

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

Diplomová práce

**HODNOCENÍ INTERVENČÍ KLINICKÉHO  
FARMACEUTA NA ODDĚLENÍ NEMOCNICE**

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

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

Hradec Králové 2017

Zuzana Veličková

**Poděkování:**

Mé poděkování patří především školiteli PharmDr. Martinu Dosedělovi, Ph.D. za vedení diplomové práce, odborné rady a vstřícnost.

Dále děkuji vedení Nemocnice Šumperk za umožnění mého pobytu na interním oddělení.

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

V Hradci Králové

Dne:

Podpis:

# Abstrakt

## HODNOCENÍ INTERVENCÍ KLINICKÉHO FARMACEUTA NA ODDĚLENÍ NEMOCNICE

Autor: Zuzana Veličková

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

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

### ÚVOD

Lékový problém (DRP) je jev nebo situace zahrnující farmakoterapii, kdy dochází ke skutečnému nebo potenciálnímu zásahu do požadovaného výsledku terapie.<sup>1</sup> Problematikou managementu DRP se zabývá farmaceutická péče, která má za cíl výskyt DRP minimalizovat.

### CÍL

Popis a analýza nejčastěji se vyskytujících lékových problémů na vybraném oddělení nemocnice, které byly odhaleny při revizích farmakoterapie klinickým farmaceutem.

### METODIKA

Studie byla provedena v únoru 2017 v Nemocnici Šumperk, a to na ošetrovatelském úseku interního oddělení. Data byla čerpána ze zdravotnické dokumentace. Byly zaznamenávány základní charakteristiky pacientů (věk, pohlaví), diagnózy, užívané léčivé přípravky, vybrané laboratorní hodnoty, lékové problémy a jejich hodnocení. DRPs byly identifikovány během revizí farmakoterapie klinickým farmaceutem. Popis a hodnocení DRPs zahrnovalo management, přijetí navrhované intervence klinického farmaceuta, hodnocení klinické závažnosti a finanční benefit provedených intervencí. DRPs byly klasifikovány na podkladě Pharmaceutical Care Network Europe klasifikace pro DRP, verze 5.01.

### VÝSLEDKY

Do studie bylo zahrnuto 53 pacientů s průměrným věkem  $81,9 \pm 8,28$  let. Tito pacienti dohromady užívali 452 léčivých přípravků, na jednoho pacienta připadalo průměrně 8,5 léčivých přípravků. DRPs byly odhaleny u 85 % analyzovaných pacientů. Celkově se jednalo o 102 DRPs, průměrně 1,9 DRP na jednoho pacienta. Z celkového počtu DRPs se nejčastěji vyskytoval „problém s výběrem léčiva“ (59 %), poté následoval „problém s dávkováním“ (25 %), „jiný problém“ (9 %), „problém s výdejem, podáním či užitím“ (4 %) a „lékové interakce“ (3 %). „Nežádoucí účinky“ se nevyskytly ani jednou. Doporučené intervence byly diskutovány s lékařem a v naprosté většině případů byly přijaty. Provedené intervence znamenaly minimální snížení nákladů zdravotnického zařízení na léčivé přípravky.

### ZÁVĚR

Výskyt lékových problémů ve zdravotnickém zařízení je významný. Klinický farmaceut může přispět k jejich identifikaci a managementu.

### KLÍČOVÁ SLOVA

Lékové problémy, klinická farmacie, nemocnice

# **Abstract**

## **EVALUATION OF CLINICAL PHARMACIST'S INTERVENTIONS IN THE HOSPITAL**

Author: Zuzana Veličková

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

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

### **BACKGROUND**

The Drug-Related Problem is an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes.<sup>1</sup> Pharmaceutical care deals with management of DRPs and its goal is to decrease occurrence of DRP.

### **AIMS**

The aim of the study was to describe and evaluate the most common DRPs occurring in the selected department in the hospital. DRPs have been detected during reviews of pharmacotherapy by the clinical pharmacist.

