-chemická klasifikace, DRP – lékový problém

U revidovaných pacientů se DRP týkající se léčiv ovlivňujících nervový systém vyskytovaly nejčastěji. S největší četností se vyskytovaly DRP u léčiv z podskupin psychoanaleptik, analgetik a psycholeptik. Bližší rozdělení DRP z této skupiny dle léčiv do druhé úrovně ATC klasifikace popisuje tabulka 42.

Tabulka 42: Počet léčiv skupiny N, se kterými byly spojeny DRP, do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 87)

ATC podskupina	Název ATC podskupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost
02	Analgetika	24	27,6 %
03	Antiepileptika	5	5,7 %
04	Antiparkinsonika	1	1,2 %
05	Psycholeptika	23	26,4 %
06	Psychoanaleptika	34	39,1 %
Ostatní podskupiny nebyly zastoupeny.			

N – denominátor (100 %), ATC – anatomico-terapeuticko-chemická klasifikace, DRP – lékový problém

Z kardiovaskulárních léčiv byly nejčastěji užívány léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém a betablokátory. U DRP souvisejících s léčivy této skupiny se však nejčastěji vyskytovala diuretika a až za nimi se v pořadí umístily betablokátory a léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém. Rozdělení zahrnující i méně se vyskytující podskupiny zobrazuje tabulka 43.

Tabulka 43: Počet léčiv skupiny C, se kterými byly spojeny DRP, do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 67)

ATC podskupina	Název ATC podskupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost
01	Kardiaka	5	7,5 %
02	Antihypertenziva	2	3,0 %
03	Diuretika	14	20,9 %
04	Periferní vazodilatancia	5	7,5 %
05	Vazoprotektiva, venofarmaka	3	4,5 %
07	Beta-blokátory	11	16,4 %
08	Blokátory kalciových kanálů	9	13,4 %
09	Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	10	14,9 %
10	Látky upravující hladinu lipidů	8	11,9 %
Ostatní podskupiny nebyly zastoupeny.			

N – denominátor (100 %), ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace, DRP – lékový problém

U léčiv působících na metabolismus a trávicí trakt byly nejvíce užívaná léčiva k terapii diabetu. U těchto léčiv bylo však zaznamenáno pouze malé množství DRP. Z léčiv souvisejících s DRP se nejčastěji vyskytovaly léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity a minerální doplňky. Tyto dvě skupiny dohromady tvořili více než 60 % léčiv, u kterých se vyskytly DRP. Podrobné rozdělení je uvedeno v tabulce 44.

Tabulka 44: Počet léčiv skupiny A, se kterými byly spojeny DRP, do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 46)

ATC podskupina	Název ATC podskupiny	Absolutní četnost	Relativní četnost
01	Stomatologické přípravky	1	2,2 %
02	Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	17	37,0 %
05	Léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest	3	6,5 %
06	Léčiva proti zácpě	1	2,2 %
07	Antidiarhoika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva	2	4,3 %
09	Digestiva včetně enzymových přípravků	1	2,2 %
10	Léčiva k terapii diabetu	3	6,5 %
11	Vitaminy	4	8,7 %
12	Minerální doplňky	14	30,4 %
Ostatní podskupiny nebyly zastoupeny.			

N – denominátor (100 %), ATC – anatomicko-terapeuticko chemická klasifikace, DRP – lékový problém

Provedeno bylo dále zhodnocení potenciálních DRP dle stupně jejich závažnosti. Nejčastěji se vyskytovaly DRP málo nebo středně významné, které dohromady tvořily naprostou většinu všech potenciálních DRP. Rozdělení potenciálních DRP dle jejich závažnosti dále popisuje tabulka 45.

Tabulka 45: Rozdělení potenciálních DRP podle jejich závažnosti (N = 227)

Závažnost DRP	Absolutní četnost	Relativní četnost
Nevýznamný	2	0,9 %
Málo významný	103	45,4 %
Středně významný	100	44,0 %
Velmi významný	22	9,7 %
Ostatní kategorie nebyly zastoupeny.		

N – denominátor (100 %), DRP – lékový problém

5.2.3 Management lékových problémů zpracovaný metodou SAZE

5.2.3.1 Kazuistika č. 1

- Žena, 72 let

Poznámky z anamnézy

- Starobní důchod, dříve vedoucí jídelny,
- bydlí s vnukem,
- alergická na kapky do očí s jodem.

Prodělaná onemocnění

- iCMP,
- intracerebrální hematom thalamu, hemocefalus (září 2016),
- ischemická choroba srdeční (ICHS),
- hypokalémie,
- arteriální hypertenze,
- dyslipidémie,
- Raynaudova choroba,
- gonartróza vlevo,
- výměna chlopně.

Fyzikální a laboratorní vyšetření

Hmotnost při přijetí	70 kg
Výška	1,66 m
Body mass index (BMI)	25 kg/m ²
Krevní tlak	118/79 mm Hg
Tepová frekvence	64/min
INR	3,6

Aktuální farmakoterapie

Metamizol Stada 500 mg/ml perorální kapky (metamizol)	při bolesti 1 tableta, max. 4x denně
Tanakan 40 mg (ginkgo biloba)	1-1-1
Apo-zolpidem 10 mg (zolpidem)	0-0-0-1
Warfarin Orion 5 mg (warfarin)	po, út, st, pá, ne 0-1-0, čt a so 0-1,5-0
Detralex 500 mg (diosmin)	1-0-1
Caltrate 600 mg/400 IU D3 tbl (vápník/vitamín D3)	1-0-0
Sortis 20 mg (atorvastatin)	0-0-1
Predictal MR 35 mg (trimetazidin)	1-0-0

Betaloc ZOK 100 mg (metoprolol)	1-0-0
Cardilan 175 mg/175 mg (draslík/hořčík)	1-0-0
Rhefluin 5 mg/50 mg (amilorid/hydrochlorothiazid)	0,5-0-0
Ovestin 1 mg (estriol)	0-0-0-1
Voltaren emulgel 10 mg/g (diklofenak)	1-0-1

Řešení případu (40, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119)

Signál

- Pacientka vyššího věku užívala zolpidem v dávce 10 mg 1x denně (středně významný DRP).
- Nejasná indikace pro trimetazidin (málo významný DRP).
- Pacientka užívala suplementaci vápníkem a vitamínem D bez jasné indikace (málo významný DRP).
- Pacientka užívala metamizol kapky, v dávkování měla předepsánu 1 tabletu při bolesti (málo významný DRP).
- Dle lékové anamnézy pacientka užívala současně warfarin a ginkgo biloba (středně významný DRP).
- Užívání thiazidového diuretika v dávce 25 mg při vyšším věku a hypokalémii v anamnéze (středně významný DRP).

Analýza a změření rizika

- Zolpidem je indikován v léčbě nespavosti. Starší pacienti jsou citlivější k výskytu NÚ jako jsou ataxie, sedace, nebezpečí pádů či poruchy paměti. U těchto pacientů se také často vyskytují změny v kinetice léčiv. Dle doporučení by se zolpidem neměl podávat déle než 90 dnů bez ohledu na dávku.
- Trimetazidin je užíván jako přídatná léčba k symptomatické léčbě pacientů se stabilní anginou pectoris, kteří nejsou dostatečně kontrolováni nebo netolerují antianginózní léčbu první volby. Pacientka nemá v anamnéze uvedené onemocnění, které by odůvodňovalo užívání trimetazidinu. Trimetazidin nemá dostatečně prokázaný efekt a je považován spíše za doplňkové léčivo. Proto lze považovat jeho podávání pacientovi vyššího věku s polyfarmakoterapií za diskutabilní, i kdyby se v anamnéze pacienta diagnóza anginy pectoris nakonec vyskytovala.
- Suplementace vitamínem D/vápníkem se užívá pro léčbu nebo prevenci osteoporózy. V anamnéze neměla pacientka diagnostikovanou osteoporózu ani časté fraktury, které by s ní mohly souviset.
- U metamizolu bylo uvedeno dávkování na jinou lékovou formu léčiva.
- U ginkgo biloba byly zjištěny antagonistické účinky na faktor aktivující krevní destičky. Není, proto doporučeno ginkgo biloba užívat současně s antikoagulancii, jako jsou warfarin či heparin z důvodu zvýšeného rizika krvácení. I přesto, že není doporučeno ginkgo biloba a warfarin užívat současně, většina studií na zdravých dobrovolnících ukázala, že klinická

manifestace této interakce je spíše malá. Účinky ginkgo biloba jsou nedostatečně potvrzené a pacientka neměla v anamnéze diagnózu, která by užívání tohoto nootropika odůvodňovala.

- Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Se zvyšováním dávky thiazidových diuretik se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku NÚ u pacienta, mezi které patří především iontová dysbalance, diabetogenní vliv a zhoršení lipidového spektra. U pacientky je v anamnéze uvedena hypokalémie, na kterou dokonce užívá suplementaci draslíkem.

Eliminace rizika

- Z důvodu vyššího věku pacientky by bylo vhodné zolpidem podávat v poloviční dávce 5 mg. Vzhledem k tomu, že momentálně není v České republice obchodovaný zolpidem v této síle, může pacientka pokračovat v užívání Apo-zolpidemu 10 mg a tablety půlit. Pokud pacientka zolpidem užívá již delší dobu, bylo by vhodné po odborném vyšetření zvážit změnu terapie (např. antidepresiva či antipsychotika).
- Pokud chybí diagnóza ve zdravotnické dokumentaci, je nutné ji doplnit. Vzhledem k nedostatečně potvrzeným účinkům trimetazidinu je na místě zvážit jeho vysazení.
- Pokud pacientka suplementaci potřebuje, je třeba zvýšit dávku přípravku Caltrate nebo doplnit farmakoterapii o Vigantol kapky (cholekalciferol) v dávce minimálně 1 kapka denně nebo 7 kapek týdně. Doporučená denní dávka vitamínu D u starších pacientů je minimálně 800 IU.
- Je nutné sjednotit lékovou formu a dávkování metamizolu.
- S ohledem na daný případ je doporučeno ginkgo biloba vysadit.
- Byla by vhodná redukce dávky thiazidového diuretika na polovinu, například podáním přípravku Loradur mite. Při hypokalémii by bylo vhodné zvážit vysazení thiazidového diuretika a podat jiné antihypertezivum. Pro pacienta s CMP by byly vhodné inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) v kombinaci s blokátory kalciových kanálů.

5.2.3.2 Kazuistika č. 2

- Žena, 83 let

Prodělaná onemocnění

- Stav po petrochanterické zlomenině (říjen 2016),
- ischemická choroba srdeční – stabilní angina pectoris,
- atrioventrikulární blok prvního stupně,
- chronická trombocytopenie,
- chronická cefalea,
- varixy dolních končetin,
- stav po CMP,
- inkontinence (potíže s močením neudává).

Fyzikální a laboratorní vyšetření

Hmotnost při přijetí 50 kg

Výška	1,5 m
BMI	22 kg/m ²
Krevní tlak	130/70 mm Hg
Tepová frekvence	74/min

Aktuální farmakoterapie

Zaldiar 37,5 mg/325 mg (tramadol, paracetamol)	při bolesti, max. 3x denně
Nitroglycerin – Slovafarma 0,5 mg (glyceroltrinitrát)	při bolesti na hrudi pod jazyk, max. 3x denně
Suppositoria glycerini Léčiva 2,06 g (glycerol)	při zácpě více než 4 dny, max. 2 čípky denně
Rivotril 0,5 mg (klonazepam)	0-0-0-1
Asolfena 5 mg (solifenacin)	1-0-0
Lanzul 30 mg (lansoprazol)	1-0-0 ob den
Vigantol 0,5 mg/ml (cholecalciferol)	14 kapek 1x týdně
Biston 200 mg (karbamazepin)	1-0-0
Detralex 500 mg (diosmin)	1-0-1
Mono mack depot 100 mg (isosorbid mononitrát)	0,5-0-0
Sectral 400 mg (acebutolol)	0,5-0-0

Řešení případu (120, 121, 122, 123, 124)

Signál

- U tramadolu/paracetamolu nebyl uveden počet dávek, které pacient mohl jednorázově užít (málo významný DRP).
- Chyběla evidence based medicine (EBM) léčba (ACEi, antiagregancium, betablokátor, statin) při angině pectoris (středně významný DRP).
- V lékové anamnéze bylo uvedeno, že pacientka užívala solifenacin (substrát CYP3A4) a karbamazepin (induktor CYP3A4) (středně významný DRP).
- Pacientka užívala acebutolol při ICHS (betablokátor s ISA) (středně významný DRP).

Analýza a změření rizika

- Neúplným záznamem o dávkování je možné zapříčinit předávkování, či poddávkování pacientky. Poddávkováním pacientky by nebylo dosaženo účinku léčiva. Při předávkování se mohou vyskytnout příznaky toxicity tramadolu nebo paracetamolu.
- Všichni pacienti s diagnózou anginy pectoris by měli užívat léčiva ovlivňující prognózu, tedy ACEi/sartan, betablokátor, statin a antiagregancium. ACEi/sartany všeobecně působí pozitivně snížením krevního tlaku a zlepšením endoteliální funkce. Lze je podat i u normotenzních pacientů. Pacientka má však na svůj věk krevní tlak poměrně nízký, je tedy možné, že ACEi/sartany chyběli z důvodu možné hypotenze. Betablokátoru pacientka užívala. Dalšími

léčivý dle EBM jsou statiny. Při jejich podávání u pacientů vyššího věku je třeba pečlivěji zvažovat poměr benefit/risk. U pacientů s nejistou prognózou (kratší doba přežití) je při dosažení cílových hodnot lipidového spektra doporučováno statiny již nepodávat, přestože by byly plně indikovány. Antiagregancia by měla být užívána u všech pacientů, u který se nevyskytují absolutní kontraindikace. U antiagregancií se může vzácně vyskytnout NÚ trombocytopenie, kterou má pacientka uvedenou v anamnéze.

- Solifenacin je metabolizován CYP3A4 je tedy možný vznik farmakokinetické interakce s karbamazepinem, který je induktorem CYP3A4. Tato interakce může mít za následek zvýšení metabolismu solifenacinu. *In vivo* nebyla potvrzena klinická významnost této interakce, ale bylo by vhodné pacientku blíže sledovat, protože interakce by mohla navodit nedostatečný terapeutický efekt solifenacinu. V dokumentaci navíc chyběla jednoznačná indikace karbamazepinu.
- Z podávání betablokátorů profituje většina pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Patrně největší benefit přináší pacientům se sníženou funkcí levé komory a pacientům s tachyarytmií. Jsou preferovány všechny betablokátory, kromě těch s vysoce vyjádřenou ISA. Při angině pectoris jsou preferovány betablokátory bez ISA. Vnitřní sympatomimetická aktivita betablokátorů může být s výhodou použita u pacientů se sklonem k bradyarytmiím.

Eliminace rizika

- Signaturu tramadolu/paracetamolu je třeba upravit na 1 až 2 tablety po 8 hodinách, max. 3x denně.
- Je třeba ověřit překážky, resp. důvody pro neužívání ACEi/sartanů, antiagregancií a statinů, pokud budou nerelevantní, bylo by vhodné je nasadit a sledovat NÚ.
- Je třeba sledovat stav pacienta a případně zvýšit dávku solifenacinu.
- S ohledem na anginu pectoris v anamnéze by bylo vhodné zvážit záměnu za betablokátor bez ISA (např. bisoprolol).

