

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Rigorózní práce

**Sledování výdeje léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů
a hypnotik III. generace v podmínkách lékárny základního typu
v blízkosti polikliniky**

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

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| 1. ÚVOD | 3 |
| 2. CÍL PRÁCE | 4 |
| 3. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK | 5 |
| 4. TEORETICKÁ ČÁST | 6 |
| 4.1. Látková závislost | 6 |
| 4.1.1. Zneužívání hypnosedativ a anxiolytik | 7 |
| 4.2. Hypnotika | 9 |
| 4.2.1. Spánek..... | 9 |
| 4.2.2. Poruchy spánku..... | 11 |
| 4.2.3. Příčiny nespavosti | 12 |
| 4.2.4. Léčba nespavosti..... | 12 |
| 4.2.5. Hypnosedativa | 14 |
| 4.2.6. Souhrn účinků hypnotik..... | 18 |
| 4.3. Anxiolytika | 19 |
| 4.3.1. Úzkostné poruchy | 19 |
| 4.3.2. Etiologie úzkostných poruch | 23 |
| 4.3.3. Terapie úzkostných poruch | 24 |
| 4.4. Benzodiazepiny | 29 |
| 4.4.1. Mechanismus účinku benzodiazepinů | 30 |
| 4.4.2. Farmakokinetické vlastnosti | 32 |
| 4.4.3. Indikace benzodiazepinů..... | 35 |
| 4.4.4. Nežádoucí účinky | 37 |
| 4.4.5. Látky ze skupiny benzodiazepinů používané jako anxiolytika | 39 |
| 4.4.6. Látky ze skupiny benzodiazepinů používané jako hypnotika | 45 |
| 4.5. Hypnotika III. generace | 49 |
| 4.5.1. Zolpidem..... | 50 |
| 4.5.2. Zopiclon | 52 |
| 4.5.3. Zaleplon | 53 |
| 5. VÝSLEDKOVÁ ČÁST | 55 |
| 5.1. Metodika | 55 |
| 5.2. Výsledky | 56 |
| 5.2.1. Alprazolam..... | 63 |
| 5.2.2. Zolpidem..... | 69 |
| 5.2.3. Bromazepam | 76 |
| 5.2.4. Diazepam | 83 |

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 5.2.5. Oxazepam | 92 |
| 5.2.6. Nitrazepam..... | 95 |
| 6. DISKUSE | 102 |
| 7. ZÁVĚR..... | 114 |
| 8. POUŽITÁ LITERATURA..... | 115 |

1. Úvod

Léková závislost je velkým problémem, kterému nebyla zatím věnována dostatečná pozornost. Skupina návykových látek uvedená v Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-10) pod označením F-13 se týká kromě sedativ a hypnotik i dalších léků, které u jejich uživatelů mohou způsobit závislost, např. analgetika, anxiolytika a některé léky se stimulačním účinkem /1/. V budoucnosti se bude zneužívat jistě i mnoho dalších léků, o kterých třeba předběžné studie tvrdily, že při nich nebezpečí závislosti nehrozí. Je proto potřebné při každém nově zavedeném léku sledovat i možnost vzniku lékové závislosti.

Obecně se lékové závislosti dosti podceňují a pokládají se za méně problematické ve srovnání se závislostmi na jiných drogách. Jsou však velmi úporné a obtížně léčitelné. Dalším problémem je, že dlouho probíhají skrytě, často za podpory rodiny a zdravotnického systému.

K nejčastěji používaným lékům s potenciálem vzniku lékové závislosti patří celosvětově i u nás benzodiazepiny. Legislativně není jejich užívání kromě nutnosti preskripce lékařem omezeno. Jejich relativní dostupnost a obliba může být faktorem usnadňujícím jejich využití. Řada sedativ a hypnotik je zneužívána i osobami závislými na drogách buď jako náhrada primární drogy při jejím akutním nedostatku nebo její doplněk pro prodloužení účinku nebo odstranění nežádoucích účinku při odeznívání účinku primární drogy /2/.

Zdravotní poškození pacientů může být při dlouhodobém užívání těchto léků srovnatelné s nelegálními drogami. Ve statistikách závislých se ale tito pacienti až na výjimky neobjevují. Dostatek podrobnějších informací chybí i v oblasti výdeje těchto přípravků na recept v souvislosti s věkem a pohlavím pacientů. Z těchto důvodů jsem se zabývala preskripcí a výdejem léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik II. generace jako látek s možným návykovým potenciálem.

2. Cíl práce

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

3. Seznam použitých zkratek

| | |
|--------------------|--|
| BZD _{1,2} | benzodiazepinový receptor 1, 2 |
| CNS | centrální nervový systém |
| CRH | kortikotropin uvolňující hormon |
| EEG | elektroencefalograf |
| GABA | γ -aminomáselná kyselina |
| GAD | generalizovaná úzkostná porucha |
| GIT | gastrointestinální trakt |
| ICSD | mezinárodní klasifikace poruch spánku |
| IPSP | inhibiční postsynaptický potenciál |
| MKN | mezinárodní klasifikace nemocí |
| NREM | non rapid eye movement - fáze pomalých očních pohybů |
| REM | rapid eye movement - fáze rychlých pohybů očí |
| RF | retikulární formace |
| SNRI | smíšené inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu |
| SSRI | selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu |
| WHO | Světová zdravotnická organizace |

4. Teoretická část

4.1. Látková závislost

Látková závislost podle definice WHO je stav psychický nebo fyzický, vyplývající z působení léku nebo psychotropně účinné látky na organismus, charakterizovaný změnami chování a dalšími reakcemi, mezi něž patří zejména chorobné lpění na kontinuálním nebo opakovaném podávání psychotropně působící látky. Příčinou chorobného lpění jsou nejen samotné psychotropní účinky, ale také snaha předcházet nežádoucím stavům způsobeným chyběním účinné látky (drogy) /3/.

Závislost má různé podoby. Nejsou-li změny příliš nápadné, označuje se jako psychická závislost. Pro změněný fyziologický stav (neuroadaptaci), který nezbytně vyžaduje další podávání účinné látky, aby se zabránilo vývoji abstinenčního syndromu, se používá termín fyzická závislost /3/.

Abstinenční syndrom je vyvolán náhlým nedostatkem účinné látky v organismu (po předchozí opakované aplikaci) a je obecně charakterizován „rebound fenoménem“ na úrovni těch cílových struktur, které byly látkou ovlivněny /3/.

Tolerance (návyk) znamená, že po opakovaném podání farmaka se jeho účinek na organismus snižuje. Proto k dosažení původního efektu je nutné dávky zvyšovat. Tolerance je způsobena především adaptací buněk v CNS a také změnami metabolismu (rychlejší biodegradací účinné látky). Tolerance se však nemusí týkat všech účinků dané látky /3/.

Závislost může být i „zkřížená“. Účinná látka v tomto případě potlačuje projevy fyzické závislosti jiné látky a zároveň závislost pomáhá udržovat. Projevuje se navzájem mezi sedativy-hypnotiky, etanolem a benzodiazepiny. Ačkoliv se mechanismus farmakologických účinků těchto látek liší, soudí se, že se na zkřížené závislosti podílí společná schopnost ovlivňovat Cl-kanály, které jsou regulovány kyselinou gamaaminomáselnou. Zkřížená závislost může být úplná nebo částečná, jednostranná nebo oboustranná /3/.

Látky, které jsou předmětem abusu a mohou vést k látkové závislosti, lze rozdělit do osmi kategorií: opiáty, ostatní látky tlumící CNS, psychostimulancia, nikotin

kannabinoidy, psychodysleptika (halucinogeny, psychotomimetika, psychogenní látky), prchavé látky sloužící k inhalaci a ostatní farmaka (xantiny) a ethylalkohol /3/.

4.1.1. Zneužívání hypnosedativ a anxiolytik

Se zneužíváním medikamentů se často setkáváme ve spánkové medicíně. Člověk často přichází k lékaři s přesvědčením, že jeho spánek nesmí být dle představy pacienta kratší než určitý počet hodin. Skutečnou příčinou ovšem bývá problém, se kterým si pacient neumí poradit, starost, se kterou se nedokáže vyrovnat. Určitá hladina úzkosti spojená s úzkostným prožíváním, nedovoluje mozku dostat se do klidu, usnout. Právě úzkost ve všech svých podobách je nejčastějším motorem rozjezdu škodlivého zneužívání hypnotik a léků proti úzkosti – s cílem „vše zaspát“ /9/.

Mezi rizikové skupiny patří úzkostné, přecitlivělé, pasivní a závislé osobnosti, které si častěji a rychleji zvyknou na nabídnutou „berličku“. Často léky kombinují s alkoholem, jakožto nejpřirozenějším a lehce dostupným prostředkem k odstranění úzkosti. Faktorem, který ovlivňuje výskyt zneužívání léků jsou i podmínky, ve kterých člověk žije. Rizikové jsou některé subkultury (např. umělci, městská aglomerace), vyšší výskyt společenských událostí, nedostatek opory, nepochopení apod. /9/.

V kontaktu s léky je potřeba rozlišit zneužívání psychoaktivních látek a skutečnou závislost. O závislosti mluvíme, pokud se objeví :

- silná touha užít lék,
- ztráta kontroly užívání,
- vzniklá tolerance – nutnost zvyšování dávky léku k dosažení stejného účinku,
- pokračování v užívání léku navzdory jasnému důkazu škodlivých následků,
- přítomnost nepříjemných tělesných pocitů a stavů, jestliže se dávka z jakéhokoliv důvodu sníží.

Hlavním společným účinkem sedativ, hypnotik a anxiolytik je útlum centrální nervové soustavy (CNS). Po jejich užití dochází k postupující ospalosti, otupělosti, k celkovému útlumu s rozmazanou blábolivou řečí. Může dojít k ataxii, vyhasínání reflexů a při předávkování až k hlubokému bezvědomí – kómatu /1/.

Chronické užívání vede k psychické a somatické závislosti na dané návykové látce a to i u uživatelů, kteří ji dostávají jako lék na lékařský předpis /1/. Postupně dochází k degradaci osobnosti, jak to často vidíme a kritizujeme u lidí, kteří jsou závislí na drogách. Závislost na lécích je v podstatě „nevinná,, forma toxikomanie. Nejmodernější hypnotika třetí generace však mají mnohem nižší až nulový potenciál vzniku závislosti. Jsou proto mnohem bezpečnější.

Při snižování dávek a vysazování škodlivých léků je potřeba postupovat opatrně a za lékařské asistence. Při nedostatku benzodiazepinů a některých hypnotik může dojít ke zhoršení prostorového vidění a udržení pozornosti, v krajních případech se může vyvinout i epileptický záchvat. Objevuje se abstinenci syndrom, který má různé formy.

Tab. č. 1: Malé abstinenci příznaky /9/

| Psychické | Somatické |
|--|---------------------------------|
| Nespavost | Třes |
| Zvýšená iritabilita | Pocení |
| Snížená výkonnost | Svalové záškuby a bolesti svalů |
| Kolísání nálad | Nauzea |
| Pocity derealizace | Bušení srdce |
| Přecitlivělost k zevním smyslovým podnětům | Nechutenství, bolest hlavy |

K velkým abstinenci příznakům patří epileptické záchvaty, delirium, pocity pronásledování, halucinace, kvalitativní poruchy vědomí /9/.

Léčba odvykacího stavu – detoxifikace - je často dlouhodobou záležitostí, i zvládnutí její akutní počáteční fáze na detoxifikačním oddělení většinou vyžaduje několikanásobně delší pobyt než je tomu při detoxifikaci u závislosti na jiných drogách. Jinak se léčba lékových závislostí (v praxi se především jedná o benzodiazepinová anxiolytika a hypnotika: bromazepam, diazepam, alprazolam či flunitrazepam) principiálně neliší od léčby závislosti na alkoholu. Může, podle závažnosti, motivace a dalších okolností, jako např.celkový somatický a psychický stav pacienta, probíhat ambulantně i na lůžkovém oddělení nemocnice či léčebny. Podmínkou je úplná

abstinence, včetně abstinence od alkoholu (vzhledem ke zkřížené toleranci mezi alkoholem a benzodiazepiny, resp. barbituráty). Pacient závislý na lécích se většinou jen těžko vyrovnává s představou, že by se měl zcela vzdát užívání látky, jejíž konzumace je legální, všeobecně rozšířená, považovaná za „normální“ a někdy dokonce propagovaná, která mu sice způsobuje řadu problémů, ale současně si bez ní nedovede představit řešení svých potíží /1/.

4.2. Hypnotika

4.2.1. Spánek

Spánek zabírá v průměru jednu třetinu našeho života. Jeho význam není přesně znám. Teoreticky se zdůvodňuje potřebou obnovy biochemických pochodů a neurofyzilogických funkcí /14/. Dostatek spánku patří k základním lidským potřebám, které se významně podílejí na kvalitě života.

Spánek je psychofyzilogický funkční stav organismu, charakterizovaný sníženou bdělostí a změněnými senzorkými a motorickými vztahy se zevním prostředím, který nastává jako následek útlumu neuronů retikulární formace (RF). RF je mnohoneuronový systém, prostupující celý mozkomíšni kmen. Zvýšená aktivace buněk ascendentního systému RF se projevuje zvýšením úrovně bdělosti (vigility) a usnadněním schopnosti upínat pozornost. Naopak jejich únava se projevívá spánkem. Descendentní systém podobným způsobem ovlivňuje např. motorickou aktivitu.

Během spánku lze v CNS elektroencefalograficky registrovat dvě kvalitativně odlišné fáze, které se cyklicky střídají přibližně v intervalu 90 minut. Během noci se tady opakují 4 - 6krát /5/.

Tzv. REM spánek (rapid eye movement) fyziologicky tvoří 25 % celkové doby spánku. Na EEG se vyznačuje aktivitou podobnou bdělému stavu, živými sny, rychlými pohyby očí a občasnými záškuby některých svalových skupin při jinak atonickém kosterním svalstvu /5/.

NREM spánek (nonREM, non rapid eye movement) je charakterizován poklesem elektroencefalografické aktivity mozku (pomalé vlny na EEG).

Podle EEG obrazu se dělí na čtyři stádia od povrchního k nejhlubšímu /8/:

- I. stádium: relativně nízká voltáž vln smíšené frekvence, občasné vlny theta 3-7/s,
- II. stádium: - *základ* - nízká voltáž, smíšená frekvence,
- *spánková vřeténka* - 12-14/s (nejméně 0,5 s),
- *K komplexy* - negativní ostrá vlna, po níž ihned následuje pomalá pozitivní vlna,
- III. stádium: 20-50% vln s vysokou amplitudou a nízkou frekvencí (2 a méně za sekundu),
- IV. stádium: více než 50% vln s vysokou amplitudou a nízkou frekvencí.

První a druhou fázi NREM označujeme jako lehký spánek. Ve třetí a čtvrté fázi již převažují vlny delta s vysokou amplitudou a nazýváme je hlubokým spánkem.

Po usnutí trvá spánek NREM obvykle několik desítek minut, první REM spánek nastává asi po hodině až hodině a půl a trvá jen velmi krátce (5-10 minut). V dalších cyklech se zkracují třetí a čtvrtá fáze NREM a spánek REM se naopak prodlužuje.

Časté přerušování nočního spánku zkracuje podíl REM fáze, což vede ke zvýšené dráždivosti a neklidu během dne. Deficit REM fáze se běžně vyrovnává v následujících nocích s nerušeným spánkem /5/. Spánek navozený některými léky může být chudý na období REM spánku a většinou méně osvěží než spánek přirozený. Proto se REM úseky považují za velmi důležité pro restituční úlohu spánku. Při REM spánku se pravděpodobně taky upevňuje stopa dlouhodobé paměti.

U novorozenců a kojenců je fáze REM spánku podstatně delší, s přibývajícím věkem se zkracuje. Celkový podíl jednotlivých fází spánku u dospělého člověka mezi 20 a 40 lety vypadá zhruba takto:

- REM spánek 20-25%
- 1. fáze NREM 5-10%
- 2. fáze NREM cca 50%
- 3. a 4. fáze NREM cca 20%

S přibývajícím věkem klesá podíl třetí a čtvrté fáze NREM spánku a u starých lidí může zcela vymizet.

4.2.2. Poruchy spánku

Poruchy spánku postihují značnou část populace. Z této heterogenní skupiny poruch je to především nespavost, jejíž důsledky se projeví zejména sníženou fyzickou a psychickou výkonností s dopadem v pracovní i sociální oblasti. U velké části postižených je příčinou vzniku, resp. rozvoje dalších zdravotních potíží /5/.

Statistiky udávají, že s krátkodobou poruchou spánku se alespoň jedenkrát za život setkal snad každý, 15-30% populace trpí poruchami spánku chronicky /7/. Asi 17 % populace považuje tyto potíže za závažné. Nespavostí trpí nejčastěji starší ženy, a to zpravidla současně s psychickými stresy a somatizovanou úzkostí. Asi 2-4 % populace užívá na předpis lékaře hypnotika. Většina těchto osob užívá hypnotika krátkodobě, tj. 1 den až 2 týdny a pouze 11 % je užívá po dobu 1 roku a déle. Další 3-4% populace užívá ke zlepšení spánku volně prodejná léčiva /5/.

Podle Mezinárodní klasifikace poruch spánku (ICSD) jsou poruchy spánku členěny do tří základních oddílů /8/:

- dyssomnie,
- parasomnie,
- poruchy spánku při somatických nebo duševních onemocněních.

Dyssomnie, tzn. primárně psychogenní stavy, jsou poruchy, jejichž hlavními projevy jsou buď obtíže při usínání, nebo udržení spánku, nebo nadměrná spavost a jsou často vyvolány emočními vlivy. Tento oddíl je dále rozdělen na tři skupiny - poruchy spánku vyvolané vnitřními příčinami, vyvolané vnějšími příčinami a poruchy spánku souvisejícím s cirkadiánním rytmem /8/.

Parasomnie jsou poruchy probouzení, částečného probouzení a přechodových stadií spánku. Zasahují nepříznivě do spánkového procesu, ale nejsou to primární poruchy spánku a bdění. Tyto poruchy se vyznačují aktivací centrálního nervového systému a obvykle se manifestují prostřednictvím aktivace kosterního svalstva nebo vegetativního nervového systému. Patří k nim např. somnambulismus, noční děsy, noční můry /8/.

Poruchy spánku spojené se somatickým nebo duševním onemocněním jsou rozděleny na skupiny poruch spánku při duševních poruchách, při neurologických poruchách a při dalších somatických poruchách /8/.

4.2.3. Příčiny nespavosti

Nespavost čili insomnii můžeme definovat jako poruchu buď množství, či kvality spánku, nebo obojího. Potřeba spánku je individuálně velmi variabilní, a proto žádný absolutní počet hodin spánku nelze chápat jako známku insomnie /5/.

Jde o subjektivně vnímaný stav, kdy je spánek nekvalitní a nepřináší osvěžení. Nejčastěji je insomnie charakterizována poruchou usínání (neschopností usnout), častým probouzením v noci (narušení kontinuity spánku) a dále časným vstáváním. Přes den se pak dostavuje únava, podrážděnost, ospalost, nižší výkonnost, bolesti hlavy, poruchy paměti, snížená schopnost soustředění a rozhodování /11/.

Nejčastějšími příčinami nespavosti jsou konfliktní mezilidské vztahy, neúspěchy, starosti, strach a úzkosti. Klinicky vyjádřené psychické poruchy má více než polovina pacientů trpících poruchami spánku, jde tedy o komorbiditu. 75 % ambulantních psychiatrických pacientů si stěžuje na poruchy spánku. 42 % z nich trpí úzkostnými stavy, 21 % depresemi, 37 % má problémy v interpersonálních vztazích a 12 % má nějakou tělesnou nemoc. Uvedená procenta překračují sto, protože řada nemocných trpí více než jednou z uvedených poruch /10/.

Vedle zmíněných psychických příčin jsou častou příčinou nespavosti somatické poruchy - především bolestivé a svědivé stavy různého druhu (např. artritida, pruritus), dušnost, nucení na močení, srdeční potíže nebo pálení žáhy /10/.

K poruchám spánku může vést i užívání psychotropních látek, především alkoholu, kofeinu a nikotinu, rozbití nastaveného cirkadiálního rytmu, např. při časovém posunu typu jet lag, změna pracovní směny, změna prostředí (spaní poprvé v hotelu v cizím městě), spánková apnoe, závislost na drogách, vysazení drog apod.

4.2.4. Léčba nespavosti

Léčení nespavosti závisí převážně na typu této poruchy. Je velký rozdíl mezi chronickou (perzistující, delší než 3 týdny) a krátkodobou (několik dní), případně přechodnou (1-3 týdny) formou nespavosti. Hypnotika by měla být rezervována primárně pro krátkodobou a přechodnou formu. Kromě výběru vhodné terapie hraje důležitou roli také edukace pacienta. Předpokladem úspěšné léčby je pečlivá anamnéza, správně stanovená diagnóza a komplexní individualizovaná léčba /5/.

Chronické formy insomnie spojené se závažnou psychiatrickou poruchou lze léčit nejlépe specifickými psychofarmaky určenými pro danou poruchu, např. nemocný s depresivní poruchou by měl dostávat jako primární terapii antidepresivum. Pro psychotické nemocné bude zase nejvhodnější terapií podání správně vybraného a dávkovaného neuroleptika. Syndrom zpožděné spánkové fáze lze léčit chronoterapií. Je-li nespavost příznakem drogové závislosti nebo součástí abstinčního syndromu, pak bude primární terapií postupné vysazení drogy nebo podání dlouhodobého antagonisty se zkříženou tolerancí /5/. U somatických poruch spojených s nespavostí je vhodné užít krátkodobého benzodiazepinu jakožto pomocné terapie k podpoře spánku. Základní terapií ovšem i zde zůstává specifická terapie primární somatické poruchy.

U řady nemocných je nejlepší terapií pouze vhodná edukace. Např. starší jedinci s fragmentovaným spánkem nebo osoba, jejíž potřeba spánku je malá a která netrpí žádnými denními obtížemi, potřebují vysvětlení a ujištění lékaře, že jejich spaní je v pořádku.

Mezi nefarmakologické metody, které můžeme využít v terapii nespavosti, patří psychoterapie, autogenní trénink, úprava životosprávy, behaviorální terapie a dodržování zásad spánkové hygieny /11/.

Zásady spánkové hygieny /11/

- Místnost na spaní má být dobře větraná, má mít vhodnou teplotu, je nutno minimalizovat hluk a světlo.
- Postel a ložnice má být užívána pouze ke spánku a pohlavnímu životu.
- Do postele uléhat až při ospalosti.
- Pokud se spánek nedostaví do 30 minut, je dobré vstát a věnovat se jiné činnosti než se ospalost znovu dostaví.
- Vstávat každý den ve stejnou dobu, i o víkendu.
- Nepít 4-6 hodin před ulehnutím kofeinové nápoje (káva, černý, zelený čaj, kola).
- Nepít alkohol pozdě večer.
- Nekouřit před ulehnutím a v průběhu nočních probouzení.
- Nejíst večer objemná a těžká jídla.
- Pravidelné cvičení spánek zlepšuje, ne však těsně před spaním.

Správná diagnóza typu nespavosti je nutným předpokladem pro vhodnou léčbu, případně pro volbu hypnotika. Tedy platí, že bychom měli nejprve najít příčinu nespavosti a snažit se o její odstranění.

Hypnotika by měla být používána pouze krátkodobě (2-3 týdny) a je vhodnější hypnotika střídat než podávat jednu látku po celou dobu terapie /11/.

4.2.5. Hypnosedativa

Ideálním hypnotikem by byla látka, která navozuje spánek rychle po aplikaci, udrží jej po celé požadované období, zachovává přirozenou architekturu spánku, její účinek po probuzení odezní, neovlivňuje psychomotorické funkce během dne, nevzniká na ni tolerance a závislost při opakovaném podání, a náhlé vysazení nepřináší abstinční příznaky ani následnou (rebound) ospalost /12/. Mělo by mít velkou terapeutickou šíři a možnost lékových interakcí by měla být minimální. Takové ideální hypnotikum ovšem zatím neexistuje.

Vývoj hypnotik směřuje, podobně jako u řady dalších psychofarmak, cestou přechodu od málo specifického účinku k účinku specifitějšímu. Zvyšuje se tím účinnost a odpadají nežádoucí účinky. Snižuje se ranní ospalost po probuzení a tlumivý účinek na psychomotorické funkce během dne.

Pravděpodobně nejdéle se jako hypnotikum používalo opium, tradičně se v lidovém léčitelství používají také výtažky z rostlinných drog (meduňka, chmel, mučenka, třezalka). V roce 1832 byl do léčby zaveden chloralhydrát a na začátku 20. století barbituráty /11/.

V současnosti používaná hypnotika lze rozdělit do tří generací. První generaci tvoří především barbituráty a některá hypnotika z jiných farmakologických skupin, druhá generace je zastoupena benzodiazepiny a třetí generací jsou selektivní agonisté Ω_1 – benzodiazepinových receptorů /12/.

1. generace

První generaci tvoří především barbituráty a skupina léčiv nebarbiturátového typu. Jejich hypnotický účinek je značně nespecifický, ovlivňují mnoho

neurotransmitterových systémů a mozkových struktur (ascendentí část retikulární formace, hypotalamus, talamus a mozkovou kůru).

Barbituráty působí prostřednictvím receptorového komplexu GABA_A, ale na jiném vazebném místě než benzodiazepiny.

Barbituráty, v současné době již obsolentní, se jako hypnotika používají jen málo. Ztratily popularitu v důsledku své úzké terapeutické šíře (riziko kardiovaskulárního a respiračního útlumu při předávkování), středně silného potenciálu abúzu, vysokého potenciálu vzniku lékových interakcí (indukce jaterních enzymů), potlačení delta a REM spánku, dále v důsledku zpětnovazebných změn REM spánku po náhlém vysazení a pro pokles účinnosti při standardním opakovaném podávání stejné dávky po 14 nocí /5/.

Dnes jsou barbituráty používány pouze jako nitrožilní anestetika (*thiopental*, *methohexital*, příp. *pentobarbital*) či jako antiepileptika (*fenobarbital*, v akutních stavech *thiopental*, příp. *pentobarbital*) /11/.

Tab. č. 2: Přehled barbiturátů dříve používaných jako hypnotika /11/

| Generický název | Obchodní název | Biolog.poločas | Poznámka |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| amobarbital | Amobarbital | 10-25 hod. | neregistrován |
| cyclobarbital | Dormiphen | 15 hod. | neregistrován |
| fenobarbital | Gardenal | 70-150 hod. | I: status epilepticus |
| | Hysteps | | neregistrován |
| | Luminal | | I: status epilepticus |
| | Phenaemal | | I: epilepsie |
| | Phenaemaletten | | I: epilepsie |
| | Bellaspon | | kombinovaný přípravek |
| hexobarbital | Hexobarbital | 5 hod. | neregistrován |
| pentobarbital | Pentobarbital | 22 hod. | neregistrován |

Nebarbiturátová nebenzodiazepinová hypnotika byla svého času považována za výhodnější než barbituráty. Přes odlišnou chemickou strukturu mají, s výjimkou chloralhydrátu, nevýhody stejného druhu jako barbituráty i některé další /5/.

Klometiazol působí prostřednictvím GABA-ergního receptoru, a to na pikrotoxinovém místě. Má sedativní, hypnotický a také myorelaxační účinek /12/. Je vhodný zejména pro podání osobám vyšší věkové kategorie a to pro svůj krátkodobý účinek, který nepřináší riziko zmatenosti a ataxie /14/.

Methaqualon, který již není v ČR k dispozici, měl dokonce vyšší potenciál abúzu než barbituráty /5/.

Glutethimid při předávkování nejen tlumí CNS, ale vykazuje i anticholinergní toxicitu /5/.

Chloralhydrát, hydrát trichloracetaldehydu, se v organizmu přemění na trichlorethanol, dává se 0,5 – 1,5 g perorálně nebo rektálně. Protože dráždí sliznice, musí se podávat s emulgentem nebo v tobolkách /15/. Vytěsňuje jiná léčiva z vazby na bílkoviny, např. warfarin a ve vyšších dávkách (1-2 g) ztrácí hypnotický účinek podobně jako barbituráty /5/.

Deriváty močoviny obsahující brom – *bromisoval* a *karbromal* – jsou dnes již obsoletní.

Některá antihistaminika s jednoduchou chemickou strukturou působí silně tlumivě a používají se i jako hypnotika a antiemetika. Hypnotické působení je pravděpodobně dáno blokadou centrálních H₁-receptorů, jejichž ovlivněním histamin zvyšuje stav bdělosti. Jako hypnotika jsou někdy používány především antihistaminika *diphenhydramin* a *doxylamin*. Využívá se tak vlastně jejich vedlejších účinků. Slabý hypnotický účinek vykazují v dávkách 50 mg, resp. 20 mg na noc /15/. Podle některých názorů jde o výhodnou alternativu hypnotik pro nemocné s vysokým potenciálem abúzu benzodiazepinů, zvláště pro nemocné s aktuálním problémem abúzu v anamnéze. Zvyšování dávky diphenhydraminu nevede k lineárnímu vzestupu hypnotického účinku, ale ke vzestupu frekvence anticholinergních nežádoucích účinků, které jsou nebezpečné zvláště pro starší nemocné (zácpa, retence moči, xerostomie, ztížení zrakové akomodace do blízka, centrální anticholinergní reakce např. zmatenost, dezorientace, porucha krátkodobé paměti, někdy i vizuální a taktilní halucinace). Specifické antidotum není k dispozici /5/.

Za přirozené hypnotikum byl považován *L-tryptofan*, prekurzor serotoninu, který hraje důležitou roli při non-REM spánku. Jeho farmakologická účinnost je nejasná a bylo zjištěno nebezpečí vzniku syndromu eozinofilie a myalgie /12/.

2. generace

Druhou generaci tvoří benzodiazepinová hypnotika, která se již více blíží ideálnímu hypotetickému hypnotiku. Ovlivňují především GABA-ergní transmissi, zesilují tlumivý účinek inhibičního transmiteru kyseliny γ -aminomáselné, který stimuluje inhibiční GABA_A-receptory. Tento účinek lze označit za specifický, ale ještě nikoli za selektivní. Ovlivňují totiž oba subtypy receptorů BZD₁ (Ω_1) i BZD₂ (Ω_2), proto vedle sedativního a hypnotického účinku mají také účinek antikonvulzní a myorelaxační /12/.

V porovnání s barbituráty mají nižší toxicitu a menší riziko vzniku závislosti, výhodou je i existence specifického antidota při předávkování. Oproti barbiturátům zasahují benzodiazepiny hlouběji do psychického dění, vědomí se distancuje od zevních i od vnitřních prožitků a jejich zpracování, psychické rozpoložení člověka se mění – benzodiazepiny mohou vyvolat pocit uvolnění, ale také lhostejnost a citovou oploštěnost. Někteří pacienti s poruchami spánku pocíťují tuto oploštěnost ještě příští den, a proto benzodiazepiny jako hypnotika odmítají /15/. Problémem u některých benzodiazepinů se stal také anamnestický efekt. Benzodiazepiny zkracují dobu nástupu spánku, snižují počet probuzení, zkracují REM fázi spánku a stádium 4 non-REM fáze ve prospěch prodloužení stádia 2 non-REM fáze. S ohledem na typ nespavosti lze volit benzodiazepin podle jeho farmakokinetických vlastností (biologický poločas, přítomnost aktivních metabolitů) /12/. Z této skupiny bývají jako hypnotika používána *flunitrazepam*, *flurazepam*, *midazolam*, *triazolam* a *nitrazepam*.

3. generace /5/

Třetí generace hypnotik má již hypnotický účinek, který lze označit za selektivní, bez přítomnosti anxiolytického a myorelaxačního účinku. Imidazopyridin *zolpidem* a cyklopyrolon *zopiclon* působí na subtyp Ω_1 benzodiazepinového vazebného místa. Zolpidem se váže jen na podtyp BZD₁ a zopiclon na BZD₁ i BZD₂, více však na BZD₁ /5/.

Zolpidem má pouze hypnotický účinek, zopiclon má poněkud širší spektrum účinku. Obě látky nemocní dobře snášejí. Jejich výhodou je rychlý nástup účinku, krátký biologický poločas (zolpidem 2,5 hod., zopiclon 1 hod.), nepřítomnost aktivních metabolitů a nižší riziko vzniku závislosti. Méně ovlivňují architekturu spánku

a neovlivňují dýchání ve spánku (nedojde-li současně ke konzumaci alkoholu) /12/. Dosavadní zkušenosti ukazují, že po nich nepřetrvává po probuzení ospalost a únava a nenarušují paměť /5/. Z hlediska kvality hypnotického účinku jsou podle současné literatury zolpidem a zopiclon nejvhodnějšími hypnotiky.

Zajímavým novým přípravkem je pyrazolopyridin *zaleplon*. Váže se na alfa 1 podjednotku benzodiazepinového receptoru. Navozuje spánek přibližně stejně spolehlivě jako zolpidem. Ve srovnání s ním však nevede k poruchám psychomotoriky ani hodinu po podání. Mluví se o něm mluví jako o non-sedativním hypnotiku /10/.

V poslední době se intenzivně studuje úloha *melatoninu*. Jde hormon produkovaný epifýzou (glandula pinealis), jehož produkce podléhá výrazně cirkadiánní rytmicitě. Jeho substituce se ukazuje jako účinná v léčbě některých poruch nespavosti, především při změnách denního rytmu (přelety na velké vzdálenosti, práce na směny) /12/. Dosud je však málo zcela spolehlivých dokladů o jeho účincích v praxi. Předpokládá se, že lidé, kteří takto cestují, se po melatoninu cítí subjektivně lépe, není však zatím bezpečně prokázáno, že zajišťuje spánek a že tedy působí klinicky jako hypnotikum /10/.

4.2.6. Souhrn účinků hypnotik

Hypnotika podporují tzv. spánkovou pohotovost, při které se dosáhne tzv. spánkového prahu, kdy člověk snadno usíná a spí. Poruchy spánku se mohou chápat jako následek patologického zvýšení spánkového prahu. Podle poruchy spánku je možné zvýšit spánkovou pohotovost buď jen krátkodobě (asi 1 hodinu), nebo dlouhodobě (maximálně 6-8 hodin).

Všechna hypnotika zkracují spánkovou REM fázi, avšak podávají-li se po několik za sebou následujících dnů, poměr mezi spánkovými fázemi se opět normalizuje. Po vysazení hypnotika však často nastane příliš silná protiregulační reakce, zvětší se podíl REM fázi a k normalizaci pak dochází až v průběhu mnoha dní. REM fáze jsou provázeny živými sny, a proto spánek s velkým podílem REM fázi je subjektivně pocíťován jako málo osvěžující. U pacienta, který se snaží odvyknout hypnotiku pak vzniká dojem, že pro zotavující spánek hypnotikum nutně potřebuje. Tento faktor zřetelně podporuje vývoj lékové závislosti. Při postupném snižování dávek

hypnotika a při edukaci o výskytu dočasné změny kvality spánku a snové aktivity pacienti lépe tolerují přerušení dávek hypnotik.

4.3. Anxiolytika

4.3.1. Úzkostné poruchy

Úzkost patří mezi velice časté příznaky, pro které lékař předepisuje medikaci. Úzkost se jako symptom objevuje u celé řady psychických poruch, ale může být také součástí reakce na somatické onemocnění. Bývá doprovázena celou řadou tělesných příznaků, jako jsou palpitace, závratě, napětí svalstva, třes, zažívací potíže, hyperventilace, nadměrné pocení, sucho v ústech, průjmy, bolesti břicha či hlavy, parestezie a další. Chronická úzkost a panický strach jsou základním projevem úzkostných poruch. Úzkostné poruchy se vyznačují záchvatovitými nebo kontinuálně přetrvávajícími stavy, při kterých se bez vazby na reálné nebezpečí objevují tělesné a psychické projevy úzkosti /16/.

Pocit strachu a úzkosti ale nemusí být patologický, pro organismus může mít adaptivní funkci. Nebývá snadné rozhodnout, kdy už je třeba ho léčit medikamentózně, kdy lze postiženého ponechat bez terapie a kdy je nejvýhodnější psychoterapie. Problém začíná tam, kde se úzkost či strach objevují příliš často, trvají příliš dlouho a jejich intenzita je vzhledem k situaci, která je spustila, příliš velká. Psychoterapie by ovšem měla provázet každou farmakoterapii anxiозity. K farmakoterapii se přistupuje, jestliže úzkost výrazně snižuje kvalitu života a vede k somatickým příznakům (palpitace, průjem, pocení atd.).

Úzkost může „volně plynout“ bez omezení na zvláštní okolností, nebo se projevit v záchvatech. Pokud se objeví náhle a bez zjevné příčiny, mluvíme o spontánní úzkosti, případně spontánním záchvatu paniky. Pokud se týká konkrétních situací (jde tedy o strach), kterých se běžně lidé nebojí, jde o fobii. Pokud se rozvine při očekávání ohrožující situace, mluvíme o anticipační úzkosti /17/.

Úzkostné poruchy jsou klasifikovány do několika skupin:

- panická porucha,
- generalizovaná úzkostná porucha,
- smíšená úzkostně depresivní porucha,
- fobické úzkostné poruchy (agorafobie, sociální fobie, specifické fobie),
- obsedantně-kompulzivní porucha,
- reakce na závažný stres (akutní reakce na stres, posttraumatická stresová porucha, porucha přizpůsobení).

Panická porucha

Pro panickou poruchu je typická periodicky se opakující masivní úzkost, která však není omezena na žádnou konkrétní situaci. Vzniká náhle, bez objektivního nebezpečí. Panika má náhlý začátek s několikaminutovým trváním. Pacient ji neumí zcela předvídat. Při záchvatu dochází náhle k rozvoji intenzivního strachu, dojmu, že se něco hrozného přihodí, a pocitu ztráty kontroly. Ataka je spojena s celou řadou intenzivních tělesných příznaků: bušením srdce, bolestí na hrudi, pocity dušení, závratěmi a pocity depersonalizace a derealizace. V úzkostných myšlenkách se objevuje strach ze mdloby, smrti, ztráty sebeovládání nebo ze zešilení. Jednotlivé záchvaty trvají obvykle 5-20 minut /16/.