### **METHODS**

The study was carried out in the hospital in Šumperk, at the department of the internal medicine, the nursing section. Data was collected from medical records of hospitalized patients. Patient's characteristics (age, gender), diagnosis, using drugs, selected laboratory markers and drug-related problems were recorded. DRPs have been identified during reviews of the clinical pharmacist. Description and evaluation of DRPs contain its management, acceptance of pharmacist's intervention, evaluation of clinical severity and cost benefit of intervention. The classification of DRPs was according to the Pharmaceutical Care Network Europe classification version 5.01.

### **RESULTS**

The study involved 53 patients at average age  $81.9 \pm 8.28$ . These patients together used 452 drugs, on average 8.5 drugs per a patient. DRPs were detected in 85 percent of analyzed patients. Total number of DRPs was 102, on average one patient suffered from 1.9 DRPs. The most frequent DRPs were "Drug choice problem" (59 %), followed by "Dosing problem" (25 %), "Others" (9 %), "Drug use problem" (4 %), "Interactions" (3 %). "Adverse reactions" was not detected even once. Recommended interventions of the clinical pharmacist were discussed with doctor and mostly accepted. Interventions did not mean significant cost reduction on drugs.

### **CONCLUSION**

Occurrence of DRPs in the hospital is high. Clinical pharmacist contributes to identification and management of DRPs.

### **KEY WORDS**

Drug-related problem, clinical pharmacy, hospital facility

## Obsah

Abstrakt .....	4
Abstract .....	5
Úvod.....	8
Teoretická část.....	9
CÍL .....	9
METODIKA.....	9
LÉKOVÝ PROBLÉM (Drug-Related Problem, DRP).....	10
Úvod a definice .....	10
Klasifikace DRP.....	12
ANTIPILEPTIKA.....	15
Epilepsie.....	15
Terapie epilepsie .....	18
Mechanismus účinku antiepileptik.....	19
Přehled antiepileptik.....	19
Lékové problémy.....	20
ANTIPARKINSONIKA .....	30
Parkinsonova nemoc .....	30
Terapie Parkinsonovy nemoci.....	31
Mechanismy účinku antiparkinsonik .....	31
Přehled antiparkinsonik.....	32
Lékové problémy.....	32
Praktická část.....	44
CÍL .....	44
METODIKA.....	44
VÝSLEDKY .....	45
Základní údaje o pacientech.....	45
Hlavní diagnózy .....	45
Léčivé přípravky .....	46
Lékové problémy.....	47
Klasifikace DRPs a jejich management .....	48
Klinická závažnost DRPs .....	54
Přijetí navrhovaných intervencí .....	55

Finanční benefit.....	55
PŘÍKLADY KAZUISTIK .....	56
DISKUZE.....	69
ZÁVĚR.....	72
Seznam použitých zkratek.....	73
Citovaná literatura .....	75

## Úvod

Každá intervence do zdravotního stavu s sebou přináší riziko poškození pacienta nebo riziko vedlejších účinků. Zdravotníci denně čelí balancování mezi riziky a benefity terapie. Problém nastává, jestliže v tomto poměru převažují rizika. Pokud potenciální problém ovlivní výsledek terapie, stává se z něj aktuální problém. Ať už je problém potenciální nebo manifestovaný, v každém případě by mělo být snahou zdravotníků mu předejít.<sup>2</sup>

Drug-related problems (DRPs) zahrnují všechny problémy související s farmakoterapií. DRPs jsou identifikovány a řešeny klinickými farmaceuty a lékárníky při poskytování farmaceutické péče. Farmaceutická péče je důležitým klíčem k optimalizaci farmakoterapie.<sup>3</sup>

Lékařník při dispenzaci či konzultaci poskytuje pacientům informace o správném užívání a uchovávání léčiv, upozorňuje na možné nežádoucí účinky, kontroluje a vyhodnocuje lékové interakce. Během své činnosti se lékařník může setkat s DRPs a na základě toho intervenovat. Má pravomoc v některých případech odmítnout výdej, upozornit předepisujícího lékaře a podílet se na vyhledávání alternativní možnosti léčby.<sup>4</sup>