5.2.3.3 Kazuistika č. 3

- Muž, 77 let

Prodělaná onemocnění

- iCMP (srpen 2016),
- pravostranná hemiparéza s progresí do plegie pravé horní končetiny,
- těžké parézy pravé dolní končetiny,
- chronická myelomonocytární leukémie s hepatosplenomegalií a anemií,
- deprese,
- nedoslýchavost,
- chronický vertebrogenní algický syndrom (VAS),
- arteriální hypertenze,
- insomnie.

Fyzikální a laboratorní vyšetření

Hmotnost při přijetí	68 kg
Výška	1,72 m
BMI	23 kg/m ²
Krevní tlak	127/77 mm Hg
Tepová frekvence	84/min

Aktuální farmakoterapie

Apo-zolpidem 10 mg (zolpidem)	0-0-0-0,5
Androfin 5 mg (finasterid)	1-0-0
Apo-allopurinol 100 mg (alopurinol)	0-0-1
Litalir 500 mg (hydroxymočovina)	0-1-0
Pyridoxin Léčiva 20 mg (pyridoxin)	1-1-1
Acidum folicum Léčiva 10 mg (kyselina listová)	0-1-0 ob den
Trombex 75 mg (klopidogrel)	1-0-0
Citalon 20 mg (citalopram)	1-0-0
Indometacin 100 Berlin-Chemie 100 mg (indometacin)	1 čípek při bolesti, max. 2x denně

Řešení případu (125, 126, 127, 128, 129)

Signál

- Pacient užíval alopurinol jako jediné léčivo večer (málo významný DRP).
- Dávky pyridoxinu byly rozděleny do třech denních dávek (středně významný DRP).
- Pacient vyššího věku užíval indometacin k léčbě chronické bolesti (velmi významný DRP).
- Nejasná indikace pro finasterid (málo významný DRP).

Analýza a změření rizika

- Alopurinol je možné užívat v jakoukoli denní dobu po jídle.
- V souhrnu údajů o přípravku pyridoxinu není uvedeno, že by se dávky musely rozdělovat do 3 denních dávek.
- Pro pacienta je užívání NSAID problematické. Obzvláště užívání indometacinu není vzhledem k věku pacienta vhodné. Ze všech nesteroidních antiflogistik má indometacin nejvíce centrálních NÚ (bolesti hlavy, závratě, spavost, únavu, depresivní stavy). Pacient trpí poruchami spánku korigovanými farmakoterapií (zolpidem). Indometacin má také vysoké riziko gastropatie, přičemž pacient je vyššího věku a má další riziková léčiva jako klopidogrel či citalopram.
- Finasterid je užíván k léčbě benigní hyperplazie prostaty. Pacient nemá tuto diagnózu uvedenu v anamnéze.

Eliminace rizika

- S ohledem na adherenci pacienta je doporučeno přesunout užívání alopurinolu na ráno.
- Pyridoxin je možné užívat ve dvou nebo i jedné denní dávce.
- Pokud má pacient chronickou bolest, která vyžaduje kontinuální podávání analgetik, jsou NSAID nevhodná. Při jejich užívání by byla nutná gastroprotektce. Racionálnější se však v daném případě jeví podávat namísto NSAID paracetamol v kombinaci se slabým opioidem (tramadol) nebo silné opioidy (např. fentanyl, oxykodon). NSAID by bylo bezpečnější podávat pouze dle potřeby v indikaci průlomové bolesti. S ohledem na nízké riziko gastropatie a výhodné farmakokinetické vlastnosti se jeví jako vhodný ibuprofen v dávce 200–400 mg po 4–6 hodinách.
- Pravděpodobná je chybějící diagnóza v anamnéze, bylo vhodné ji po ověření doplnit. Pokud pacient benigní hyperplazií prostaty netrpí, bylo by možné finasterid vysadit.

5.2.3.4 Kazuistika č. 4

- Žena, 74 let

Poznámky z anamnézy

- Starobní důchod,
- vdova,
- bydlí se synem v rodinném domě,
- matka zemřela v 72 letech (diabetes mellitus),
- otec zemřel v 59 letech (karcinom plic).

Prodělaná onemocnění

- Imobilizační syndrom,
- gonartróza bilaterálně,
- permanentní fibrilace síní,
- ischemická choroba srdeční – infarkt myokardu,
- chronické srdeční selhání (ejekční frakce levé komory – 40 %),
- arteriální hypertenze,
- diabetes mellitus II. typu,
- chronická renální insuficience 3. stupně,
- hypothyreóza,
- monocytární hypochromní anemie,
- obezita,
- chronická žilní insuficience,
- opakovaně erysipel.

Fyzikální a laboratorní vyšetření

Výška	1,65 m
Krevní tlak	110/70 mm Hg
Tepová frekvence	85/min
Glykémie (lačná)	17,9 mmol/l
Na+	139 mmol/l
K+	4,5 mmol/l
GFR dle CKD-EPI	0,53 ml.s ⁻¹ (1,73 m ²) ⁻¹
Hemoglobin	93 g/l

Aktuální farmakoterapie

Nimesil 100 mg (nimesulid)	při bolesti 1 sáček, max. 2x denně
Lexaurin 1,5 mg (bromazepam)	při nespavosti 1 tableta
Metformin 500 mg Zentiva (metformin)	0-0-1
Esomeprazol Actavis 20 mg (esomeprazol)	1-0-0
Mertenil 10 mg tablety (rosuvastatin)	0-0-1
Euthyrox 50 mikrogramů (levothyroxin)	1-0-0
Verospiron 25 mg (spironolakton)	1-0-0
Furorese 40 mg (furosemid)	1-0-0
Concor 5 mg (bisoprolol)	1,5-0-0
Levemir 100 UT/ml (inzulin detemir)	0-0-0-10
Novorapid 100 UT/ml (inzulin aspart)	4-4-0
Eliquis 5 mg (apixaban)	0,5-0-0,5

Řešení případu (40, 130, 131, 132, 133, 134, 135)

Signál

- Starší pacientka užívala bromazepam jako hypnotikum (středně významný DRP).
- Pacientka s diagnózou středně těžké renální insuficience užívala rosuvastatin (středně významný DRP).
- Pacientka s diagnózou středně těžké renální insuficience užívala metformin (středně významný DRP).
- Při diagnóze srdečního selhání chyběly ACEi/sartany (středně významný DRP).

Analýza a změření rizika

- Ve stáří se vyskytuje prodloužení eliminačního poločasu u všech benzodiazepinů a kumulace hrozí i u středně dlouze působících. U starších pacientů je vyšší citlivost k sedativnímu působení benzodiazepinů a dalším NÚ, jako jsou svalová slabost, riziko pádů a zlomenin či kognitivní dysfunkce.
- Bylo dokázáno, že u rosuvastatinu je větší riziko proteinurie než u atorvastatinu. U rosuvastatinu je nutné při renální insuficienci upravovat dávkování, zatímco atorvastatin je vylučován ledvinami jen minimálně.
- Metformin není v organismu metabolizován, je rychle eliminován v nezměněné podobě ledvinami. Poruchy ledvin tedy vedou ke zpomalení eliminace metforminu z organismu, což vede mimo jiné k vyššímu riziku laktátové acidózy. S klesající funkcí ledvin se zvyšují i další NÚ jako například GIT NÚ. Užití metforminu je kontraindikované při glomerulární filtraci nižší než $0,5 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}$. Pacientka trpí chronickou renální insuficiencí třetího stupně s aktuální hodnotou glomerulární filtrace $0,53 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}$. Nyní pacientka užívala sice nízkou dávku metforminu, ale při dalším zhoršení renálních funkcí, které nelze s ohledem na onemocnění v anamnéze vyloučit, bude s největší pravděpodobností nezbytné metformin trvale vysadit. Stávající léčba diabetu však navíc nemusí být s ohledem na aktuální hodnoty lačné glykémie dostatečná, resp. správně vedená. Pacientka má navíc v anamnéze uvedené chronické srdeční selhání, které je další kontraindikací metforminu.
- U chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí je plně indikována léčba ACEi/sartany. Pacient s renální insuficiencí navíc profituje z užívání léčiv ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém. Je však možné, že u pacientky byly vysazeny z důvodu hypotenze.