Epidemiologické studie prokázaly, že celoživotní prevalence panické poruchy se pohybuje mezi 1,5 – 3,5 % populace. Výskyt panických atak je daleko vyšší. Zdá se, že je někdy v životě zažije až 16 % lidí. U žen se panická porucha vyskytuje 2x častěji než u mužů. Začátek obtíží bývá nejčastěji mezi 30–44 lety. Ale může se objevit kdykoliv v životě /17/.

Generalizovaná úzkostná porucha

Základním projevem této poruchy je nadměrné zaobírání se starostmi, předtuchami a stresujícími myšlenkami obecného charakteru z běžných životních událostí. Jde často o každodenní starosti – obavy o zdraví svoje a rodiny, o finanční záležitosti, strach ze selhání v práci, obavy z budoucnosti. Úzkostné poruchy způsobují výraznou zátěž a sociální maladaptaci nemocného. Pacienti jsou snadno unavitelní s nepříjemnými tělesnými pocity. Objevuje se trvale zvýšené svalové napětí,

roztřesenost, závratě, nevolnost, bolesti hlavy atd. Většinou je i zhoršen spánek, zejména usínání. Příznaky se projevují nenápadně a začínají pozvolna /16/.

Tato porucha je běžnější u žen a často vzniká u zranitelných (citlivějších) osob na podkladě chronického stresu. Roční prevalence kolísá mezi 3–8 %, celoživotní prevalence mezi 5 – 15%, poměr mezi muži a ženami je 1:2. Jde o chronickou poruchu, která neléčena může trvat s proměnlivou intenzitou celý život. Komorbidita s dalšími úzkostnými poruchami a s depresivní poruchou je rozsáhlá, objevuje se až u 75 % postižených /17/.

Smíšená úzkostně depresivní porucha /16/

U této poruchy se mísí příznaky úzkosti s příznaky deprese. Typická je trvalá nebo vracející se dysforie, obtížná koncentrace nebo pocit „prázdná v hlavě“, potíže s usínáním nebo udržením spánku, neklidný spánek, pocit únavy, nedostatek energie, podrážděnost, nadměrná ostražitost, tendence k plačtivosti po nepatrných podnětech, pesimistická očekávání do budoucna, nebo pocity méněcennosti.

Agorafobie /16/

Agorafobie se projevuje strachem z otevřených prostranství, ale i přeplněných míst, z opuštění domova, z výtahů, cestování dopravními prostředky, z uzavřených prostor apod. Většina pacientů prožívá podobné stavy, jaké byly popsány u panické poruchy. Úzkost bývá vyvolána jak přítomností fobického podnětu nebo jeho očekáváním, tak vzdálením se z místa bezpečí. Celoživotní prevalence je kolem 2–3% populace.

Sociální fobie

Projevuje se strachem ze situací, v nichž může být člověk pozorován a posuzován druhými a následně negativně hodnocen, a vyhýbáním se takovým situacím. Tato fobie může mít podobu strachu z jedení a pití před lidmi, ze setkání s neznámými lidmi nebo z mluvení na veřejnosti /16/. Kromě příznaků popsaných u panické poruchy se může objevovat červenání, viditelný třes, strach ze zvracení, potřeba močení nebo strach z pomočení či defekace ve společenské situaci. Příznaky úzkosti vedou k nepříjemným emočním pocitům, k obavám z pozorování a negativního hodnocení, k vyhýbání se nepříjemným situacím, k vyhýbavému chování obecně, k sociální izolaci a v extrémních případech až k sebevraždě. K překonání nepříjemných

pocitů a úzkostných myšlenek se postižení jedinci mohou uchýlovat k alkoholu nebo k uklidňujícím práškům.

Odhadem trpí sociální fobií někdy během svého života 3 – 13% populace. Stydlivost je ještě častější. Kolem 80 – 90% lidí má někdy ve svém životě období, kdy se nadměrně stydí /17/.

Specifické fobie /16/

Specifické fobie se týkají konkrétních situací. Jde o nerozumný, přehnaný strach z určitého konkrétního objektu nebo situace. Pacient většinou netrpí příznaky úzkosti, pokud se neseťká s fobickým podnětem nebo se neobává setkání s ním. Mezi nejčastější specifické fobie patří fobie ze zvířat (hadi, psi, myši a další), klaustrofobie (strach z uzavřených prostor) nebo např. strach z bouřky.

Obsedantně - kompulzivní porucha

Tato porucha je charakterizována nutkavými myšlenkami (obsese), které navozují úzkost a nepohodu, kterou se dotyčný snaží snížit nebo odbourat různými rituály (kompulze). Tyto myšlenky mají takový obsah, který je pro pacienta nepříjemný, kterého se obává a který ho znejistí. Jsou vnímány pacientem jako jeho vlastní, nikdo mu je žádným způsobem nevnucuje, přitom ale odporují vlastním zájmům a potřebám. Nepříjemný pocit, který mu myšlenky navodily, pacient snižuje nějakou opakovanou činností - rituálem, přestože si uvědomuje nesmyslnost této činnosti a není mu příjemná. Nejčastěji se jedná o nějakou kontrolní činnost.

Jde o chronické onemocnění postihující jak osobní, tak profesní život pacienta. Ten si uvědomuje nesmyslnost svého nutkavého chování a myšlení, snaží se mu odporovat, pociťuje však velké napětí a úzkost, které vymizí uskutečněním rituálu. Avšak poté se znovu objeví úzkost, nutkání a znovu a znovu se opakující kompulze.

Reakce na závažný stres

Pro poruchy v této skupině je typické, že jim předchází nějaký výrazně nepříjemný traumatizující zážitek (přepadení, nehoda, znásilnění, přírodní katastrofa, válečný konflikt apod.). Do několika minut po události se objevují příznaky, které mohou být velmi různorodé. Nejčastěji dochází zprvu k celkovému utlumení, snížení pozornosti až k dezorientaci. Dále se může rozvíjet apatie nebo naopak zvýšená aktivita (tzv. úteková reakce). Může být přítomna řada dalších příznaků jako úzkost, zlost,

zoufalství, depresivní nálada, ztráta zájmů. Tyto příznaky během hodin až několika dnů samy odezní. Příznaky posttraumatické stresové poruchy se dostávají až po delším čase od prožitého stresu a také i delší dobu přetrvávají (jedná se o týdny až měsíce). Dotyčný má problémy se vzpomínkami na traumatickou událost, které dokáží spustit výraznou emoční reakci. Události se mohou vracet ve vzpomínkách, snech, fantaziích, kdy je znovu prožívá. Typické bývá vyhýbání se situacím a místům, které tu událost připomínají. Často dochází k poruchám spánku, k poruchám soustředění, k úlekovým reakcím apod.

4.3.2. Etiologie úzkostných poruch

Etiologie je multifaktoriální. Významnou roli zde hrají jak vlivy zevní (stres), tak i vlivy genetické. V současné době byly prokázány abnormality ve strukturách a funkcích mozku úzkostných pacientů. O etiopatogeneze úzkostných poruch byla vytvořena řada biologických i psychologických teorií:

Panická porucha: Tato porucha má zřetelnou genetickou komponentu. Riziko onemocnění u příbuzných prvního stupně se pohybuje mezi 15–18 % u pacientů oproti 0–5% u kontrol. Biologických abnormalit je celá řada. Autonomní nervový systém vykazuje zvýšený sympatický tonus a pomalu se adaptuje na opakované podněty a reaguje přehnaně i na mírné stimuly. Studie neuroendokrinního stavu ukazují dysregulaci v noradrenergním systému (v locus coeruleus), v serotoninergním systému (zejména v n. raphe, hippocampu a amygdale) a v dopaminergním systému (ve frontoorbitálním kortexu). Dále jsou uvažována dysfunkce GABAergního neurotransmitterového systému, zvýšená citlivost cholecystokininových receptorů, poruchy v regulaci CRH, neuropeptidu Y. Podle kognitivně behaviorální terapie jsou panické záchvaty považovány za naučené chování a naučenou neurovegetativní reakci /17/.

Generalizovaná úzkostná porucha (GAD): Zvažovány jsou jak biologické vlivy, tak vlivy výchovy a životních událostí. Asi 15–17% příbuzných prvního stupně trpí stejnou poruchou. Z biologických teorií se uvažuje o dysfunkci GABA–benzodiazepinových receptorů v mozku, dysregulaci serotoninergního, noradrenergního, glutamátového a cholecystokininového systému. Podle teorie učení postižení trpí chronickou úzkostí, protože vycházejí z určitých mylných postojů vytvořených v dětském věku, na jejichž základě interpretují širokou škálu různých

situací jako ohrožující. Tato hluboká maladaptivní přesvědčení se obvykle týkají výkonnosti; přijetí ze strany okolí vlastní hodnoty a kontroly. Dalším problémem lidí s GAD je chybění některých sociálních dovedností (například schopnost říci Ne, snášet kritiku) a dovednosti řešit problémy systematickým způsobem /17/.

Agorafobie: Vzhledem k tomu, že panická porucha se objevuje společně s agorafobií až u 70–90 % pacientů, všeobecně se předpokládá, že z biologického hlediska je etiopatogeneze stejná. V teorii učení je fobie pokládána za naučené chování. Tento druh chování může vzniknout přímým nebo zástupným podmiňováním /17/.

Sociální fobie: Jako u dalších úzkostných poruch se v biologických hypotézách předpokládá dysfunkce serotoninergního a noradrenergního systému a geneticky podmíněná zranitelnost. V psychologických teoriích je naopak sociální fobie považována za naučený strach, jak přímým podmiňováním, tak modelováním nebo vlivem informací /17/.

Specifické fobie: Někdy jde o pozůstatky starých atavistických reakcí, které byly kdysi účelné, např. strach z hadů, velkých zvířat, tmy, výšky. U většiny pacientů je však strach naučený, buď imitací vzorů, nebo nepříjemným zážitkem v dětství, řidčeji traumatickou událostí v dospělosti. Pak se udržuje pomocí vyhýbavého chování /17/.

4.3.3. Terapie úzkostných poruch

K léčbě úzkostných poruch je možné použít:

- Biofeedback (biologická zpětná vazba) - postup ke zvýšení kontroly nad úzkostí s použitím měření tělesných reakcí, např. svalového napětí nebo pulsu.
- Kognitivně-behaviorální léčba - směřuje k tomu, aby si pacient uvědomoval způsob myšlení a chování a jejich změn s cílem omezit a potlačit úzkost a strach.
- Farmakoterapie - k uvolnění příznaků úzkosti nebo strachu je dostupná řada léků.
- Psychoterapie - směřuje k tomu, aby si pacient uvědomil zdroje své úzkosti a strachu, aby se mohl s nimi lépe vypořádat.
- Kombinovaná léčba - kombinace léků s psychoterapií nebo kognitivně-behaviorální léčbou.

K terapii úzkostných poruch se nejčastěji používají léčiva ze skupiny anxiolytik. Anxiolytika jsou významnou skupinou psychofarmak. Tlumí především strach a pocit napětí a příliš silný vliv negativních emocí na rozpoložení a celkový stav pacienta. Účinkem látek této skupiny se snižuje význam exogenních a endogenních stimulů, které nepříznivě ovlivňují pocit pohody. Tento účinek je vykoupen za cenu všeobecného útlumu, určité lhostejnosti a snížení iniciativy. Jestliže jsou příčinou poruchy spánku pocitu strachu a napětí, jsou anxiolytika vhodná také jako prostředky navozující spánek /15/.

V etiopatogenezi úzkostných poruch jsou z hlediska neurotransmiterů zúčastněny tři systémy – serotoninergní, noradrenergní a GABA-ergní. Na základě mechanismu účinku tedy rozdělujeme anxiolytika do několika skupin /12/.

- 1) Látky působící na GABA_A - receptorový komplex - benzodiazepinová anxiolytika.
- 2) Látky ovlivňující serotoninergní systém – antidepresiva.
- 3) Agonisté 5-HT_{1A} receptoru – azapirony.
- 4) Ostatní anxiolytika:
 - a) Antihistaminika
 - b) β – blokátory
 - c) propandiolové deriváty

V terapii úzkostných poruch byly v minulosti používány i barbituráty. Ze starších léčiv s anxiolytickou aktivitou se dosud vzácně používá meprobamát a některá sedativní antihistaminika (hydroxyzin, difenhydramin) /12/.

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny jsou hlavní a nejčastěji používanou skupinou anxiolytik. Inhibují interneurální šíření vzruchu především v oblasti limbického systému a retikulární formace. Elektrická aktivita těchto oblastí se tedy účinkem benzodiazepinů snižuje a tím se snižuje i vliv zevních i vnitřních stimulů na vyšší psychická centra i zpracování těchto stimulů, a tak se vědomí distancuje od zevních i vnitřních prožitků /15/.

Benzodiazepiny účinkují rychle, někdy je účinek patrný již po jedné dávce, proto jsou vhodné zejména u pacientů s akutní úzkostí. Zdá se, že benzodiazepiny jsou

účinnější pro potlačení somatických příznaků úzkosti než k odstranění jejich kognitivních komponent (obavy, starosti), kde jsou obecně účinnější antidepresiva /16/.

S mechanismem účinku benzodiazepinů souvisí nepříznivý účinek na paměťové a kognitivní funkce, což se může projevit i anterográdní amnézií, poruchami kontinuity vědomí a deliriem, zvláště u starých lidí /13/. Pokles motivace k řešení problémů a postupné zhoršování paměti v souvislosti s dlouhodobým užíváním BZ často brání úspěšné psychoterapii.

Antidepresiva

Ze skupiny antidepresiv byla zjištěna anxiolytická účinnost především u látek skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a smíšeného inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Tyto léky jsou dnes hojně využívány v dlouhodobé léčbě úzkostných poruch, především panické poruchy, fobií, generalizované úzkostné poruchy a obsedantně – kompulzivní poruchy /12/. Nejčastěji jsou v terapii úzkostných poruch využívány *citalopram*, *fluoxetin*, *fluvoxamin*, *paroxetin* a *sertralin* z SSRI a *venlafaxin* ze skupiny SNRI, díky jejich poměrně dobré snášenlivosti a bezpečnosti. Na rozdíl od benzodiazepinů mají pomalý nástup účinku, proto je třeba opatrnosti při nasazování léků a akutní fázi problémů překlenout anxiolytikem benzodiazepinového typu (rychlé zklidnění, snížení úzkosti, zlepšení spánku) než se dostaví účinek antidepresiv.

Azapirony

Základní látkou skupiny azapironů je *bupiron*. Na molekulární úrovni působí agonisticky na somatodendritické serotoninergní autoreceptory typu 5-HT_{1A}, na postsynaptické 5-HT_{1A} receptory působí jako parciální agonista (antagonista) /15/. Navázání na výše uvedené receptory vede k ovlivnění serotoninergních neuronů pomocí down regulace těchto receptorů. Jeho dlouhodobé podávání vede také k down regulaci 5-HT₂ receptorů, čímž se vysvětluje jeho mírný antidepresivní účinek /16/. Nepůsobí sedativně, antikonvulzivně ani centrálně myorelaxačně. Nebyl pozorován vývoj závislosti ani příznaky z vysazení. Jeho nevýhodou je pomalý nástup účinku, klinický efekt se dostavuje až s latencí několika dní až týdnů /15/. Profil nežádoucích účinků je odlišný od benzodiazepinů, může se objevit nauzea, závratě, bolesti hlavy, neklid, bušení srdce, poruchy trávení a parestzie.

Farmakokinetické vlastnosti buspironu nejsou příliš příznivé, protože na základě intenzivní extrakce v játrech se do oběhu dostane jen malé procento perorálně podané látky. Protože eliminační poločas je 2 – 4 hodiny, musí se podávat několikrát denně, což klade vysoké nároky na spolehlivost a spolupráci pacienta /15/.

Antihistaminika

H₁ antihistaminika především starší generace působí vazbou na H₁-receptory v CNS výrazně tlumivě. V mnoha případech je tento účinek nežádoucí, ale v některých ho lze terapeuticky využít. Pro léčbu úzkosti je využíván zejména anxiolytický účinek *hydroxyzinu*. Hydroxyzin nepůsobí přímou supresí kortikálních funkcí. Jeho anxiolytický účinek je pravděpodobně způsoben potlačením činnosti některých oblastí subkortikální části CNS. Experimentálně byla prokázána primární relaxace kosterního svalstva. Jeho důležitou vlastností je, že je netoxický a nevyvolává závislost. Nežádoucí účinky jsou důsledkem anticholinergního působení - sedace, ospalost, závratě, sucho v ústech či močová retence.

Beta-blokátory

β-sympatolytika se používají pouze k symptomatické léčbě somatických projevů úzkosti (srdeční palpitace, tachykardie, pocity nepravidelného srdečního tepu, zvýšené pocení, průjmy a třes). Nejčastěji se používají látky *propranolol* a *metipranolol*, a to většinou pro jednorázové užití v situacích, kdy odstraní doprovodné vegetativní příznaky úzkosti (při zkoušce, vystoupení apod.). Při dlouhodobém užívání se objevují nežádoucí účinky – především hypotenze, bradykardie, zpomalení A-V vedení, únava, nauzea, bronchokonstrikce a poruchy spánku s živými až děsivými sny.

Propandioly

Jedná se o deriváty myorelaxancií se zachovaným myorelačním a mírným anxiolytickým a sedativním účinkem. Jsou méně účinné než benzodiazepiny, ale jsou vhodné k použití u úzkostných stavů, kde převažují kontrakce svalstva nad psychickou složkou úzkosti. Účinným anxiolytikem z této skupiny je *guaifenesin*, který v dávce 200 – 400 mg podané několikrát denně poměrně spolehlivě zmírní psychickou tenzi, zvláště pokud je spojená s bolestí hlavy /13/.

Tab. č. 3: Účinky anxiolytické medikace /16/

| | Benzodiazepiny | Antidepresiva | Azapirony | Antihistaminika | β-blokátory |
|-------------------------------|----------------|------------------|-----------|-----------------|-------------|
| ANXIOLYTICKÉ ÚČINKY | | | | | |
| Obavy | ↓ | ↓↓↓ | ↓↓ | ↓ | 0 |
| Ostražitost | ↓↓↓ | ↑0↓ | (↓) | ↓↓ | (↓) |
| VEGETATIVNÍ ÚČINKY | | | | | |
| Subjektivní | ↓↓↓ | ↑0↓ ^b | ↓↓ | ↑ | ↓↓↓ |
| Objektivní | ↓↓↓ | ↑0↓ ^a | 0 | 0 | ↓↓↓ |
| SVALOVÝ ÚČINEK | ↓ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ZAČÁTEK ÚČINKU | Akutní | Postupný | Postupný | Akutní | Akutní |
| TOLERANCE | Ano | Ne | Ne | Ne | Ne |
| POTENCIÁL K ZÁVISLOSTI | Ano | Ne | Ne | Ne | Ne |

↑ - nárůst, ↓ - pokles, 0 - bez účinku

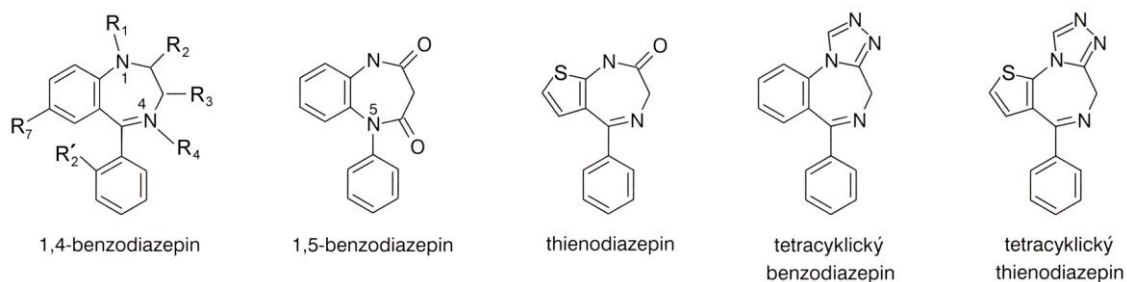
a - v závislosti na antidepresivu

b - některá antidepresiva mají přinejmenším na počátku léčby stimulační účinky

4.4. Benzodiazepiny

Benzodiazepiny jsou jedny z nejčastěji užívaných a také zneužívaných psychofarmak. Základem chemické struktury benzodiazepinů je sedmičlenný diazepinový kruh spojený s benzenovým jádrem, který může být substituován na čtyřech hlavních místech. Dnes používané látky patří do skupiny 1,4- resp. 1,5-benzodiazepinů, několik málo látek pak do skupiny thienodiazepinů (např. klotiazepam a brotizolam), u nichž je benzenové jádro nahrazeno thiofenovým kruhem, anebo do skupiny tetracyklických derivátů (alprazolam, triazolam, midazolam, brotizolam) /15/.

Obr. č. 1 : Obecné vzorce benzodiazepinů



Z hlediska mechanismu účinku a farmakodynamiky jsou léky ze skupiny benzodiazepinů srovnatelné, nejvýraznější odlišnosti je možné nalézt ve farmakokinetických vlastnostech.

Benzodiazepiny mají sedativní, hypnotické, anxiolytické, myorelaxační, amnestické a antikonvulzní vlastnosti. Některé benzodiazepiny mají více vyjádřeny anxiolytické účinky (alprazolam, oxazepam), jiné zase účinek sedativně – hypnotický (triazolam, nitrazepam) nebo antikonvulzivní (klonazepam). Mezi sedativním a hypnotickým účinkem existuje v případě benzodiazepinů spojitost závislá na dávce /12/. Terapeutická šíře benzodiazepinů je velká, kromě toho je v případě předávkování k dispozici specifické antidotum flumazenil. Při dlouhodobém podávání však mohou vyvolávat závislost.

4.4.1. Mechanismus účinku benzodiazepinů

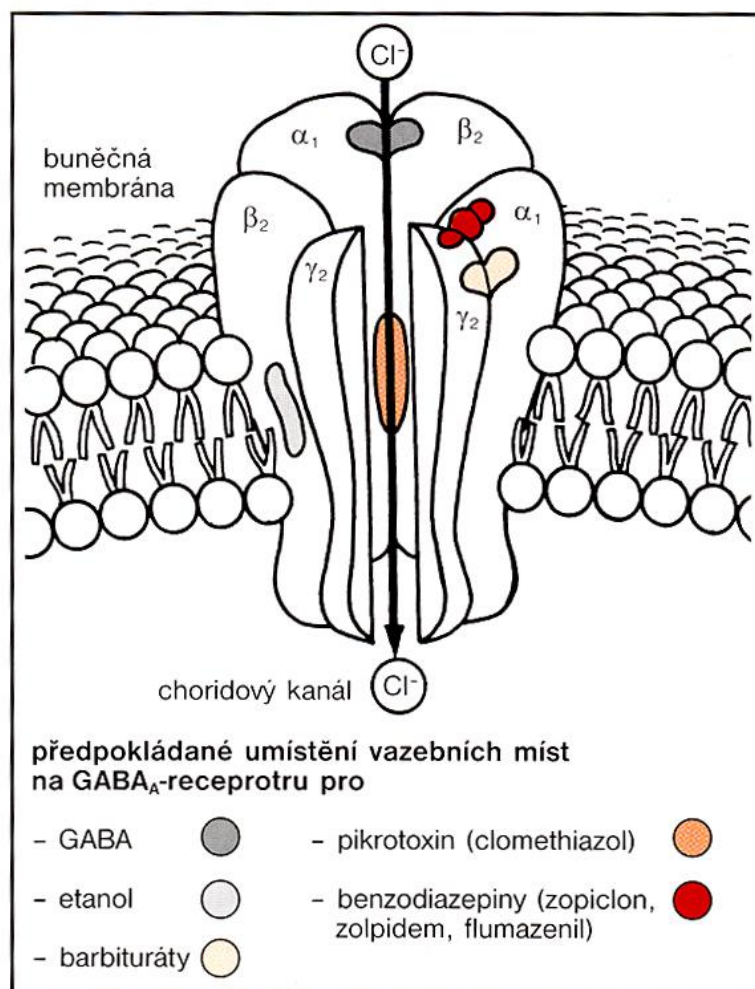
Všechny pozorované účinky benzodiazepinů jsou odvozeny od ovlivnění GABA_A-receptorového komplexu v CNS. Vazebná místa pro benzodiazepiny se vyskytují přednostně v těch oblastech mozku, kde má GABA významnou úlohu jako inhibiční transmitter. GABA_A-receptory jsou exprimovány nejvíce v míše, hypothalamu, substantia nigra, hipokampu a kůře mozku a mozečku.

Kyselina γ -aminomáselná je v CNS hlavním inhibičním neuropřenašečem interneuronů a dalších nervových buněk, kde se vyskytuje v koncentracích až 1000krát vyšších než monoaminové neurotransmitery. V periferních nervech však přítomna není. Za přítomnosti vitamínu B₆ je tvořena dekarboxylací z kyseliny glutamové, nachází se v cytoplazmě neuronů a buněk glie a její uvolňování je závislé na elektrické stimulaci a přítomnosti vápníkových iontů /12/.

Rozeznáváme dva typy GABA receptorů. GABA_A-receptory jsou umístěny postsynapticky a jsou součástí supramolekulárního receptorového komplexu tvořícího a regulujícího chloridový iontový kanál membrány neuronu. Aktivace GABA_A-receptorů vede ke zvýšené frekvenci otevírání kanálu s větším možným vstupem chloridových iontů do buňky, a tím k hyperpolarizaci její membrány (rychlý inhibiční postsynaptický potenciál – IPSP). Aktivací GABA_B-receptorů, lokalizovaných presynapticky a spjatých s G-proteinem, vzniká rovněž hyperpolarizace (pomalý IPSP), a to snížením aktivity adenylátcyklázy, zvýšeným membránovým prostupem kaliových iontů, a naopak sníženou prostupností vápníkových kanálů, což snižuje uvolňování neurotransmiterů z presynaptického zakončení /12/.

Benzodiazepiny selektivně obsazují specifické vazebné místo na GABA_A-receptorovém komplexu, který je spřažen s transmembránovým chloridovým kanálem. Touto vazbou alostericky zvyšují afinitu vazebného místa pro GABA, které je umístěno na jiné části receptorového komplexu. Výsledkem je zvýšení influxu Cl⁻ iontů do cytoplazmy, dochází k hyperpolarizaci membrány příslušné buňky a prohloubení postsynaptického inhibičního potenciálu. Otevření chloridového kanálu tlumí tedy schopnost neuronu k excitaci. Zvýšený vstup chloridových iontů je způsoben zvýšením frekvence otevírání chloridového kanálu. (Při ovlivnění chloridového kanálu barbituráty nedochází k zvýšení frekvence otevírání kanálu, ale barbituráty prodlužují dobu jednotlivého otevření.)

Obr. č. 2: Schéma struktury GABA_A-receptorového komplexu /12/



GABA_A-receptorový komplex je heterooligomerní glykoprotein (200-400 kDa), má pentamerickou transmembránovou strukturu, která je vytvářena kombinací několika podjednotek, většinou α , β , γ , δ . Vzhledem k tomu, že každá z podjednotek může být zastoupena několika izoformami (α_{1-6} , β_{1-4} , γ_{1-4}), vzniká v expresi těchto receptorů velká heterogenita. Zastoupení jednotlivých podjednotek se různí nejen v odlišných částech CNS, ale mění se také v průběhu ontogeneze nebo při vývoji tolerance na benzodiazepiny. Předpokládá se, že rozmanitost ve struktuře podjednotek je příčinou pozorovaných místních rozdílů v citlivosti na benzodiazepiny /12/.

GABA_A-receptorový komplex je vedle benzodiazepinů a barbiturátů také místem působení nebenzodiazepinových hypnotik zopiclonu a zolpidemu, neurosteroidů, intravenózního anestetika propofolu, některých plyných anestetik a prokonvulzních látek pikrotoxinu a bikukulinu (které působí jako jeho antagonisté).

Vazebné místo pro GABA je na rozhraní podjednotek α a β , kdežto pro benzodiazepiny na hranici podjednotek α a γ /12/.

Na základě rozdílných farmakodynamických účinků benzodiazepinů a hypnotik zopiclonu a zolpidemu byla zjištěna existence dvou skupin benzodiazepiných receptorů BZD₁ (také Ω_1) a BZD₂ (také Ω_2). BZD₁ většinou zprostředkovává anxiolýzu a sedaci, respektive spánek, a BZD₂ myorelaxaci a antikonvulzivní účinek. Klasické benzodiazepiny se vážou na oba typy těchto centrálních vazebných míst, zatímco zopiclon a zolpidem jsou selektivní pro BZD₁. V poslední době je na základě detailního poznání struktury a heterogenity exprese GABA_A-receptorového komplexu vyvíjena snaha oddělit anxiolytický účinek nových léčiv od účinku sedativně – hypnotického /12/.

4.4.2. Farmakokinetické vlastnosti

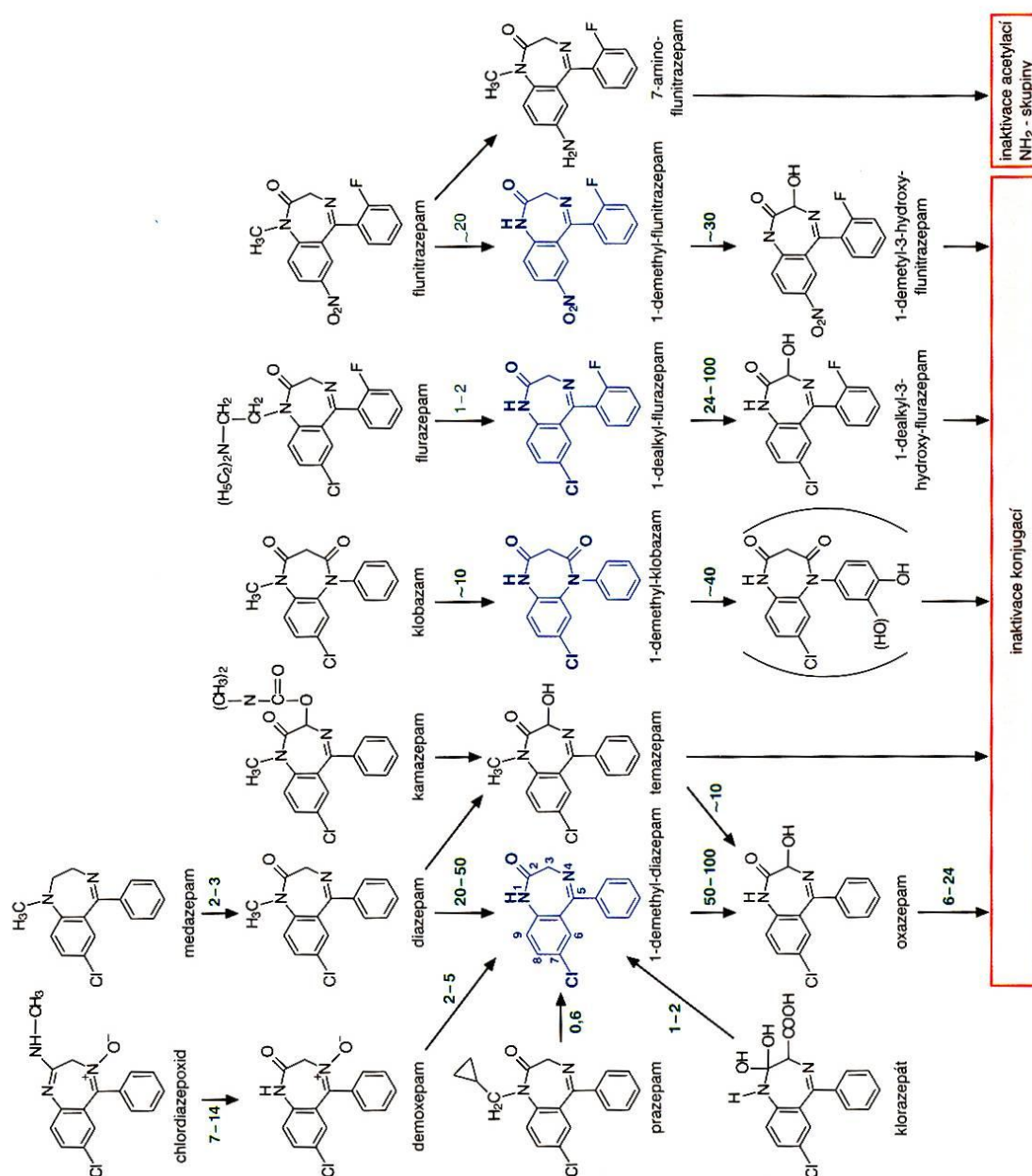
Benzodiazepiny mají výbornou (prakticky 100%) biologickou dostupnost po perorálním podání, maximální plazmatické koncentrace (c_{\max}) dosahují obvykle během jedné hodiny. Pomalejší nástup účinku mají oxazepam, lorazepam a temazepam /12/.

V cirkulaci jsou vysoce vázány na plazmatické bílkoviny (v rozmezí 60 – 95%). V důsledku vysoké lipofility snadno prostupují hematoencefalickou bariérou a postupně se akumulují v tukové tkáni. Distribuční objem většiny benzodiazepinů se pohybuje okolo 1 l/kg. Díky vysoké lipofilitě přestupují všechny benzodiazepiny snadno placentární bariérou až k vyrovnání koncentrací v oběhu matky a plodu. Rychlost dosažení rovnovážného stavu je však pomalejší než mezi krví a CNS zčásti proto, že krevní průtok v placentě je nižší. Byl prokázán také jejich přestup do mateřského mléka /12/.

Benzodiazepiny jsou biotransformovány cestou mikrozomálního cytochromového systému P450 (fáze I) a posléze jsou konjugovány s kyselinou glukuronovou (fáze II). Ve formě rozpustné ve vodě jsou vylučovány ledvinami /12/.

Inaktivace může probíhat několika postupnými reakcemi. Příkladem může být diazepam, který se nejprve demetyluje na dusíku, pak pomalu hydroxyluje v poloze 3 na oxazepam a konečně se na této hydroxyskupině konjuguje a tím inaktivuje. Vedlejší metabolickou cestou se může diazepam nejprve hydroxylovat přímo na temazepam a ten se poté buď demetyluje na oxazepam, nebo se přímo konjuguje /15/.

Obr. č. 3: Benzodiazepinové deriváty a jejich biotransformace /15/



U jiných látek může probíhat přímá inaktivace. Např. bromazepam se inaktivuje rozštěpením jádra, lorazepam se konjuguje přímo na své 3-hydroxyskupině a 7-nitrosloučeny nitrazepam a klonazepam ztrácí účinnost redukcí nitroskupiny na aminoskupinu a navazující acetylací /15/.

Rychlejší eliminací než tricyklické benzodiazepiny se vyznačují benzodiazepiny tetra-cyklické. Čtvrtý kruh, který obsahuje metylovou skupinu, umožňuje rychlou

hydroxylaci α -methylskupiny a uhlíkového atomu v poloze 3 s následnou glukuronidací /15/.

Některé metabolity si zachovávají farmakologickou aktivitu mateřské látky. Z terapeutického hlediska se podle toho dají rozdělit do tří skupin /15/:

1. Látky samy o sobě neúčinné, teprve v organismu se přemění na farmakologicky účinné metabolity – např. chlordiazepoxid.
2. Látky, které jsou samy účinné, ale metabolickými přeměnami se mění na další účinné metabolity – např. diazepam.
3. Látky, které jsou samy účinné, ale buď se metabolicky inaktivují jediným metabolickým dějem – např. oxazepam, anebo ztrácejí účinnost větším počtem rychle po sobě jdoucích dějů – např. midazolam.

Toto rozdělení má význam i pro terapii. Farmaka skupiny 1 jsou vhodná pro dlouhodobou terapii, nehodí se v akutních případech – k rychlé anxiolýze nebo k indukci spánku. Hlavním zástupcem této skupiny je chlordiazepoxid. Sám anxiolyticky nepůsobí, teprve v organismu se přeměňuje na anxiolyticky účinný metabolit /15/.

Farmaka skupiny 2 mají rychlý nástup účinku, ale jejich účinné metabolity mají dlouhý poločas, proto se při dlouhodobé terapii kumulují v organismu a určují charakter účinku. Celá řada různých anxiolytik vytváří tytéž kumulující se účinné metabolity, zejména dealkylbenzodiazepiny. Například demethyldiazepam (nordazepam) je společným aktivním metabolitem chlordiazepoxidu, diazepamu, prazepamu a klorazepátu s biologickým poločasem delším než 40 hodin. Různá anxiolytika této skupiny tedy mají při dlouhodobém podávání identický charakter účinku.

Látky ze 3. skupiny je vhodné podávat v případě požadavku krátkodobého účinku – pro indukci spánku (např. triazolam, brotizolam) nebo při parenterálním úvodu do celkové anestézie (např. midazolam). Tato farmaka se metabolizují rychleji než látky z ostatních skupin, možnost kumulace se tím snižuje.

Z hlediska biologického poločasu mohou být benzodiazepiny rozděleny zhruba na tři skupiny: krátkodobě účinné, střednědobě účinné a dlouhodobě účinné (viz. následující tabulka).

Tab. č. 4: Farmakokinetické vlastnosti vybraných benzodiazepinů /12/

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

4.4.3. Indikace benzodiazepinů

- Anxiolytika - potlačují strach a úzkost.
- Sedativa - způsobují zklidnění až útlum.
- Hypnotika - vystupňováním sedativního účinku navodí spánek.
- Antidepresivní účinek v psychiatrii.
- Antiepileptika - tlumí centra, která produkují kaskády vzruchů, které se šíří celým mozkem a vedou k epileptickému záchvatu.
- Spasmolytika - mechanismus protikřečového účinku je podobný jako u antiepileptického působení.
- Myorelaxační účinek u specifických nervosvalových poruch.
- Amnestický efekt - krátkodobá ztráta paměti se využívá při krátkých nepříjemných lékařských výkonech.

Benzodiazepiny mohou příznivě ovlivňovat pocity strachu, napětí a úzkosti. Strachem a napětím trpí lidé za nejrůznějších situací. Úzkost a strach se mohou objevit v situacích, kdy se člověku nedaří vyrovnat se s každodenními povinnostmi, u celé řady psychických poruch, ale může být také součástí reakce na somatické onemocnění. Tyto stavy strachu se dají příznivě ovlivnit benzodiazepiny. Často jsou však díky neuváženému předepisování zneužívány k překonání všedních starostí a náhradě společenských funkcí. Pocity úzkosti, které vycházejí z pocitu vlastní nedostatečnosti, samy o sobě nepředstavují indikaci pro podání anxiolytik.