Klinický farmaceut je součástí multidisciplinárního týmu zdravotnických pracovníků, se kterými přímo spolupracuje při poskytování ambulantní i lůžkové zdravotnické péče. Jeho snahou je odhalovat rizika farmakoterapie a nalézat optimální řešení farmakoterapie pro konkrétního pacienta. Svou profesionalitou v oblasti farmakoterapie je schopen identifikovat DRPs, odhadovat jejich klinickou významnost se zřetelem na individualitu pacienta, interpretovat DRPs ostatním pracovníkům a navrhnout intervence do farmakoterapie.<sup>3</sup>

V této práci jsou popsány a analyzovány nejčastější DRPs na oddělení lůžkové péče zdravotnického zařízení, které byly odhaleny během hodnocení lékových režimů klinickým farmaceutem. Popis DRPs zahrnuje jejich management, hodnocení přijetí intervence lékařem, klinickou závažnost DRPs a finanční benefit provedených intervencí.



# **Teoretická část**

## **CÍL**

Cílem teoretické práce bylo zpracovat lékové problémy vybraných skupin léčiv, konkrétně antiepileptik a antiparkinsonik.

## **METODIKA**

Citační zdroje byly vyhledávány za pomoci bibliografické databáze PubMed, Solen, vyhledávací služby UKAŽ knihovny Univerzity Karlovy a webového vyhledávače Google Scholar. Jako klíčová slova pro vyhledávání byla použita např. „drug related problem“, „PCNE classification“, „antiparkinsonic drug“, „antiepileptic drugs“, „epilepsy“, „parkinson disease“, „adverse effects“, „adherence“ aj. V bibliografické databázi PubMed bylo pro vyhledávání s výhodou využíváno odborných pojmů MeSH (Medical Subject Headings) pro vyšší specifitu při hledání, např. „medication error“, „pcne“, „epilepsy“, „adverse reaction“, „parkinson disease“ aj. Klíčová slova i MeSH termíny byly různě kombinovány. Z nalezených článků byly selektovány ty, jež nejlépe souvisely s danou problematikou a obsahovaly relevantní informace. Jako zdroje informací bylo rovněž využito databáze Micromedex® a SÚKL databáze léků.

# LÉKOVÝ PROBLÉM (Drug-Related Problem, DRP)

## Úvod a definice

Dle evropské organizace Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) se lékovým problémem rozumí jev nebo situace zahrnující farmakoterapii, kdy dochází ke skutečnému nebo potenciálnímu zásahu do požadovaného výsledku terapie.<sup>1</sup>

PCNE je organizace založená v roce 1994, jejímiž členy jsou odborníci z oblasti farmaceutické péče evropských zemí. Cílem PCNE je pomáhat rozvíjet farmacii prostřednictvím farmaceutické péče v příslušných evropských zemích. Členové PCNE pracují v rámci skupin, každá se soustředí na jednu ze tří základních problematik:<sup>5</sup>

- Revize farmakoterapie
- Lékový problém
- Guidelines farmaceutické péče

Pro definování farmaceutické péče byla obvykle používána definice Heplera a Strandové z roku 1990: „Farmaceutická péče je odpovědné poskytnutí farmakoterapie za účelem dosažení konečného výsledku, který zlepšuje kvalitu života pacienta.“ Odborníci z řad PCNE však cítili potřebu redefinovat farmaceutickou péči a odpovědět na otázku: „What is Pharmaceutical Care in 2013?“<sup>6</sup> Na základě této otázky uspořádala organizace PCNE workshop v únoru 2013 v Berlíně, kde odborníci definovali farmaceutickou péči jako podíl farmaceuta v péči o jedince za účelem optimalizace užívání léků a zlepšení výsledků zdravotního stavu jedince.<sup>7</sup>

Náplní farmaceutické péče je celkové zhodnocení lékového režimu pacienta, hlavně z pohledu managementu rizik farmakoterapie. Její součástí je odhalení, individuální posouzení a následně i samotné řešení DRP, popř. prevence potenciálního DRP. DRPs mohou výrazně snížit kvalitu života a zvýšit morbiditu a mortalitu. Tyto skutečnosti ukazují na významnost problematiky DRPs a tedy i existence farmaceutické péče.<sup>3</sup>