Eliminace rizika

- U pacientů vyššího věku lze z benzodiazepinů v léčbě nespavosti doporučit oxazepam v dávce 5–10 mg. U této věkové skupiny jsou však pro krátkodobou léčbu nespavosti výhodnější a méně riziková nebenzodiazepinová hypnotika (například zolpidem v dávce 5 mg). Pokud se u pacientů vyskytuje trvalá insomnie, je vhodné odborné vyšetření, po kterém je možné zvážit změnu terapie (např. záměnu za antidepresiva nebo antipsychotika).
- Z důvodu očekávané progresy renální insuficience doporučujeme pro dlouhodobou minimalizaci rizik nahradit rosuvastatin atorvastatinem v ekvivalentní dávce.
- Metformin by bylo vhodné vysadit a zrevidovat antidiabetickou terapii. S ohledem na renální insuficienci, srdeční selhání a dekompenzaci diabetu doporučujeme u pacientky zahájit terapii inzulinovými analogy.
- Pokud nebyly ACEi/sartany vysazeny kvůli nízkému krevnímu tlaku, bylo by vhodné z důvodu chronického srdečního selhání zvážit jejich nasazení. Při aktuální hodnotě glomerulární filtrace a její možné změně v čase se nabízí indikovat trandolapril (ACEi) nebo některý ze sartanů (např. kandesartan, valsartan).

5.2.3.5 Kazuistika č. 5

- Žena, 61 let

Poznámky z anamnézy

- Starobní důchod,
- vdaná,
- bydlí s manželem ve 3. patře,
- otec zemřel na karcinom plic,
- matce byla diagnostikována gonartróza,
- sestře byl diagnostikován nádor mozku a dělohy.

Prodělaná onemocnění

- Chronický VAS,
- dyspeptický syndrom,
- steatóza jater s elevací enzymů,
- chronická pankreatitida,
- chronická gastritida,
- chronické průjmy,
- arteriální hypertenze,
- osteoporóza,
- deprese,
- poruchy spánku,
- karcinom prsu.

Fyzikální a laboratorní vyšetření

Hmotnost při přijetí	89 kg
Výška	1,68 m
BMI	31 kg/m ²
Krevní tlak	120/80 mm Hg
Tepová frekvence	80/min

Aktuální farmakoterapie

Trittico AC 150 mg (trazodon)	při neusnutí 1/3 tablety, max. 1 tbl
Tralgit SR 100 mg (tramadol)	při bolesti, max. 2x1 tableta denně
Mirzaten 45 mg (mirtazapin)	0-0-1
Olwexya 150 mg (venlafaxin)	1-0-0
Helicid 20 mg Zentiva (omeprazol)	1-0-0
Verospiron 50 mg (spironolakton)	1-0-0

Tamoxifen „Ebewe“ 20 mg (tamoxifen)	1-0-0
Nitroglycerin-Slovakofarma 0,5mg (glyceroltrinitrát)	při bolesti na hrudi dle potřeby
Alzil 5 mg (donepezil)	1-0-0
Nebivolol Sandoz 5 mg (neбиволol)	¼-0-0
Lyrice 150 mg (pregabalin)	1-0-1

Řešení případu (75, 77, 120, 121, 136, 137, 138, 139)

Signál

- Pacientka užívala současně tři antidepresiva: mirtazapin, trazodon a venlafaxin (středně významný DRP).
- U obézní pacientky byl indikován mirtazapin (málo významný DRP).
- Tramadol s prodlouženým uvolňováním byl užíván jako úlevové léčivo (středně významný DRP).
- Ve zdravotnické dokumentaci nebyla nalezena indikace pro donepezil, který byl navíc podáván v nevhodnou denní dobu (málo významný DRP).
- Ve zdravotnické dokumentaci nebyla nalezena indikace pro glyceroltrinitrát (málo významný DRP).
- Dle údajů z dokumentace byl však glyceroltrinitrát pacientem užíván, můžeme se tedy domnívat, že pacient trpěl anginou pectoris a je třeba posoudit risk/benefit EBM léčiv pro tuto diagnózu (antiagregancium, betablokátor, ACEi/sartan, statin) (velmi významný DRP).

Analýza a změření rizika

- Užívání výše uvedených třech antidepresiv lze považovat za potenciálně vysoce rizikové (např. potenciace sedace, zvýšené riziko serotoninového syndromu). Mirtazapin se z důvodu možného zhoršení obezity, resp. zvýšení chuti k jídlu jeví jako méně vhodně antidepresivum se sedativními účinky. Doporučujeme proto zachovat podávání trazodonu. S ohledem na lékovou formu a farmakokinetiku tohoto LP nelze souhlasit s jeho podáváním dle potřeby. Je-li přítomna neuropatická bolest, což nelze v případě VAS vyloučit, lze i nadále zvažovat podávání venlafaxinu. Pro minimalizaci rizik venlafaxinu je však možné uvažovat o záměně za jiné koanalgetikum po vyšetření v ambulanci pro léčbu bolesti.
- Tramadol SR má pomalý nástup účinku, není tedy vhodné jeho užití jako úlevové léčivo.
- Donepezil je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně těžké Alzheimerovy demence. V předchozí zprávě byly při revizi farmakoterapie nalezeny blíže nespecifikované problémy s pamětí, což mohlo být důvodem k užívání donepezilu.
- Je třeba ověřit chybějící diagnózu anginy pectoris, případně ji doplnit do zdravotnické dokumentace.
- Pokud pacient trpí anginou pectoris, je třeba posoudit v kontextu aktuálního stavu indikace EBM léčiv. Ve zdravotnické dokumentaci nebyla nalezena kontraindikace pro antiagregační léčbu (kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg). V případě statinu a ACEi/sartanu by bylo

vhodné posouzení internistou/kardiologem ke zvážení aktuálního stavu pacienta a možných rizik obou skupin léčiv (steatóza jater s elevací enzymů, hypotenze).

Eliminace rizika

- Vysadit mirtazapin a trazodon podávat pravidelně ve večerní dávce. Provést vyšetření v ambulanci pro léčbu bolesti s cílem optimalizace léčby chronické bolesti.
- Jako úlevové léčivo lze podávat tramadol pouze v lékové formě s konvenčním uvolňováním v jednotlivé dávce 50 mg po 6–8 hodinách, popřípadě zvolit kombinaci s paracetamolem (např. Zaldiar 37,5 mg/325 mg v dávce 1–2 tablety při bolesti po 6–8 hodinách).
- Pokud bude potvrzena indikace pro donepezil, je třeba upravit jeho dávkování na 1 tableta večer před ulehnutím.
- Ověřit přítomnost anginy pectoris v anamnéze a dle výsledku interního/kardiologického vyšetření zvážit nasazení dalších léčiv indikovaných v léčbě anginy pectoris. Nejméně problematické se jeví nasazení antiagregační léčby.

6 Diskuze

Revize farmakoterapie byla provedena ve zdravotnickém zařízení poskytujícím rehabilitační péči. Do této revize bylo začleněno 103 náhodně vybraných pacientů z pěti oddělení tohoto zařízení. Veškeré údaje pro tuto práci byly získány ze zdravotnické dokumentace pacientů.