Jestliže jsou stavy strachu vyvolány neurózou, je možné přechodně benzodiazepiny použít, aby se usnadnilo zahájení a provádění psychoterapie. Stejně tak se mohou benzodiazepiny použít k terapii anxiозity související s psychózou. Protože však samy antipsychotický účinek nemají, musí se léčit především podáváním antipsychoticky účinných látek /15/. Před každým dlouhodobým podáváním je tedy nutné zvážit pravděpodobný přínos proti riziku vzniku závislosti.

Nejčastěji používaným benzodiazepinovým anxiolytikem je alprazolam, u něhož byl prokázán ve vyšších dávkách i antidepresivní účinek. Dobré účinky mají i bromazepam, lorazepam a klorazepát. Vzhledem k tomu, že úzkostné poruchy často předcházejí nebo jsou spojeny s depresivní poruchou, je vhodné využít bezprostřední zklidňující účinek benzodiazepinů v počáteční fázi léčby antidepresivy, než se dostaví samotný antidepresivní účinek.

Při poruchách spánku jsou indikovány přípravky s rychlým nástupem účinku a rychlou eliminací, aby se zabránilo rannímu doznívání tlumivého účinku. Jestliže je zároveň nutná dlouhodobá anxiolytická terapie, není třeba používat farmaka s akutním účinkem navozujícím spánek, schopnost spánku se při anxiolytické terapii dostaví sama /15/. U krátkodobé insomnie a k překonávání symptomů chronické insomnie, kterou nelze léčit kauzálně, se od podávání benzodiazepinů ustupuje vzhledem k většímu výskytu nežádoucích účinků. Vhodnější je podávat hypnotika III. generace.

Při stavech zvýšené motorické dráždivosti je možné použít benzodiazepiny jako centrálně působící myorelaxancia – např. při křečích u intoxikací, při febrilních křečích, k terapii status epilepticus nebo akutních abstinenčních příznaků při závislosti na alkoholu /15/. Protikřečové účinky benzodiazepinů jsou projevem schopnosti zabránit v CNS vzniku a šíření epileptiformní aktivity. V léčbě křečových stavů jsou používány hlavně diazepam, nitrazepam a klonazepam.

Benzodiazepiny způsobují v závislosti na dávce významnou anterográdní ztrátu paměti. Tento účinek se využívá při nepříjemných lékařských výkonech, např. endoskopii, protože přiměřená dávka umožňuje dobrou spolupráci pacienta při výkonu, ale poté se dostaví amnézie /4/.

Benzodiazepiny se mohou využívat také v anesteziologii jako sedativně – anxiolytická příprava pacienta na operační den (perorální podání diazepamu) nebo jako úvod do celkové anestézie (intravenózní podání midazolamu) /15/. Většina benzodiazepinů může způsobit trvající postanestetický útlum, což může být způsobeno jejich dlouhými poločasy a tvorbou účinných metabolitů.

4.4.4. Nežádoucí účinky /12, 15/

S hlavními účinky benzodiazepinů úzce souvisí i účinky nežádoucí, které použití léků komplikují. Nežádoucí účinky se zvýrazní ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání. Nežádoucí projevy spojené s léčbou benzodiazepiny mohou být rozděleny na nežádoucí účinky v běžném dávkovacím rozmezí, projevy akutní toxicity při předávkování a projevy tolerance a závislosti.

K nejčastějším nežádoucím účinkům benzodiazepinů patří ospalost, zmatenost, anterográdní amnézie a poruchy koordinace. S únavou a ospalostí, která nastupuje již v léčebných dávkách, souvisí prodloužení reakčního času. Je postižena schopnost rychle a přesně reagovat. Proto je nevhodné používat benzodiazepiny v případech nezbytné psychomotorické bdělosti. Při podávání anxiolytických dávek jsou postiženy také vyšší psychické funkce. Užívání benzodiazepinů může vyvolávat amotivační syndrom, nechut' a neschopnost se samostatně pustit do řešení problémů. Aktivita a iniciativa se snižuje, vyvíjí se lhostejnost a apatie. Duševní výkonnost se snižuje, osobnost se oplošťuje. Navíc se může vyvinout ataxie. Narušení krátkodobé paměti se objevuje, zvláště pokud je benzodiazepin užíván s jinou tlumivou látkou, např. alkoholem.

U vnímavějších jedinců anebo po vyšších dávkách se mohou vyskytnout i další nežádoucí účinky somatického charakteru: kožní reakce, závratě, obstipace, ztráta libida, menstruační poruchy, zvýšení chuti k jídlu se silným zvýšením tělesné hmotnosti.

Především u dětských pacientů a starých osob může dojít při léčbě benzodiazepiny paradoxně k excitaci, stavům zmatenosti a agresivnímu chování. U pacienta staršího než 70 let není možné reakci předvídat, proto se mají

benzodiazepiny předepisovat těmto lidem jen zdrženlivě a dávat přednost jiným alternativám.

Při současném podávání anxiolytika a jiného farmaka se sedativně – anxiolytickým účinkem anebo alkoholu se vyvine synergický účinek silnější než aditivní. Kombinace s alkoholem je u anxiózních pacientů častá a je třeba s touto interakcí obzvlášť počítat. Vzájemnou potenciací centrálně tlumivých účinků může dojít k útlumu dechového centra až k smrti.

Při předávkování benzodiazepiny dochází k prodloužení a prohloubení spánku, ale bez závažného ohrožení respiračních a kardiovaskulárních funkcí. Riziko respiračního útlumu však vzrůstá při kombinaci s jinými látkami potlačujícími funkce CNS, především s alkoholem.

V případě předávkování je k dispozici kompetitivní antagonist benzodiazepinových receptorů flumazenil, který soutěží s benzodiazepiny o specifické vazebné místo. Flumazenil nemá vlastní centrální účinky, jen při velmi vysokém dávkování se projeví účinky benzodiazepinového typu. Flumazenil ruší nebo oslabuje účinky benzodiazepinů v závislosti na poměru koncentrací, resp. dávek benzodiazepinu a antagonisty. Při parenterální aplikaci nastupuje účinek flumazenilu během několika minut, přetrvává však jen po dobu dvou hodin. Pokud tedy otravu vyvolal benzodiazepin s dlouhodobým účinkem, musí se přívod flumazenilu opakovat.

Tolerance, charakterizovaná postupným slábnutím požadovaného účinku, je společnou vlastností všech benzodiazepinů. Problémem dlouhodobého užívání je určité riziko vzniku závislosti, které roste s délkou terapie. Dosud není jednoznačně jasné, zda mezi jednotlivými diazepinovými deriváty existují rozdíly v riziku vzniku závislosti. Přerušování několikátýdenní léčby může znamenat rozvoj abstinčních příznaků – může být provázeno nejen vzestupem hladiny úzkosti a nespavostí, ale také tělesnými projevy (třes, závratě, tachykardie, psychomotorický neklid, bolesti hlavy, křeče). Abstinční příznaky se zdají být tím výraznější, čím rychleji se látka eliminuje. Pomalé snižování dávek a užívání dlouhodobě působících benzodiazepinů vede k méně častému výskytu abstinčního syndromu a k jeho mírnějším projevům.

4.4.5. Látky ze skupiny benzodiazepinů používané jako anxiolytika

Benzodiazepiny jsou hlavní skupinou anxiolytik. Při nízkém dávkování ovlivňují především retikulární formaci a limbický systém, který považujeme za výrazně zodpovědný za duševní rozpoložení člověka. Elektrická aktivita těchto oblastí se účinkem benzodiazepinů snižuje, tím se snižuje vliv zevních i vnitřních stimulů na vyšší psychická centra i zpracování těchto stimulů /15/. Vyšší dávky také snižují rozšíření vzruchu v motorickém systému. To vede ke snížení tonu kosterního svalstva.

Benzodiazepiny působí poměrně rychle, protože chloridový kanál se může rychle otevírat a zavírat. Jsou to vysoce účinná anxiolytika a sedativa v léčbě akutní i chronické úzkosti a u panických záchvatů. Zpočátku převládalo přesvědčení, že vysoce potentní benzodiazepiny (alprazolam, klonazepam) jsou účinnější než ostatní. Dnes se však zdá, že všechny benzodiazepiny jsou podobně účinné (např. diazepam a lorazepam), pokud jsou podávány v ekvivalentních dávkách. Problémem však zůstává vysazování benzodiazepinů v době ukončení léčby, u řady pacientů se objevují příznaky z vysazení a zpětná úzkost. Proto je doporučováno velmi opatrné postupné snižování dávek, pomoci může i kognitivně – behaviorální terapie. Hlavním nežádoucím účinkem medikace bývá sedace a ospalost během dne, která se však během několika dnů snižuje. Poměrně časté jsou i lehké postižení soustředění a poruchy paměti, které mohou být problémem zejména u starších pacientů /16/.

Alprazolam

Alprazolam je široce používaným anxiolytikem. Jde o krátko- až střednědobě působící benzodiazepinový derivát a ve srovnání s ostatními benzodiazepiny má alprazolam výraznější účinky anxiolytické a antipanické, ale má též zachovány účinky myorelaxační, antikonvulzivní a slabé sedativně-hypnotické. Ve vyšších dávkách má i účinky antidepresivní a může se uplatnit i u panické úzkostné poruchy.

Alprazolam má rychlý nástup účinku. Je výhodný pro krátkodobou léčbu. Velmi účinně také kontroluje panické záchvaty. Podává se v dávce 0,5 až 2 mg 3 x denně. U generalizované úzkostné poruchy zpravidla stačí nižší dávkování. Výhodná je SR forma (s prodlouženým účinkem), která udržuje stabilnější hladinu alprazolamu v průběhu dne. Byl považován za lék volby u generalizované úzkostné poruchy, dnes jsou však v této indikaci preferována antidepresiva.

Alprazolam se po perorálním podání z GIT rychle a dobře vstřebává, špičkových hladin v plazmě dosahuje za 1-2 hodiny. Na plazmatické bílkoviny se váže z 70-80%. Plazmatické koncentrace v ustáleném stavu je dosaženo za cca 2-3 dny. Během opakovaných dávek dochází jen k nepatrné kumulaci. Je metabolizován v játrech, jeho metabolity vykazují velmi malou až žádnou farmakologickou účinnost. Eliminační poločas je u dospělých 10-15 hodin, jak pro alprazolam, tak pro jeho metabolity. Vylučování je převážně renální ve formě konjugátů, glukuronidů. Ve stáří jsou eliminace a tedy i biologický poločas prodlouženy, s čímž souvisí častější výskyt nežádoucích účinků u starších osob, kde je popisována ataxie, poruchy paměti a jiných funkcí intelektu, paradoxní afektivní reakce vzácně až se zmateností, halucinacemi a agresivitou. Podobně je tomu i u kachektických osob, u dětí, u hepatiků, pacientů s hypalbuminemií a u osob s organickým postižením CNS /25/.

Riziko lékové závislosti je vyšší u pacientů s panickými poruchami, kteří užívají vyšší dávky alprazolamu (4 mg denně). Podobně (tj. při podávání vyšších dávek po delší dobu - asi po 8-12 týdnech léčby), se častěji vyskytuje rebound syndrom a abstinenční příznaky /25/.

Bromazepam

Bromazepam je indikován pro symptomatickou léčbu úzkosti závažného stupně, která může doprovázet insomnií nebo krátkodobé psychosomatické, organické či psychogenní onemocnění. Ve vysokých dávkách (až 36 mg denně) má také účinek antidepresivní a používá se u endogenní deprese spojené s úzkostí a neklidem.

Biologická dostupnost je 84%. Poločas eliminace je 12 hodin (od 8 do 20 hodin), avšak může být u starších nemocných delší. Proto je nutné u starších lidí redukovat dávky až na polovinu. Bromazepam se metabolizuje v játrech. Z kvantitativního hlediska převládají dva metabolity: 3-hydroxy-bromazepam a 2-(2-amino-6-brom-3-hydroxybenzoyl) pyridin. Vylučují se močí hlavně v konjugované formě /27/.

Chlordiazepoxid

Chlordiazepoxid je historicky nejstarším benzodiazepinem, dnes je nahrazován novými zástupci této skupiny. Sám anxiolyticky nepůsobí a teprve v organismu se přeměňuje na anxiolyticky účinný metabolit. Nemůže tedy vyvolat okamžité účinky jako např. indukci spánku. Má však výhodu v tom, že při dlouhodobé terapii udržuje

vyrovnanou hladinu účinné látky v krvi /15/. Anxiolytické působení je asi 5 x slabší než u diazepamů. Závislost však vzniká řidčeji.

Na začátku léčby může někdy dojít k paradoxním projevům agresivity. Jeho biologický poločas podléhá výrazné interindividuální variabilitě (25-100 hodin) /12/.

Diazepam

Diazepam patří k nejvíce používaným benzodiazepinům ve všech indikacích. Používá se k symptomatické léčbě akutních stavů napětí, vzrušení a úzkosti a díky svému výraznému antikonvulznímu účinku se užívá při status epilepticus a při stavech se zvýšením svalového tonu (tetanus, febrilní křeče). Další indikací jsou premedikace před chirurgickými a diagnostickými výkony.

Diazepam je rychle resorbován a maximální plazmatické koncentrace dosahuje zhruba během jedné hodiny (0,5-2 hodiny), klinický účinek dosahuje za 15 minut. V cirkulaci je vysoce vázán na bílkoviny krevní plazmy (97-99%). Diazepam je pomalu eliminován s biologickým poločasem 24-48 hodin, u starých lidí může být tato doba až zdvojnásobena a hrozí riziko akumulace. Jeho hlavní aktivní metabolit nordazepam (N-demetyldiazepam) má biologický poločas 50-150 hodin (u starých lidí až 200 hodin), psychotropní účinky mohou přetrvávat až jeden týden /12/. Typickými vedlejšími účinky při vyšších dávkách jsou útlum, únava až ospalost během dne, myšlenková zpomalenost. Při dlouhodobém podání hrozí stavy desinhibice s možným prudkým agresivním chováním. Závislost na něj vzniká relativně často.

Diazepam je k dispozici také v parenterálních a rektálních lékových formách. Po intravenózním podání nastoupí anxiolytický účinek okamžitě. Při intramuskulární aplikaci závisí vstřebání na lokálním prokrvení, je výrazně variabilní a plazmatická hladina dosahuje necelých 60% v porovnání se stejnou perorální dávkou. Maximální plazmatickou koncentraci dosahuje po i.m. podání za 1 - 3 hodiny.

Klobazam

Klobazam je vhodný k použití u akutních krizí se stavy strachu, napětí a vnitřního neklidu. Kromě anxiolytického působení má i výrazný účinek antikonvulzní. Využívá se při léčbě některých forem epilepsie. Tlumivé působení je relativně malé.

Klonazepam

Klonazepam má výrazné antikonvulzní účinky již v dávkách, které nepůsobí anxiolyticky nebo sedativně, v parenterální aplikaci je používán v terapii status epilepticus. Je vhodný také jako anxiolytikum a profylaktikum periodických afektivních psychóz /12/. U úzkostných poruch se podává 2 x denně po 0,5 mg, ale dávka může stoupat až do 8 mg na den. Zpravidla však stačí nejnižší dávkování.

Klorazepát

Indikační spektrum klorazepátu je široké. Má poměrně dlouhou dobu působení a spolehlivý anxiolytický účinek. Používá se i při terapii deliria tremens /4/.

Lorazepam

Lorazepam je indikován ke krátkodobému léčení střední a silné úzkosti, také ke krátkodobé léčbě úzkosti při psychosomatických, organických a psychotických onemocněních a ke krátkodobé léčbě nespavosti spojené s úzkostí. Může být také podáván v rámci premedikace před chirurgickými a stomatochirurgickými zákroky. Lorazepam se téměř úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu a vrcholu koncentrace v séru dosahuje do 2 hodin. Je metabolizován jednoduchým jednostupňovým procesem na farmakologicky inertní glukuronid. Netvoří se žádné významné aktivní metabolity. Poločas eliminace je přibližně 12 hodin /29/.

Medazepam

Medazepam patří mezi anxiolytika s dlouhodobým poločasem. Útlum bývá mírnější než u ostatních benzodiazepinů. Je efektivní zejména u pacientů s vegetativními příznaky. Medazepam působí na primárně na emoční poruchy - úzkost, neklid, tenzi a nespavost a mírní psychosomatické poruchy v kardiovaskulární, trávicí, dýchací a urogenitální soustavě. Obnovuje narušenou neurovegetativní rovnováhu.

Medazepam je rychle metabolizován v játrech na aktivní a inaktivní metabolity. Nejdůležitější jsou aktivní metabolity medazepamu, které jsou zodpovědné za jeho terapeutický účinek. Medazepam má krátký eliminační poločas (2 hodiny); to se významně liší od eliminačních poločasů jeho aktivních metabolitů – diazepamu a demethyldiazepamu /28/.

Oxazepam

Oxazepam má opět více vyjádřeny anxiolytické účinky. Byl používán také k léčbě abstinenčních příznaků při alkoholové závislosti. Z důvodu slabých sedativních účinků, nevýrazného ovlivnění kognitivních funkcí a nepřítomnosti rizika akumulace v organismu je vhodný u starších osob /12/.

Oxazepam se poměrně pomalu vstřebává po perorálním podání, takže maximálních hladin dosahuje až za asi 2 hodiny. Biologická dostupnost přesahuje 90%. Vazba na plazmatické bílkoviny je kolem 85%. V játrech je asi z 80% konjugován na inaktivní glukuronid, který se vylučuje močí. Jeho biologický poločas u dospělých je kolem 8 hodin /26/.

Tofisopam

Tofisopam je poněkud odlišné benzodiazepinové anxiolytikum, nemá myorelaxační účinky, neovlivňuje vigilitu a zlepšuje kognitivní funkce /4/.

Tab. č. 5: Benzodiazepinová anxiolytika registrovaná v ČR

| Účinná látka | Léčivý přípravek | Velikost balení a obsah účinné látky |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Diazepam | Apaurin inj. sol. | 10x2 ml/10 mg |
| | Apo-diazepam 2 mg tbl. | 100x2 mg |
| | Apo-diazepam 5 mg tbl. | 100x5 mg |
| | Apo-diazepam 10 mg tbl. | 100x10 mg |
| | Diazepam desitin rectal tube 5 mg | 5x2,5 ml/5 mg |
| | Diazepam desitin rectal tube 10 mg | 5x2,5 ml/10 mg |
| | Diazepam biotika inj. sol. | 10x2 ml/10 mg |
| | Diazepam Slovakofarma 2 mg tbl. | 20x2 mg |
| | Diazepam Slovakofarma 5 mg tbl. | 20x5 mg |
| | Diazepam Slovakofarma 10 mg tbl. | 20x10 mg |
| | Stesolid 5 mg rct. sol. | 5x2,5 ml/5 mg |
| Stesolid 10 mg rct. sol. | 5x2,5 ml/10 mg | |
| Chlordiazepoxid | Defobin tbl. | 30x10 mg |
| | Elenium drg. | 20x10 mg |
| Medazepam | Ansilan 10 mg tvrdé tobolky | 25x10 mg |
| Oxazepam | Oxazepam Léčiva tbl. | 20x10 mg |
| Lorazepam | Tavor 1,0 mg tbl. | 10, 20, 50x1,0 mg |
| | Tavor 2,5 mg tbl. | 10, 20, 50x2,5 mg |
| Bromazepam | Lexaurin 1,5 mg tbl. | 30x1,5 mg |
| | Lexaurin 3 mg tbl. | 30x3 mg |
| Klobazam | Frisium 10 mg tbl. | 20x10 mg |
| Alprazolam | Frontin 0,25 mg tbl. | 30x0,25 mg, 100x0,25 mg |
| | Frontin 0,5 mg tbl. | 30x0,5 mg, 100x0,5 mg |
| | Frontin 1 mg tbl. | 30x1 mg, 100x1 mg |
| | Helex 0,25 mg tbl. | 30x0,25 mg |
| | Helex 0,5 mg tbl. | 30x0,5 mg |
| | Helex 1 mg tbl. | 30x1 mg |
| | Neurol 0,25 mg tbl. | 30x0,25 mg |
| | Neurol 0,5 mg tbl. | 30x0,5 mg |
| | Neurol 1 mg tbl. | 30x1 mg |
| | Neurol SR 0,5 mg tbl. | 30x0,5 mg |
| | Neurol SR 1,0 mg tbl. | 30x1,0 mg |
| | Neurol SR 2,0 mg tbl. | 30x2,0 mg |
| | Xanax 0,25 mg tbl. | 30x0,25 mg |
| | Xanax 0,5 mg tbl. | 30x0,5 mg |
| | Xanax1 mg tbl. | 30x1 mg |
| | Xanax 2 mg tbl. | 50x2 mg |
| | Xanax SR 0,5 mg tbl. | 30x0,5 mg |
| | Xanax SR 1 mg tbl. | 30x1 mg |
| | Xanax SR 2 mg tbl. | 30x2 mg |
| Xanax SR 3 mg tbl. | 30x3 mg | |
| Tofisopam | Grandaxin tbl. | 20x50 mg |

4.4.6. Látky ze skupiny benzodiazepinů používané jako hypnotika

Farmakologické zásahy by měly být při nespavosti indikovány pouze v případě, kdy je snaha o kauzální terapii neúspěšná. Hlavní roli při volbě farmakoterapie hraje typ insomnie podle klinických příznaků a farmakokinetické rozdíly mezi účinnými látkami. Při výběru hypnotika bereme v úvahu farmakokinetické vlastnosti hypnotika (biologický poločas, přítomnost aktivních metabolitů, rychlost nástupu účinku, trvání účinku po jednorázovém nebo opakovaném podání) a dále lékovou anamnézu nemocného.

Podle typu insomnie může jít o poruchu procesu usínání, které je příliš dlouhé nebo opožděné. Po usnutí spí už nemocný dobře. V takovém případě ordinujeme hypnotikum s krátkým biologickým poločasem (midazolam, triazolam). U nemocných, kteří nemají problémy s usínáním, ale spí povrchně a často se budí během noci, je vhodné zvolit hypnotika se středně dlouhým poločasem eliminace (flunitrazepam, nitrazepam). V případě, kdy nemocný spí v noci celkem dobře, ale budí se příliš brzy a již znovu neusne (typické pro depresivní osoby a staré osoby), lze použít malé dávky neuroleptik na noc (chlorprothixen, levomepromazin, dosulepin) raději než dlouhodobá hypnotika (nebezpečí kumulace a denního útlumu). U starších lidí je vhodné vyvarovat se použití hypnotik s dlouhým poločasem a rizikem akumulace (př. flurazepam). U nich mohou též hypnotika vést k paradoxním účinkům (neklid, agresivita) a ke stavům zmatenosti.

Hlavním rizikem terapie hypnotiky je vznik závislosti. Platí obecné zásady užívání hypnotik. Především užívat lék v co nejnižších dávkách a po co nejkratší dobu, popřípadě užívat přerušovaně. Užívání hypnotika by nemělo přesahovat období 4 týdnů, vzhledem k nebezpečí vývoje tolerance. Nikdy by se hypnotikum nemělo vysazovat najednou. Pokud pacient vysadí lék sám a najednou, nabude dojmu, že pro kvalitní spánek hypnotikum potřebuje (rebound fenomén vysokého výskytu REM spánku) a hrozí větší riziko vzniku závislosti.

Všechny „klasické“ benzodiazepiny, které mají shodné vlastnosti s vedoucí látkou diazepamem, mají příliš dlouhodobý účinek, než aby se daly použít jako prostředky pro usnutí nebo pro prospání. Teprve zavedení čtvrtého kruhu do základní struktury benzodiazepinu zvýšilo metabolickou labilitu a tím i rychlost eliminace natolik, že vznikla použitelná hypnotika /15/.

Cinolazepam

Cinolazepam patří k 1,4-benzodiazepinům, které se vyznačují silným hypnotickým účinkem. Je vhodným hypnotikem u poruch spánku nejrůznější etiologie. Především zkracuje noční usínání, redukuje probouzení během noci způsobené např. rušivým hlukem a navozuje opětné rychlé usnutí. Po perorálním podání obvyklé dávky (40 mg) je téměř úplně vstřebáván v trávicím traktu. Účinek nastupuje 30 minut po podání a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo 2 hodiny po podání. Biologický poločas eliminace je 3,8 hodiny. Je vylučován především močí jako konjugát s kyselinou glukuronovou /5/. U nás se používá jen zřídka.

Flunitrazepam

Flunitrazepam se vyznačuje rychle nastupujícím hypnotickým účinkem (30-60 minut), zatímco ostatní účinky (anxiolytický, myorelaxační, antikonvulzivní) jsou potlačeny. Po perorálním podání běžné dávky (1 mg) se rychle a téměř úplně vstřebává. /5/. 10 - 15 % podléhá efektu prvního průtoku játry, absolutní biologická dostupnost činí 70 - 90 %. Maximální plazmatická koncentrace flunitrazepamu je 6 - 11 ng/ml za 1,3 - 1,9 hodin po podání dávky 1 mg. Distribuce flunitrazepamu je rychlá a rozsáhlá. Distribuční objem při ustáleném stavu je 3 - 5 l/kg. Flunitrazepam je ze 78 % vázán na plazmatické proteiny. Většina podané dávky se biotransformuje, vylučuje se ve formě konjugátů hlavně močí. Hlavními metabolity jsou 7-aminoflunitrazepam a N-desmetylfunitrazepam. N-desmetylfunitrazepam je farmakologicky aktivní, ale méně než flunitrazepam, a při ustáleném stavu jeho koncentrace zůstává nižší než minimální účinná koncentrace /24/. Biologický poločas eliminace je 18 hodin. Flunitrazepam je vhodný pro léčbu všech typů nespavosti, zvláště u potíží s usínáním a probouzením brzy po usnutí. /5/ Při dlouhodobém podávání hrozí možnost vzniku lékové závislosti. Je znám jako často „zneužívaná droga“, protože jeho účinek nastupuje velmi rychle a je silný. Mezi jeho další indikace patří nitrožilní a nitrosvalové podání k premedikaci v anesteziologii, pro úvod do celkové anestézie jako součást nitrožilní celkové anestézie při delších operačních výkonech. V České republice byl zařazen mezi omamné látky a psychotropní látky a podléhá přísné evidenci.

Flurazepam

Flurazepam byl prvním benzodiazepinem zavedeným do praxe jako hypnotikum. Jeho výhodami, ve srovnání s barbituráty a jinými nebarbiturátovými hypnotiky, byl

hlavně široký terapeutický index, nižší potenciál abúzu a menší nebezpečí lékových interakcí. Navíc skoro neomezuje REM fázi spánku v nižších dávkách (15 mg) a u vyšších dávek (30 mg) suprese REM spánku není následována zpětnovazebnou reakcí po vysazení léku, což se vysvětluje pomalou eliminací dlouhodobého aktivního metabolitu N-dealkyl-flurazepamu. Flurazepam má další výhodu, a to, že účinek zůstává konstantní při stejné dávce nejméně 28 po sobě následujících dní (nocí) užívání. Nesuprimuje delta spánek. Jeho dlouhodobý metabolit s poločasem 47-200 hodin se však v organismu postupně kumuluje. To může způsobit, zvláště u starých osob, přetrvávání účinku i během dne s negativním dopadem na fyzickou a psychickou aktivitu (riziko pádů a zranění). Maximální plazmatické koncentrace se dosáhne za 30-60 minut po podání obvyklé dávky /5/.

Midazolam

Midazolam je hypnotikum s velmi krátkým účinkem. Má rychlý nástup účinku, který zcela odezní nejpozději za 4 hodiny. Díky své rozpustnosti ve vodě je vhodný i pro parenterální aplikaci. Původně se jednalo o injekční krátkodobé hypnotikum užívané k úvodu a udržování celkové anestézie. Po p.o. podání obvyklé dávky (7,5-15 mg) se rychle vstřebává, distribuuje v organismu, rychle se biotransformuje, biologický poločas eliminace se pohybuje kolem 2 hodin. Výhodné je použití u nespavosti se ztíženým usínáním a probouzením v průběhu noci. Jako perorální premedikace 30 minut před výkonem nalačno s malým množstvím hypotonické tekutiny zajistí současně s útlumem i anterográdní amnézii. /5/ Bylo zjištěno, že má také analgetické účinky na spinální úrovni /12/.

Nitrazepam

Nitrazepam má silný hypnotický a slabší anxiolytický účinek. Patří mezi hypnotika, která prakticky neruší REM fázi spánku. Po p.o. podání běžné dávky (5-10 mg) je maximální koncentrace v plazmě dosaženo asi za dvě hodiny, účinek nastupuje v průběhu půl až jedné hodiny a přetrvává 6-8 hodin. Biologický poločas eliminace je 18-34 hodin /5/. Především u starších pacientů se sníženou funkcí jater hrozí riziko kumulace /12/. Nitrazepam je vhodný pro léčení nespavosti nejrůznější etiologie - jak psychogenní, tak organické.

Triazolam

Triazolam je zvláštní svým krátkým až ultrakrátkým působením (poločas eliminace 2-3 hodiny). Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo 30-80 minut po podání. Je vstřebáván asi stejně rychle jako flurazepam, ale mnohem rychleji vylučován. Suprimuje REM spánek v první polovině noci, což je kompenzováno ve druhé polovině noci (pravděpodobně díky poklesu jeho hladiny). Má jen malý účinek na delta spánek, čímž se liší od flurazepamu, temazepamu a dalších benzodiazepinů. Nepůsobí "ranní kocovinu". Podobně jako flurazepam a temazepam zvyšuje celkovou kvalitu spánku, omezuje noční probouzení a prodlužuje celkový spánkový čas /5/. Jeho výraznou nevýhodou je riziko vzniku poruch paměti, stavy excitace, deprese a tendence k agresivnímu nebo suicidiálnímu chování /12/. Pokud jde o retrográdní amnézii, doporučuje se užívat nízké dávky, upozornit nemocného na tyto nežádoucí účinky a vysadit triazolam v situacích, kdy nemocný musí zůstat bdělý. Celkově ale triazolam kvůli nežádoucím účinkům nelze doporučit. U nás již není registrován.

V USA se začaly v nedávné době používat *quazepam* a *estazolam* (v ČR nejsou zatím registrovány).

Quazepam má zvláštní afinitu k receptorům subtypu BZD₁, klinický význam této skutečnosti není zatím zcela objasněn. Biologický poločas eliminace je 39 hodin, avšak jeden z aktivních metabolitů, N-dealkyl-2-oxo-quazepam, je identický s N-dealkyl-flurazepamem, což je dlouhodobý aktivní metabolit flurazepamu. Vrcholové koncentrace quazepamu v plazmě je dosaženo za 1-2 hodiny po podání. Další klinická praxe ukáže, zda má quazepam oproti flurazepamu podstatnější výhody /5/.

Postavení *estazolamu* mezi benzodiazepiny také není dosud zcela upřesněno. Estazolam snižuje latenci spánku a omezuje noční probouzení, prodlužuje celkový spánkový čas a prohlubuje spánek. Podle nástupu účinku a eliminačního poločasu jde o relativně rychle působící hypnotikum /5/.

Tab. č. 6: Hypnotika s obsahem benzodiazepinů registrovaná v ČR

| Účinná látka | Léčivý přípravek | Velikost balení a obsah účinné látky |
|---------------|------------------------------------|--|
| Cinolazepam | Gerodorm tbl. | 10x40 mg, 30x40 mg |
| Midazolam | Dormicum inj. sol | 10x1ml/5mg, 10x3ml/15mg, 5x10ml/50mg, 5x3ml/15mg |
| | Dormicum 7,5 mg tbl. | 10x, 30x, 100x7,5 mg |
| | Dormicum 15 mg tbl. | 10x, 30x, 100x15 mg |
| | Flused inj. sol. | 10x1ml/5mg |
| | Midazolam injectio inj. sol. | 5x2ml/5mg, 10x2ml/5mg |
| | Midazolam Synthron inj. sol. | 1 mg, 5 mg/ml |
| | Midazolam Torrex inj.sol. | 1 mg, 2 mg, 5 mg/ml |
| Nitrazepam | Nitrazepam Slovakofarma tbl. | 10x5 mg |
| | Nitrazepam Slovakofarma forte tbl. | 10x10 mg |
| Flunitrazepam | Rohypnol tbl. | 20x1 mg |
| | Rohypnol inj. | 5x1ml/2mg |

4.5. Hypnotika III. generace

Třetí generace hypnotik (zolpidem, zopiclon a zaleplon) má již hypnotický účinek, který lze označit za selektivní. Díky tomu se zdají být účinnější v navození spánku a mají méně nežádoucích účinků než benzodiazepiny. Nemocní tyto látky dobře snášejí. Jejich výhodou je, že neovlivňují dýchání ve spánku. Nenarušují spánkovou architekturu (nezkracují REM spánek), mají minimální negativní vliv na bdělost a psychické funkce následující den, prakticky nevyvolávají toleranci (snižování účinnosti léku během léčby) a mají minimální riziko vzniku závislosti, nedochází k rebound insomni, není známa interakce s alkoholem a nenarušují paměť /5/.

Zolpidem, zopiclon a zaleplon jsou látky strukturně odlišné. Vzhledem k jejich rozdílné selektivitě k podjednotkám GABA receptoru vykazují také jemné rozdíly v působení na různá stadia spánku a mají též různě vyjádřené anxiolytické, antikonvulzivní, myorelaxační a amnestické účinky. Doba působení závisí na jejich farmakokinetických vlastnostech, což následně ovlivňuje jejich použití. Každá z těchto sloučenin má jedinečný farmakokinetický profil – rozdílnou biologickou dostupnost, distribuční objem i poločas eliminace. Zaleplon má velice rychlou eliminaci, takže zbytkové vedlejší účinky jsou po jedné dávce minimální. Zatímco zolpidem a zopiclon mají poněkud delší poločas, což určuje jejich delší účinek a z toho plynoucí vyšší

pravděpodobnost ranního reziduálního útlumu. Rozdílná je i biologická dostupnost těchto látek – zaleplon má biologickou dostupnost jen asi 30% a přitom se podává ve stejných dávkách jako zolpidem a zopiclon, jejichž dostupnost je okolo 70% a více. To svědčí o vyšší účinnosti zaleplonu na GABA receptorech /6/.

Z farmakokinetických vlastností tedy vyplývá, že zatímco zaleplon působí nejlépe u poruch usínání (zpožděný začátek spánku), zolpidem a zopiclon jsou indikovány pro udržení celonočního spánku bez přerušení /6/.

Tab. č. 7: Přehled registrovaných hypnotik III. generace a jejich vlastností

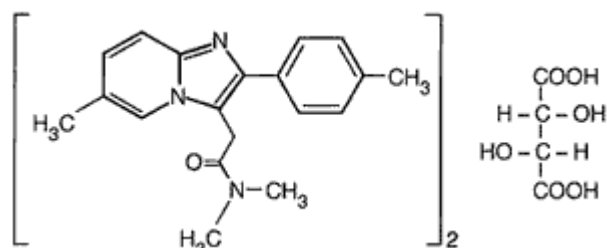
| Účinná látka | Obchodní název | Forma | Dávka (mg) | Nástup účinku (min) | Doba působení (hod) |
|--------------|-----------------------|------------------|------------|---------------------|---------------------|
| Zolpidem | Eanax | tbl. 10 mg | 5 - 10 | 10 - 30 | 4 - 6 |
| | Hypnogen | tbl. 10 mg | | | |
| | Stilnox | tbl. 10 mg | | | |
| | Zolpidem-ratiopharm | tbl. 10 mg | | | |
| | Zonadin tbl. | tbl. 5 mg, 10 mg | | | |
| Zopiclon | Zopiclon 7,5-SL tbl.. | tbl. 7,5 mg | 3,75 - 7,5 | 15 - 30 | 4 - 8 |
| Zaleplon | Sonata | cps. 5 mg, 10 mg | 5 - 10 | 15 - 30 | 3 - 5 |

4.5.1. Zolpidem

Zolpidem je nebenzodiazepinové hypnotikum III. generace. Na rozdíl od benzodiazepinů, které se neselektivně váží na všechny podtypy omega receptorů, zolpidem se preferenčně váže na Ω_1 receptor, což může vysvětlovat relativní absenci myorelaxačních a antikonvulzních účinků, stejně jako zachování stádií hlubokého spánku (3. a 4. stádium) po podání hypnotických dávek zolpidemu. Na Ω_2 -benzodiazepinové receptory má jen velmi malý vliv.

Chemicky patří zolpidem do skupiny imidazopyridinů, jde o N,N,6-trimethyl-2-(4-methylfenyl)imidazo-[1,2-a]pyridin-3-acetamid.

Obr. č. 4 : Vzorec zolpidemu (sůl s kyselinou vinnou)



Zolpidem je v lékových formách obsažen vždy jako sůl s kyselinou vinnou (zolpidem tartrát). Zolpidem vykazuje rychlý nástup účinku, významně zkracuje dobu usínání, snižuje počet probuzení, prodlužuje celkovou dobu spánku a tak zlepšuje jeho kvalitu; přitom nenarušuje REM-fázi spánku. Proto se také po zolpidemu na rozdíl od benzodiazepinů objevuje méně nežádoucích účinků pramenících z narušení normálního spánkového vzorce - ranní ospalost, nepříznivý vliv na paměťové funkce, nevyvolává amnézii. Anxiolytické a myorelaxační účinky jsou jen malé a klinicky prakticky bezvýznamné. V terapeutických dávkách zolpidem neovlivňuje respirační funkce /20/.