Farmaceutická péče se dělí na lékárenskou péči (péče lékárníka o pacienta) a klinicko-farmaceutickou péči (péči klinického farmaceuta o pacienta), u obou z nich je na prvním místě zajištění účinné, bezpečné a nákladově efektivní farmakoterapie se zřetelem na individuální charakteristiky každého pacienta. Výhodou je přímý kontakt s pacientem, ať už v lékárně, nebo při hospitalizaci ve zdravotnických a sociálních zařízeních v rámci multidisciplinárního týmu ve spolupráci s ostatními zdravotními pracovníky. Role farmaceuta je v oblasti zdravotnické péče významná vzhledem k jeho znalostem chemických, farmakologických a farmakoterapeutických vlastností léčiv a jeho pohledu na racionální stránku terapie.<sup>3</sup>

Na výsledek farmakoterapie má vliv nejen efektivní komunikace s pacientem, ale také komunikace mezi farmaceutem a lékařem, popř. dalšími zdravotníky. Během jejich komunikace se mohou střetávat jejich odlišné profesionální pohledy na farmakoterapii a na lékový problém. Efektivní interdisciplinární komunikace je velmi důležitá.<sup>2</sup>

V rámci poskytování zdravotní péče a posuzování problémů je třeba odlišovat pojmy „chyba“ a „problém“. „Chyba“ (z angl. „error“) značí, že něco selhalo během poskytování zdravotnické péče, nemusí však dojít k ovlivnění požadovaného výsledku terapie. Pokud výsledek ovlivní, znamená pro pacienta problém a ten musí být vyřešen. Problémem rozumíme záležitost nebo situaci, která je nežádoucí a škodlivá a je potřeba ji překonat. Jinými slovy pro pacienta znamenají problém ty chyby, které pro něj vytvářejí riziko nebo ho poškozují. Z toho důvodu musí být identifikovány a zaznamenány. Mimo chyby může být lékový problém způsoben úmyslným nebo neúmyslným odchýlením od správné lékařské praxe nebo nepředvídatelnou reakcí na příslušný lékařský zásah. Nejčastější chyby nastávají v preskripci, dispenzaci, skladování, přípravě a podání léčiv. Všechny zahrnují lidský faktor a jsme schopni jim předcházet.<sup>2</sup>

Rizikové faktory pro výskyt DRP:<sup>8</sup>

- věk nad 65 let
- polyfarmakoterapie
- polymorbidita
- neshoda ve standardně zavedených doporučení
- non-compliance pacienta
- nedostatek správných laboratorních a terapeutických monitorování hladin léčiv
- farmakogenetické variace

Vzhledem ke stárnutí populace narůstá množství pacientů vyššího věku, kteří jsou z hlediska DRPs více riziková kvůli častější polymorbiditě a s ní spojenou polyfarmakoterapii. Ve stárnoucím organismu dochází k určitým změnám. Jedná se o změny farmakokinetické na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece léčiv a farmakodynamické způsobující odlišný účinek léčiva na organismus. Tyto skutečnosti mohou vést k preskripčním omylům, na kterých hraje svou roli také nedostatek znalostí o geriatrické medicíně, přehnaná preskripce léčiv vedoucí k polypragmázii, nevhodné předepisování léčiv nebo opomenutí indikovaných léčiv. V dnešní době je při preskripci geriatrickým pacientům oblíbené se řídit např. STOPP/START kritérii, s prokázaným benefitem v několika klinických studiích, či jinými doporučeními.<sup>9</sup>

STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) udává seznam léků, které jsou nejčastěji nevhodně předepisovány a jsou potenciálně nebezpečné ve stáří. Naproti tomu START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) je seznam doporučených léků pro pacienty vyššího věku. Pomáhá rovněž jako prevence proti opomenutí léku s určitým benefitem ve stáří. Oba jsou však pouze skríninkovým nástrojem, který zachytí většinu pacientů. Vždy je nutné ke každému pacientovi přistupovat individuálně.<sup>10</sup> Existuje však metaanalýza s důkazy, že tato kritéria redukuje množství pádů, stavů deliria, délky hospitalizace (primární i ambulantní) a ceny farmakoterapie. Nicméně neexistují důkazy o zlepšení kvality života ani o snížení mortality pacientů. Tohle zjištění jen potvrzuje, že je potřeba dalších výzkumů v hledání nástrojů pro ideální preskripci.<sup>11</sup>