Medián věku zkoumané populace byl 69 let. Pacienti celkem užívali 886 léčiv, na jednoho pacienta průměrně připadalo 8,6 léčiva. Počet užívaných léčiv je podstatně vyšší než v porovnávaných pracích, kde se počet léčiv na pacienta pohyboval mezi 4,6 a 4,8. Průměrný věk pacientů v porovnávaných studiích byl 62,2 let (palestinská studie), 70,1 let (norská studie) a 76,2 let (taiwanská studie). Z toho vyplývá, že pacienti analyzovaní v této práci se blížili věkovému průměru těchto studií, ale užívali téměř dvojnásobné množství léčiv. ^(140,141,142)

Ze 103 analyzovaných pacientů byl u 83,5 % pacientů nalezen minimálně jeden DRP. Pouze u 17 pacientů nebyl zaznamenán žádný DRP. Celkem bylo zjištěno 227 DRP, tedy průměrně 2,2 DRP na pacienta. Toto číslo je podobné jako ve většině zkoumaných studií. Ve studii provedené na Taiwanu byl průměrný počet 2 DRP na pacienta, podle palestinské studie 1,9 DRP na pacienta a ve studii provedené v Norsku jen 1,6 DRP na pacienta. ^(140,141,142)

DRP byly rozděleny dle modifikované PCNE klasifikace V5.01. Prvním DRP dle této klasifikace jsou NÚ. NÚ bylo identifikováno 2,2 % ze všech DRP, což je méně oproti srovnávaným studiím, ve kterých bylo zastoupení NÚ 9 % (taiwanská studie), 5 % (palestinská studie) a 3,6 % (norská studie). S ohledem na typ revize (2b) nelze bez rozhovoru se zdravotnickým personálem (lékař, sestra) a pacientem pravděpodobně identifikovat větší množství NÚ. ^(140,141,142)

Největší množství DRP (51,1 %) bylo zařazeno do kategorie problémů s výběrem léčiva. Tento počet značně převyšoval výskyt těchto DRP ve srovnávaných studiích, kde se ve všech třech pohyboval okolo 30 %. V naší studii se vyskytovaly zejména problémy s nejasnou indikací užívaného léčiva nebo s nevhodnou indikací léčiva z důvodu věku, komorbidit, stavu eliminačních orgánů apod. Jednou z možných příčin nejasné indikace léčiva mohly být chybějící informace ve zdravotnické dokumentaci pacientů. ^(140,141,142)

Problém s dávkováním tvořil 42,3 % všech DRP. V taiwanské studii se problém s dávkováním vyskytoval u 9 % všech DRP, v norské 18,7 % a v palestinské 27,5 %. V naší provedené studii se nejčastěji vyskytoval problém s časováním léčiva, kdy léčivo bylo užíváno v jinou denní dobu, než je doporučováno, nebo bylo léčivo užíváno bezdůvodně odděleně od ostatních léčiv, což může ve svém důsledku ovlivnit adeherenci pacienta k léčbě. Nezanedbatelné množství DRP se týkalo nevhodné dávky léčiv u pacientů vyššího věku, u kterých nebyly nalezeny důvody pro podávání vysokých dávek. ^(140,141,142)

Problém s výdejem, podáním či užitím léčiva nebyl nalezen žádný. Oproti například taiwanské studii, kde se vyskytoval s 35 % zastoupením. Tento fakt souvisel s metodikou předkládané práce. Tyto DRP mohly být identifikovány při rozhovoru s pacientem nebo při pozorování sestry při podávání léčiv. ⁽¹⁴⁰⁾

Lékové interakce tvořily pouze 3,5 % identifikovaných DRP. V porovnávaných studiích byly výsledky vyšší. V norské studii tvořily interakce 8,2 % DRP, v taiwanské 12 % a v palestinské dokonce 19,4 %. V rámci předkládané studie byly zaznamenány pouze ty lékové interakce, u kterých nebyly nalezeny opatření ukazující na aktivní minimalizaci rizik u dané kombinace léčiv. ^(140,141,142)

Poslední kategorií dle PCNE klasifikace je jiný problém. Tento problém se vyskytoval pouze u 0,9 % DRP. Pro srovnání lze u tohoto problému použít pouze taiwanskou studii, protože jako jediná používala pro analýzu DRP PCNE klasifikaci. Zastoupení této skupiny ve studii bylo 6 %. Jedním z důvodů mohl být fakt, že identifikovaný DRP mohl být zařazen do jiné kategorie. Navíc při posuzování nutnosti monitoringu léčby bylo přihlíženo k reálným možnostem zdravotnického zařízení (krátký pobyt, primárním cílem byla rehabilitace pacientů). ⁽¹⁴⁰⁾

S norskou studií lze také porovnat rozdělení DRP dle jejich závažnosti. V této práci byly nejčastěji zastoupeny problémy málo a středně významné, které dohromady tvořily téměř 90 %. V norské studii se nejčastěji vyskytovaly problémy středně a velmi významné. Jedním z důvodů rozdílů mohl být odlišný typ revize farmakoterapie a jiný charakter zdravotnického zařízení. ⁽¹⁴²⁾

Revize je v tomto zdravotnickém zařízení prováděna pravidelně již několik let. Bylo tedy možné tuto práci porovnat s předchozími a zhodnotit, zda se počet a zastoupení jednotlivých skupin DRP nějakým způsobem změnil. Porovnání bylo provedeno s dvěma pracemi z roku 2012 od Evy Ornstové a z roku 2013 od Kateřiny Novákové. ^(143,144)

Práce z roku 2012 zahrnovala 182 pacientů, věkový medián byl 62 let a jeden pacient průměrně užíval 6,1 léčiva. Práce Novákové obsahovala 99 pacientů, věkový medián byl 66 let a jeden pacient průměrně užíval 7,1 léčiva. V roce 2012 bylo zaznamenáno 2,1 DRP na pacienta, v roce 2013 to bylo 3,2 DRP na pacienta. Tento nárůst je možný z důvodu vyššího věku a většího počtu užívaných léčiv na pacienta v roce 2013. V této práci byl medián věku 69 let, pacient průměrně užíval 8,6 léčiva a nalezeno bylo 2,2 DRP na pacienta. ^(143,144)

Ve všech srovnávaných pracích převažovaly problémy s výběrem a dávkováním. Lišily se však z části podskupiny těchto problémů. ^(143,144)

V předkládané práci se DRP nejčastěji vyskytovaly u léčiv působících na nervový systém. Jednalo se například o preskripci léčiv potenciálně nevhodných ve stáří (např. benzodiazepiny), vysoké dávky zolpidemu nebo tramadolu u pacientů vyššího věku. Zejména na oddělení D zdravotnického zařízení se opakovaně vyskytl problém s indikací a dávkováním analgetik, zejména v režimu dle potřeby (metamizol, tramadol). Opomenout nelze ani nedostatky u běžně používaných antidepresiv.

Další skupinou léčiv s častými DRP byla léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém. Léčiva ovlivňující tento systém nezřídka v anamnéze pacientů chyběla, přestože nebyly nalezeny kontraindikace pro jejich nepodávání (např. antiagregancia při angině pectoris, statin při dyslipidémii, ACEi při renální insuficienci a diabetu mellitu). Opomenout nelze ani stále se opakující problém s používáním vysokých dávek thiazidových diuretik, aniž by byl zohledněn věk, komorbidity, stav eliminačních orgánů nebo stav elektrolytové rovnováhy daného pacienta.

DRP se také často vyskytovaly ve skupině léčiv ovlivňujících GIT a metabolismus. Zde se například vyskytoval problém chybějící gastroprotektce při užívání rizikových léčiv. Opakovaně se vyskytoval problém s časováním u inhibitorů protonové pumpy, které byly předepisovány na večer. Dalším DRP byla pak nízká dávka vitamínu D u pacientů s rizikem osteoporózy nebo užívání suplementace uhličitanem vápenatým v ranní dávce.

Jednorázové revize farmakoterapie byly v tomto zdravotnickém zařízení realizovány opakovaně. V typech a četnosti DRP můžeme pozorovat proto určitý posun.