Zolpidem se po perorálním podání velmi rychle a dobře vstřebává (potrava jeho vstřebávání snižuje), podléhá first-pass efektu v játrech, absolutní biologická dostupnost je kolem 70%. Nástup účinku se pohybuje mezi 10-30 minutami po požití. Po perorální aplikaci tablety s 10 mg dosahují maximální plazmatické hladiny zolpidemu kolem 120 ng/ml za 1,5-2 hodiny po užití. Zolpidem se váže na plazmatické bílkoviny z 90-92%, nevázaná frakce se u zdravého člověka pohybuje okolo 8,1 %, avšak výrazně se zvyšuje při poruše jaterních funkcí (11 %) a u pacientů s chronickým selháváním ledvin (15 %). Distribuční objem je 0,54 l/kg a eliminační poločas kolem 1,5-2,4 hodiny po jednorázovém užití. Po 15-denním užívání se zkracuje na 1-1,8 hodiny /20/.

Zolpidem se biotransformuje v játrech na 3 hlavní metabolity, které nejsou aktivní. 79-96% z podané dávky se vylučuje močí a stolicí ve formě inaktivních metabolitů, méně než 1% zolpidemu je vyloučeno močí v nezměněné formě. Do mateřského mléka přestupuje v minimálním množství (0,004-0,019%) /20/.

Zolpidem je často popisován jako ideální hypnotikum s rychlým nástupem účinku a krátkou dobou účinnosti. Nenarušuje normální spánkovou architekturu. Tolerance či vznik závislosti je u zolpidem pozorován v daleko menší míře než při léčbě

benzodiazepiny. Byly však publikovány zprávy o klinických případech, které upozorňují na možný rozvoj tolerance a návyku u některých nemocných.

Byly zaznamenány jednotlivé kazuistiky popisující chybné užívání zolpidemu a zopiclonu vedoucí ke vzniku závislosti. Většinou se jednalo o pacienty, kteří začali užívat doporučené dávky těchto léčiv, ovšem během několika týdnů došlo ke zmenšování jejich účinnosti a pacienti začali užívat tato léčiva ve vyšších dávkách. Dále se vyskytly i stavy úzkosti přes den, což vedlo k jejich užívání i v této době. Po jejich vysazení se vyskytovaly abstinenční příznaky zahrnující zejména úzkost, tachykardii, třes, pocení a nespavost. Celkově bylo WHO registrováno 100 případů vzniku závislosti a 45 případů abstinenčních příznaků /22/.

Při podání zolpidemu byl objeven i další nežádoucí účinek: rozvoj halucinatorního syndromu. Studie shrnující postmarketingová data zolpidemu od 1972 nemocných zachytila výskyt halucinatorního syndromu po jeho podání v 0,3 %. V letech 1990–2000 bylo kazuisticky popsáno 26 případů poruch vnímání po požití zolpidemu v terapeutické dávce pro insomni (10 mg a vyšší) /21/.

4.5.2. Zopiclon

Zopiclon je rychle působící krátkodobé hypnotikum odlišné chemické struktury (skupina cyklopyrolonu) od většiny dosud používaných hypnotik. Účinek zopiclonu je dán jeho působením na benzodiazepinové receptory BZD₁ i BZD₂, více však na BZD₁. V terapeutických dávkách zopiclon zkracuje dobu usínání, snižuje počet nočních probuzení, zlepšuje délku a kvalitu spánku. Kromě hypnotického účinku má též slabý účinek sedativní, antikonvulzivní a mírně myorelaxační.

Zopiclon se po perorálním podání rychle vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 1 – 1,5 hodiny po podání. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 45%, pravděpodobnost rizika interakcí z důvodu vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny je tedy klinicky nevýznamná. Biologická dostupnost je 75 – 94% /23/.

Zopiclon se v organismu metabolizuje na dva základní metabolity – biologicky neaktivní N-desmethylzopiclon a zopiclon-N-oxid, který je biologicky aktivní. Biologické poločasy těchto metabolitů jsou přibližně 7,4 hodiny u N-desmethylzopiclonu a 4,5 hodiny u zopiclon-N-oxidu /23/.

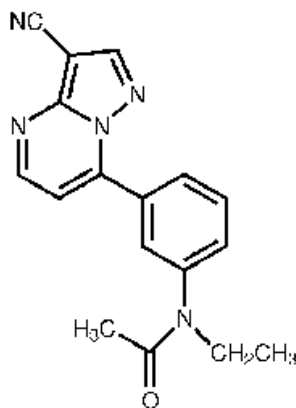
Při dlouhodobém podávání nedochází ke kumulaci zopiclonu ani jeho metabolitů a nedochází k enzymatické indukci. V terapeutických dávkách je eliminační poločas zopiclonu přibližně 5 hodin (3,5 – 6 hodin). Ve formě základních dvou metabolitů se 80% podané dávky vyloučí močí a 16% stolicí. Asi 4 – 5% podané dávky se vylučuje močí v nezměněné podobě. Do 24 až 48 hodin po podání poslední dávky se z organismu vyloučí 100% zopiclonu a jeho dvou hlavních metabolitů. U starších pacientů dochází v důsledku sníženého jaterního metabolismu k prodloužení eliminačního poločasu přibližně na 7 hodin /23/.

Vzhledem k rychlému vylučování účinné látky z organismu je následná ospalost a malátnost po probuzení velmi málo pravděpodobná. Také riziko vzniku lékové závislosti je minimální. Zvyšuje se při prodloužení léčby nad 28 dní, při nadměrném požívání alkoholu nebo při současném užívání jiných psychotropních látek /23/. Charakteristickým nežádoucím účinkem zopiclonu je navození hořké kovové chuti v ústech. Dále byly popsány nauzea, zvracení a anorexie. Amnézie byly popsána pouze během prvních dvou hodin po podání /14/.

4.5.3. Zaleplon

Zaleplon je nejnovější nebenzodiazepinové hypnotikum ze skupiny pyrazolopyrimidinů. Chemicky se jedná o N-[3-(3-kyanopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)phenyl]-N-ethylacetamid /19/.

Obr. č. 5 : Vzorec zaleplonu



Zaleplon se svou strukturou nepodobá benzodiazepinům, barbiturátům ani jiným látkám s hypnotickým účinkem, ale působí na stejné receptory – α podjednotku GABA receptorového komplexu. Jeho ovlivněním jsou vyvolány sedativní, anxiolytické, myorelaxační a antikonvulzní účinky. Mechanismus účinku zaleplonu spočívá v relativní selektivitě účinku na benzodiazepinové Ω_1 -receptory.

Zaleplon se po perorálním podání rychle a téměř kompletně absorbuje a nejvyšších plazmatických koncentrací dosahuje 1 hodinu po podání. Přestože se velmi dobře absorbuje, jeho absolutní biologická dostupnost je díky výraznému presystémovému metabolismu přibližně jen 30%. Na plazmatické bílkoviny se váže z 60% \pm 15%, což ukazuje na malé riziko lékových interakcí v důsledku vazby na bílkoviny. Jde o lipofilní sloučeninu s distribučním objemem 1,4 l/kg /19/.

Zaleplon je po perorálním podání významně metabolizován, pouze méně než 1% dávky je vyloučeno močí v nezměněné formě. Primárně je metabolizován aldehydoxidázou na 5-oxo-zaleplon. Z menší části se biotransformuje v játrech pomocí cytochromu CYP3A4 na desethylzaleplon, který je následně přeměňován aldehydoxidázou na 5-oxodesethylzaleplon. Tyto oxidované metabolity jsou konjugovány s kyselinou glukuronovou a následně vyloučeny močí. Všechny metabolity zaleplonu jsou farmakologicky neúčinné. Po perorálním i intravenózním podání je zaleplon rychle eliminován s biologickým poločasem přibližně 1 hodina a jeho plazmatická hladina vymizí za 6 hodin /19/.

U zdravých dospělých pacientů může tučná potrava prodloužit dobu absorpce zaleplonu. T_{max} se může zpozdít přibližně o 2 hodiny a c_{max} se snižuje o 35%. Nástup účinku může být po tučnějším jídle zpomalen. AUC a poločas eliminace nejsou významně ovlivněny /19/.

Zaleplon zkracuje latenci usnutí, ale nemění fyziologickou strukturu spánku. Vzhledem k velmi krátkému poločasu nebyly zjištěny změny paměti a změny v psychomotorickém výkonu již za 2, 3 a 5 hodin po podání. Po večerní aplikaci zaleplonu nebyl ráno zjištěn žádný residuální účinek. Po 4 týdnech užívání zaleplonu nevznikla tolerance a po vysazení se neobjevil rebound REM spánku ani abstinenční příznaky. Zaleplon je bezpečný lék pro krátkodobou léčbu insomnie s poruchou večerního usínání anebo s poruchou opětovného usínání po nočním probuzení /18/.

5. Výsledková část

5.1. Metodika

Cílem práce bylo monitorování výdeje léčiv s obsahem potencionálně návykových látek. Konkrétně byl sledován výdej léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace (zopiclon, zolpidem) v průběhu jednoho roku v lékárně základního typu v Chrudimi v blízkosti polikliniky. Data byla získána v období roku 2004 (leden až prosinec).

Město Chrudim leží ve východních Čechách asi 10 kilometrů jižně od krajského města Pardubice. Město má zhruba 25.000 obyvatel. Ve sledovaném roce 2004 fungovalo v Chrudimi 7 lékáren (1 nemocniční a 6 lékáren základního typu). Na jednu lékárnou tedy připadá zhruba 3 500 obyvatel.

Lékárna, ve které probíhalo sledování výdeje, se nachází vedle menší budovy polikliniky, ve které jsou umístěny ordinace neurologa, ortopeda, dermatologa, ORL, dvou gynekologů a chirurgická ambulance. V těsné blízkosti lékárny, naproti přes silnici, je další lékárna a hlavní budova městské polikliniky - ordinace šesti praktických lékařů pro dospělé, jednoho praktického lékaře pro děti a dorost, tří diabetologů a endokrinologů, dvou psychiatrů, jednoho dětského psychiatra, urologa, zubního lékaře, očního lékaře, ortopeda, dvou plicních lékařů, alergologa.

V lékárně byl v průběhu jednoho kalendářního roku sledován výdej všech registrovaných léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace. Podrobnější analýza byla provedena u přípravků obsahujících 6 nejčastěji předepisovaných účinných látek ze skupiny benzodiazepinů a hypnotik III. generace. Mezi nejčastěji předepisované látky patřily alprazolam, zolpidem, bromazepam, diazepam, oxazepam a nitrazepam.

Pacienti byli rozděleni do devíti skupin podle věku. První věkovou kategorií tvořili pacienti ve věku 0-20 let, druhou 21-30 let a dále pravidelně po deseti letech. Dalším hodnotícím kritériem byl výdej daných přípravků v jednotlivých měsících sledovaného roku. U obou těchto kategorií (věkové skupiny, měsíční výdej) byl sledován celkový počet vydaných balení, ale i výdej ve skupině mužů a žen zvlášť.

5.2. Výsledky

Během sledovaného období roku 2004 bylo v lékárně vydáno celkem 89 950 receptů. Sledované léčivé přípravky obsahující benzodiazepiny a hypnotika III. generace byly předepsány na 4 748 receptech, což je 5,28 % ze všech receptů přijatých v lékárně v roce 2004.

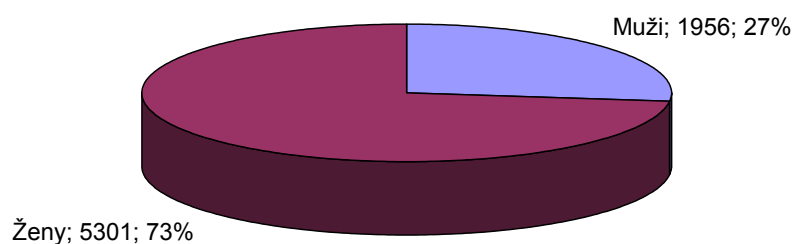
V lékárně bylo vydáno celkem 7 257 balení léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace předepsaných na 4 748 receptech. Průměrně bylo tedy na jednom receptu předepsáno 1,53 balení léčivého přípravku.

Tab. č. 8: Výdej léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace v roce 2004 v lékárně základního typu v Chrudimi

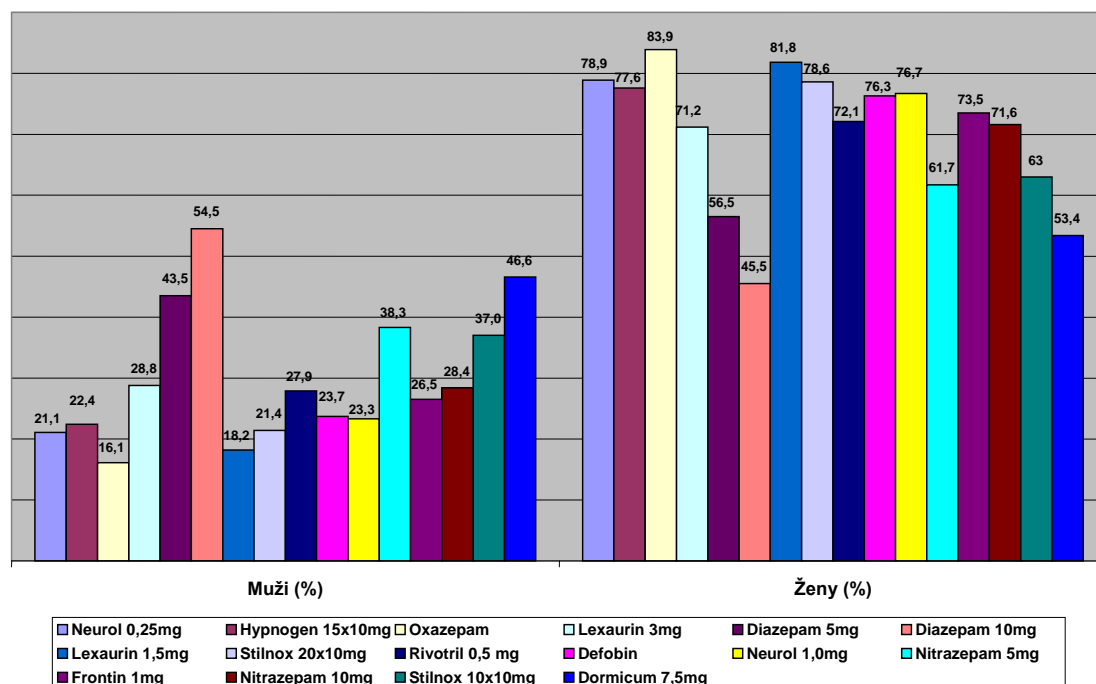
| Název léčivého přípravku | Počet balení | Muži | Ženy | Počet receptů | Muži | Ženy |
|--------------------------|--------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|
| Neurol 0,25mg | 1399 | 295 | 1104 | 879 | 169 | 710 |
| Hypnogen 15x10mg | 868 | 194 | 674 | 609 | 150 | 459 |
| Oxazepam | 620 | 100 | 520 | 315 | 58 | 257 |
| Lexaurin 3mg | 500 | 144 | 356 | 359 | 93 | 266 |
| Diazepam 5mg | 416 | 181 | 235 | 285 | 109 | 176 |
| Diazepam 10mg | 415 | 226 | 189 | 242 | 123 | 119 |
| Lexaurin 1,5mg | 357 | 65 | 292 | 255 | 49 | 206 |
| Stilnox 20x10mg | 346 | 74 | 272 | 285 | 61 | 224 |
| Rivotril 0,5mg | 290 | 81 | 209 | 154 | 51 | 103 |
| Defobin | 287 | 68 | 219 | 184 | 41 | 143 |
| Neurol 1,0mg | 283 | 66 | 217 | 184 | 52 | 132 |
| Nitrazepam 5mg | 175 | 67 | 108 | 113 | 47 | 66 |
| Frontin 1mg | 170 | 45 | 125 | 117 | 36 | 81 |
| Nitrazepam 10mg | 141 | 40 | 101 | 73 | 24 | 49 |
| Stilnox 10x10mg | 127 | 47 | 80 | 115 | 42 | 73 |
| Dormicum 7,5mg | 103 | 48 | 55 | 52 | 25 | 27 |
| Rohypnol | 101 | 36 | 65 | 46 | 16 | 30 |
| Frontin 0,25mg | 86 | 12 | 74 | 61 | 10 | 51 |
| Frontin 0,5mg | 80 | 13 | 67 | 56 | 13 | 43 |
| Zolpidem 20x10mg | 66 | 9 | 57 | 50 | 8 | 42 |
| Rivotril 2,0mg | 66 | 17 | 49 | 38 | 13 | 25 |
| Zolpidem 10x10mg | 48 | 17 | 31 | 38 | 12 | 26 |
| Xanax 0,25mg | 46 | 15 | 31 | 28 | 8 | 20 |
| Ansilan | 40 | 7 | 33 | 28 | 5 | 23 |
| Hypnogen 7x10mg | 37 | 12 | 25 | 35 | 12 | 23 |
| Neurol 0,5mg | 34 | 15 | 19 | 27 | 12 | 15 |
| Dormicum 15mg | 31 | 13 | 18 | 20 | 9 | 11 |
| Eanox 10x10mg | 30 | 9 | 21 | 21 | 8 | 13 |
| Xanax 0,5mg | 26 | 12 | 14 | 17 | 9 | 8 |
| APO-diazepam 10mg | 14 | 9 | 5 | 14 | 9 | 5 |
| Xanax 1,0mg | 10 | 0 | 10 | 6 | 0 | 6 |
| Xanax SR 0,5 | 8 | 4 | 4 | 8 | 4 | 4 |
| Zonadin 10x10mg | 7 | 2 | 5 | 5 | 1 | 4 |
| Xanax 2,0mg | 6 | 0 | 6 | 6 | 0 | 6 |
| Zopiclon 10 tbl. | 6 | 5 | 1 | 5 | 4 | 1 |
| Zonadin 20x5mg | 5 | 3 | 2 | 5 | 3 | 2 |
| APO-diazepam 5mg | 5 | 2 | 3 | 5 | 2 | 3 |
| Xanax SR 1,0 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| Zopiclon 20 tbl. | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| Eanox 100x10mg | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Grandaxin | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Celkový součet | 7257 | 1956 | 5301 | 4748 | 1291 | 3457 |

Z uvedeného přehledu vyplývá, že převážná část receptů byla předepsána ženám – 3 457 receptů, což odpovídá 72,8% z celkového počtu receptů. Mužům bylo předepsáno 1 291 receptů, tedy 27,2%. Téměř shodné procentuální rozdělení bylo i v případě počtu balení léků – ženy dostaly celkem 5 301 balení (73,0%) a muži 1 956 balení (27,0%).

Graf č. 1: Poměr vydaných léčivých přípravků mužům a ženám



Graf č. 2: Poměr balení vydaných mužům a ženám vyjádřený v procentech u 16 nejčastěji expedovaných přípravků

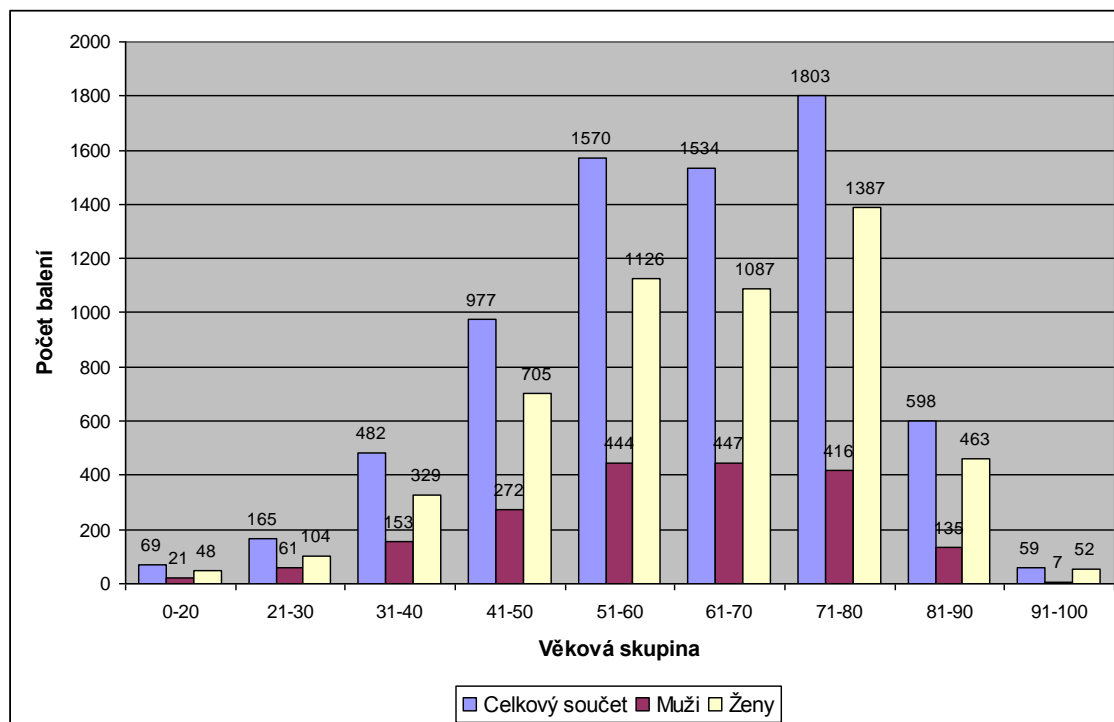


Pouze u jednoho přípravku byl zaznamenán vyšší podíl výdeje mužům než ženám. Jednalo se o Diazepam tbl. 10mg (54,5%). Mezi další léčivé přípravky, u nichž byl podíl výdeje mužům větší než 35% patří Dormicum 7,5mg, Diazepam tbl. 5mg, Nitrazepam 5mg a Stilnox 10x10mg. U žen naopak největšího procentuálního podílu dosáhl Oxazepam a Lexaurin 1,5 mg (83,9% resp. 81,8%). Poměr výdeje ostatních přípravků se pohyboval přibližně kolem poměru 1:3 (muži:ženy).

Množství vydaných balení všech léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace v závislosti na věku postupně narůstalo v jednotlivých kategoriích. Nejvíce balení bylo expedováno pacientům ve věku 71 – 80 let - a to 1 803 balení, což je přibližně čtvrtina z celkového počtu (24,8%). Další v pořadí byly předchozí dvě věkové kategorie 51 – 60 let (21,6%) a 61 – 70 let (21,1%). Výdej v dalších věkových skupinách ukazuje následující graf.

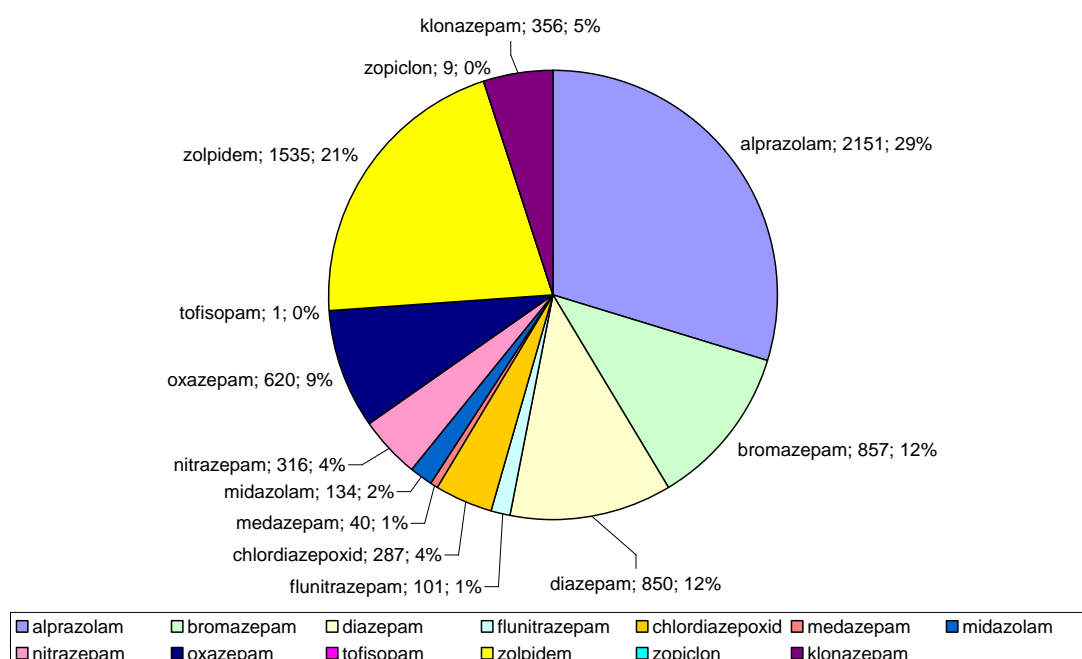
Většina balení sledovaných přípravků byla expedována pacientům ve věku od 51 do 80 let, a to 67,6%.

Graf č. 3: Spotřeba léčivých přípravků obsahujících benzodiazepiny a hypnotika III. generace podle věkových kategorií a pohlaví



Mezi nejčastěji expedované léky z této skupiny patřily přípravky obsahující účinné látky alprazolam, zolpidem, bromazepam, diazepam, oxazepam a klonazepam. Vzhledem k tomu, že klonazepam se používá hlavně v jiných indikacích než ostatní benzodiazepiny (antiepileptikum), vybrala jsem si k podrobnější analýze prvních pět nejčastěji expedovaných účinných látek a nitrazepam, který je na sedmém místě za klonazepamem.

Graf č. 4: Výdej léčivých přípravků podle obsahu účinných látek



Tab. č. 9: Výdej léčivých přípravků podle obsahu účinných látek

| Účinná látka | Název léčivého přípravku | Počet balení | Podíl ze všech vydaných přípravků | Počet balení jedné účinné látky | Podíl ze všech vydaných přípravků |
|------------------------|--------------------------|--------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| alprazolam | Neurol 0,25mg | 1399 | 19,28% | 2151 | 29,64% |
| | Neurol 1,0mg | 283 | 3,90% | | |
| | Frontin 1mg | 170 | 2,34% | | |
| | Frontin 0,25mg | 86 | 1,19% | | |
| | Frontin 0,5mg | 80 | 1,10% | | |
| | Xanax 0,25mg | 46 | 0,63% | | |
| | Neurol 0,5mg | 34 | 0,47% | | |
| | Xanax 0,5mg | 26 | 0,36% | | |
| | Xanax 1,0mg | 10 | 0,14% | | |
| | Xanax SR 0,5 | 8 | 0,11% | | |
| | Xanax 2,0mg | 6 | 0,08% | | |
| | Xanax SR 1,0 | 3 | 0,04% | | |
| zolpidem | Hypnogen 15x10mg | 868 | 11,96% | 1535 | 21,15% |
| | Stilnox 20x10mg | 346 | 4,77% | | |
| | Stilnox 10x10mg | 127 | 1,75% | | |
| | Zolpidem 20x10mg | 66 | 0,91% | | |
| | Zolpidem 10x10mg | 48 | 0,66% | | |
| | Hypnogen 7x10mg | 37 | 0,51% | | |
| | Eanox 10x10mg | 30 | 0,41% | | |
| | Zonadin 10x10mg | 7 | 0,10% | | |
| | Zonadin 20x5mg | 5 | 0,07% | | |
| | Eanox 100x10mg | 1 | 0,01% | | |
| bromazepam | Lexaurin 3mg | 500 | 6,89% | 857 | 11,81% |
| | Lexaurin 1,5mg | 357 | 4,92% | | |
| diazepam | Diazepam 5mg | 416 | 5,73% | 850 | 11,71% |
| | Diazepam 10mg | 415 | 5,72% | | |
| | APO-diazepam 10mg | 14 | 0,19% | | |
| | APO-diazepam 5mg | 5 | 0,07% | | |
| oxazepam | Oxazepam | 620 | 8,54% | 620 | 8,54% |
| klonazepam | Rivotril 0,5mg | 290 | 4,00% | 356 | 4,91% |
| | Rivotril 2,0mg | 66 | 0,91% | | |
| nitrazepam | Nitrazepam 5mg | 175 | 2,41% | 316 | 4,35% |
| | Nitrazepam 10mg | 141 | 1,94% | | |
| chlordiazepoxid | Defobin | 287 | 3,95% | 287 | 3,95% |
| midazolam | Dormicum 7,5mg | 103 | 1,42% | 134 | 1,85% |
| | Dormicum 15mg | 31 | 0,43% | | |
| flunitrazepam | Rohypnol tbl. | 101 | 1,39% | 101 | 1,39% |
| medazepam | Ansilan | 40 | 0,55% | 40 | 0,55% |
| zopiclon | Zopiclon 10 tbl. | 6 | 0,08% | 9 | 0,12% |
| | Zopiclon 20 tbl. | 3 | 0,04% | | |
| tofisopam | Grandaxin | 1 | 0,01% | 1 | 0,01% |
| Celkový součet | | 7257 | 100,00% | 7257 | 100,00% |

Pro další podrobnější zpracování byly tedy vybrány následující přípravky, které obsahují účinné látky:

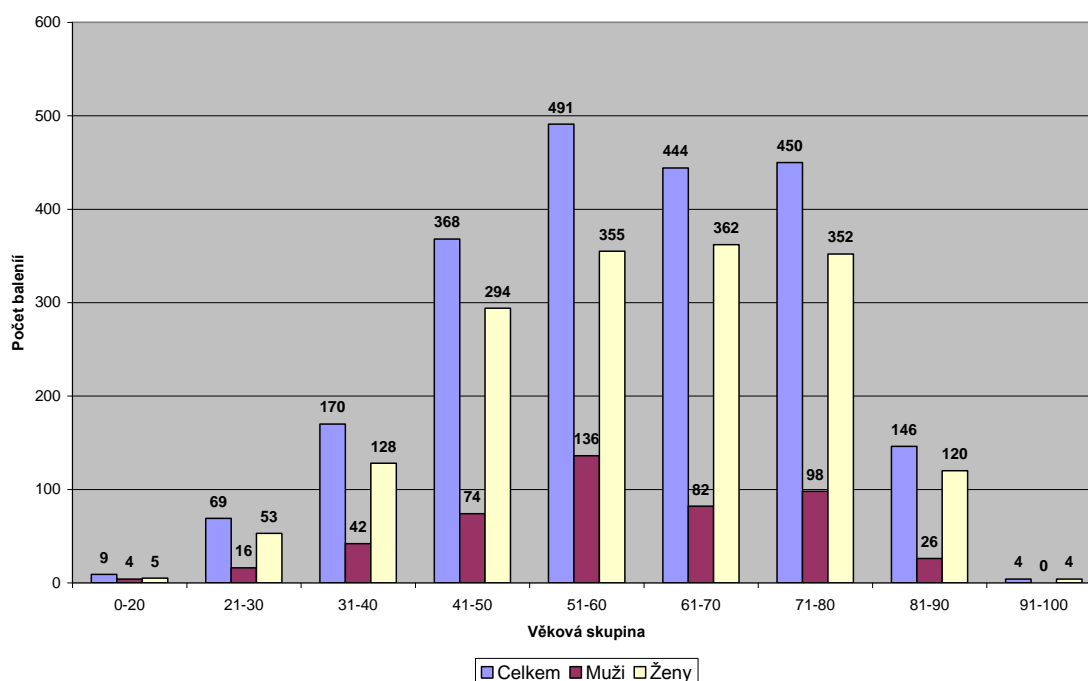
- alprazolam (Neurol 0,25mg, Neurol 0,5mg, Neurol 1,0mg, Frontin 0,25mg, Frontin 0,5mg, Frontin 1,0mg, Xanax 0,25mg, Xanax 0,5mg, Xanax 1,0mg, Xanax 2,0mg, Xanax SR 0,5, Xanax SR 1,0)
- zolpidem (Hypnogen 7x10mg, Hypnogen 15x10mg, Stilnox 10x10mg, Stilnox 20x10mg, Zolpidem ratiopharm 10x10mg, Zolpidem ratiopharm 20x10mg, Zonadin 20x5mg, Zonadin10x10mg, Eanox 100x10mg, Eanox 10x10mg)
- bromazepam (Lexaurin 1,5mg, Lexaurin 3,0mg)
- diazepam (Diazepam 5mg, Diazepam 10mg, Apo-diazepam 5mg, Apo-diazepam 10mg)
- oxazepam (Oxazepam)
- nitrazepam (Nitrazepam 5mg, Nitrazepam forte 10mg)

Uvedené léčivé přípravky představují 87,21% z celkového počtu vydaných balení s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace.

5.2.1. Alprazolam

Ve sledovaném období byl nejčastěji předepisovanou látkou ve skupině benzodiazepinů a hypnotik III. generace alprazolam. Na 1 392 receptů bylo vydáno 2 151 balení léčivých přípravků s obsahem této účinné látky. Mužům bylo předepsáno průměrně 1,52 balení na jednom receptu, ženám v průměru 1,55 balení. Ženám bylo tedy za celý rok vydáno 1 673 balení (77,8%) a mužům 478 balení (22,2%).

Graf č. 5: Spotřeba léčivých přípravků obsahujících alprazolam podle věku a pohlaví



Výdej léčivých přípravků s obsahem alprazolamu postupně narůstá v jednotlivých věkových skupinách. Maxima dosahuje u pacientů mezi 51 - 60 lety a poté se v následujících dvou obdobích drží přibližně na stejné úrovni. Ve skupině 81 - 90 let pak výdej prudce klesá a u skupiny pacientů 91 - 100 je minimální.

Z uvedeného grafu vyplývá, že výrazný nárůst v počtu balení je patrný po 40. roce věku. Pacientům ve věkovém rozmezí 41 - 80 let bylo expedováno 81,5% všech vydaných balení s obsahem alprazolamu. Nejvíce balení bylo vydáno ve věkové skupině 51 - 60 let – a to 22,8%.

Tab. č. 10: Spotřeba léčivých přípravků obsahujících alprazolam v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|------------|-------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 9 | 4 | 5 | 0,4% | 0,2% | 0,2% |
| 21-30 | 69 | 16 | 53 | 3,2% | 0,7% | 2,5% |
| 31-40 | 170 | 42 | 128 | 7,9% | 2,0% | 6,0% |
| 41-50 | 368 | 74 | 294 | 17,1% | 3,4% | 13,7% |
| 51-60 | 491 | 136 | 355 | 22,8% | 6,3% | 16,5% |
| 61-70 | 444 | 82 | 362 | 20,6% | 3,8% | 16,8% |
| 71-80 | 450 | 98 | 352 | 20,9% | 4,6% | 16,4% |
| 81-90 | 146 | 26 | 120 | 6,8% | 1,2% | 5,6% |
| 91-100 | 4 | 0 | 4 | 0,2% | 0,0% | 0,2% |
| Celkový součet | 2151 | 478 | 1673 | 100,0% | 22,2% | 77,8% |

Se stoupajícím věkem narůstá u mužů i žen počet vydaných léčivých přípravků obsahujících alprazolam přibližně stejně. Největší počet vydaných balení byl u mužů zaznamenán ve věkové kategorii 51 – 60 let (6,3%). Ve skupině žen je výrazný nárůst počtu balení po 40. roce věku a v dalších třech věkových skupinách (51 – 80 let) se udržuje přibližně na stejné úrovni (16,5%, 16,8% a 16,4%).

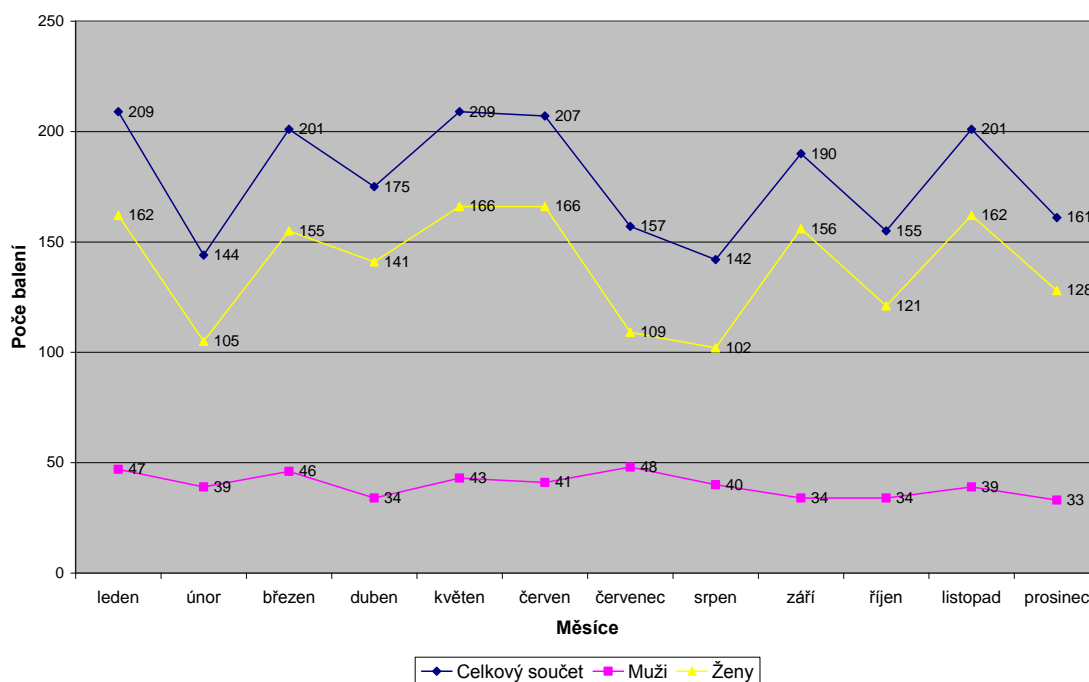
Tab. č. 11: Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | 44,4% | 55,6% |
| 21-30 | 23,2% | 76,8% |
| 31-40 | 24,7% | 75,3% |
| 41-50 | 20,1% | 79,9% |
| 51-60 | 27,7% | 72,3% |
| 61-70 | 18,5% | 81,5% |
| 71-80 | 21,8% | 78,2% |
| 81-90 | 17,8% | 82,2% |
| 91-100 | 0,0% | 100,0% |
| Celkový součet | 22,2% | 77,8% |

Celkem bylo mužům předepsáno 22,2% a ženám 77,8% z celkového množství vydaných balení léčivých přípravků s obsahem alprazolamu. Ve všech věkových skupinách byla převážná většina balení předepsána ženám (více než 70%), pouze ve

skupině pacientů ve věku 0 – 20 let byla převaha žen méně výrazná (55,6%). U pacientů ve věku 91 – 100 let nebylo mužům vydáno žádné balení léčivých přípravků s obsahem alprazolamu.

Graf č. 6: Preskripce přípravků obsahujících alprazolam v průběhu roku 2004



V roce 2004 byly v lékárně expedovány tři léčivé přípravky obsahující alprazolam: Frontin, Neurol a Xanax s různým obsahem účinné látky i typem uvolňování.