## Klasifikace DRP

Revize farmakoterapie prostřednictvím farmaceutů se zřetelem na DRPs se neobejde bez přehledné a kompletní klasifikace DRPs. Klasifikací DRPs je v dnešní době několik, ačkoliv v ideálním případě by byla jedna klasifikace sloužící jako guidelines pro revize farmakoterapie a zároveň jako prostředek umožňující dokumentaci provedené revize.<sup>12</sup>

### *Příklady klasifikačních systémů DRPs a jejich srovnání:<sup>12</sup>*

**Strand:** Hodnocena je v první řadě nezbytnost, zda je léčivo indikováno. Dále účinnost, tedy zda je léčivo podáváno v optimální terapeutické dávce. V neposlední řadě musí být terapie bezpečná a pacient musí být schopný dodržovat režimové opatření. Při hodnocení je postupováno v pořadí nezbytnost, účinnost, bezpečnost. Hodnotící schéma je přesně dáno. Podstatná je také role pacienta, který je stavěn do popředí, je aktivně zapojen do diskuzí o DRPs a to na stejné úrovni jako lékař, což je zásadním rozdílem od ostatních klasifikací.

**Granada:** Tato klasifikace využívá stejný postup jako klasifikace Strand. Hodnocena je obdobně nezbytnost, účinnost a bezpečnost farmakoterapie. Rozdíl je v roli pacienta, jeho názor není při klasifikaci rozhodující. Nejdříve je hodnocena vhodnost indikace léčiva a účinnost terapie. Dalším krokem je bezpečnost, zde mohou nastat 2 možnosti, jedná se buď o kvantitativní problém s dávkou nebo ne.

**PCNE:** Není zde daný přesný postup a pokyny, kterými je doporučováno při hodnocení postupovat, oproti klasifikace Strand a Granada. Pokud je zachycena nebo pouze potenciálně hrozí nežádoucí reakce, tak ji klasifikujeme jako DRP. DRP může být hodnocen dle více hledisek (problém, příčina, intervence a výsledek intervence).

**Apoteket:** V této klasifikaci je hodnocen důvod vzniku nežádoucích účinků. Základní otázkou je skutečnost, zda jsou léky užívány správně, jestli pacient neužíval nadměrnou dávku nebo neměl problém s podáním či užitím. Důvodem pro nežádoucí účinky může být také duplicita ve farmakoterapii, lékové interakce a kontraindikace.

## ***Klasifikace DRPs dle PCNE, verze V05.01***

Základem klasifikace je rozdělení do sekcí „problémy“, „příčiny“, „intervence“ a „výsledek terapie“. Každá sekce je dále rozdělena do několika kategorií, viz. Tabulka 1: Základní klasifikace DRPs dle PCNE V05.01. Podrobněji je uvedena sekce „problémy“, která byla využívána v praktické části této práce, viz. Tabulka 2: Detailní klasifikace sekce „problémy“.

V dnešní době platí nejnovější verze klasifikace V7.0. Z praktických důvodů však byla pro potřeby této práce využita starší verze V05.01.

**Tabulka 1: Základní klasifikace DRPs dle PCNE V05.01 (dle PCNE, 2006)**

Sekce	Kód V05.01	Kategorie
Problémy	P1	Nežádoucí účinky
	P2	Problém s výběrem léčiva
	P3	Problém s dávkováním léčiva
	P4	Problém s užíváním léčiva
	P5	Lékové interakce
	P6	Jiné
Příčiny	C1	Výběr léčiva/dávky
	C2	Postup užití léčiva
	C3	Špatné informace nebo jejich nedostatek
	C4	Psychický stav a chování pacienta
	C5	Preskripce a dispenzace
	C6	Jiné
Intervence	I0	Žádná
	I1	Na úrovni preskripce
	I2	Na úrovni pacienta
	I3	Na úrovni léčiva
Výsledek intervence	I4	Jiná
	O0	Není znám
	O1	Problém úplně vyřešen
	O2	Problém částečně vyřešen
O3	Problém nevyřešen	