Podmínky, za kterých byla revize farmakoterapie prováděna, limitovaly výsledky této práce. Zdravotnickým zařízením, kde probíhala revize, bylo rehabilitační zařízení, kde byla hospitalizována specifická skupina pacientů. Kromě oddělení C, kde byli hospitalizováni pacienti dlouhodobě (ošetřovatelská lůžka), pobývali pacienti ve zdravotnickém zařízení pouze omezenou dobu (řádově týdny). Tato omezená doba hospitalizace limituje možnosti řešení DRP přímo v tomto zdravotnickém zařízení. V případě, že se během hospitalizace objeví DRP, který nevyžaduje akutní řešení, lze jej uvést v propouštěcí zprávě a jejich dořešení nechat na spádové ošetřující lékaře.

Pacient, který byl přijat k hospitalizaci, nebyl v mnoha případech pravděpodobně vybaven ošetřujícím lékařem dostatečně obsáhlým výpisem ze zdravotnické dokumentace o jeho zdravotním stavu, což se mohlo podepsat na kvalitě námi revidované zdravotnické dokumentace daného zdravotnického zařízení.

Identifikace DRP a jejich minimalizace by mohla být vyšší, pokud by zdravotnické zařízení vytvořilo podmínky pro poskytování kliniko-farmaceutické péče, buď v režimu výběrových (léčiva s úzkým terapeutickým indexem, léčiva s vysokým interakčním potenciálem, pacienti s renální insuficiencí), nebo komplexních revizí farmakoterapie.

7 Závěr

Při revizi farmakoterapie byl zkontrolován náhodný soubor pacientů. Průměrný počet užívaných léčiv byl 8,6 léčiv na pacienta, nejčastěji se jednalo o léčiva ovlivňující nervový systém, kardiovaskulární systém a trávicí trakt a metabolismus. Identifikováno bylo 2,2 DRP na pacienta. Nejčastěji se jednalo o problémy s výběrem léčiva a dávkováním.

Cíl práce, kterým bylo provést ve zdravotnickém zařízení poskytujícím rehabilitační péči revizi farmakoterapie a získané DRP analyzovat, byl splněn. Získané výsledky ovlivnil zvolený typ revize farmakoterapie a další aspekty související s metodikou sběru dat.

Do budoucna by bylo vhodné zvážit zavedení pozice klinického farmaceuta v tomto zařízení. Přínosem by pravděpodobně byla i výběrová revize farmakoterapie.

8 Seznam tabulek

Tabulka 1: Klasifikace nežádoucích účinku

Tabulka 2: Úrovně revize farmakoterapie upraveno dle PCNE

Tabulka 3: PCNE klasifikace DRP

Tabulka 4: Vybraná antidepresiva a léčiva, které mohou měnit jejich metabolismus

Tabulka 5: Léčiva a další látky, které mohou vyvolat serotoninový syndrom

Tabulka 6: Rozdělení antidepresiv dle jejich rizika podávání v těhotenství (dle FDA)

Tabulka 7: Registrovaná a obchodovaná léčiva ze skupiny antidepresiv k 20.9

Tabulka 8: Dávky a biologický poločas antidepresiv ze skupiny SSRI

Tabulka 9: Interakční potenciál SSRI

Tabulka 10: Dávky a biologický poločas antidepresiv ze skupiny TCA

Tabulka 11: Dávkování a biologický poločas mianserinu

Tabulka 12: Dávky a biologický poločas trazodonu

Tabulka 13: Dávky a biologický poločas mirtazapinu

Tabulka 14: Dávky a biologický poločas bupropionu

Tabulka 15: Dávky a biologický poločas tianeptinu

Tabulka 16: Dávky a biologický poločas antidepresiv ze skupiny SNRI.

Tabulka 17: Dávky a biologický poločas agomelatinu

Tabulka 18: Dávky a biologický poločas třezalky tečkované

Tabulka 19: Dávky a biologický poločas vortioxetinu

Tabulka 20: Dávky a biologický poločas antidepresiv ze skupiny IMAO

Tabulka 21: Složení popisované populace pacientů (N = 103)

Tabulka 22: Zastoupení pacientů podle umístění na oddělení (N = 103)

Tabulka 23: Nejčastější onemocnění vyskytující se u hodnocených pacientů (N = 103)

Tabulka 24: Počet léčiv u jednotlivých pacientů (N = 103)

Tabulka 25: Průměrný počet užívaných léčiv podle věku pacientů (N = 103)

Tabulka 26: Průměrný počet užívaných léčiv podle umístění pacientů na odděleních (N = 103)

Tabulka 27: Rozdělení užívaných léčiv do první úrovně ATC klasifikace (N = 886)

Tabulka 28: Užívaná léčiva ze skupiny C do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 234)

Tabulka 29: Užívaná léčiva ze skupiny N do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 221)

Tabulka 30: Užívaná léčiva ze skupiny A do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 191)

Tabulka 31: Počet pacientů užívajících léčiv z jednotlivých skupin ATC (N=103)

Tabulka 32: Počet potenciálních DRP u jednotlivých pacientů (N = 103)

Tabulka 33: Podíl potenciálních DRP podle věku pacientů (N = 103)

Tabulka 34: Podíl potenciálních DRP u pacientů podle typu oddělení (N = 103)

Tabulka 35: Rozdělení potenciálních DRP podle první úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 227)

Tabulka 36: Rozdělení NÚ do skupin druhé úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 5)

Tabulka 37: Rozdělení problémů s výběrem léčiva do skupin druhé úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 116)

Tabulka 38: Rozdělení problémů s dávkováním léčiva do skupin druhé úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 96)

Tabulka 39: Rozdělení lékových interakcí do skupin druhé úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 8)

Tabulka 40: Rozdělení jiných problémů s léčivy do skupin druhé úrovně PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 2)

Tabulka 41: Počet léčiv, se kterými byly spojeny DRP, do první úrovně ATC klasifikace (N = 254)

Tabulka 42: Počet léčiv skupiny N, se kterými byly spojeny DRP, do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 87)

Tabulka 43: Počet léčiv skupiny C, se kterými byly spojeny DRP, do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 67)

Tabulka 44: Počet léčiv skupiny A, se kterými byly spojeny DRP, do druhé úrovně ATC klasifikace (N = 46)

Tabulka 45: Rozdělení potenciálních DRP podle jejich závažnosti (N = 227)