Nejčastěji vydávaným přípravkem byl Neurol 0,25 mg, který byl zároveň i nejvíce předepisovaným lékem z celé sledované skupiny benzodiazepinů a hypnotik III. generace. Jeho podíl z množství výdeje všech přípravků s alprazolamem činil 65,0%. Dále následovaly přípravky Neurol 1 mg (13,2%), Frontin 1 mg (7,9%) a Frontin 0,25 mg (4,0%).

Stejně jako celkově ve skupině přípravků s obsahem alprazolamu byl i u všech jednotlivých léků výdej ženám vyšší než výdej mužům.

Tab. č. 12: Výdej jednotlivých léčivých přípravků s obsahem alprazolamu

| Lék | Pohlaví | Věková skupina | | | | | | | | | Součet dle pohlaví | Celkový součet |
|-----------------------|---------|----------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------|--------------------|----------------|
| | | 0-20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | 81-90 | 91-100 | | |
| Frontin 0,25 | muž | 3 | | 4 | | 2 | 1 | 2 | | | 12 | 86 |
| | žena | 1 | 4 | 10 | 6 | 20 | 21 | 8 | 4 | | 74 | |
| Frontin 0,5 | muž | 1 | | 3 | 6 | 2 | 1 | | | | 13 | 80 |
| | žena | 1 | 8 | 2 | 4 | 5 | 31 | 16 | | | 67 | |
| Frontin 1 | muž | | 7 | 2 | 7 | 28 | | 1 | | | 45 | 170 |
| | žena | | 5 | 15 | 67 | 15 | 13 | 4 | 6 | | 125 | |
| Neurol 0,25 | muž | | 9 | 7 | 39 | 83 | 47 | 89 | 21 | | 295 | 1399 |
| | žena | 3 | 28 | 75 | 115 | 229 | 251 | 291 | 108 | 4 | 1104 | |
| Neurol 0,5 | muž | | | 2 | 5 | 2 | 4 | 2 | | | 15 | 34 |
| | žena | | | | 3 | 2 | 3 | 11 | | | 19 | |
| Neurol 1,0 | muž | | | 13 | 15 | 19 | 11 | 3 | 5 | | 66 | 283 |
| | žena | | 4 | 17 | 78 | 69 | 25 | 22 | 2 | | 217 | |
| Xanax 0,25 | muž | | | | 1 | | 13 | 1 | | | 15 | 46 |
| | žena | | | 6 | 12 | 3 | 10 | | | | 31 | |
| Xanax 0,5 | muž | | | 9 | 1 | | 2 | | | | 12 | 26 |
| | žena | | 3 | 3 | | 2 | 6 | | | | 14 | |
| Xanax 1,0 | žena | | | | 2 | 8 | | | | | 10 | 10 |
| Xanax 2,0 | žena | | | | 6 | | | | | | 6 | 6 |
| Xanax SR 0,5 | muž | | | 1 | | | 3 | | | | 4 | 8 |
| | žena | | 1 | | 1 | 2 | | | | | 4 | |
| Xanax SR 1,0 | muž | | | 1 | | | | | | | 1 | 3 |
| | žena | | | | | | 2 | | | | 2 | |
| Celkový součet | | 9 | 69 | 170 | 368 | 491 | 444 | 450 | 146 | 4 | 2151 | 2151 |

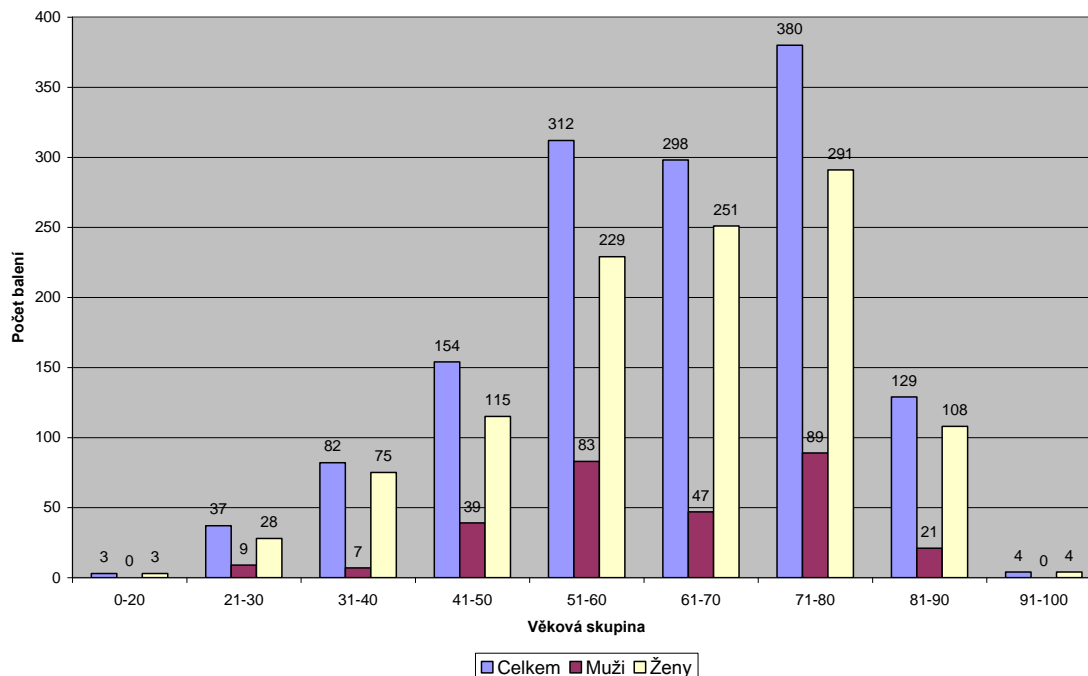
Neurol 0,25

V roce 2004 bylo vydáno celkem 1 399 balení Neurolu 0,25 na 879 receptech. Ženám bylo vydáno 1 104 balení (tj. 78,9%), mužům 295 balení (tj. 21,1%). Na jednom receptu bylo předepsáno průměrně 1,59 balení. Ženám bylo předepsáno 1,55 balení na jednom receptu a mužům průměrně 1,75 balení.

Celkem si v roce 2004 Neurol 0,25 vyzvedlo v lékárně 462 pacientů. Průměrně tedy připadá na jednoho pacienta 3 balení tohoto přípravku ročně. Tři pacienti si však během roku vyzvedli více než 20 balení tohoto přípravku a dalších 19 pacientů více než

10 balení. Těchto 22 pacientů tedy celkem během roku dostalo 313 balení, což činí 22,4% všech expedovaných balení léčivého přípravku.

Graf č. 7: Spotřeba Neurolu 0,25 v roce 2004 podle věku a pohlaví



Se stoupajícím věkem postupně narůstá počet vydaných balení, maxima dosahuje v kategorii 71 – 80 let a poté klesá. Nejvíce balení bylo vydáno pacientům ve věkové skupině 71 – 80 let (27,2%) a dále ve skupině 51 – 60 let (22,3%). Z uvedeného grafu vyplývá, že 70,8% ze všech vydaných balení Neurologu 0,25 bylo expedováno pacientům ve věkovém rozmezí 51 – 80 let.

Tab. č. 13: Spotřeba Neurologu 0,25 v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|------------|-------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 3 | 0 | 3 | 0,2% | 0,0% | 0,2% |
| 21-30 | 37 | 9 | 28 | 2,6% | 0,6% | 2,0% |
| 31-40 | 82 | 7 | 75 | 5,9% | 0,5% | 5,4% |
| 41-50 | 154 | 39 | 115 | 11,0% | 2,8% | 8,2% |
| 51-60 | 312 | 83 | 229 | 22,3% | 5,9% | 16,4% |
| 61-70 | 298 | 47 | 251 | 21,3% | 3,4% | 17,9% |
| 71-80 | 380 | 89 | 291 | 27,2% | 6,4% | 20,8% |
| 81-90 | 129 | 21 | 108 | 9,2% | 1,5% | 7,7% |
| 91-100 | 4 | 0 | 4 | 0,3% | 0,0% | 0,3% |
| Celkový součet | 1399 | 295 | 1104 | 100,0% | 21,1% | 78,9% |

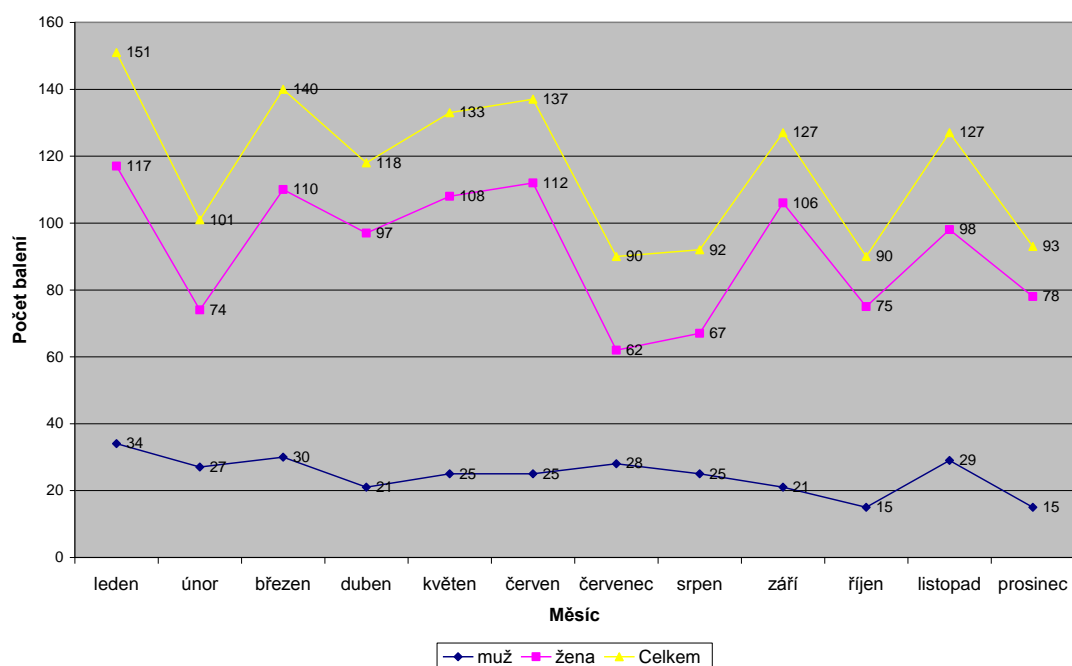
U žen narůstá počet vydaných balení postupně až k věkové skupině 71 – 80 let. U mužů je počet vydaných balení nejvyšší také ve skupině 71 – 80 let, ale nárůst není postupný – je přerušen výrazným poklesem počtu vydaných balení v kategorii 61 – 70 let.

Tab. č. 14: Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | 0,0% | 100,0% |
| 21-30 | 24,3% | 75,7% |
| 31-40 | 8,5% | 91,5% |
| 41-50 | 25,3% | 74,7% |
| 51-60 | 26,6% | 73,4% |
| 61-70 | 15,8% | 84,2% |
| 71-80 | 23,4% | 76,6% |
| 81-90 | 16,3% | 83,7% |
| 91-100 | 0,0% | 100,0% |
| Celkový součet | 21,1% | 78,9% |

Mužům bylo předepsáno 21,1% a ženám 78,9% z celkového množství vydaných balení léčivého přípravku Neurol 0,25. Ve všech věkových skupinách byla převážná většina balení předepsána ženám (73% a více). Ve skupinách 0 - 20 let a 91 - 100 let byl daný přípravek předepsán pouze ženám (podíl je tedy 100%).

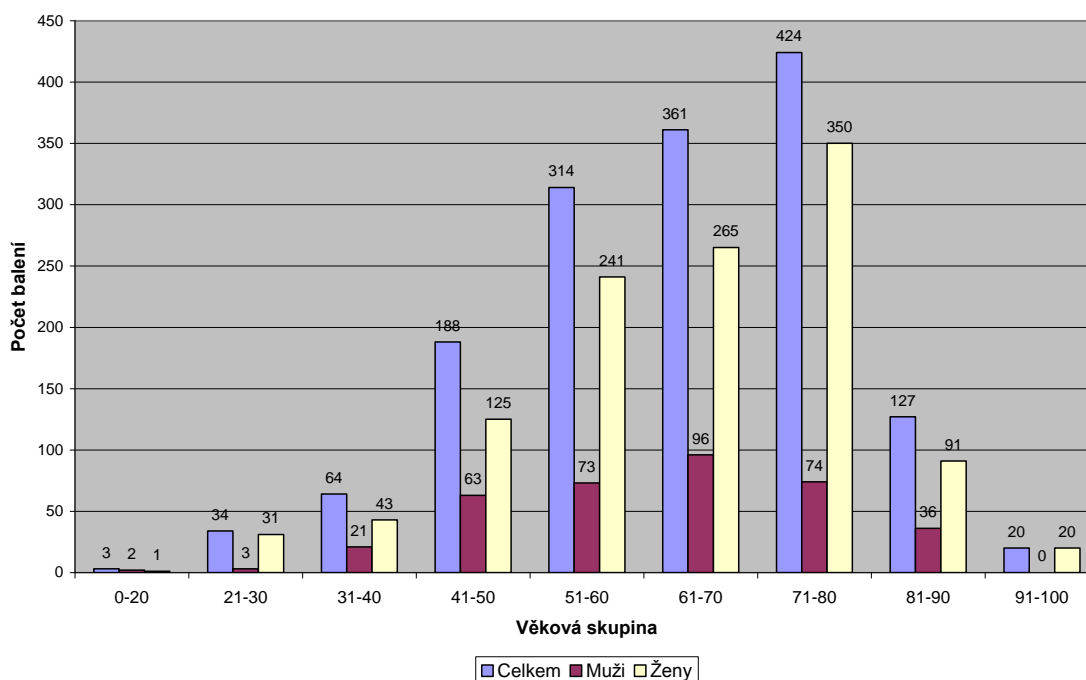
Graf č. 8: Spotřeba Neurolu 0,25 v jednotlivých měsících roku 2004



5.2.2. Zolpidem

Přípravků obsahujících jako účinnou látku hypnotikum III. generace zolpidem bylo ve sledovaném období vydáno na 1 164 receptů 1 535 balení. Ženám bylo předepsáno průměrně 1,35 balení a mužům 1,23 balení na jednom receptu. V průběhu roku bylo ženám vydáno 1 167 balení (76,0%) a mužům 368 balení, což je 24,0% ze všech expedovaných přípravků obsahujících zolpidem.

Graf č. 9: Spotřeba léčivých přípravků obsahujících zolpidem podle věku a pohlaví pacientů



Celkový výdej přípravků postupně v jednotlivých věkových skupinách narůstal až do maximální hodnoty 424 balení, které dosáhl v kategorii 71 – 80 let. Po 80. roce věku je opět patrný výrazný pokles. Pacientům nad 90 let bylo vydáno 20 balení (1,3%).

Pacientům ve věkovém rozmezí 51 - 80 let bylo expedováno 71,6% všech vydaných balení s obsahem zolpidemu. Nejvíce balení bylo vydáno ve věkové skupině 71 - 80 let – a to 27,6%.

Tab. č. 15: Spotřeba léčivých přípravků obsahujících zolpidem v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|------------|-------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 3 | 2 | 1 | 0,2% | 0,1% | 0,1% |
| 21-30 | 34 | 3 | 31 | 2,2% | 0,2% | 2,0% |
| 31-40 | 64 | 21 | 43 | 4,2% | 1,4% | 2,8% |
| 41-50 | 188 | 63 | 125 | 12,2% | 4,1% | 8,1% |
| 51-60 | 314 | 73 | 241 | 20,5% | 4,8% | 15,7% |
| 61-70 | 361 | 96 | 265 | 23,5% | 6,3% | 17,3% |
| 71-80 | 424 | 74 | 350 | 27,6% | 4,8% | 22,8% |
| 81-90 | 127 | 36 | 91 | 8,3% | 2,3% | 5,9% |
| 91-100 | 20 | 0 | 20 | 1,3% | 0,0% | 1,3% |
| Celkový součet | 1535 | 368 | 1167 | 100,0% | 24,0% | 76,0% |

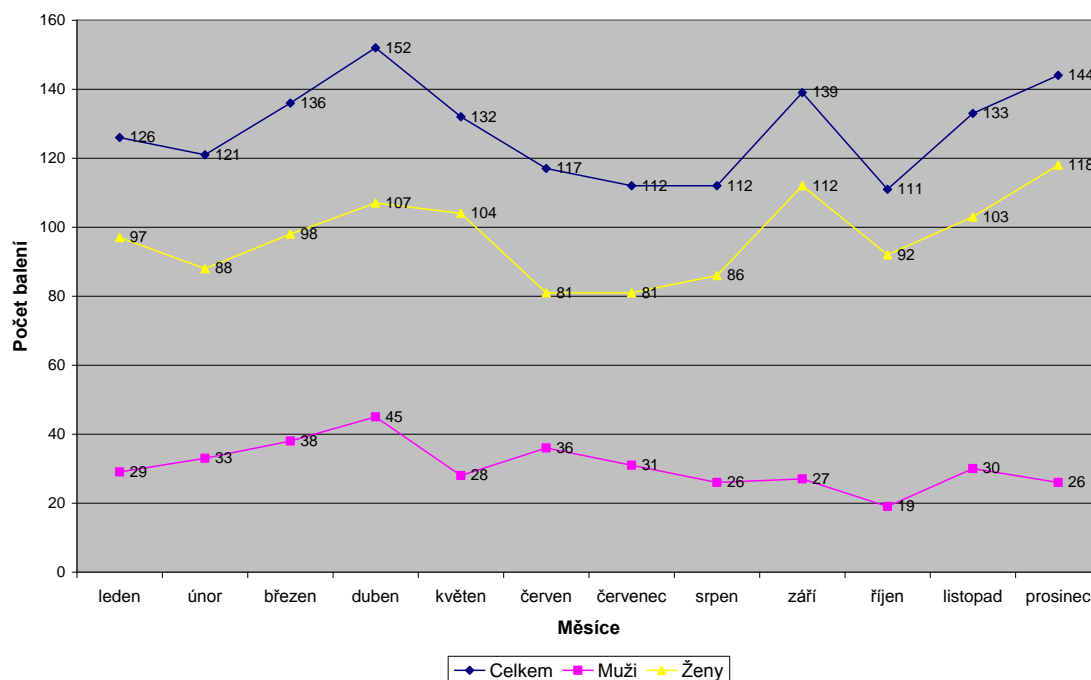
U žen lze pozorovat stejný nárůst v počtu vydaných balení jako u celkového součtu obou pohlaví s maximem ve věkové skupině 71 – 80 let, kde bylo ženám expedováno 22,8% z celkového množství přípravků se zolpidemem. U mužů je vývoj výdeje ve věkových skupinách trochu odlišný. Výraznější nárůst počtu vydaných balení je zaznamenán až po 40. roce. Největší počet balení byl mužům expedován ve skupině pacientů ve věku 61 – 70 let (6,3%). Ve věkových skupinách 41 – 50, 51 – 60 a 71 – 80 let byl výdej velice podobný (4,1%, resp.4,8%).

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

| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | 66,7% | 33,3% |
| 21-30 | 8,8% | 91,2% |
| 31-40 | 32,8% | 67,2% |
| 41-50 | 33,5% | 66,5% |
| 51-60 | 23,2% | 76,8% |
| 61-70 | 26,6% | 73,4% |
| 71-80 | 17,5% | 82,5% |
| 81-90 | 28,3% | 71,7% |
| 91-100 | 0,0% | 100,0% |
| Celkový součet | 24,0% | 76,0% |

Z tabulky je patrné, že ve všech věkových kategoriích nad 20 let byla většina balení předepsána ženám. Výjimkou je kategorie nejmladší (0 – 20 let), ve které byly mužům vydány dvě třetiny balení. Naopak v nejstarší kategorii zcela dominovaly ženy – bylo jim předepsáno 100% všech balení. Poměrem nejvíce balení bylo dále ženám vydáno ve skupinách 21 – 30 let (91,2%) a 71 – 80 let (82,5%).

Graf č. 10: Výdej přípravků obsahujících zolpidem v průběhu roku 2004



Sledování výdeje léčivých přípravků s účinnou látkou zolpidemem se týkalo konkrétně následujících přípravků: Eanox 100x10mg, Eanox 10x10mg, Hypnogen 7x10mg, Hypnogen 15x10mg, Stilnox 10x10mg, Stilnox 20x10mg, Zolpidem - ratiopharm 10x10mg, Zolpidem - ratiopharm 20x10mg, Zonadin 20x5mg, Zonadin10x10mg,

Tab. č. 17: Výdej jednotlivých léčivých přípravků s obsahem zolpidemu

| Lék | Pohlaví | Věková skupina | | | | | | | | | Součet dle pohlaví | Celkový součet |
|-----------------------|---------|----------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|--------------------|----------------|
| | | 0-20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | 81-90 | 91-100 | | |
| Eanox 10x10mg | muž | | | | 1 | 7 | 1 | | | | 9 | 30 |
| | žena | | | 2 | 2 | 4 | 12 | 1 | | | 21 | |
| Eanox 100x10mg | muž | | | | | 1 | | | | | 1 | 1 |
| | žena | | | | | | | | | | 0 | |
| Hypnogen 15x10mg | muž | 1 | 1 | 7 | 28 | 32 | 57 | 43 | 25 | | 194 | 868 |
| | žena | 1 | 25 | 20 | 50 | 133 | 162 | 218 | 50 | 15 | 674 | |
| Hypnogen 7x10mg | muž | | | 1 | 3 | 4 | 2 | 2 | | | 12 | 37 |
| | žena | | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 5 | 6 | 1 | 25 | |
| Stilnox 10x10mg | muž | 1 | 1 | 4 | 5 | 9 | 11 | 10 | 6 | | 47 | 127 |
| | žena | | 1 | 4 | 13 | 8 | 26 | 15 | 12 | 1 | 80 | |
| Stilnox 20x10mg | muž | | 1 | 9 | 18 | 12 | 20 | 9 | 5 | | 74 | 346 |
| | žena | | 4 | 11 | 35 | 59 | 52 | 88 | 20 | 3 | 272 | |
| Zolpidem 10x10mg | muž | | | | | 7 | 3 | 7 | | | 17 | 48 |
| | žena | | | | | 15 | 6 | 10 | | | 31 | |
| Zolpidem 20x10mg | muž | | | | 5 | 1 | 2 | 1 | | | 9 | 66 |
| | žena | | | 4 | 17 | 19 | 5 | 9 | 3 | | 57 | |
| Zonadin 10x10mg | muž | | | | 2 | | | | | | 2 | 7 |
| | žena | | | | 2 | | | 3 | | | 5 | |
| Zonadin 20x5mg | muž | | | | 1 | | | 2 | | | 3 | 5 |
| | žena | | | | 1 | | | 1 | | | 2 | |
| Celkový součet | | 3 | 34 | 64 | 188 | 314 | 361 | 424 | 127 | 20 | 1535 | 1535 |

Více než polovinu výdeje léčivých přípravků obsahujících zolpidem činil výdej Hypnogenu 15 tbl. – konkrétně 56,5%. Proto bude jeho preskripce dále ještě podrobněji analyzována. Na druhém místě se umístil Stilnox 20 tbl. Jeho výdej tvoří 22,5%. Dále následovali Stilnox 10 tbl. (8,3%) a Zolpidem – ratiopharm 20 tbl. (4,3%). Obecně lze tedy říci, že jsou častěji vydávány od jednoho výrobce přípravky s vyšším počtem tablet.

Hypnogen 15 tbl.

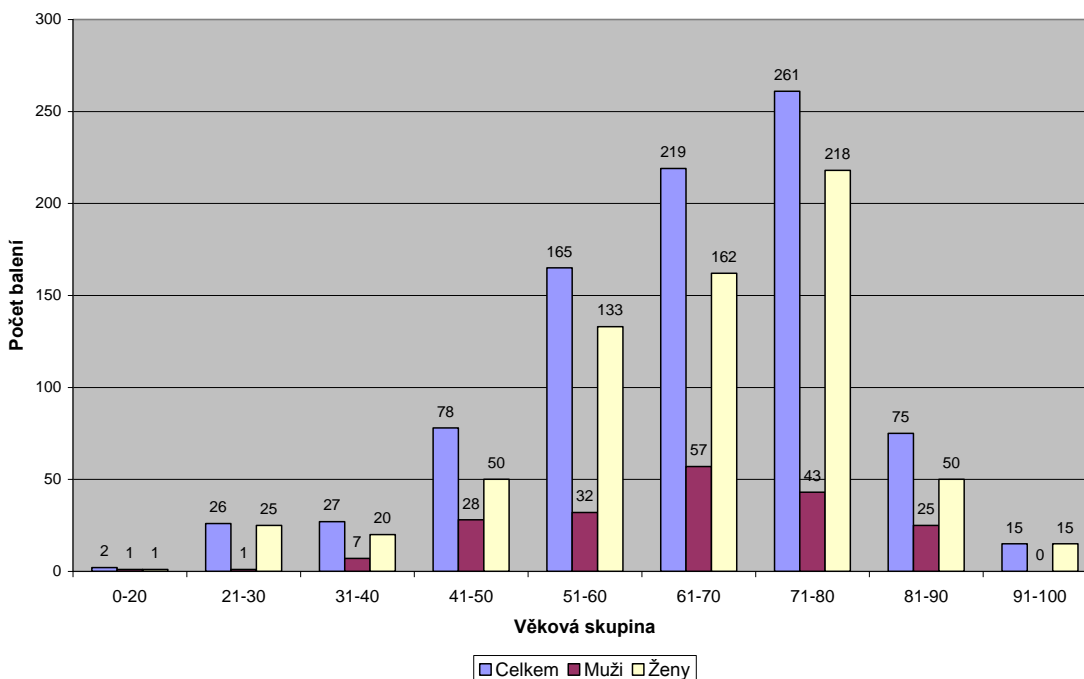
Přípravek Hypnogen 15x10mg byl v roce 2004 nejčastěji předepisovaným přípravkem s obsahem zolpidemu a zároveň se umístil na druhém místě v celkovém hodnocení výdeje všech benzodiazepinů a hypnotik III. generace.

Ve sledovaném období byl vydán na 609 receptech, a to v celkovém počtu 868 balení. Ženám bylo předepsáno v průměru 1,49 balení a mužům 1,29 balení na jednom

receptu. Ženám bylo vydáno 674 balení, což představuje 77,6% z celkového počtu vydaných balení Hypnogenu 15 tbl. Mužům bylo expedováno 194 balení, tj. 22,4%.

Ve sledovaném období si Hypnogen 15 tbl. vyzvedlo 349 různých pacientů. Za celý kalendářní rok tedy připadá na jednoho pacienta v průměru 2,5 balení tohoto přípravku. Deset pacientů si během roku vyzvedlo více než 10 balení. Celkový počet balení vydaný pouze těmto deseti pacientům byl 138, což činí 15,9% všech expedovaných balení léčivého přípravku. Pacientem, který měl během roku 2004 předepsáno nejvíce balení Hypnogenu 15 tbl., byla 65-letá žena, která si celkem vyzvedla 25 balení tohoto hypnotika.

Graf č. 11: Spotřeba Hypnogenu 15tbl. za rok 2004 podle věku a pohlaví



Množství vydaných balení přípravku Hypnogen 15 tbl. bylo minimální ve věkové skupině 0 - 20 let. V kategoriích 21 -30 let a 31 – 40 let byl vydán téměř stejný počet balení (26 resp. 27 balení). Po 40. roce věku byl zaznamenán postupný nárůst počtu vydaných balení. Nejvíce balení bylo vydáno pacientům ve věku 71 – 80 let, a to 30,1%. V následujících skupinách počet vydaných balení opět pozvolna klesal.

Tab. č. 18: Spotřeba Hypnogenu 15 tbl. v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|------------|------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 2 | 1 | 1 | 0,2% | 0,1% | 0,1% |
| 21-30 | 26 | 1 | 25 | 3,0% | 0,1% | 2,9% |
| 31-40 | 27 | 7 | 20 | 3,1% | 0,8% | 2,3% |
| 41-50 | 78 | 28 | 50 | 9,0% | 3,2% | 5,8% |
| 51-60 | 165 | 32 | 133 | 19,0% | 3,7% | 15,3% |
| 61-70 | 219 | 57 | 162 | 25,2% | 6,6% | 18,7% |
| 71-80 | 261 | 43 | 218 | 30,1% | 5,0% | 25,1% |
| 81-90 | 75 | 25 | 50 | 8,6% | 2,9% | 5,8% |
| 91-100 | 15 | 0 | 15 | 1,7% | 0,0% | 1,7% |
| Celkový součet | 868 | 194 | 674 | 100,0% | 22,4% | 77,6% |

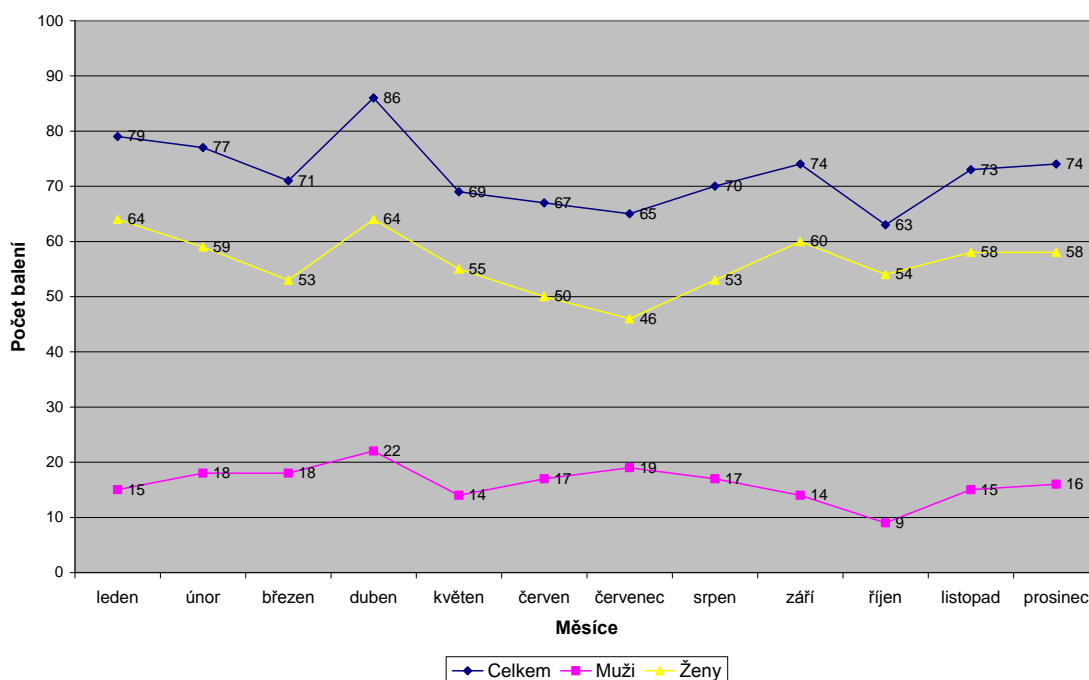
U mužů je vývoj výdeje ve věkových skupinách poněkud odlišný od vývoje celkového počtu. Nárůst počtu balení je po 40. roce zaznamenán (z 0,8% na 3,2%), ale v dalších kategoriích už se příliš výrazně nezvyšuje (3,7%). Maxima je u mužů dosaženo ve skupině pacientů 61 – 70 let (6,6%). Poté počet mírně klesá. V nejstarší skupině pacientů nebyl zaznamenán žádný výdej pacientovi mužského pohlaví. Spotřeba Hypnogenu u žen v jednotlivých věkových kategoriích kopíruje přibližně spotřebu celkovou. Zajímavé je, že více balení bylo vydáno ženám ve skupině 21 – 30 let než ženám starším (31 – 40 let).

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

| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | 50,0% | 50,0% |
| 21-30 | 3,8% | 96,2% |
| 31-40 | 25,9% | 74,1% |
| 41-50 | 35,9% | 64,1% |
| 51-60 | 19,4% | 80,6% |
| 61-70 | 26,0% | 74,0% |
| 71-80 | 16,5% | 83,5% |
| 81-90 | 33,3% | 66,7% |
| 91-100 | 0,0% | 100,0% |
| Celkový součet | 22,4% | 77,6% |

Ženám bylo předepsáno 77,6% a mužům 22,4% z celkového množství vydaného Hypnogenu 15 tbl. S výjimkou nejmladší věkové kategorie byla v dalších skupinách převážná většina balení expedována ženám. Ve skupině pacientů 0-20 let byl poměr výdeje oběma pohlavím vyrovnaný. Poměrem nejvíce balení bylo vydáno mužům ve věkových skupinách 41 – 50 let (35,9%) a 81 – 90 let (30,0%). Ve skupině 91 – 100 let nebylo mužům vydáno žádné balení a ve skupině 21 – 30 let pouze jedno balení, ženy tedy dosáhly v této kategorii podílu 96,2%.

Graf č. 12: Výdej přípravku Hypnogen 15 tbl. v jednotlivých měsících roku 2004



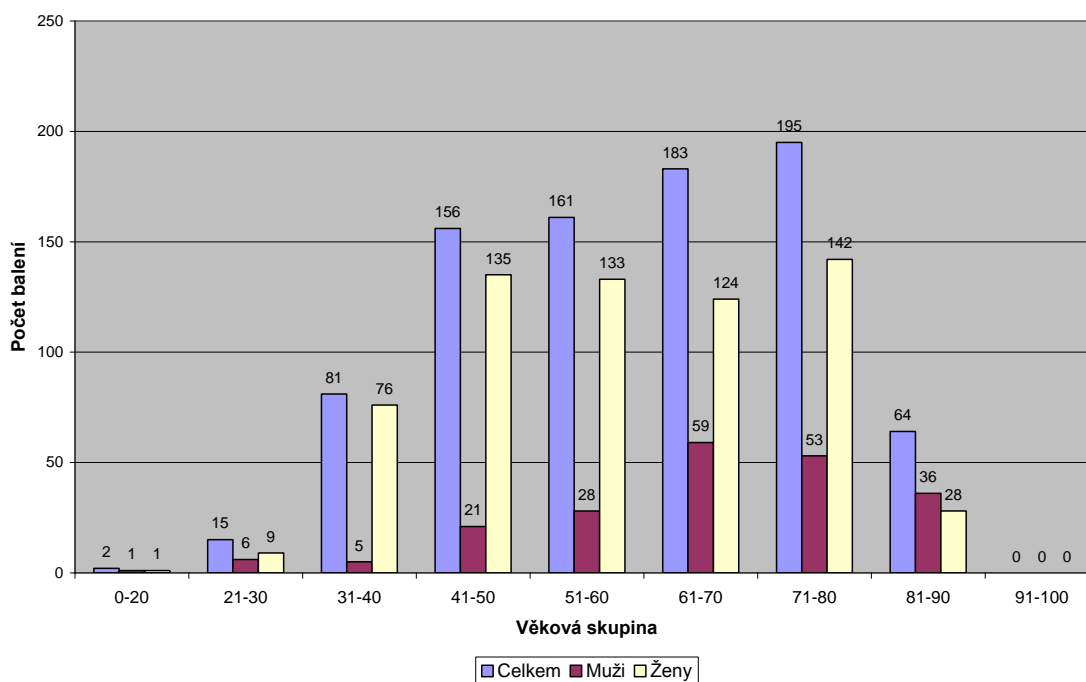
Spotřeba Hypnogenu v jednotlivých měsících během roku je přibližně vyrovnaná s jediným výraznějším vzestupem v měsíci dubnu (9,9%). Nejvíce balení si ženy vyzvedly v lednu a dubnu, muži v dubnu. Nejnižší počet byl vydán mužům v měsíci říjnu a ženám v červenci.

5.2.3. Bromazepam

Třetí nejčastěji expedovanou účinnou látkou ve skupině benzodiazepinů a hypnotik III. generace byl ve sledovaném roce bromazepam. Jediným přípravkem, který obsahuje bromazepam, je Lexaurin. Registrován je ve dvou silách 1,5 mg a 3,0 mg.

V roce 2004 bylo vydáno na 614 receptů 857 balení přípravků. Ženám bylo předepsáno průměrně 1,37 balení a mužům 1,47 balení na jednom receptu. V průběhu roku bylo ženám vydáno 648 balení (tj. 75,6%) a mužům 209 balení, což je 24,4% z celkového množství vydaných balení.

Graf č. 13: Spotřeba léčivých přípravků obsahujících bromazepam podle věku a pohlaví



Počet vydaných balení narůstá již od nejnižších věkových skupin, ve skupině 31 – 40 let se počet zvyšuje velice výrazně a znovu se téměř zdvojnásobuje v další věkové skupině 41 – 50 let. V dalších kategoriích už počet narůstá jen pozvolna a maximální hodnoty dosahuje u pacientů ve věku 71 – 80 let (22,8%). Následuje další pokles až na 7,5% u pacientů ve věku 81 – 90 let, pacientům nad 90 let nebylo vydáno žádné balení. Pacientům ve věku 41 – 80 let bylo celkem vydáno 81,1% všech expedovaných balení.

Tab. č. 20: Spotřeba léčivých přípravků s obsahem bromazepamu v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|------------|------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 2 | 1 | 1 | 0,2% | 0,1% | 0,1% |
| 21-30 | 15 | 6 | 9 | 1,8% | 0,7% | 1,1% |
| 31-40 | 81 | 5 | 76 | 9,5% | 0,6% | 8,9% |
| 41-50 | 156 | 21 | 135 | 18,2% | 2,5% | 15,8% |
| 51-60 | 161 | 28 | 133 | 18,8% | 3,3% | 15,5% |
| 61-70 | 183 | 59 | 124 | 21,4% | 6,9% | 14,5% |
| 71-80 | 195 | 53 | 142 | 22,8% | 6,2% | 16,6% |
| 81-90 | 64 | 36 | 28 | 7,5% | 4,2% | 3,3% |
| 91-100 | 0 | 0 | 0 | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Celkový součet | 857 | 209 | 648 | 100,0% | 24,4% | 75,6% |

Podle grafického zobrazení závislosti počtu balení na pohlaví a věku je možné vysledovat u mužů postupný nárůst počtu vydaných balení, kdy nejvíce balení bylo expedováno ve věkové kategorii 61 – 70 let, a to 6,9% z celkového počtu vydaných balení. U žen je z grafu patrný postupný vzestup počtu balení a od 40. roku v navazujících čtyřech věkových skupinách se počet expedovaných balení pohybuje přibližně na stejné úrovni (okolo 15%) s maximem 16,6% ve skupině pacientek ve věku 71 – 80 let.