Tabulka 2: Detailní klasifikace sekce „problémy“ (dle PCNE, 2006)

Kategorie	Kód V05.01	Subkategorie
Nežádoucí reakce	P1.1 P1.2 P1.3	Nežádoucí účinky – nealergické Nežádoucí účinky – alergické Toxický projev
Problém s výběrem léčiva	P2.1 P2.2 P2.3 P2.4 P2.5 P2.6	Nevhodná indikace léčiva Nevhodná léková forma Duplicita v terapii Kontraindikace léčiva Nejasná indikace užívaného léčiva Léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci
Problém s dávkováním léčiva	P3.1 P3.2 P3.3 P3.4	Nízká dávka nebo nízká frekvence podávání léčiva Vysoká dávka nebo častá frekvence podávání léčiva Příliš krátká doba léčby Příliš dlouhá doba léčby
Problém s užíváním léčiva	P4.1 P4.2	Neúplné podání Špatné podání
Interakce (lék-lék, potrava-lék)	P5.1 P5.2	Potenciální interakce Manifestovaná interakce
Jiný problém	P6.1 P6.2 P6.3 P6.4	Pacient nespokojen s terapií, i přes správné užívání Nedostatečná informovanost o zdraví či nemoci Nejasné stížnosti, nezbytné další objasnění Selhání terapie z neznámého důvodu

# ANTIEPILEPTIKA

## Epilepsie

### *Definice*

Epilepsie je dle ILAE (International League Against Epilepsy) definována jako onemocnění mozku projevující se alespoň dvěma nevyprovokovanými (nebo reflexními) záchvaty s odstupem delším než 24 hodin nebo jedním nevyprovokovaným (či reflexním) záchvatem s vysokou pravděpodobností jeho opakování anebo diagnózou epileptického syndromu.<sup>13</sup>

Diagnóza epilepsie je dlouhodobou záležitostí. Epilepsie může být považována za vyřešenou u pacientů bez výskytu epileptického záchvatu za posledních 10 let a zároveň bez antiepileptické medikace za posledních 5 let, nebo u pacientů s epileptickým syndromem závislým na věku v případě, že už jsou mimo příslušný věk.<sup>13</sup>

### *Epileptický záchvat a jeho klasifikace*

Epileptický záchvat zahrnuje přechodně se vyskytující poruchy funkce mozku vznikající v důsledku **epileptických výbojů**, které jsou podmíněny nadměrnou a synchronní excitabilitou neuronů. **Záchvaty vyprovokované** neboli akutní symptomatické vznikají buď primárně v souvislosti s akutním onemocněním mozku (např. cévní mozková příhoda, trauma), nebo sekundárně na podkladě systémového onemocnění (metabolické odchylky, toxické zatížení např. alkoholem). Další skupinou jsou nevyprovokované záchvaty bez známé akutní příčiny. Radíme zde i reflexní záchvaty, které jsou reakcí na určité podněty (např. spánkový deficit, fotostimulace), jenž u zdravých jedinců záchvat nevyvolají.<sup>14</sup>