9 Použitá literatura

- ¹ PCNE Classification for Drug related problems; V5.01 (revised 01-05-06 vm) [Internet]. PCNE; 2006 [cited 2017 September 18]. Available from: http://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf
- ² Rashed AN, Neubert A, Tomlin S, Jackman J, Alhamdan H, AlShaikh A, Attar A, Aseeri M, Wilton L, Wong ICK. Epidemiology and potential associated risk factors of drug-related problems in hospitalised children in the United Kingdom and Saudi Arabia. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;68: 1657–1666
- ³ Malý J. Analýza možnosti aplikovat klinickou farmacii do farmaceutické péče [dissertation]. Hradec Králové: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta; 2013. 151 p.
- ⁴ Nežádoucí účinky léčiv [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv [cited 2017 September 19]. Available from: <http://www.sukl.cz/nezadouci-ucinky-leciv-1>
- ⁵ Vlček J, Fialová D. *Klinická farmacie I*. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2010. 368 p.
- ⁶ Malý J, Hojný M, Vlček J. Léková pochybení a zkušenosti s jejich monitorováním I. *Praktické lékárenství*. 2009;5(6): 290–293
- ⁷ Vlček J. Budování kultury bezpečnosti při používání léčiv [Internet]. Solutio [cited 2017 September 20] Available from: <http://www.medon-solutio.cz/online2005/print.php?textID=6>
- ⁸ Vlček J, Malý J. Jsou lékárníci součástí kultury bezpečnosti léčiv? [Internet]. Solutio; 2006 [cited 2017 September 19]. Available from: <http://www.medon-solutio.cz/online2006/index.php?linkID=txt5&lang=1>
- ⁹ PCNE Working group on medication review [Internet]. Pharmaceutical Care Network Europe [cited 2017 September 20] Available from: <http://www.pcne.org/working-groups/1/medication-review>
- ¹⁰ Vlček J, Fialová D, Malý J a kol. Koncepte oboru klinická farmacie I., vzdělávací část. *Česká a slovenská farmacie*. 2016;65(Suppl), 1–20
- ¹¹ Bareš M, Kopeček M. Úvod do biologické léčby rezistentní depresivní poruchy. *Psychiatrie pro praxi*. 2006;6: 276–280
- ¹² Bouček J, Pidrman V. *Psychofarmaka v medicíně*. 1st ed. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2005. Chapter 4, Antidepressiva: p. 49–113
- ¹³ Praško J, Prašková H. Farmakoterapie deprese. *Psychiatrie pro praxi*. 2006;5: 214–224
- ¹⁴ Maříková M. Farmaceutická péče u pacientů s depresivní poruchou. *Praktické lékárenství*. 2013;9(2): 78–82
- ¹⁵ Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002;34: 13–25
- ¹⁶ Martínková J et al. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 1st ed. Praha: Grada Publishing a.s.; 2007. Chapter 3.2.1, Léčiva působící na afektivní poruchy (poruchy nálady): p. 125–134
- ¹⁷ Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, Anders M, Šusta M. *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Psychiatrická společnost ČLS JEP; 2014. Chapter 9. Deprese u dospělých; p. 56–74
- ¹⁸ Kopeček M. Preskripce psychofarmak a jejich ceny v ČR v letech 2003, 2005 a 2008. *Česká a slovenská psychiatrie*. 2010;106(2): 119–120
- ¹⁹ Fujáková M, Kopeček M. Antidepressiva – od teorie ke klinické praxi. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2012;26(1): 29–37
- ²⁰ Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors in overdose. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 2004;42: 277–285
- ²¹ Janů L, Racková S. Jak správně poznat a léčit depresi. *Medicína pro praxi*. 2007;1: 24–27
- ²² Léčba depresivních stavů - 1. část. *Farmakoterapeutické informace* 5/2015. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. Státní ústav pro kontrolu léčiv. 2015;(5): 1–4

- ²³ Léčba depresivních stavů – 2. část. Farmakoterapeutické informace 6/2015. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. Státní ústav pro kontrolu léčiv. 2015;(6): 1–4
- ²⁴ Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(8): 934–41
- ²⁵ Prokeš M, Suchopár J. Lékové interakce v psychiatrii – teorie a praxe. *Psychiatrie pro praxi*. 2015;16(2): 51–55
- ²⁶ Prokeš M, Suchopár J. Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět. *Medicína pro praxi*. 2014;11(5): 226–230
- ²⁷ Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, Diagnosis and Management of Serotonin Syndrome. *American Family Physician*. 2010;18(9): 1139–1142
- ²⁸ Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *Canadian Medical Association Journal*. 2003;168(11): 1439–1442
- ²⁹ Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleveland clinic journal of medicine*. 2016;83(11): 810–817
- ³⁰ Češková E. Kombinace antidepresiv. *Remedia*. 2005;15: 520–524
- ³¹ de la Gándara J, Agüera L, Rojo JE, Ros S, de Pedro JM. Use of antidepressant combinations: which, when and why? Results of a Spanish survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl*. 2005;(428): 32–36
- ³² Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(3): 281–288
- ³³ Seifertová D, Mohr P, Strunzová V, Čepický P. Léčba psychofarmaky v těhotenství a laktaci. *Psychiatrie pro praxi*. 2007;3: 118–124
- ³⁴ Kašpárek T. SSRI v graviditě a laktaci. *Psychiatrie pro praxi*. 2013;14(1): 37–38
- ³⁵ Mocková A, Nováková V, Lucková Z, Dort J. Deprese a antidepresivní terapie matek z pohledu neonatologa. *Pediatric pro praxi*. 2012;13(3): 188–192
- ³⁶ O'Connor E, Rossom RC, Henninger M, Groom HC, Burda BU, Henderson JT, Bigler KD, Whitlock EP. Screening for Depression in Adults: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 128. AHRQ Publication No. 14-05208-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016: 137–140
- ³⁷ Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse effects and tolerability. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;3(1): 22–27
- ³⁸ Anders M, Kott Alan. Sertralinum. *Remedia*. 2004;14: 11–17
- ³⁹ Cascade E, Kalali AH, Kennedy SH. Real-World data on SSRI antidepressant side effects. *Psychiatry*. 2006;6(2): 16–18
- ⁴⁰ Červený R, Topinková E. Geriatrie. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, novelizace 2014. Praha; Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2014. 29 p.
- ⁴¹ Fluoxetine. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- ⁴² Citalopram. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- ⁴³ Paroxetine. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- ⁴⁴ Sertraline. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com

- 45 Fluvoxamine. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 46 Escitalopram. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 47 Deprex 20 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 19]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 48 Citalec 10 mg, Citalec 20 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 19]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 49 Paroxetin +pharma 20 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 19]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 50 Asentra 50, Asentra 100. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 19]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 51 Fevarin 50 mg, Fevarin 100 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 19]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 52 Cipralel 10 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 19]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 53 Lékové interakce v běžné klinické praxi – 2. část. Farmakoterapeutické informace 12/2011. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. Státní ústav pro kontrolu léčiv. 2011;(12): 1–4
- 54 Low Y, Setia S, Lima G. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on desvenlafaxine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018;14: 567–580
- 55 Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Current Drug Metabolism*. 2002;3: 13–37
- 56 Imipramine. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 57 Klomipramine. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 58 Amitriptyline. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 59 Nortryptiline. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 60 Dosulepin. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 61 Maprotiline. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 62 Melipramin 25 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 16]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 63 Anafranil 25, Anafranil SR 75. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 16]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 64 Amitriptylin 25 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 16]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 65 Nortilen 25 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 16]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 66 Prothiaden 25 mg, Prothiaden 75 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 16]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

- 67 Ludiomil 25, Ludiomil 75. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 19]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 68 Pacit I. Novější antidepressiva v léčbě depresivních poruch v ambulantní praxi. *Remedia*; 2002;12: 466–474
- 69 Wakeling A. Efficacy and side effects of mianserin, a tetracyclic antidepressant. *Postgraduate medical journal*. 1983;59: 229–231
- 70 Lerivon 30 mg, Lerivon 60 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 30]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 71 Češková E. Trazodon v léčbě deprese s úzkostí a nespavostí. *Medicína pro praxi*. 2006;3: 143–145
- 72 Doležal T. Trazodon. *Remedia*. 2002;6: 476–477
- 73 Trittico AC 75, Trittico AC 150. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 30]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 74 Trazodone. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 75 Anders M, Kitzlerová E. Mirtazapinum. *Remedia*. 2004;14: 386–397
- 76 Mirtazapin +pharma 30 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 30]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 77 Mirtazapine. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 78 Žourková A. Bupropion – více než antidepressivum. *Remedia*. 2007;17: 592–594
- 79 Elontril 300 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 30]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 80 Bupropion. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 81 Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clinical Therapeutics*. 2005;27(11): 1685–1695
- 82 Kotlyar M, Brauer LH, Tracy TS, Hatsukami DK, Harris J, Bronars CA, Adson DE. Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2005;25(3): 226–229
- 83 Ďuricová J, Grundmann M. CYP2D6 a jeho klinický význam. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2007;21(3–4): 133–136
- 84 Vinař O. Tianeptinum. *Remedia*. 2003;13: 379–386
- 85 Tianeptine. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 86 Tianeptin Mylan 12,5 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 30]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 87 Tůma I. Duloxetine – třetí antidepressivum skupiny SNRI. *Remedia*. 2005;15: 559–562
- 88 Raboch J. Venlafaxinum. *Remedia*. 2005;15: 23–31
- 89 Duloxetine. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 90 Venlafaxine. [cited 2018 April 4]. In: Micromedex 2.0 [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- 91 Dulsevia 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 31]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