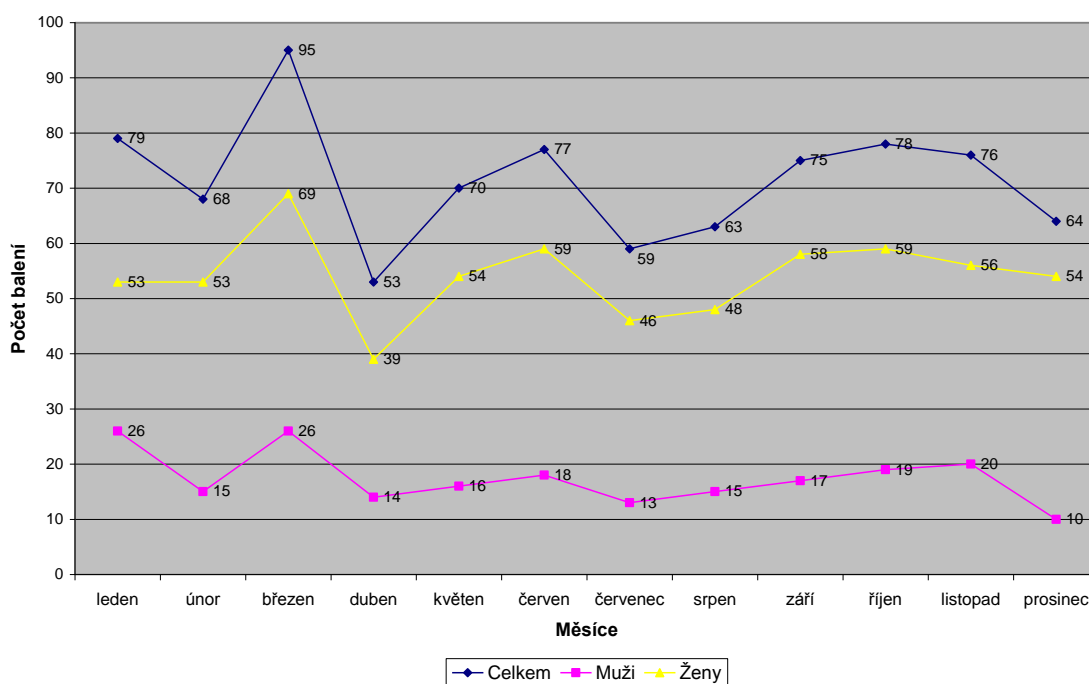
Tab. č. 21: Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | 50,0% | 50,0% |
| 21-30 | 40,0% | 60,0% |
| 31-40 | 6,2% | 93,8% |
| 41-50 | 13,5% | 86,5% |
| 51-60 | 17,4% | 82,6% |
| 61-70 | 32,2% | 67,8% |
| 71-80 | 27,2% | 72,8% |
| 81-90 | 56,3% | 43,8% |
| 91-100 | ----- | ----- |
| Celkový součet | 24,4% | 75,6% |

Celkem bylo ženám vydáno 75,6% balení a mužům 24,4% balení. Výraznější zastoupení mužů v počtu vydaných balení je patrné ve věkové kategorii 0 – 20 let

a 81 – 90 let, kdy bylo mužům vydáno 50,0% a 56,3% balení. Velice výraznou převahu v počtu předepsaných balení mají ženy ve věkových kategoriích 31 – 40 let (93,8%), 41 – 50 let (86,5%) a 51 – 60 let (82,6%).

Graf č. 14: Preskripce přípravků obsahujících bromazepam v průběhu roku 2004



Nejvíce přípravků obsahujících bromazepam bylo během roku předepsáno v březnu (11,1%). Hned v následujícím měsíci však došlo k výraznému poklesu, kdy bylo naopak vydáno nejméně balení z celého roku (6,2%).

V roce 2004 byly v České republice registrovány dva léčivé přípravky s obsahem bromazepamu Lexaurin 1,5 mg a Lexaurin 3 mg. Z celkového množství 857 expedovaných balení s obsahem bromazepamu činil výdej Lexaurinu 3 mg 500 balení (tj. 58,3%) a Lexaurinu 1,5 mg 357 balení (tedy 41,7%). V obou případech byla větší část balení vydána ženám. U Lexaurinu 1,5 mg činil podíl výdeje ženám 81,8% všech balení a u Lexaurinu 3 mg 71,2% balení.

Tab. č. 22: Výdej jednotlivých léčivých přípravků obsahujících bromazepam

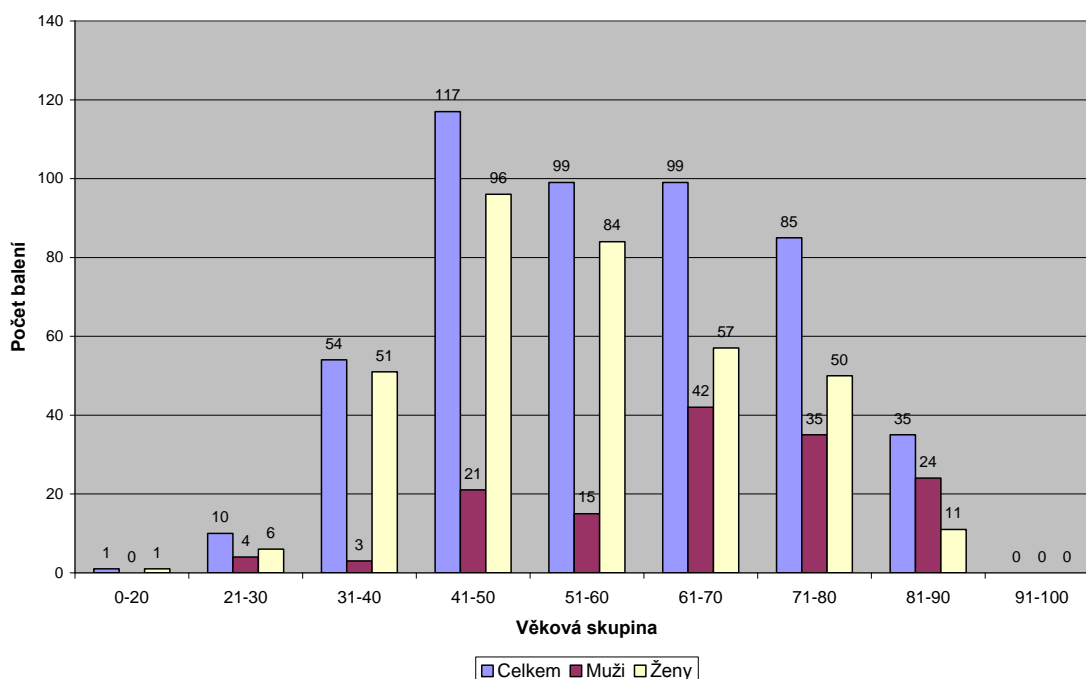
| Lék | Pohlaví | Věková skupina | | | | | | | | | Součet dle pohlaví | Celkový součet |
|-----------------------|---------|----------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|-----------|----------|--------------------|----------------|
| | | 0-20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | 81-90 | 91-100 | | |
| Lexaurin 1,5 mg | muž | 1 | 2 | 2 | | 13 | 17 | 18 | 12 | | 65 | 357 |
| | žena | | 3 | 25 | 39 | 49 | 67 | 92 | 17 | | 292 | |
| Lexaurin 3 mg | muž | | 4 | 3 | 21 | 15 | 42 | 35 | 24 | | 144 | 500 |
| | žena | 1 | 6 | 51 | 96 | 84 | 57 | 50 | 11 | | 356 | |
| Celkový součet | | 2 | 15 | 81 | 156 | 161 | 183 | 195 | 64 | 0 | 857 | 857 |

Lexaurin 3 mg

Lexaurin 3 mg se v celkovém přehledu výdeje léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace umístil na 4. místě. Celkem bylo ve sledovaném období vydáno 500 balení předepsaných na 359 receptech. Ženám bylo průměrně předepsáno 1,34 balení na jednom receptu, mužům 1,55 balení na jednom receptu.

V průběhu roku si Lexaurin 3 mg vyzvedlo v lékárně 177 různých pacientů. V průměru bylo během roku jednomu pacientovi vydáno 2,82 balení. Více než 10 balení si během roku vyzvedlo deset pacientů. Celkový počet balení expedovaný pouze těmto deseti pacientům byl 142 kusů. To znamená, že 5,6% pacientů užívajících Lexaurin 3 mg si vyzvedlo 28,4% všech expedovaných balení léčivého přípravku. Největší počet balení byl vydán pacientce, která si celkem během roku 2004 vyzvedla 25 balení Lexaurinu 3 mg. Jde o 38-letou ženu, u které se projevují typické známky závislosti a která si předepisování tohoto přípravku pravidelně vynucuje u svého praktického lékaře.

Graf č. 15: Spotřeba Lexaurinu 3 mg ve sledovaném období podle věku a pohlaví



Počet vydaných balení narůstá postupně v závislosti na věku. Prudký vzestup počtu vydaných balení byl zaznamenán u pacientů mezi 41 – 50 lety. V této věkové skupině bylo také vydáno největší množství balení Lexaurinu 3 mg (23,4%). V následujících věkových skupinách 51 – 60 let a 61 – 70 let byl expedován naprosto shodný počet balení - a to 19,8% balení. V dalších věkových kategoriích počet balení klesá a pacientům ve skupině 91 – 100 let nebylo vydáno žádné balení.

Tab. č. 23: Spotřeba Lexaurinu 3 mg v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|------------|------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 1 | 0 | 1 | 0,2% | 0,0% | 0,2% |
| 21-30 | 10 | 4 | 6 | 2,0% | 0,8% | 1,2% |
| 31-40 | 54 | 3 | 51 | 10,8% | 0,6% | 10,2% |
| 41-50 | 117 | 21 | 96 | 23,4% | 4,2% | 19,2% |
| 51-60 | 99 | 15 | 84 | 19,8% | 3,0% | 16,8% |
| 61-70 | 99 | 42 | 57 | 19,8% | 8,4% | 11,4% |
| 71-80 | 85 | 35 | 50 | 17,0% | 7,0% | 10,0% |
| 81-90 | 35 | 24 | 11 | 7,0% | 4,8% | 2,2% |
| 91-100 | 0 | 0 | 0 | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Celkový součet | 500 | 144 | 356 | 100,0% | 28,8% | 71,2% |

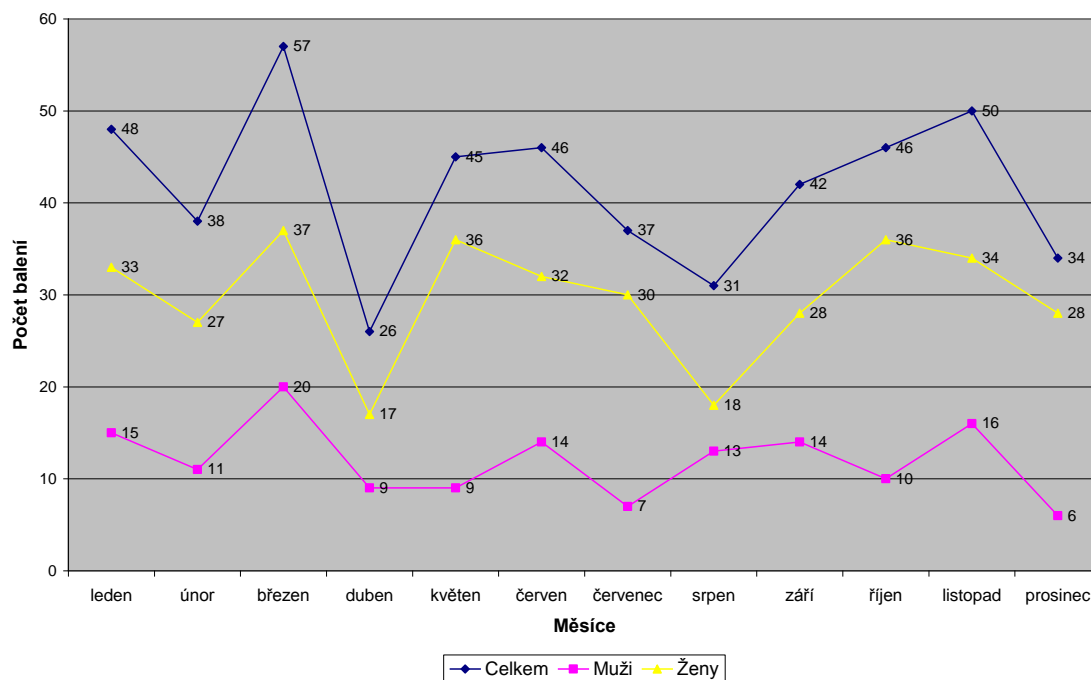
U žen můžeme z grafu i z tabulky pozorovat, že závislost počtu vydaných balení na věku je přibližně stejná jako u závislosti celkové pro obě pohlaví. Maxima je dosaženo ve skupině pacientek ve věku 41 – 50 let (19,2%) a poté počet expedovaných balení postupně klesá. U mužů je závislost počtu vydaných balení na věku pacientů zcela odlišná. Se zvyšujícím se věkem nebyl zaznamenán žádný pravidelný postupný nárůst počtu balení. Největší množství přípravku bylo expedováno mužům ve věkové kategorii 61 – 70 let, a to 8,4%. V dalších kategoriích je pak pokles vydaných balení pozvolný.

Tab. č. 24: Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | 0,0% | 100,0% |
| 21-30 | 40,0% | 60,0% |
| 31-40 | 5,6% | 94,4% |
| 41-50 | 17,9% | 82,1% |
| 51-60 | 15,2% | 84,8% |
| 61-70 | 42,4% | 57,6% |
| 71-80 | 41,2% | 58,8% |
| 81-90 | 68,6% | 31,4% |
| 91-100 | ----- | ----- |
| Celkový součet | 28,8% | 71,2% |

Ženám bylo vydáno 356 balení, což představuje 71,2% z celkového počtu vydaných balení. Mužům bylo expedováno 144 balení, tj. 28,8%. Z výše uvedené tabulky vyplývá, že pouze ve věkové kategorii 81 – 90 let byla větší část balení expedována mužům (68,6%). V ostatních věkových skupinách výrazně dominovaly ženy. V kategorii 0 – 20 dosáhly dokonce 100%, značnou převahu měly ženy i ve skupinách 31 – 40 let (94,4%), 51 – 60 let (84,8%) a 41 – 50 let (82,1%).

Graf č. 16: Preskripce přípravku Lexaurin 3 mg v jednotlivých měsících roku 2004

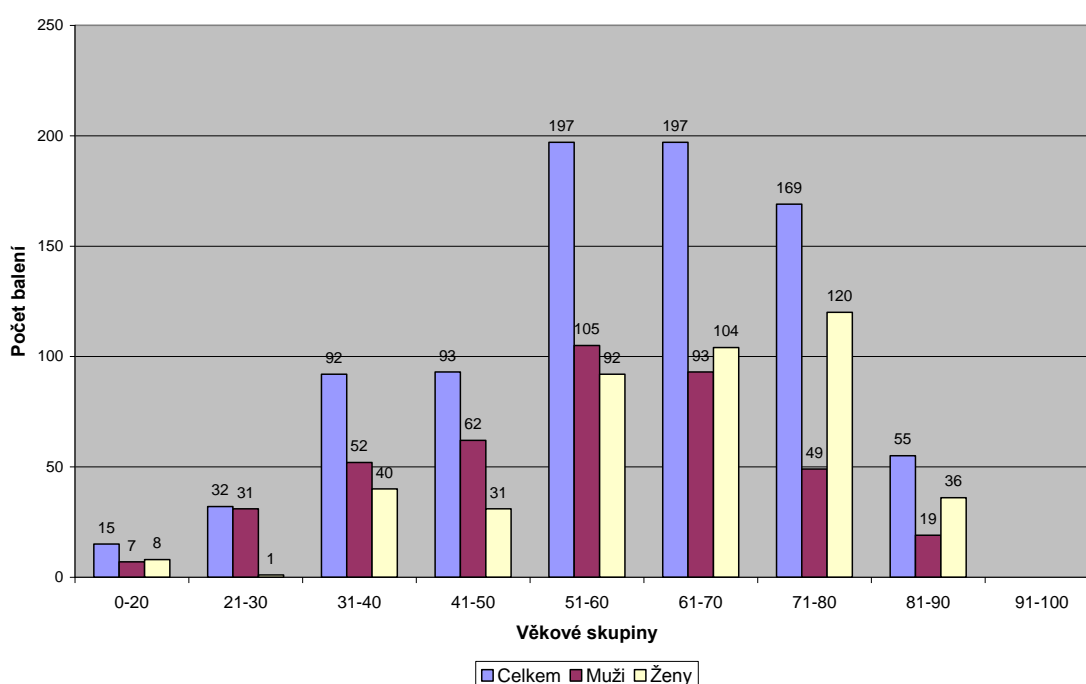


Nejvíce balení přípravku Lexaurin 3 mg bylo vydáno v měsících březen (11,4%), listopad (10,%) a leden (9,6%). Nejméně balení se expedovalo v dubnu (5,2%) a v srpnu (6,2%).

5.2.4. Diazepam

V pořadí čtvrtou nejvíce vydávanou účinnou látkou v roce 2004 byl diazepam. Léčivých přípravků obsahujících diazepam bylo ve sledovaném období vydáno celkem 850 balení předepsaných na 546 receptech. Ženám bylo předepsáno průměrně 1,43 balení na jednom receptu, mužům v průměru 1,72 balení na jednom receptu. Ženám bylo tedy za celý rok vydáno 432 balení (50,8%) a mužům 418 balení (49,2%).

Graf č. 17: Spotřeba léčivých přípravků obsahujících diazepam podle věku a pohlaví



Množství vydaných balení přípravků obsahujících diazepam postupně narůstalo v prvních dvou věkových kategoriích. Pacientům v dalších věkových skupinách 31 – 40 let a 41 – 50 let byl vydán téměř shodný počet balení (10,8% resp. 10,9%). Zajímavé je, že v následujících dvou věkových skupinách (51 – 60 let a 61 – 70 let) byl opět zaznamenán shodný počet vydaných balení, a to 23,2%, což je zároveň maximální množství ze všech věkových kategorií. Po 70. roce věku počet vydaných balení postupně klesal. Pacientům ve věku 91 – 100 let nebylo vydáno žádné balení.

Tab. č. 25: Spotřeba léčivých přípravků s obsahem diazepamu v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|------------|------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 15 | 7 | 8 | 1,8% | 0,8% | 0,9% |
| 21-30 | 32 | 31 | 1 | 3,8% | 3,6% | 0,1% |
| 31-40 | 92 | 52 | 40 | 10,8% | 6,1% | 4,7% |
| 41-50 | 93 | 62 | 31 | 10,9% | 7,3% | 3,6% |
| 51-60 | 197 | 105 | 92 | 23,2% | 12,4% | 10,8% |
| 61-70 | 197 | 93 | 104 | 23,2% | 10,9% | 12,2% |
| 71-80 | 169 | 49 | 120 | 19,9% | 5,8% | 14,1% |
| 81-90 | 55 | 19 | 36 | 6,5% | 2,2% | 4,2% |
| 91-100 | 0 | 0 | 0 | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Celkový součet | 850 | 418 | 432 | 100,0% | 49,2% | 50,8% |

U mužů i žen dochází se stoupajícím věkem také k většímu výdeji přípravků obsahujících diazepam. U mužů byl maximální výdej zaznamenán ve věkové kategorii 51 – 60 let (12,4%) a poté již postupně klesal. U žen je z grafu patrný nárůst počtu balení až do věku 80 let. Největší počet balení byl vydán pacientkám ve věku 71 – 80 let (14,1%).

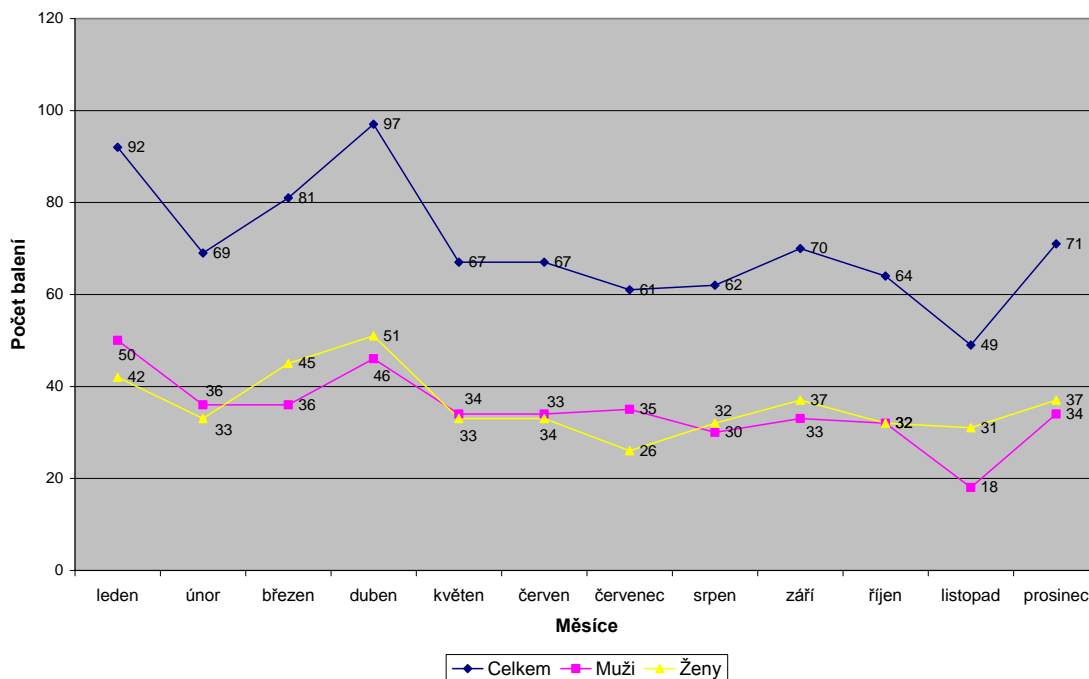
Tab. č. 26: Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | 46,7% | 53,3% |
| 21-30 | 96,9% | 3,1% |
| 31-40 | 56,5% | 43,5% |
| 41-50 | 66,7% | 33,3% |
| 51-60 | 53,3% | 46,7% |
| 61-70 | 47,2% | 52,8% |
| 71-80 | 29,0% | 71,0% |
| 81-90 | 34,5% | 65,5% |
| 91-100 | ----- | ----- |
| Celkový součet | 49,2% | 50,8% |

Ženám bylo ve sledovaném období vydáno 50,8% a mužům 49,2% z celkového počtu expedovaných balení ve sledovaném období. Z výše uvedené tabulky je patrné, že ve věkové skupině 21 – 60 let byla větší část balení předepsána mužům, v kategorii 21 – 30 let dokonce velice výrazná většina (96,9%). V ostatních kategoriích je poměr

vydaných balení opačný, ve prospěch žen. Poměrem nejvíce balení bylo vydáno ženám ve věkových skupinách 71 – 80 let (71,0%) a 81 – 90 let (65,5%).

Graf č. 18: Preskripce přípravků obsahujících diazepam v průběhu roku 2004



Maximální výdej léčivých přípravků obsahujících diazepam byl v průběhu roku zaznamenán v měsíci dubnu (11,4%). Nejméně balení se vydalo v listopadu (5,8%).

Tab. č. 27: Výdej jednotlivých léčivých přípravků obsahujících diazepam

| Lék | Pohlaví | Věková skupina | | | | | | | | | Součet dle pohlaví | Celkový součet |
|-----------------------|---------|----------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|-----------|----------|--------------------|----------------|
| | | 0-20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | 81-90 | 91-100 | | |
| APO-diazepam 10 | muž | | | 1 | | | 7 | 1 | | | 9 | 14 |
| | žena | | | | | | 5 | | | | 5 | |
| APO-diazepam 5 | muž | | | | | | 1 | 1 | | | 2 | 5 |
| | žena | | | | | 1 | 2 | | | | 3 | |
| Diazepam 10 mg | muž | | | 42 | 34 | 46 | 69 | 25 | 10 | | 226 | 415 |
| | žena | | 1 | 19 | 27 | 52 | 26 | 57 | 7 | | 189 | |
| Diazepam 5 mg | muž | 7 | 31 | 9 | 28 | 59 | 16 | 22 | 9 | | 181 | 416 |
| | žena | 8 | | 21 | 4 | 39 | 71 | 63 | 29 | | 235 | |
| Celkový součet | | 15 | 32 | 92 | 93 | 197 | 197 | 169 | 55 | 0 | 850 | 850 |

Při sledování výdeje léčivých přípravků obsahujících diazepam byly hodnoceny pouze přípravky ve formě tablet: Diazepam 5 mg, Diazepam 10 mg, Apo – diazepam 5 mg a Apo – diazepam 10 mg.

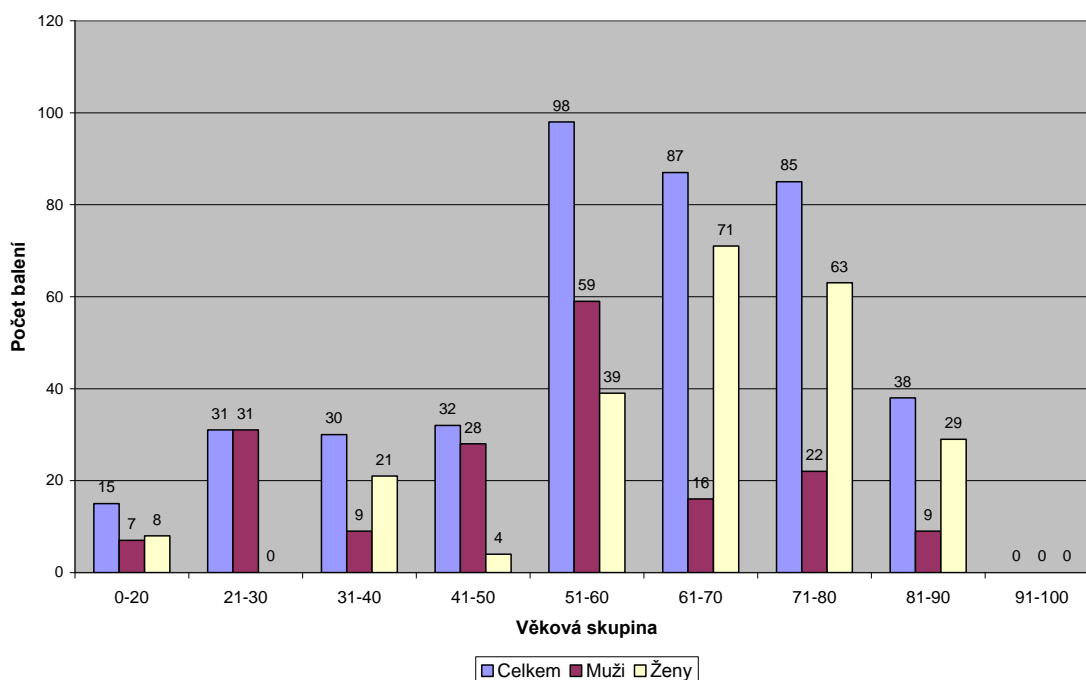
Výdej přípravků Diazepam 5 mg a Diazepam 10 mg činil dohromady téměř 98% výdeje léčivých přípravků obsahujících diazepam.

Diazepam 5 mg

Přípravek Diazepam 5 mg byl ve sledovaném roce předepsán na 285 receptech. Vydáno bylo celkem 416 balení. Díky tomu se stal pátým nejčastěji předepisovaným preparátem ze sledované skupiny léčiv. Ženám bylo na jednom receptu předepsáno v průměru 1,34 balení, mužům 1,66 balení na jednom receptu.

Ve sledovaném období si přípravek Diazepam 5 mg vyzvedlo 144 různých pacientů, v průměru tedy připadá na jednoho pacienta 2,89 balení tohoto přípravku. Více než 10 balení si během roku 2004 vyzvedlo 8 pacientů, kteří dohromady obdrželi 133 balení, což činí 32,0% všech expedovaných balení léčivého přípravku. Pacientem, který měl během roku předepsáno nejvíce balení Diazepamu 5 mg., byl 53-letý muž, který si celkem vyzvedl 37 balení.

Graf č. 19: Spotřeba Diazepamu 5 mg v roce 2004 podle věku a pohlaví



Z uvedeného grafu vyplývá, že nárůst počtu vydaných balení Diazepamu 5 mg není nijak postupný. Ve věkových skupinách 21 – 30 let , 31 – 40 let a 41 – 50 let byl počet vydaných balení téměř shodný, činil 7,5%, 7,2% resp. 7,7%. Nejvíce balení bylo expedováno ve věkové skupině 51-60 let (23,6%). Po tomto maximu dochází k postupnému snižování množství vydaných balení až k předposlední věkové skupině. Pacientům ve věkovém rozmezí 51 – 80 let bylo vydáno 64,9% ze všech vydaných balení Diazepamu 5 mg. V kategorii pacientů 91 – 100 let nebyl zaznamenán žádný výdej tohoto přípravku.

Tab. č. 28: Spotřeba Diazepamu 5 mg v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|------------|------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 15 | 7 | 8 | 3,6% | 1,7% | 1,9% |
| 21-30 | 31 | 31 | 0 | 7,5% | 7,5% | 0,0% |
| 31-40 | 30 | 9 | 21 | 7,2% | 2,2% | 5,0% |
| 41-50 | 32 | 28 | 4 | 7,7% | 6,7% | 1,0% |
| 51-60 | 98 | 59 | 39 | 23,6% | 14,2% | 9,4% |
| 61-70 | 87 | 16 | 71 | 20,9% | 3,8% | 17,1% |
| 71-80 | 85 | 22 | 63 | 20,4% | 5,3% | 15,1% |
| 81-90 | 38 | 9 | 29 | 9,1% | 2,2% | 7,0% |
| 91-100 | 0 | 0 | 0 | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Celkový součet | 416 | 181 | 235 | 100,0% | 43,5% | 56,5% |

Podle grafického zobrazení počtu vydaných balení v závislosti na pohlaví je možné vysledovat postupný nárůst počtu vydaných balení u žen, kdy nejvíce balení bylo expedováno ve věkové kategorii 61 – 70 let, a to 17,1% z celkového počtu vydaných balení. Postupný nárůst měl ale dvě výjimky – v kategorii 21-30 let nebylo ženám vydáno žádné balení a ve skupině 41 – 50 let pouze 4 balení.

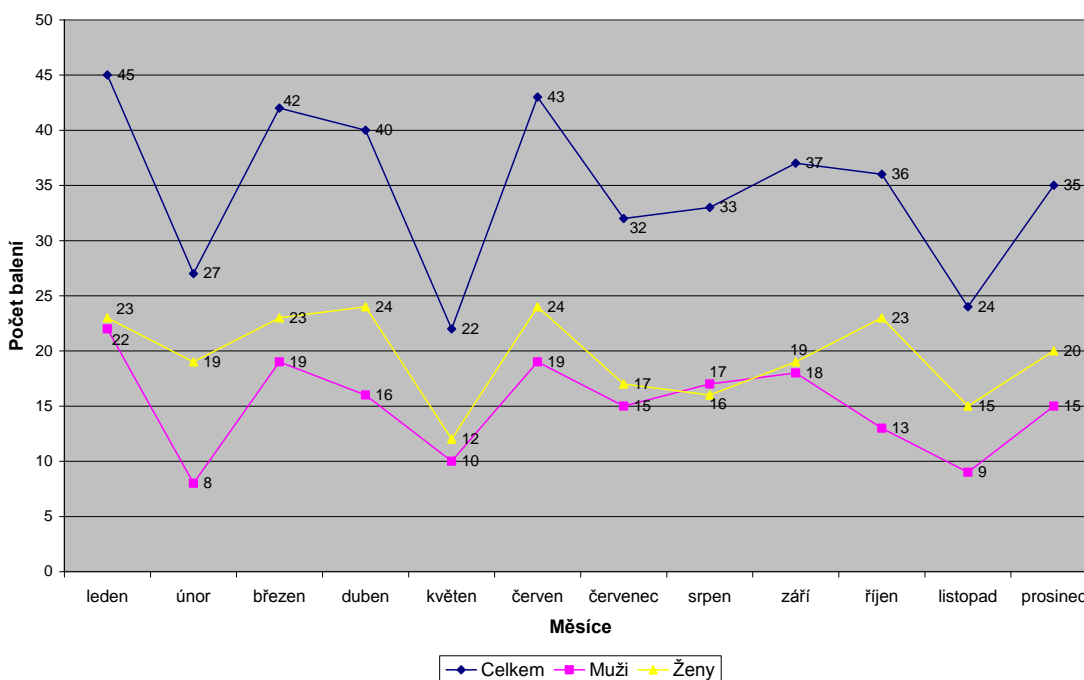
Ve skupině mužů nelze vysledovat žádnou závislost či postupný nárůst počtu balení se vzrůstajícím věkem. Výdej balení v jednotlivých věkových skupinách velice kolísá. Maximum je však výrazné. Nejvíce balení Diazepamu 5 mg bylo expedováno mužům ve věku 51 – 60 let (14,2%).

Tab. č. 29: Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | 46,7% | 53,3% |
| 21-30 | 100,0% | 0,0% |
| 31-40 | 30,0% | 70,0% |
| 41-50 | 87,5% | 12,5% |
| 51-60 | 60,2% | 39,8% |
| 61-70 | 18,4% | 81,6% |
| 71-80 | 25,9% | 74,1% |
| 81-90 | 23,7% | 76,3% |
| 91-100 | ----- | ----- |
| Celkový součet | 43,5% | 56,5% |

Mužům bylo předepsáno 43,5% a ženám 56,5% z celkového množství vydaných balení přípravku Diazepam 5 mg. Z tabulky vyplývá, že ve věkové skupině 21 – 30 let byla všechna balení expedována mužům. Ještě v kategoriích 41 – 50 let a 51 – 60 let byl u mužů zaznamenán větší podíl vydaných balení než u žen ve stejné věkové skupině, a to 87,5% resp. 60,2%. V ostatních věkových skupinách se poměr vydaných balení mění ve prospěch žen. Nejvyšší podíl výdeje ženám byl zaznamenán ve skupině pacientů 61 – 70 let (81,6%).

Graf č. 20: Preskripce Diazepamu 5 mg v průběhu roku 2004

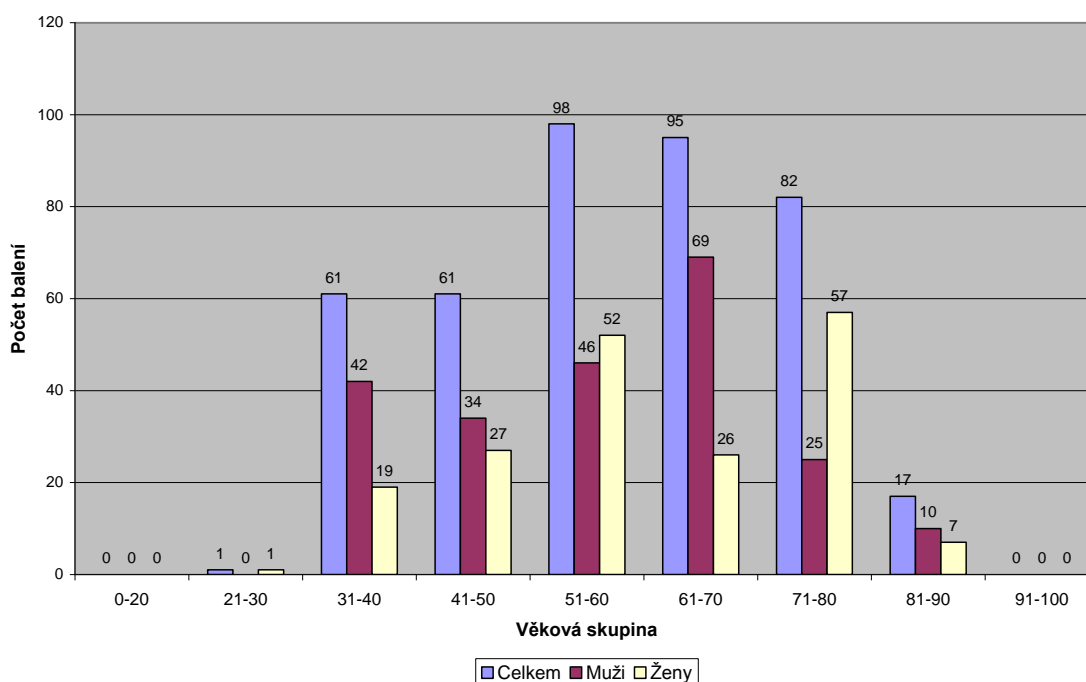


Diazepam 10 mg

Diazepam 10 mg se v celkovém přehledu výdeje léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace umístil na 6. místě. Celkem bylo ve sledovaném období vydáno 415 balení předepsaných na 242 receptech. Ženám bylo průměrně předepsáno 1,59 balení na jednom receptu, mužům 1,84 balení na jednom receptu.

V průběhu roku si Diazepam 10 mg vyzvedlo v lékárně 108 různých pacientů. V průměru bylo za celý rok jednomu pacientovi vydáno 3,84 balení. Více než 10 balení si během roku vyzvedlo osm pacientů. Celkový počet balení expedovaný pouze těmto deseti pacientům byl 170 kusů. To znamená, že 7,4% pacientů užívajících Diazepam 10 mg si vyzvedlo 40,9% všech expedovaných balení léčivého přípravku. Největší počet balení byl vydán 59-leté pacientce, která si celkem během roku 2004 vyzvedla 33 balení.