- ⁹² Elify 75 mg, Elify 150 mg, příloha č. 3 k rozhodnutí o prodloužení registrace. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 30]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ⁹³ Höschl C. Agomelatin – antidepresivum, jež obnovuje cirkadiánní rytmy. *Remedia*; 2012;22: 186–193
- ⁹⁴ Látalová K. Antidepresivum agomelatin. [cited 2018 March 10]. In *Medical Tribune* [online]. Available from: <https://www.tribune.cz/clanek/25938>
- ⁹⁵ Valdoxan 25 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 31]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ⁹⁶ Agomelatine. [cited 2018 April 4]. In: *Micromedex 2.0* [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- ⁹⁷ Petráňová T. Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – ob stojí rostlinné antidepresivum v konkurenci ostatních antidepresiv? *Remedia*. 2003;13: 57–59
- ⁹⁸ Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2001;53: 583–600
- ⁹⁹ Třezalka Apomedica 425 mg tvrdé tobolky. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 March 10]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹⁰⁰ Malý J, Doseděl M. Volně prodejné přípravky používané v peri- a postmenopauze. *Praktické lékařství*. 2012;8(4): 181–186
- ¹⁰¹ Tůmová L, Bajarová J. *Hypericum perforatum* interakce s ostatními léky (I). *Praktické lékařství*. 2006;2(1): 28–30
- ¹⁰² Látalová K. Vortioxetin – nové antidepresivum. *Remedia*. 2014;24: 226–228
- ¹⁰³ Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacology and therapeutics*. 2015;145: 43–57
- ¹⁰⁴ Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, Bobo WV. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature. *Therapeutics and clinical risk management*. 2015;11: 1193–1212
- ¹⁰⁵ Brintellix 5 mg potahované tablety, Brintellix 10 mg potahované tablety, Brintellix 15 mg potahované tablety, Brintellix 20 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 November 14]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹⁰⁶ Vortioxetine. [cited 2018 April 4]. In: *Micromedex 2.0* [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- ¹⁰⁷ Aurorix 150 mg, Aurorix 300 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2017 October 20]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹⁰⁸ Moclobemide. [cited 2017 December 10]. In: *Micromedex 2.0* [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics. Available from: micromedexsolutions.com
- ¹⁰⁹ Rehabilitace II (pavilóny B, I). Hamzova léčebna Luže-Košumberk. [Internet] [cited 2018 May 3]. Available from: <http://www.hamzova-lecebna.cz/cz/p/rehabilitace-ii-pavilony-b-i/>
- ¹¹⁰ Rehabilitace III (pavilón C). Hamzova léčebna Luže-Košumberk. [Internet] [cited 2018 May 3]. Available from: <http://www.hamzova-lecebna.cz/cz/p/rehabilitace-iii-pavilon-c/>
- ¹¹¹ Rehabilitace IV (pavilóny G, D). Hamzova léčebna Luže-Košumberk. [Internet] [cited 2018 May 3]. Available from: <http://www.hamzova-lecebna.cz/cz/p/rehabilitace-iv-pavilony-g-d/>
- ¹¹² Darcourt G, Pringuey D, Salliere D, Lavoisy J. The safety and tolerability of zolpidem – an update. *Journal of psychopharmacology*. 1999.13(1): 81–93

- ¹¹³ Apo-zolpidem 10 mg. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 8]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹¹⁴ Hradec J. Trimetazidinum. Remedica. 2003;13: 68–75
- ¹¹⁵ Caltrate 600mg/400 IU D3 potahovaná tableta. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 8]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹¹⁶ Hrdý P, Novosad P. Nové poznatky o funkci vitamínu D. Praktické lékařství. 2015;11(2): 54–57
- ¹¹⁷ Tůmová L, Bajerová J. Ginkgo biloba – interakce s ostatními léky. Praktické lékařství. 2006;2(5): 229–230
- ¹¹⁸ Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ. Effect of ginkgo and ginger on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. British Journal of Clinical Pharmacology. 2005;59(4): 425–432
- ¹¹⁹ Špác J, Souček M, Klanička B. Diuretika u hypertenze. Medicína pro Praxi. 2010;7(3): 105–110
- ¹²⁰ Sovová E. Stabilní angina pectoris – nové trendy v léčbě. Interní medicína pro praxi. 2012;14(8, 9): 298–302
- ¹²¹ Zaldiar 37,5 mg/325 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 11]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹²² Hradec J, Bultas J, Želízko M. Stabilní angina pectoris – doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. Cor Vasa. 2010;52(9): 543–561
- ¹²³ Asolfena 5 mg. Asolfena 10 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 11]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹²⁴ Řiháček I, Souček M, Fráňa P. Betablokátoři v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Medicína pro praxi. 2005;2: 58–61
- ¹²⁵ Allopurinol Apotex 100 mg tablety. Allopurinol Apotex 300 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 7]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹²⁶ Pyridoxin Léčiva tablety. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 8]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹²⁷ Doležal T, Hák M, Kozák J, Kršiak M, Lejčko J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J. Bolest. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, novelizace 2008. Praha; Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2008. 24 p.
- ¹²⁸ Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří. Farmakoterapeutické informace 10/2006. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. Státní ústav pro kontrolu léčiv. 2006;(10): 1–4
- ¹²⁹ Androfin 5 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 11]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹³⁰ Oxazepam Léčiva 10 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 10]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹³¹ Hypnogen 10 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 10]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹³² Monhart V. Hypolipidemika a jejich indikace u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Klinická farmakologie a farmacie. 2013;27(3–4): 110–113
- ¹³³ Račická E. Léčba diabetika 2. typu s renální insuficiencí. Interní medicína pro praxi. 2016;18(2): 91–94
- ¹³⁴ Málek F, Havrda M. Multidisciplinární přístup v péči o nemocné s kardiorenálním selháním. Interní medicína pro praxi. 2006;11: 499–501
- ¹³⁵ Monhart V. Léčba hypertenze u chronické renální insuficience. Kardiologická revue. 2006;8(4): 202–207

- ¹³⁶ Lopes R, Alves JC, Rego RG. Trazodone addition to paroxetine and mirtazapine in a patient with treatment-resistant depression: the pros and cons of combining three antidepressants. *Case reports in medicine*. 2016: 1–6
- ¹³⁷ Tramadol Aurovitas 50 mg tvrdá tobolka. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 10]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹³⁸ Nitroglycerin-Slovakofarma 0,5 mg sublingualní tableta. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 10]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹³⁹ Alzil 5 mg potahovaná tableta. Souhrn údajů o přípravku. [cited 2018 May 10]. In Databáze léků [online]. Praha: SÚKL. c2010. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ¹⁴⁰ Chan DC, Chen JH, Kuo HK, We CJ, Lu IS, Chiu LS, Wu SC. Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2012;54: 168–174
- ¹⁴¹ Khmour MR, Jarab AS, Adas HO, Samaro EZ, Mukattash TL, Hallak HO. Identification of drug-related problems: a prospective study in two general hospitals. *Current Clinical Pharmacology*. 2012;7: 276–281
- ¹⁴² Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam Å. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. *Pharmacy World and Science*. 2006;28: 152–158
- ¹⁴³ Ornstová E. Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení II. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, katedra sociální a klinické farmacie. 2013. 78 p.
- ¹⁴⁴ Nováková K. Analýza lékových problémů v lůžkovém zdravotnickém zařízení I. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, katedra sociální a klinické farmacie. 2016. 91 p.