Graf č. 21: Spotřeba Diazepamu 10 mg v roce 2004 podle věku a pohlaví



Většina balení Diazepamu 10 mg byla vydána pacientům ve věku 31 – 80 let (více než 95%). V nejmladší a nejstarší věkové skupině nebylo vydáno žádné balení, ve skupině pacientů 21 – 30 let byl vydáno pouze jedno balení přípravku. Shodné množství balení bylo expedováno pacientům ve věku 31 – 40 let a pacientům 41 – 50 let. Nejvíce

byl Diazepam 10 mg předepisován ve věkové kategorii 51 – 60 let (23,6%). Po 60. roce věku je z grafu patrný velice mírný pokles, prudké snížení počtu vydaných balení nastává po 80. roce věku.

Tab. č. 30: Spotřeba Diazepamu 10 mg v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|------------|------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 0 | 0 | 0 | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| 21-30 | 1 | 0 | 1 | 0,2% | 0,0% | 0,2% |
| 31-40 | 61 | 42 | 19 | 14,7% | 10,1% | 4,6% |
| 41-50 | 61 | 34 | 27 | 14,7% | 8,2% | 6,5% |
| 51-60 | 98 | 46 | 52 | 23,6% | 11,1% | 12,5% |
| 61-70 | 95 | 69 | 26 | 22,9% | 16,6% | 6,3% |
| 71-80 | 82 | 25 | 57 | 19,8% | 6,0% | 13,7% |
| 81-90 | 17 | 10 | 7 | 4,1% | 2,4% | 1,7% |
| 91-100 | 0 | 0 | 0 | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Celkový součet | 415 | 226 | 189 | 100,0% | 54,5% | 45,5% |

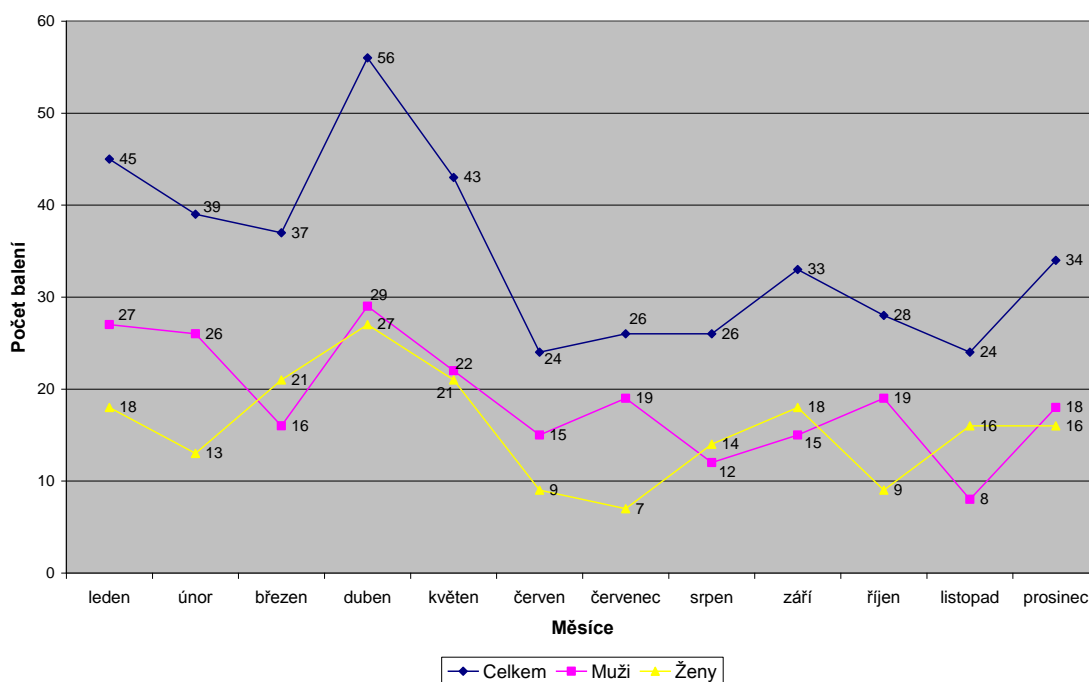
U žen byl zaznamenán největší počet vydaných balení ve věkové skupině 71 – 80 let, tedy 13,7% z celkového množství vydaných balení Diazepamu 10 mg. U mužů byl pozorován nejvýraznější nárůst už v předchozí věkové skupině – tj. mezi 61 – 70 lety (16,6%).

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

| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | ----- | ----- |
| 21-30 | 0,0% | 100,0% |
| 31-40 | 68,9% | 31,1% |
| 41-50 | 55,7% | 44,3% |
| 51-60 | 46,9% | 53,1% |
| 61-70 | 72,6% | 27,4% |
| 71-80 | 30,5% | 69,5% |
| 81-90 | 58,8% | 41,2% |
| 91-100 | ----- | ----- |
| Celkový součet | 54,5% | 45,5% |

Mužům bylo předepsáno 54,5% a ženám 45,5% z celkového množství vydaných balení přípravku Diazepam 10 mg. Poměrem nejvíce balení bylo vydáno mužům ve věkových skupinách 61 – 70 let (72,6%) a 31 – 40 let (68,9%). Muži dosahují vyššího podílu než ženy i ve skupinách 41 – 50 let a 81 – 90 let.

Graf č. 22: Preskripce Diazepamu 10 mg v průběhu roku 2004



Maximální výdej Diazepamu 10 mg byl v průběhu roku zaznamenán v měsíci dubnu (13,5%). V první polovině roku byl výdej tohoto přípravku výrazně vyšší. Již za prvních pět měsíců bylo vydáno 53,0% všech balení.

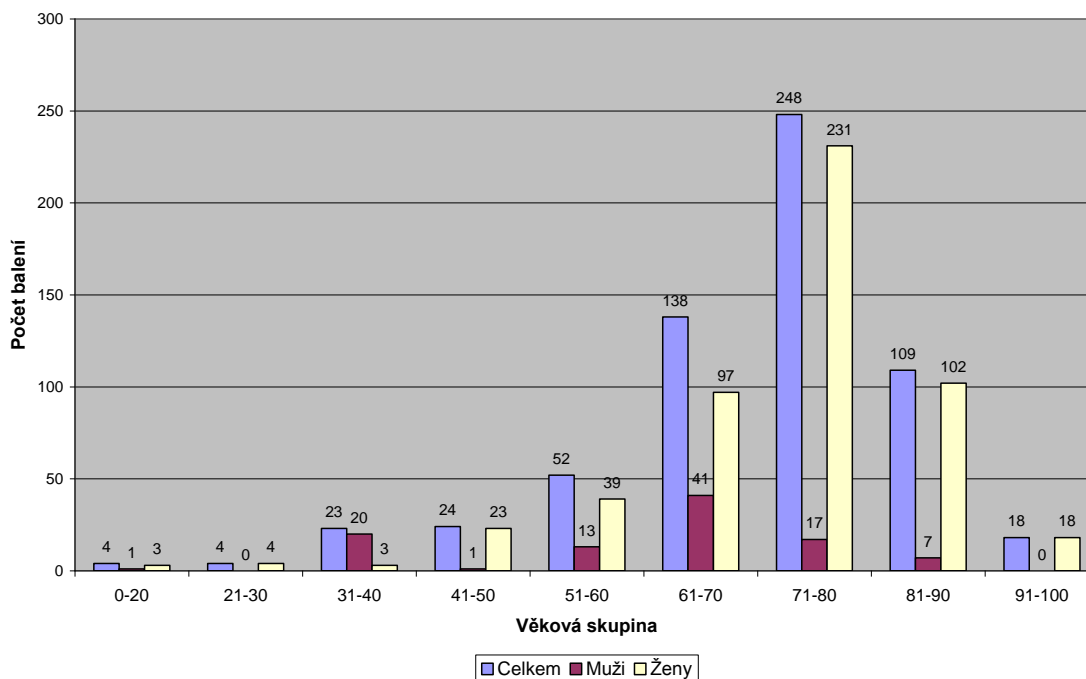
5.2.5. Oxazepam

Při hodnocení výdeje benzodiazepinů a hypnotik III. generace v roce 2004 byl oxazepam pátou nejčastěji vydávanou látkou. Vzhledem k tomu, že je v České republice registrován pouze jeden přípravek s obsahem této účinné látky (Oxazepam tbl.), je statistika výdeje přípravků s obsahem oxazepamu identická se statistikou výdeje přípravku Oxazepam tbl.

Celkem bylo ve sledovaném období vydáno 620 balení Oxazepamu předepsaných na 315 receptech. Mužům bylo na 58 receptů expedováno 100 balení a ženám na 257 receptů 520 balení přípravku. Muži tedy měli na receptu průměrně předepsáno 1,72 balení a ženy 2,02 balení. V průběhu roku bylo ženám vydáno 83,9% a mužům 16,1% balení Oxazepamu.

Celkem si v roce 2004 Oxazepam vyzvedlo v lékárně 156 pacientů. Průměrně tedy připadá na jednoho pacienta 3,97 balení tohoto přípravku ročně. Jeden pacient si však vyzvedl během roku 30 balení tohoto přípravku, tři pacienti si vyzvedli více než 20 balení a dalších 14 pacientů více než 10 balení. Těchto 18 pacientů (2 muži a 16 žen) tedy celkem během roku dostalo 289 balení, což činí 46,6% všech expedovaných balení léčivého přípravku.

Graf č. 23: Spotřeba Oxazepamu v roce 2004 podle věku a pohlaví



Z uvedeného grafu vyplývá, že nárůst v počtu vydaných balení je z počátku pozvolný s výrazným vzestupem u pacientů po 60. roce věku. Nejvíce byl Oxazepam předepisován ve věkové kategorii 71 – 80 let (40,0%). Po 80. roce věku výdej opět klesá. Pacientům ze třech věkových skupin 61 – 90 let bylo expedováno 79,9% všech balení, zatímco mladší pacienti do 50 let věku obdrželi celkem pouze 8,8% vydaných balení.

Tab. č. 32: Spotřeba Oxazepamu v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|------------|------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 4 | 1 | 3 | 0,6% | 0,2% | 0,5% |
| 21-30 | 4 | 0 | 4 | 0,6% | 0,0% | 0,6% |
| 31-40 | 23 | 20 | 3 | 3,7% | 3,2% | 0,5% |
| 41-50 | 24 | 1 | 23 | 3,9% | 0,2% | 3,7% |
| 51-60 | 52 | 13 | 39 | 8,4% | 2,1% | 6,3% |
| 61-70 | 138 | 41 | 97 | 22,3% | 6,6% | 15,6% |
| 71-80 | 248 | 17 | 231 | 40,0% | 2,7% | 37,3% |
| 81-90 | 109 | 7 | 102 | 17,6% | 1,1% | 16,5% |
| 91-100 | 18 | 0 | 18 | 2,9% | 0,0% | 2,9% |
| Celkový součet | 620 | 100 | 520 | 100,0% | 16,1% | 83,9% |

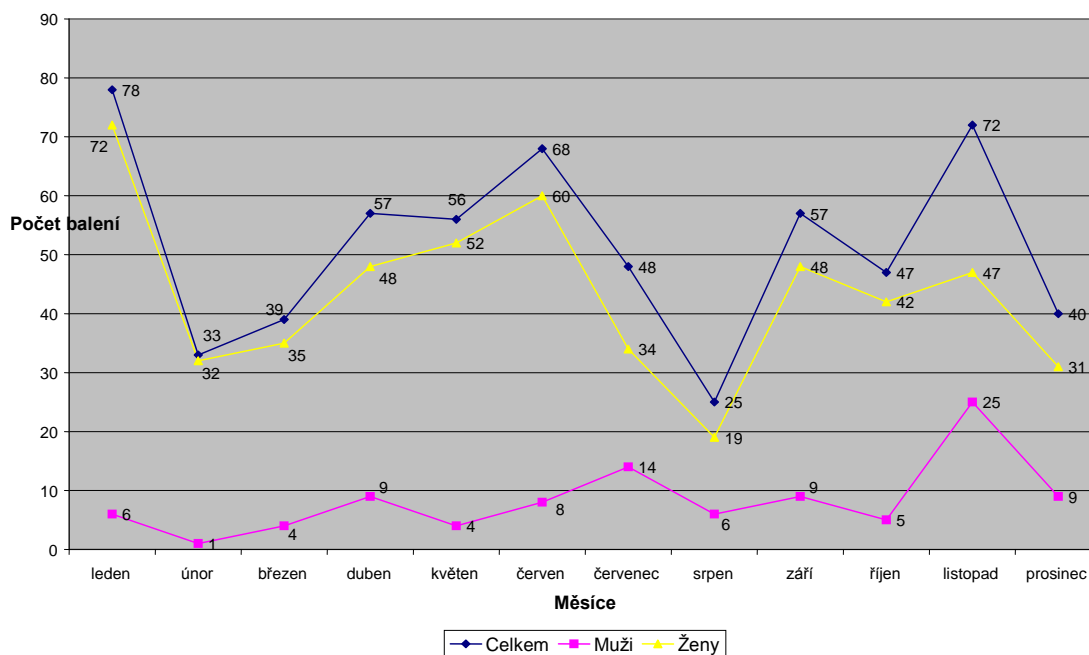
Ve skupině žen lze pozorovat téměř shodnou závislost počtu vydaných balení na věkové kategorii jako u celkového počtu pacientů. Maximum bylo zaznamenáno ve věkové skupině 71 – 80 let, kde bylo ženám expedováno 37,3% z celkového množství vydaného Oxazepamu. U mužů nelze vzhledem k velmi malým vydávaným množstvím vysledovat výraznou závislost počtu vydaných balení na věku. Ve skupinách 0 – 20, 21 – 30, 41 – 50 a 91 – 100 byl výdej Oxazepamu minimální až nulový. Největší množství bylo expedováno mužům ve věku 61 – 70 let, a to 6,6% z celkového počtu balení.

Tab. č. 33: Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | 25,0% | 75,0% |
| 21-30 | 0,0% | 100,0% |
| 31-40 | 87,0% | 13,0% |
| 41-50 | 4,2% | 95,8% |
| 51-60 | 25,0% | 75,0% |
| 61-70 | 29,7% | 70,3% |
| 71-80 | 6,9% | 93,1% |
| 81-90 | 6,4% | 93,6% |
| 91-100 | 0,0% | 100,0% |
| Celkový součet | 16,1% | 83,9% |

Ženám bylo předepsáno 83,9% a mužům 16,1% z celkového množství vydaného oxazepamu. Z výše uvedené tabulky vyplývá, že s výjimkou jediné věkové kategorie byla ve všech skupinách vydána většina balení ženám. U mužů ve skupině 21 – 30 let a 91 – 100 let nebylo vydáno žádné balení. Velice výrazné většiny dosáhly ženy ve skupinách 41 – 50 let, 71 – 80 let a 81- 90 let, a to více než 93%. Vyšší podíl výdeje mužům byl zaznamenán ve věkové kategorii 31 – 40 let (87,0%).

Graf č. 24: Preskripce Oxazepamu v průběhu roku 2004



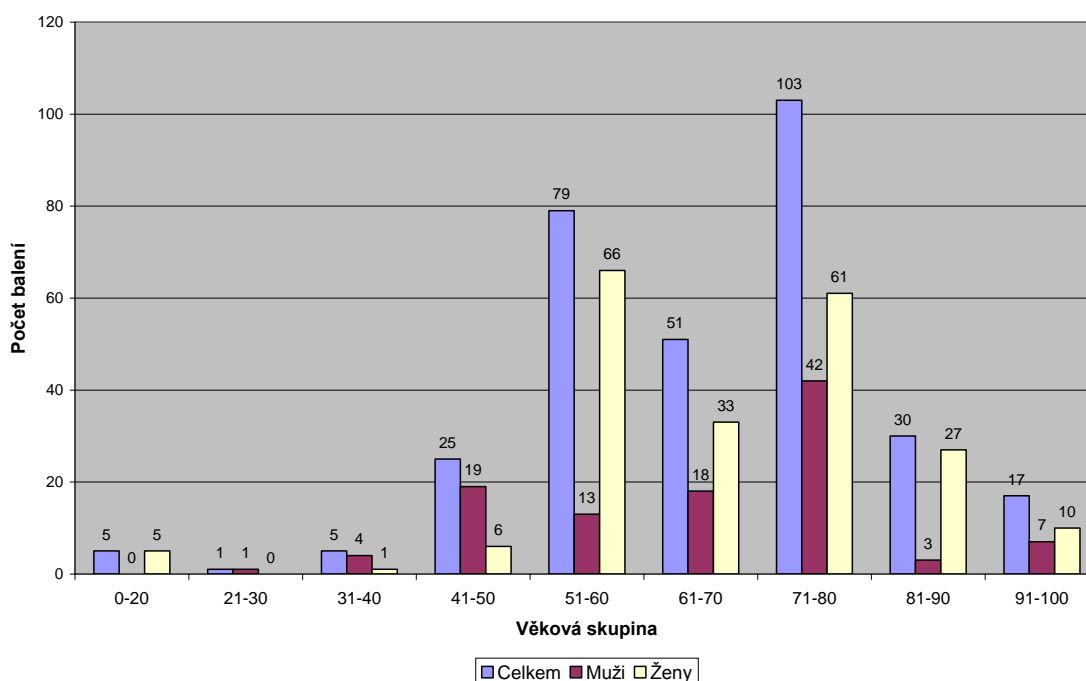
Nejvyšší výdej Oxazepamu byl v roce 2004 sledován v lednu (12,6%), červnu (11,0%) a listopadu (11,6%). Nejméně balení se naopak vydalo v srpnu (4,0%).

5.2.6. Nitrazepam

Šestou nejvíce expedovanou účinnou látkou ze skupiny benzodiazepinů (hypnosedativ) a hypnotik III. generace byl v roce 2004 nitrazepam. S obsahem této účinné látky byly expedovány dva přípravky – Nitrazepam a Nitrazepam forte.

V roce 2004 bylo vydáno na 186 receptů 316 balení obou přípravků. Ženám bylo předepsáno průměrně 1,82 balení a mužům 1,51 balení na jednom receptu. V průběhu roku bylo ženám vydáno 209 balení (tj. 66,1%) a mužům 107 balení, což je 33,9% z celkového množství vydaných balení.

Graf č. 25: Spotřeba léčivých přípravků obsahujících nitrazepam podle věku a pohlaví



Z grafu je patrné, že celková spotřeba léčiv s obsahem nitrazepamu postupně s věkem narůstá. Výrazný vzestup počtu vydaných balení byl zaznamenán po 50. roce věku (25,0%), v další skupině výdej poněkud klesá (16,1%) a maxima pak dosahuje ve věkové kategorii 71 – 80 let (32,6%). Po 80. roce věku spotřeba opět klesá. Nejvíce tedy přípravky s obsahem nitrazepamu užívají pacienti středního a vyššího věku. Pacientům ve věku 51 – 80 let bylo vydáno 73,7% z celkového počtu vydaných přípravků.

Tab. č. 34: Spotřeba léčivých přípravků s obsahem nitrazepamu v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|------------|------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 5 | 0 | 5 | 1,6% | 0,0% | 1,6% |
| 21-30 | 1 | 1 | 0 | 0,3% | 0,3% | 0,0% |
| 31-40 | 5 | 4 | 1 | 1,6% | 1,3% | 0,3% |
| 41-50 | 25 | 19 | 6 | 7,9% | 6,0% | 1,9% |
| 51-60 | 79 | 13 | 66 | 25,0% | 4,1% | 20,9% |
| 61-70 | 51 | 18 | 33 | 16,1% | 5,7% | 10,4% |
| 71-80 | 103 | 42 | 61 | 32,6% | 13,3% | 19,3% |
| 81-90 | 30 | 3 | 27 | 9,5% | 0,9% | 8,5% |
| 91-100 | 17 | 7 | 10 | 5,4% | 2,2% | 3,2% |
| Celkový součet | 316 | 107 | 209 | 100,0% | 33,9% | 66,1% |

Se stoupajícím věkem narůstá u mužů množství vydaných léčivých přípravků obsahujících nitrazepam. Největší počet vydaných balení byl u mužů zaznamenán ve věkové kategorii 71 – 80 let (13,3%), naopak ve věkových skupinách 0 – 20, 21 – 30, 31 – 40 a 81 – 90 let byl výdej mužům minimální. Ve skupině žen je výrazný nárůst počtu balení po 50. roce věku, ve věkových skupinách 51 – 60 let a 71 – 80 let dosáhl přibližně stejné úrovně (20,9%, resp. 19,3%). Oproti mužům byla zaznamenána u nejstarších pacientek výraznější spotřeba přípravků s nitrazepamem.

Tab. č. 35: Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

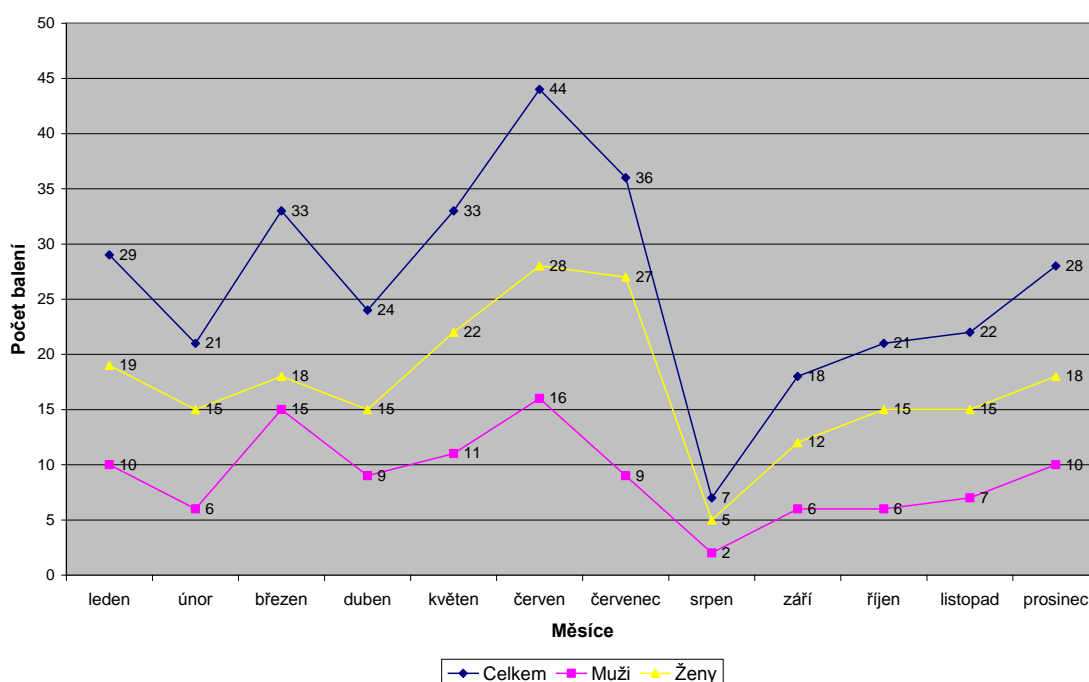
| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | 0,0% | 100,0% |
| 21-30 | 100,0% | 0,0% |
| 31-40 | 80,0% | 20,0% |
| 41-50 | 76,0% | 24,0% |
| 51-60 | 16,5% | 83,5% |
| 61-70 | 35,3% | 64,7% |
| 71-80 | 40,8% | 59,2% |
| 81-90 | 10,0% | 90,0% |
| 91-100 | 41,2% | 58,8% |
| Celkový součet | 33,9% | 66,1% |

Mužům bylo předepsáno 33,9% a ženám 66,1% z celkového množství vydaných balení s obsahem nitrazepamu. Z výše uvedené tabulky vyplývá, že ve skupině 21 – 30

let byla všechna balení předepsána mužům (100%) a ještě v následujících dvou věkových kategoriích převažoval poměr vydaných balení ve prospěch mužů. Od 50. roku věku již byla většina balení přípravků s nitrazepamem expedována ženám a v nejmladší věkové kategorii zaznamenaly ženy 100% z výdeje.

Největší množství přípravků s obsahem nitrazepamu bylo vydáno pacientům ve věku 71 – 80 let a v této věkové skupině činil podíl výdeje ženám 59,2%

Graf č. 26: Preskripce léčivých přípravků obsahujících nitrazepam v průběhu roku 2004



Výrazně vyšší výdej přípravků obsahujících nitrazepam byl zaznamenán v první polovině roku. Maximální množství bylo expedováno v měsíci červnu (13,9%), za prvních 7 měsíců v roce činil výdej 69,6% z výdeje celého roku.

V roce 2004 byly v České republice registrovány dva hromadně vyráběné léčivé přípravky s obsahem nitrazepamu – Nitrazepam a Nitrazepam forte. Z celkového množství 316 expedovaných balení s obsahem nitrazepamu činil výdej Nitrazepamu (5 mg) 175 balení (tj. 55,4%) a Nitrazepamu forte (10 mg) 141 balení (tedy 44,6%). V obou případech byla větší část balení vydána ženám. U Nitrazepamu 5 mg činil podíl výdeje ženám 71,6% všech balení a u Nitrazepamu forte 61,7% balení.

Tab. č. 36: Výdej jednotlivých léčivých přípravků obsahujících nitrazepam

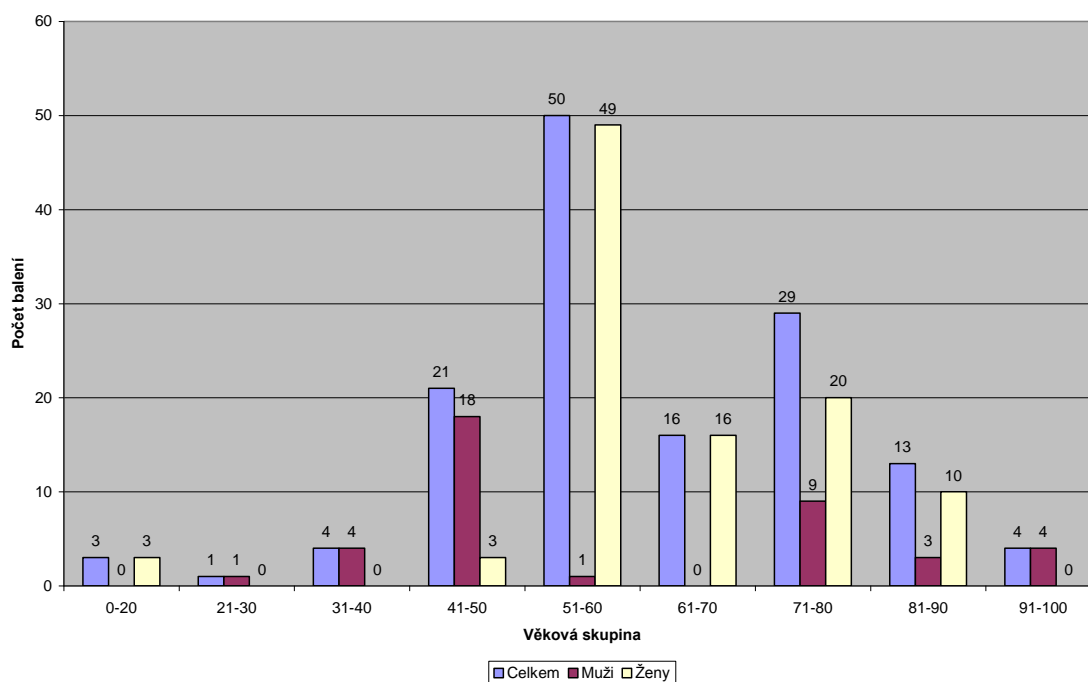
| Lék | Pohlaví | Věková skupina | | | | | | | | | Součet dle pohlaví | Celkový součet |
|------------------------|---------|----------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|--------------------|----------------|
| | | 0-20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | 81-90 | 91-100 | | |
| Nitrazepam forte 10 mg | muž | | 1 | 4 | 18 | 1 | | 9 | 3 | 4 | 40 | 141 |
| | žena | 3 | | | 3 | 49 | 16 | 20 | 10 | | 101 | |
| Nitrazepam 5 mg | muž | | | | 1 | 12 | 18 | 33 | | 3 | 67 | 175 |
| | žena | 2 | | 1 | 3 | 17 | 17 | 41 | 17 | 10 | 108 | |
| Celkový součet | | 5 | 1 | 5 | 25 | 79 | 51 | 103 | 30 | 17 | 316 | 316 |

Nitrazepam 5 mg

Nitrazepam 5 mg se v celkovém přehledu výdeje léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace umístil na 12. místě. Celkem bylo ve sledovaném období vydáno 175 balení předepsaných na 113 receptech. Ženám bylo průměrně předepsáno 1,64 balení na jednom receptu, mužům 1,43 balení na jednom receptu.

V průběhu roku si Nitrazepam 5 mg vyzvedlo v lékárně 63 různých pacientů. V průměru bylo tedy za celý rok jednomu pacientovi vydáno 2,77 balení. Více než 10 balení si během roku vyzvedlo pět pacientů, všichni byli starší 60 let. Jednalo se o dva muže (77 a 62 let) a tři ženy (77, 73 a 95 let). Celkový počet balení expedovaný pouze těmito pěti pacientům byl 72 kusů. To znamená, že 7,93% pacientů užívajících Nitrazepam 5 mg si vyzvedlo 41,1% všech expedovaných balení léčivého přípravku.

Graf č. 27: Spotřeba Nitrazepamu 5 mg v roce 2004 podle věku a pohlaví



Výdej přípravku Nitrazepam tbl. 5 mg byl v prvních třech věkových kategoriích minimální, ale postupně narůstal k maximum ve věkové skupině 51 – 60 let, kde činil 35,5%. Tedy více než třetina všech balení byla vydána pacientům ve věku 51 – 60 let. A více než polovina (56,1%) byla expedována pacientům ze dvou věkových skupin 51 – 60 let a 71 – 80 let.

Tab. č. 37: Spotřeba Nitrazepamu 5 mg v jednotlivých věkových kategoriích

| Věková skupina | Množství vydaných balení | | | Množství vydaných balení v % | | |
|-----------------------|--------------------------|-----------|------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Celkem | Muži | Ženy | Celkem | Muži | Ženy |
| 0-20 | 3 | 0 | 3 | 2,1% | 0,0% | 2,1% |
| 21-30 | 1 | 1 | 0 | 0,7% | 0,7% | 0,0% |
| 31-40 | 4 | 4 | 0 | 2,8% | 2,8% | 0,0% |
| 41-50 | 21 | 18 | 3 | 14,9% | 12,8% | 2,1% |
| 51-60 | 50 | 1 | 49 | 35,5% | 0,7% | 34,8% |
| 61-70 | 16 | 0 | 16 | 11,3% | 0,0% | 11,3% |
| 71-80 | 29 | 9 | 20 | 20,6% | 6,4% | 14,2% |
| 81-90 | 13 | 3 | 10 | 9,2% | 2,1% | 7,1% |
| 91-100 | 4 | 4 | 0 | 2,8% | 2,8% | 0,0% |
| Celkový součet | 141 | 40 | 101 | 100,0% | 28,4% | 71,6% |

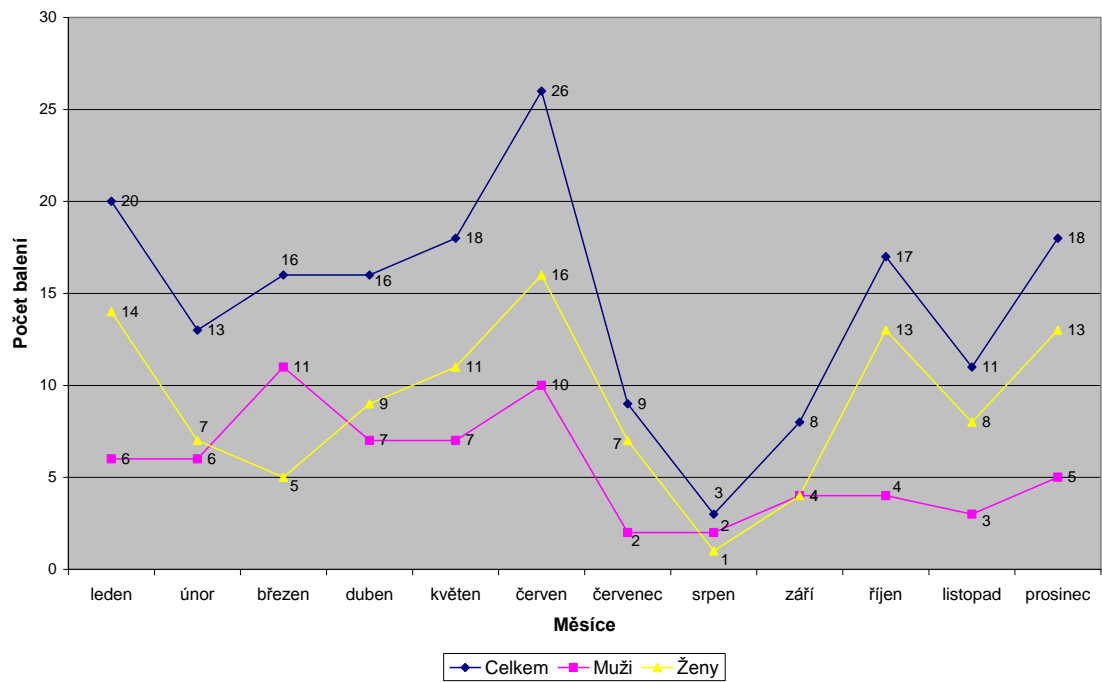
U žen můžeme z grafu i z tabulky pozorovat, že závislost počtu vydaných balení na věku je velice podobná jako u závislosti celkové pro obě pohlaví. Maxima je dosaženo ve skupině pacientek ve věku 51 – 60 let (34,8%). U mužů je závislost počtu vydaných balení na věku pacientů zcela odlišná. Se zvyšujícím se věkem nebyl zaznamenán žádný pravidelný postupný nárůst počtu balení. Největší množství přípravku bylo expedováno mužům ve věkové kategorii 41 – 50 let, a to 12,8%. V některých kategoriích byl výdej balení mužům nulový (0 – 20 let, 61 – 70 let), v jiných skupinách zanedbatelný až minimální – ve skupinách 21 – 30 let a 51 – 60 let pouze jedno balení, ve skupině 81 – 90 let tři balení a ve skupinách 31 – 40 let a 91 – 100 let čtyři balení.

Tab. č. 38: Vzájemný poměr vydaných balení u mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

| Věková skupina | Muži | Ženy |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 0-20 | 0,0% | 100,0% |
| 21-30 | 100,0% | 0,0% |
| 31-40 | 100,0% | 0,0% |
| 41-50 | 85,7% | 14,3% |
| 51-60 | 2,0% | 98,0% |
| 61-70 | 0,0% | 100,0% |
| 71-80 | 31,0% | 69,0% |
| 81-90 | 23,1% | 76,9% |
| 91-100 | 100,0% | 0,0% |
| Celkový součet | 28,4% | 71,6% |

Ženám bylo vydáno 71,6% balení, mužům 28,4% z celkového počtu expedovaných balení ve sledovaném období. Mužům ve skupině 0 – 20 let a 61 – 70 let nebylo vydáno žádné balení, naopak ve skupinách 21 – 30 let, 31 – 40 let a 91 – 100 let byla všechna balení expedována mužům. V ostatních kategoriích většinou výrazně převažoval výdej ženám (69 - 98%), s výjimkou skupiny pacientů ve věku 41 – 50 let, kde podíl balení expedovaný mužům tvořil 85,7%. Celkově lze říci, že mladší pacienti byli především muži. Pacienty nad 50 let byly většinou ženy.

Graf č. 28: Preskripce Nitrazepamu 5 mg v průběhu roku 2004



6. Diskuse

Benzodiazepiny patří mezi nejčastěji předepisované psychoaktivní látky v lékařské praxi. Zároveň patří také k nejčastěji zneužívaným lékům s návykovým potenciálem. Jejich preskripce však není, s výjimkou flunitrazepamu, nijak výrazně regulována.

Z celostátních statistických údajů vyplývá, že psycholeptika (tedy antipsychotika, anxiolytika, hypnotika a sedativa) se v hodnocení objemu distribuce ATC skupin (na tři místa) v roce 2004 umístila dle objemu finančních prostředků na 12. místě, ale podle počtu distribuovaných balení zaujala tato N05 skupina 5. místo s počtem balení 12,7 miliónů /30/.

Množství vydaných balení anxiolytik se v posledních letech výrazněji nemění. Každoročně se v České republice předepíše kolem šesti miliónů balení léků proti úzkosti. V roce 2003 to bylo konkrétně 6,7 miliónů balení celkem za 265 miliónů korun /31/.

V posledních letech však v České republice klesá spotřeba hypnosedativ (za posledních 15 let téměř na polovinu). Zatímco počet vydaných balení je nižší, celkové finanční náklady na tyto léky stále stoupají. Hlavním důvodem poklesu počtu balení je zřejmě to, že tato kategorie patří do léků hrazených pacienty. Na trh také přicházejí moderní hypnotika, u nichž sice hrozí menší riziko návyku, ale jsou dražší. Vliv na změnu spotřeby mělo i zařazení Rohypnolu mezi léky vázané na opiátový recept. Jeho spotřeba tak rychle klesla k zanedbatelným hodnotám /32/. V roce 2003 Češi koupili 3,8 milionu balení hypnosedativ za 322 milionů korun /31/ a v roce 2004 to bylo 3,8 milionu balení za 347 milionů korun /32/.

Odklon od benzodiazepinových hypnotik k moderním nebenzodiazepinovým však můžeme považovat za pozitivní - nové léky mají specifitější účinek, méně často vedou k návyku a spánek po nich je přirozenější.

Spotřeba benzodiazepinů (anxiolytik a hypnosedativ) je však stále vysoká a v odborné literatuře je dosud málo údajů týkajících se nadměrného užívání těchto léků z hlediska pohlaví a věku pacientů. Zabývala jsem se proto podrobněji preskripcí a výdejem léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace v podmínkách lékárny v blízkosti polikliniky.

Ve studii z roku 2002 byl hodnocen výdej benzodiazepinů v sedmi sledovaných lékárnách v různých městech České republiky. Ve všech lékárnách byl mezi třemi nejčastěji vydávanými účinnými látkami flunitrazepam, dále následovaly přípravky s obsahem alprazolamu (4 lékárny), bromazepamu a diazepam (3 lékárny), oxazepam (2 lékárny), nitrazepam a chlordiazepoxidu /2/. V práci z roku 2004, při které byl sledován výdej těchto přípravků v lékárně v Plzni, byla zjištěna nejvyšší preskripce přípravků s obsahem alprazolamu, dále následoval bromazepam, diazepam, oxazepam, zolpidem a flunitrazepam /4/.

Ve své práci jsem sledovala výdej léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace v průběhu roku 2004 v lékárně základního typu v Chrudimi v blízkosti polikliniky. Po zhodnocení získaných údajů bylo zjištěno, že nejčastěji byly expedovány přípravky obsahující alprazolam, poté následoval zolpidem, bromazepam, diazepam, oxazepam a nitrazepam. Ve srovnání s předešlými studiemi byl výdej flunitrazepamu již zcela zanedbatelný.

V lékárně bylo v roce 2004 expedováno celkem 7 257 balení léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace. Ženám bylo expedováno 5 301 balení, což představuje 73,0% sledovaných léčivých přípravků a mužům bylo vydáno 1 956 balení, tedy 27,0%. Pouze u jednoho přípravku byl zaznamenán vyšší podíl výdeje mužům než ženám. Jednalo se o Diazepam tbl. 10mg (54,5% balení bylo vydáno mužům). Mezi další léčivé přípravky, u nichž byl podíl výdeje mužům vyšší než celkový poměr, patří Dormicum 7,5mg, Diazepam tbl. 5mg, Nitrazepam 5mg a Stilnox 10x10mg. Výdej ženám byl oproti průměru výrazně převýšen u Oxazepamu a Lexaurinu 1,5 mg (83,9% resp. 81,8%).

Počet vydaných balení v jednotlivých věkových kategoriích postupně s věkem pacientů narůstal až k maximu ve věkové skupině 71 – 80 let a poté opět klesal. Nejvíce balení bylo tedy expedováno pacientům ve věku od 71 do 80 let, a to 1 803 balení. V této věkové skupině byla vydána přibližně čtvrtina z celkového počtu všech vybraných léčivých přípravků (24,8%). Další v pořadí byly předchozí dvě věkové kategorie 51 – 60 let (21,6%) a 61 – 70 let (21,1%). Dále se umístila kategorie 41 – 50 let (13,5%), 81 – 90 let (8,2%), 31 – 40 let (6,6%) a 21 – 30 let (2,3%). V nejmladší a nejstarší věkové skupině bylo vydáno přibližně stejné množství sledovaných přípravků 1,0% resp. 0,8%.

Většina balení sledovaných přípravků (67,6%) byla expedována pacientům ve věku od 51 do 80 let.

V rámci jednotlivých pohlaví byla závislost počtu vydaných balení na věku rozdílná u mužů a u žen. Ve skupině žen byla pozorována závislost téměř shodná jako u celkového počtu pacientů obou pohlaví. Ženám bylo expedováno nejvíce balení ve věkové skupině 71 – 80 let, 26,2% z celkového množství přípravků vydaných ženám. Muži ve věku 51 – 60 let, 61 – 70 let a 71 – 80 let obdrželi téměř shodné množství sledovaných léčivých přípravků (22,7%, 22,9% resp. 21,3% z celkového množství přípravků vydaných mužům).

Mezi nejčastěji expedované léky z této skupiny patřily přípravky obsahující účinné látky alprazolam, bromazepam, diazepam, klonazepam, nitrazepam, oxazepam a zolpidem. Nejvíce předepisovanou účinnou látkou co do počtu balení byl alprazolam (29,6%), poté následoval zolpidem (21,1%). Na třetím resp. čtvrtém místě se umístily látky bromazepam a diazepam s téměř shodným množstvím vydaným balení přípravků – 11,8% resp. 11,7%. Pátou nejčastěji vydávanou účinnou látkou byl oxazepam (8,5%). Dále následoval klonazepam (4,9%) a nitrazepam (4,4%).

Vzhledem k tomu, že hlavní použití klonazepamu není jako hypnosedativum a anxiolytikum, ale používá se převážně v jiných indikacích než ostatní benzodiazepiny (antiepileptikum), vybrala jsem si k podrobnější analýze prvních pět nejčastěji expedovaných účinných látek a nitrazepam, který je na sedmém místě za klonazepamem.

Mezi deset nejčastěji vydávaných hypnosedativ a anxiolytik v dané lékárně patřil Neuro 0,25, Hypnogen 15 tbl., Oxazepam, Lexaurin 3 mg, Diazepam 5 mg, Diazepam 10 mg, Lexaurin 1,5 mg, Stilnox 20 tbl., Defobin a Neuro 1.

Alprazolam byl v roce 2004 v dané lékárně nejvíce vydávanou účinnou látkou. Celkem bylo vydáno 2 151 balení léčivých přípravků obsahujících alprazolam. Jejich výdej tvořil 29,6% z celkového výdeje vybraných léčivých přípravků. Podíl expedovaný mužům tvořil 22,2%, ženám 77,8%. Alprazolam byl nejvíce předepisovanou látkou téměř ve všech věkových skupinách s výjimkou nejmladší a nejstarší věkové kategorie. U mužů byl nejvydávanější látkou ve věkových skupinách 41 – 50 let, 51 – 60 let a 71 – 80 let, u žen v sedmi věkových skupinách pacientek ve věku 21 – 90 let.

Z hlediska věku pacientů bylo nejvíce balení s obsahem alprazolamu expedováno pacientům ve věku 51- 60 let (491 balení). Hojně vydávanou účinnou látkou byl také ve skupinách 71 – 80 let (450 balení), 61 – 70 (444 balení) a 41 – 50 (368 balení).

V roce 2004 byly v lékárně expedovány tři léčivé přípravky obsahující alprazolam Frontin, Neurol a Xanax s různým obsahem účinné látky i typem uvolňování. Nejvíce byly vydávány přípravky s množstvím účinné látky 0,25 mg v jedné tabletě (71,2%), dále 1,0 mg (21,5%), 0,5 mg (6,5%), přípravky s postupným uvolňováním léčivé látky (0,5%) a nejméně přípravky s obsahem 2,0 mg alprazolamu v jedné tabletě (0,3%).

Nejčastěji vydávaným přípravkem s obsahem alprazolamu byl Neurol 0,25 mg, který byl zároveň i nejvíce předepisovaným lékem z celé sledované skupiny benzodiazepinů a hypnotik III. generace. Jeho podíl z množství výdeje všech přípravků s alprazolamem činil 65,0%. Dále následovaly přípravky Neurol 1 mg (13,2%), Frontin 1 mg (7,9%) a Frontin 0,25 mg (4,0%).

Neurol 0,25 byl v roce 2004 ve sledované lékárně nejčastěji expedovaným léčivým přípravkem obsahujícím benzodiazepin. Bylo vydáno celkem 1 399 balení. Jeho podíl činil 19,3% ze všech vydaných balení sledovaných léčivých přípravků. Ženám byl vydán výrazně vyšší počet balení než mužům – ženy 78,9%, muži 21,1%.

Se stoupajícím věkem postupně narůstal počet vydaných balení. Většina vydaných balení Neurolu 0,25 bylo expedováno pacientům ve věkovém rozmezí 51 – 80 let (70,8%). Absolutně nejvíce balení tohoto přípravku bylo předepsáno pacientům ve věku 71 – 80 let (27,2%).

Ve všech věkových skupinách byla převážná většina balení Neurolu 0,25 předepsána ženám (73% a více). Ve skupinách 0 - 20 let a 91 - 100 let byl daný přípravek předepsán pouze ženám (podíl 100%).

Ze všech sledovaných léčivých přípravků byl Neurol 0,25 nejvydávanějším preparátem u pacientů ve věku 21 – 90 let. U mužů zaujal první místo v množství vydaných balení pouze v kategoriích 41 – 50 let, 51 – 60 let a 71 – 80 let, zatímco u žen ve všech kategoriích od 21 do 90 let.

V pořadí druhou nejvíce vydávanou účinnou látkou byl zolpidem. Léčivých přípravků obsahujících zolpidem bylo ve sledovaném období vydáno 21,2% z celkového výdeje sledovaných léčivých přípravků, celkem 1 535 balení. V průběhu roku bylo ženám vydáno 1 167 balení a mužům 368 balení. Podíl předepsaný ženám tvořil 76,0% a mužům 24,0% ze všech expedovaných přípravků obsahujících zolpidem.

Zolpidem byl nejvíce vydávanou účinnou látkou u pacientů od 91 do 100 let. U žen byl nejvíce předepisovanou látkou právě v této nejstarší skupině pacientek.

U mužů byl zolpidem nejčastěji předepisovanou účinnou látkou ve skupině pacientů 61 – 70 let a ve věkové skupině 81 – 90 let se o první místo dělil s bromazepamem.

Se zvyšujícím se věkem pacientů docházelo k postupnému nárůstu počtu vydaných balení. Pacientům ve věkovém rozmezí 51 - 80 let bylo expedováno 71,6% všech vydaných balení s obsahem zolpidemu. Největší počet balení přípravků obsahujících zolpidem byl vydán pacientům od 71 do 80 let, a to 27,6%.

K podrobnější analýze byl vybrán přípravek Hypnogen 15 tbl., který se v celkovém hodnocení výdeje přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace umístil na druhém místě a jeho výdej tvořil 12,0% ze všech vydaných léčivých přípravků. Větší část balení z celkového počtu 868 balení byla vydána ženám (77,6%). Mužům bylo tedy vydáno 22,4% balení.

Ze zaznamenaných údajů bylo zjištěno, že počet vydaných balení postupně narůstal po 40. roce věku. Nejvíce balení tohoto přípravku bylo vydáno pacientům ve věku 71 – 80 let, a to 30,1%, a od 80. roku věku pacientů výdej klesal. Většina vydaných balení Hypnogenu 15 tbl byla expedována pacientům ve věkovém rozmezí 51 – 80 let (74,3%). S výjimkou nejmladší věkové kategorie byla ve všech dalších věkových skupinách převážná většina balení expedována ženám (64% a více).

V první desítku nejvíce expedovaných léčivých přípravků se umístil i Stilnox 20 tbl (na 8. místě). Z celkového počtu balení vybraných léčivých přípravků tvořil výdej Stilnoxu 20x10mg 4,8%. Mužům bylo předepsáno 21,4%, ženy obdržely 78,6% balení. Největší množství balení tohoto přípravku bylo vydáno pacientům ve věku 71 – 80 let (28,0%).

Tyto dva přípravky (Hypnogen 15 tbl. a Stilnox 20 tbl.) tvořily 79,1% z celkového množství vydaných preparátů obsahujících zolpidem. Dále byly expedovány přípravky Stilnox 10x10mg (8,3%), Zolpidem - ratiopharm 20x10mg (4,3%), Zolpidem - ratiopharm 10x10mg(3,1%), Hypnogen 7x10mg (2,4%), Eanox 10x10mg (2,0%). Zonadin10x10mg, Zonadin 20x5mg a Eanox 100x10mg tvořily 0,8% výdeje.

Třetí nejčastěji expedovanou účinnou látkou ve skupině benzodiazepinů a hypnotik III. generace byl ve sledovaném roce 2004 bromazepam. Léčivých přípravků obsahujících bromazepam bylo ve sledovaném období vydáno 857 balení, což je 11,8% z celkového výdeje sledovaných léčivých přípravků.

U mužů bylo zaznamenáno 24,4% a u žen 75,6% expedovaných balení léčivých přípravků s obsahem bromazepamu.

Společně se zolpidemem byl bromazepam nejčastěji předepisovanou účinnou látkou u mužů ve věkové skupině 81 – 90 let. Největší počet balení byl vydán pacientům od 71 do 80 let, a to 195 balení (22,8%). Pacientům ve věku 41 – 80 let bylo celkem vydáno 81,1% všech expedovaných balení.

V roce 2004 byly ve sledované lékárně expedovány dva léčivé přípravky s obsahem bromazepamu Lexaurin 1,5 mg a Lexaurin 3 mg. Z celkového množství 857 expedovaných balení s obsahem bromazepamu činil výdej Lexaurinu 3 mg 500 balení (tj. 58,3%) a Lexaurinu 1,5 mg 357 balení (tedy 41,7%).

K podrobnější analýze byl vybrán Lexaurin 3 mg, který se umístil v počtu vydaných balení na čtvrtém místě. Jeho výdej tvořil 6,9% ze všech vydaných balení vybraných léčivých přípravků v daném období. Většina předepsaných balení byla vydána ženám 71,2%, mužům bylo tedy expedováno 28,8% balení.

Počet vydaných balení v závislosti na věku postupně narůstal. Prudký vzestup počtu vydaných balení byl zaznamenán u pacientů mezi 41 a 50 lety. V této věkové skupině bylo vydáno největší množství balení Lexaurinu 3 mg (23,4%). Dále následovaly skupiny 51 – 60 let a 61 – 70 let, kde byl expedován naprosto shodný počet balení - a to 19,8%. Ve většině věkových skupin byla větší část balení expedována ženám. Výjimku tvořila kategorie pacientů 81 – 90 let, ve které bylo mužům expedováno 68,6% balení.

Lexaurin 1,5 mg zaujímal v počtu vydaných balení sedmé místo. V lékárně činil jeho výdej 4,9% z celkového množství sledovaných expedovaných přípravků. I v tomto případě byla většina balení vydána ženám (81,8%).

Diazepam byl v roce 2004 v pořadí čtvrtou nejvíce vydávanou účinnou látkou. Léčivých přípravků obsahujících diazepam bylo ve sledovaném období vydáno celkem 850 balení, což je 11,7% z celkového výdeje sledovaných léčivých přípravků. Ženám bylo za celý rok vydáno 432 balení (50,8%) a mužům 418 balení (49,2%). Diazepam byl nejvíce předepisovanou účinnou látkou u mužů v rámci nejmladších tří věkových kategorií 0 – 20 let, 21 – 30 let a 31 – 40 let, u žen pouze v kategorii 0 – 20 let. Největší množství balení (197 balení) bylo vydáno ve dvou věkových skupinách 51 – 60 let a 61 – 70 let, tedy 23,2% v každé. Dále následovala skupina 71 – 80 let, kde bylo vydáno 169 balení (19,9%).

K podrobnější analýze byly vybrány dva nejvíce vydávané léčivé přípravky obsahující jako účinnou látku diazepam - Diazepam 5 mg a Diazepam 10 mg. Z celkového množství vydaných balení s obsahem diazepamu tvořily tyto dva přípravky 98% výdeje. Dále pacienti obdrželi Apo-diazepam 5 mg a Apo-diazepam 10 mg.

Diazepam 5 mg byl pátým nejčastěji předepisovaným preparátem z celé sledované skupiny léčiv. Ze všech vydaných balení vybraných léčivých přípravků tvořil Diazepam 5 mg podíl 5,7% (416 balení). Poměr výdeje mužům a ženám byl oproti jiným přípravkům u Diazepamu 5 mg vyrovnanější. Mužům bylo předepsáno 43,5% a ženám 56,5% z celkového množství. Diazepam 5 mg byl nejvydávanějším preparátem ze sledovaných léčivých přípravků pouze u pacientů mužského pohlaví ve věkové kategorii 0 – 20 let a 21 – 30 let.

Největší množství balení Diazepamu 5 mg bylo expedováno ve věkové skupině 51 - 60 let (98 balení). Více než polovina expedovaných balení byla vydána pacientům ve věkovém rozmezí 51 – 80 let (64,9% ze všech vydaných balení). Ve věkových skupinách 21 – 30 let , 31 – 40 let a 41 – 50 let byl počet vydaných balení téměř shodný, činil 7,5%, 7,2% resp. 7,7%.

Ve věkových kategoriích 21 – 30 let, 41 – 50 let a 51 – 60 let byl u mužů zaznamenán větší podíl vydaných balení než u žen, a to 100%, 87,5% resp. 60,2%. V ostatních věkových skupinách se poměr vydaných balení změnil ve prospěch žen s nejvýraznějším podílem ve skupině 61 – 70 let (81,6%).

Diazepam 10 mg se v celkovém přehledu výdeje léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace umístil na 6. místě. Celkem bylo ve sledovaném období vydáno 415 balení, tedy 5,7% ze všech vydaných balení vybraných léčivých přípravků v daném období. Diazepam 10 mg byl celkově nejvydávanějším přípravkem ze sledovaných preparátů ve skupině pacientů mužského pohlaví ve věku 31 – 40 let.

Z celkového množství přípravků bylo ženám vydáno 45,5% a mužům 54,5%. Jde o jediný přípravek z prvních dvaceti nejčastěji expedovaných léků, u kterého byl zaznamenán vyšší podíl výdeje mužům než ženám. Poměrem nejvíce balení bylo vydáno mužům ve věkových skupinách 61 – 70 let (72,6%) a 31 – 40 let (68,9%). Vyššího podílu dosáhli muži i ve skupinách 41 – 50 let a 81 – 90 let.

Převážná většina balení Diazepamu 10 mg byla vydána pacientům ve věku 31 – 80 let (více než 95%). V nejmladší a nejstarší věkové skupině nebylo vydáno žádné balení. Shodné množství balení bylo expedováno pacientům ve věku 31 – 40 let

a pacientům 41 – 50 let (14,7%). Největší množství Diazepamu 10 mg bylo předepisováno ve věkové kategorii 51 – 60 let (23,6%) a 61 – 70 let (22,9%).

Při hodnocení výdeje benzodiazepinů a hypnotik III. generace v roce 2004 byl pátou nejčastěji vydávanou látkou oxazepam. Přípravek Oxazepam tbl. se v celkovém hodnocení sledovaných přípravků umístil s počtem 620 expedovaných balení na třetím místě. Jeho výdej představuje 8,5% z celkového množství expedovaných balení sledovaných preparátů. Podíl předepsaný ženám tvořil 83,9%, mužům 16,1%.

Nárůst počtu vydaných balení v závislosti na věku pacientů byl pozvolný s výrazným vzestupem po 60. roce věku. Nejvíce byl Oxazepam vydáván pacientům ve věkové kategorii 71 – 80 let (40,0%). Oxazepam byl tedy předepisován hlavně starším pacientům, mladší pacienti do 50 let věku obdrželi celkem pouze 8,8% vydaných balení. Pacientům ze třech věkových skupin 61 – 90 let bylo expedováno 79,9% všech balení.

S výjimkou jediné věkové kategorie byla ve všech skupinách vydána naprostá většina balení ženám. Velice výrazné převahy dosáhly ženy ve skupinách 41 – 50 let, 71 – 80 let, 81- 90 let a 91 – 100 let, a to podílu více než 93%. Vyšší podíl výdeje mužům byl zjištěn ve věkové kategorii 31 – 40 let (87,0%).

Oxazepam nebyl v žádné věkové kategorii (jak celkově, tak ani u mužů ani u žen) nejčastěji vydávanou účinnou látkou. Ale Oxazepam tbl. jako léčivý přípravek byl nejvíce expedovaným léčivým přípravkem v nejstarší věkové kategorii 91 – 100 let (celkově a u žen).

Šestou nejvíce předepisovanou účinnou látkou ze skupiny anxiolytik a hypnosedativ byl nitrazepam. S obsahem této účinné látky byly expedovány dva přípravky – Nitrazepam a Nitrazepam forte. Ve sledovaném období bylo vydáno 316 balení obou přípravků, podíl expedice přípravků s obsahem nitrazepamu tedy činí 4,4% z celkového množství sledovaných preparátů.. Ženám byl vydán větší počet balení - 209 (tj. 66,1%) a mužům 107 balení (tj. 33,9%). Největší množství vydaných balení bylo celkově zaznamenáno ve věkové skupině 71 – 80 let (32,6%) a dále ve skupině 51 – 60 let (25,0%).

Z celkového množství expedovaných balení s obsahem nitrazepamu činil výdej Nitrazepamu (5 mg) 175 balení (tj. 55,4%) a Nitrazepamu forte (10 mg) 141 balení (tedy 44,6%). V obou případech byla větší část balení vydána ženám. U Nitrazepamu 5 mg činil podíl výdeje ženám 71,6% všech balení a u Nitrazepamu forte 61,7% balení.

Nitrazepam 5 mg se v celkovém přehledu výdeje léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace umístil na 12. místě, výdej tvořil 2,4% z celkového množství expedovaných balení sledovaných léků. Nitrazepam nebyl v žádné věkové kategorii nejvíce expedovaným léčivým přípravkem.

Největší množství vydaných balení bylo zaznamenáno ve věkové skupině 51 – 60 let, kde činil výdej 35,5%. Více než polovina balení Nitrazepamu (56,1%) byla expedována pacientům ze dvou věkových skupin 51 – 60 let a 71 – 80 let.

Z hlediska hodnocení věku pacientů užívajících léčivé přípravky s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace lze říci, že množství vydaných balení v závislosti na věku postupně narůstalo v jednotlivých kategoriích až do 80 let věku a poté prudce klesalo. V rámci jednotlivých věkových kategorií byl v lékárně největší počet balení sledovaných přípravků vydán pacientům ve věku od 71 do 80 let, a to 1 803 balení (24,8%). Ženám bylo expedováno nejvíce balení rovněž v této skupině, zatímco mužům ve skupině předcházející 61 – 70 let. Nejvíce balení bylo tedy předepsáno pacientům středního a vyššího věku – pacienti ve věkovém rozmezí 51 – 80 let obdrželi 67,6% balení. Nejméně balení bylo předepsáno pacientům ve věku od 91 do 100 let, což koresponduje s věkovým rozložením populace.

V nejmladší věkové kategorii 0 – 20 let byl nejvydávanější účinnou látkou diazepam, jehož podíl tvořil 39,5% ze všech vydaných balení v této kategorii. Také u obou pohlaví v této věkové kategorii byl diazepam nejvíce expedovanou účinnou látkou – u mužů tvořil jeho výdej 46,7% ze všech balení vydaných v této věkové kategorii mužům a u žen byl podíl 34,8%. Nejvydávanějším přípravkem v této věkové kategorii byl Diazepam 5 mg.

Ve věkové kategorii od 21 do 30 let byl nejvydávanější látkou alprazolam (43,4%). Na druhém místě se umístil zolpidem (20,1%) a na třetím diazepam (18,9%). U mužů byl nejčastěji vydávanou látkou diazepam (52,5%). Ve skupině žen byl na prvním místě alprazolam stejně jako celkově v této věkové kategorii (podíl 53,0% ze všech balení vydaných v této věkové kategorii ženám).

Nejvydávanějším léčivým přípravkem byl celkově v této věkové kategorii Neurol 0,25 (23,3%). Druhý v pořadí se umístil Hypnogen 15 tbl. (16,4%). Stejně tak

tomu bylo i ve skupině žen – Neuro 0,25 (28,0%) a Hypnogen 15 tbl. (25,0%). U mužů tvořil největší část vydaných balení Diazepam 5 mg (52,5%).

Ve věkové kategorii od 31 do 40 let byl vydán největší počet balení přípravků obsahujících jako účinnou látku alprazolam (38,1%), diazepam (20,6%) a bromazepam (18,2%). Alprazolam byl v této skupině současně také nejvíce vydávanou účinnou látkou u žen (28,7%). U mužů byl na prvním místě diazepam (35,1%).

Nejvydávanějším léčivým přípravkem byl Neuro 0,25 (18,4%), a to celkově i ve skupině žen (25,2%). U mužů největší podíl expedovaných balení představoval Diazepam 10 mg (28,4%).

Nejčastěji expedovanou účinnou látkou ve věkové kategorii 41 – 50 let byl opět alprazolam (41,3%), a to u mužů (29,6%) i u žen (45,9%). Na druhém místě se celkově v této kategorii umístil zolpidem (19,2%) a na třetím bromazepam (16,0%).

Nejvydávanějším léčivým přípravkem byl celkově v této kategorii Neuro 0,25 (17,3%). Neuro 0,25 se stal nejvíce zastoupeným přípravkem ve skupině mužů i žen, pouze s odlišným podílem – 15,6% resp. 17,9% ze všech balení vydaných v této věkové kategorii pacientům daného pohlaví.

Alprazolam byl nejvydávanější účinnou látkou také ve věkové skupině 51 – 60 let (33,5%), u mužů (32,6%) i u žen (33,9%). Na druhém místě se ve skupině žen (23,0%) i celkově (21,4%) umístil zolpidem. Ve skupině mužů byl druhou nejvíce expedovanou látkou diazepam (25,1%).

Z vybraných léčivých přípravků obdrželi pacienti ve věku od 51 do 60 let nejvíce balení přípravku Neuro 0,25 (21,3%) a Hypnogen 15 tbl. (11,3%). Stejná situace byla i v kategorii žen. U mužů byl na prvním místě také Neuro 0,25 (19,9%), ale na druhé pozici se umístil Diazepam 5 mg (14,1%).

Ve věkové kategorii 61 – 70 let byl v lékárně nejvíce vydáván alprazolam (29,6%) a dále následoval zolpidem (24,1%), diazepam (13,1%) a bromazepam (12,2%). U mužů byl na první pozici zolpidem (22,7%), na druhé diazepam a až na třetím místě alprazolam. Ženy obdržely nejvíce balení léčivých přípravků s obsahem alprazolamu (33,5%).

Podíl vydaných balení u jednotlivých přípravků odpovídal na prvních dvou pozicích výdeji účinných látek. Nejvíce byl zastoupen Neurol 0,25 (19,9%) a Hypnogen 15 tbl. (14,6%). Na třetím místě se umístil Oxazepam s podílem 9,2% ze všech balení vydaných v této věkové kategorii. Ženám ve věku 61 – 70 let byl také nejvíce expedován Neurol 0,25 (23,3%), Hypnogen 15 tbl. (15,0%) a Oxazepam (9,0%). U mužů byl na prvním místě Diazepam 10 mg (16,4%), následovaly Hypnogen 15 tbl (13,5%) a Neurol 0,25 (11,1%).

U pacientů ve věku 71 až 80 let byly nejčastěji vydávanými účinnými látkami alprazolam (25,7%) a zolpidem (24,3%), a to současně také u žen, kde byl podíl těchto účinných látek ještě vyrovnanější (26,2% resp. 26,1%). Muži v této kategorii obdrželi také nejvíce balení s obsahem alprazolamu (24,3%) a zolpidemu (18,3%).

V počtu vydaných léčivých přípravků zaujal první místo opět Neurol 0,25 (21,8%). Za ním následovaly s vyrovnaným podílem Hypnogen 15 tbl. (14,9%) a Oxazepam (14,2%). Muži obdrželi nejvíce balení přípravků Neurol 0,25 (22,0%), Hypnogen 15 tbl (10,6%) a Dormicum 7,5 mg (9,4%). Ženám byly nejvíce expedovány přípravky Neurol 0,25 (21,7%), Oxazepam (17,2%) a Hypnogen 15 tbl. (16,2%).

Ve věkové kategorii od 81 do 90 let byl největší počet balení vydán u přípravků obsahujících jako účinnou látku alprazolam (24,5%), zolpidem (21,3%) a oxazepam (18,3%). Mužům bylo expedováno nejvíce balení s obsahem zolpidemu a bromazepamu, shodně 26,7%. Ženy obdržely nejvíce přípravků obsahujících alprazolam (26,1%), oxazepam (22,2%) a zolpidem (19,8%).

Nejvydávanějším léčivým přípravkem byl opět Neurol 0,25 (21,7%). Na druhé pozici se umístil Oxazepam s podílem výdeje 18,3% ze všech balení vydaných v této věkové kategorii. Stejná situace byla i v případě výdeje pouze ženám (Neurol 0,25 23,5% a Oxazepam 22,2%). U mužů byly nejvíce zastoupenými preparáty Hypnogen 15 tbl (18,5%) a Lexaurin 3 mg (17,8%).

V nejstarší věkové kategorii 91 – 100 let byl nejvíce předepisovanou účinnou látkou zolpidem (33,9%). Tito pacienti obdrželi ještě přípravky s obsahem oxazepamu (30,5%), nitrazepamu (28,8%) a alprazolamu (6,8%). Toto pořadí platí také ve skupině žen. Mužům v tomto věkovém rozmezí byl expedován pouze nitrazepam (4 balení

Nitrazepamu forte, 3 balení Nitrazepamu). Nejvíce vydávaným léčivým přípravkem u žen byl Oxazepam, dále následoval Hypnogen 15 tbl. a Nitrazepam.

Ze zjištěných údajů vyplývá, že spektrum předepisovaných látek se v závislosti na věku nemění příliš výrazně. Ve většině věkových kategorií byl nejvíce vydávanou látkou alprazolam (celkem 2151 balení za rok). Výjimku tvořily obě krajní věkové kategorie, v nejmladší skupině byl nejvíce expedován diazepam a v nejstarší kategorii byl nejvíce vydávanou účinnou látkou zolpidem. Na druhém místě se umísťoval alprazolam (ve skupině 0 – 20 let), zolpidem (ve skupinách 21 – 30 let a 41 až 90 let), diazepam (ve skupině 31 – 40 let) a oxazepam (ve skupině 91 – 100 let). Na třetím místě se v mladších věkových kategoriích umísťoval diazepam nebo bromazepam, ve starších věkových kategoriích byl zaznamenán vzestup spotřeby oxazepamu.

Nejvíce předepisovaným léčivým přípravkem byl u pacientů ve věku 21 – 90 let Neurol 0,25. U nejmladších pacientů ve věku 0 – 20 let byl nejvydávanějším preparátem Diazepam 5 mg a v nejstarší kategorii převládal výdej léčivého přípravku Oxazepam.

Časový průběh expedice sledovaných přípravků je velmi nepravidelný. Co se týká počtu vydaných balení, byl nejsilnějším měsícem v roce 2004 leden. Důvodem je pravděpodobně vyšší návštěvnost u lékařů po vánočních svátcích. Obecně je preskripce ovlivněna různými faktory (vyzvedávání léků předepsaných na určité období, dovolené lékařů, zvýšená psychická zátěž v určitých měsících roku). Výdej v lichých měsících roku byl vždy vyšší než v následujícím sudém měsíci, což může být důsledkem toho, že lékaři často předepisují pacientům léky na dva měsíce do zásoby. Výrazný pokles ve výdeji byl zaznamenán v letních měsících (červenec, srpen). V tomto období je zřejmá i celkově nižší návštěvnost u lékařů v důsledku letních dovolených jak lékařů, tak pacientů.

7. Závěr

V této práci byl sledován výdej léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace (zolpidem, zopiclon) v lékárně základního typu v blízkosti polikliniky v Chrudimi. Byly zpracovány recepty vydané během kalendářního roku 2004. Sledované léčivé přípravky byly předepsány na 5,28% ze všech receptů přijatých v lékárně ve zvoleném období.

Z hlediska výdeje účinných látek byly nejčastěji expedovány léčivé přípravky obsahující alprazolam (celkem 2 151 balení za rok) a tvořily 29,6% z celkového výdeje vybraných léčivých přípravků. Mezi další nejčastěji předepisované účinné látky ze skupiny anxiolytik a hypnosedativ patřil zolpidem (21,1%), bromazepam (11,8%), diazepam (11,7%), oxazepam (8,5%) a nitrazepam (4,4%). V rámci jednotlivých léčivých přípravků byl nejvydávanejším preparátem Neurool 0,25 (1 399 balení). K deseti nejčastěji expedovaným přípravkům dále patřily Hypnogen 15 tbl., Oxazepam, Lexaurin 3 mg, Diazepam 5 mg, Diazepam 10 mg, Lexaurin 1,5 mg, Stilnox 20 tbl., Defobin a Neurool 1.

Z celkového počtu 7 257 expedovaných sledovaných léčivých přípravků bylo ženám vydáno celkem 5 301 balení a mužům 1 956 balení. Ženy tedy obdržely celkově 73,0% balení a muži 27,0% balení. Pouze u jednoho přípravku byl zaznamenán vyšší podíl výdeje mužům než ženám. Jednalo se o Diazepam tbl. 10mg (54,5% balení bylo vydáno mužům).

Z výsledků předkládané práce vyplývá, že množství vydaných balení všech léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů a hypnotik III. generace v závislosti na věku postupně narůstalo v jednotlivých kategoriích. Nejvíce balení bylo expedováno pacientům ve věku 71 – 80 let - a to 1 803 balení, což je přibližně čtvrtina z celkového počtu (24,8%). Další v pořadí byly věkové kategorie 51 – 60 let (21,6%) a 61 – 70 let (21,1%).

V nejmladší věkové skupině byl nejvíce vydávanou účinnou látkou diazepam. U pacientů ve věku od 21 do 90 let byly nejčastěji vydávány přípravky s účinnou látkou alprazolamem. Pacientům v nejstarší kategorii byl nejčastěji expedován zolpidem. Z pohledu jednotlivých léčivých přípravků byl u nejmladších pacientů ve věku 0 – 20 let nejvydávanejším preparátem Diazepam 5 mg, u pacientů ve věku 21 – 90 let Neurool 0,25 a v nejstarší kategorii převládal výdej léčivého přípravku Oxazepam.

8. Použitá literatura

1. Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti: Léky – podrobně [online] © 2003-2004, aktualizováno 31.3.2003, [cit. 1.10.2005]
Dostupné z WWW: <http://txt.drogy-info.cz/index.php/article/view/143/1/42/>
2. Tomková J., Hniličková H., Borůvková E., Višňovský P.: Benzodiazepiny v roce 2002 z pohledu výdeje v některých lékárnách a nálezů Toxikologické laboratoře Ústavu soudního lékařství. Klin Farmakol Farm 17, 2003, s.145 – 147
3. Martínková J., Chládková J.: Léková závislost. Solutio 1998, příruční kniha pro lékárny, 1998, s.153 - 168
4. Bajerová J.: Sledování výdeje léčivých přípravků s obsahem benzodiazepinů s návykovým potenciálem a hypnotik III. generace v podmínkách lékárny základního typu (rigorózní práce). Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové 2004, 100 s.
5. Plevová J.: Nespavost - současné možnosti farmakoterapie [online] © 2004, aktualizace neuvvedena, [cit. 5.10.2005]
Dostupné z WWW: <http://www.nespavost.cz/o242.htm>
6. Drover D.R.: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet 2004, 43(4), s.227-38
7. Pletl M.: Nejčastější poruchy spánku a jejich řešení [online] © 2003-2005, aktualizováno 28.2.2003, [cit. 5.10.2005]
Dostupné z WWW: <http://www.edukafarm.cz/clanek.php?id=96>
8. Smolík P.: Diagnostika a klasifikace [online] © 2004, aktualizace neuvvedena, [cit. 5.10.2005]
Dostupné z WWW: <http://www.nespavost.cz/o21.htm>
9. Spánková laboratoř, Psychiatrické centrum Praha - Borzová C.: Syndrom
10. závislosti na lécích [online] © 2004, aktualizace neuvvedena, [cit. 6.10.2005]
Dostupné z WWW: <http://www.nespavost.cz/o241.htm>
11. Vinař O.: Poruchy spánku, paměť a hypnotika [online], aktualizace neuvvedena, [cit. 21.10. 2005]
Dostupné z WWW: http://www.hypnogen.cz/index_main.htm
12. Pydychová E.: Léčba nespavosti. Solutio 2003/2004, příruční kniha pro lékárny, 2003, s.42 - 47
13. Lincová D., Farghali H. et al.: Základní a aplikovaná farmakologie. Praha, Galén 2002, 601 s.
14. Suchopár J. et al.: Remedia Compendium. Praha , Panax 1997, 2. vydání, 663 s.

15. Mičuda S., Martínková J.: Nespavost. Solutio 1997, příruční kniha pro lékárny, 1997, s.21 – 25
16. Lullmann H., Mohr K., Wehling M.: Farmakologie a toxikologie. Praha, Grada 2004, 725 s.
17. Praško J.: Anxiolytika v léčbě úzkostných poruch. Farmakoterapie 1(3), 2005, s.281 - 288
18. Praško J., Prašková H.: Úzkostné poruchy. Practicus 10, 2003, s.23 – 28
19. Šonka K.: Nově registrovaná psychofarmaka ovlivňující vigilitu vědomí (modafinil, zaleplon). Psychiatrie – Supplementum 1, 2001
20. RxList - The Internet Drug Index [online] © 2004, aktualizováno 12.8.2004, [cit. 8.11.2005]
Dostupné z WWW: <http://www.rxlist.com/cgi/generic3/zaleplon.htm> a http://www.rxlist.com/cgi/generic4/ambien_cr.htm
21. Souhrn údajů o přípravku Hypnogen. Zentiva, a.s. Praha, 2005
22. Tůma I., Tvrdá V., Libiger J.: Zolpidem a poruchy vnímání. Psychiatrie 3, 2002, s.169 - 172
23. Zolpidem a zopiklon také způsobují závislost. Elektronický magazín MedNet – část určená pro odbornou veřejnost. [online] © 2001 - 2005, aktualizováno 17.4.2001, [cit. 7.11.2005]
Dostupné z WWW: http://www.medicina.cz/odborne/clanek.dss?s_id=3279
24. Souhrn údajů o přípravku Zopiclon 7,5 SL, Zentiva a. s., 2004
25. Souhrn údajů o přípravku Rohypnol. Zentiva a. s. Praha, 2004
26. Souhrn údajů o přípravku Neurol 0,25 mg, 1,0 mg. Zentiva a.s. Praha, 2004
27. Souhrn údajů o přípravku Oxazepam 10 mg. Zentiva a.s. Praha, 2004
28. Souhrn údajů o přípravku Lexaurin 1,5 mg, 3,0 mg. KRKA, d.d., 2001
29. Souhrn údajů o přípravku Ansilan 10 mg. Lek Pharmaceuticals, 2004
30. Souhrn údajů o přípravku Tavor 1,0 mg, 2,5 mg. Wyeth-Lederle Pharma Ges., 2004
31. Spotřeba léčiv v České republice v roce 2004 [online] © 1999-2005, aktualizováno 29.6.2005, [cit. 15.12.2005]
Dostupné z WWW: <http://www.sukl.cz/cs38spotrebalec/cs38rok2004.htm>
32. Bouček J., Pidrman V.: Psychofarmaka v medicíně. Praha, Grada 2005, 304 s.

33. Češi užívají stále méně prášků na spaní, musejí je totiž sami platit. Lidové noviny [online] © 2005, aktualizováno 21.3.2005, [cit. 17.12.2005]
Dostupné z WWW:
http://lidovky.zpravy.cz/ln_noviny.asp?r=ln_noviny&c=A20050321_000036_ln_noviny_sko&klic=208314&mes=20050321