Základní klasifikace epileptických záchvatů je **dle klinických projevů a rozsahu postižení**, zavedená do praxe organizací ILAE v roce 1981, poslední revize je z roku 2015, viz. Tabulka 3. Základem je rozdělení na záchvaty fokální, generalizované a nově na záchvaty bez známé lokalizace na počátku. Zvláštní skupinou jsou neklasifikované záchvaty, u kterých nemáme adekvátní informace nebo mají neobvyklé klinické projevy, nelze je tedy klasifikovat podle ILAE 2015. Fokální záchvaty jsou způsobené epileptickými výboji pouze v jedné hemisféře, generalizované záchvaty jsou podmíněné manifestací v obou mozkových hemisférách. Fokální záchvat může z motorického i non-motorického záchvatu se zachovalým i narušeným vědomím přejít do bilaterálního tonicko-klonického záchvatu. Dříve nesl tento stav označení druhotně generalizovaný záchvat. Během fokálních záchvatů může být zachované vědomí, nebo je vědomí částečně až úplně narušeno. Původně se jednalo o záchvaty simplexní (bez poruchy vědomí) a komplexní (s poruchou vědomí), avšak při nejnovější revizi klasifikace došlo k vyřazení těchto pojmů. Podobně se vytratil v klasifikaci termín aura, což znamená typ záchvatu, ale v praxi se aura zaměňovala za pouhý pocit před samotným záchvatem. Problém s aurou nastává u pacientů, kteří odmítají medikamentózní léčbu s argumentem, že se u nich epileptické záchvaty nevyskytují, ačkoliv prožívají auru. Naopak byly přidány některé typy fokálních a generalizovaných záchvatů, avšak některé termíny byly jen upraveny.<sup>15</sup> Nevýhodou klasifikace je, že nám nestačí znát jen klinické projevy, ale potřebujeme

i pomocné metody (EEG obraz) pro určení, zda se jedná o záchvat fokální či generalizovaný.<sup>16</sup>

Tabulka 3: Klasifikace epileptických záchvatů (dle ILAE 1981, revize 2015)

Fokální záchvaty	Generalizované záchvaty	Neznámá lokalizace záchvatu		
Motorické	Motorické	Motorické		
Tonické	Tonicko-klonické	Tonicko-klonické		
Atonické	Tonické	Tonické		
Myoklonické	Atonické	Atonické		
Klonické	Myoklonické	Epileptické spasmy		
Epileptické spasmy	Myoklonicko-atonické	Non-motorické		
Hypermotorické	Klonické	Zachovalé vědomí	Narušené vědomí	Neznámé vědomí
	Klonicko-tonicko-klonické	Neklasifikované záchvaty		
Non-motorické	Epileptické spasmy			
Senzorické	Absence			
Kognitivní	Typické			
Emocionální	Atypické			
Autonomní	Myoklonické			
Zachovalé vědomí	Myoklonické očního víčka			
Narušené vědomí				
Neznámé vědomí				
Přecházející do oboustranného tonicko-klonického záchvatu				

## Klinický obraz

Projevy jednotlivých typů epileptických záchvatů:<sup>15</sup>

### 1. Motorické:

- **Tonicko-klonický** – střídání tonických a klonických fází
- **Tonické** – vytrvale zvýšená svalová kontrakce po dobu několika sekund až minut
- **Atonické** – náhlé úplné ochabnutí nebo snížení tonu některých svalových skupin, např. pokles hlavy, poklesnutí v kolenou, nekontrolovaný pád
- **Myoklonické** – náhlé a krátké, neúmyslné kontrakce svalů nebo celých skupin svalů odlišné topografie (axiální, proximální, distální)
- **Klonické** – záškuby svalů, symetrické nebo asymetrické, opakující se, zahrnující stejnou skupinu svalů
- **Epileptické spasmy** – náhlá ohnutí nebo protažení, převážně proximálních svalů a svalů trupu, někdy se mohou vyskytovat grimasy, přikyvování hlavou nebo jemné pohyby očí
- **Hypermotorické** – nápadné pohybové aktivity rukou nebo nohou bilaterálně, např. kopání, mlácení kolem sebe, tleskání a tření rukama, objímání, někdy se sexuální nebo násilnickým kontextem
- **Klonicko-tonicko-klonické** – nejprve dochází k jednomu i více záškubů obou končetin, poté následuje tonicko-klonický záchvat



## 2. *Non-motorické:*

- **Senzorické** – vjemový prožitek, který nekoresponduje s příslušným reálným stimulem (pocitý čichové, zrakové, chuťové, sluchové)
- **Kognitivní** – týkají se myšlení a funkcí vyšších kórových oblastí, např. řeč, prostorové vnímání, paměť
- **Emocionální** – prezentují se emocemi, např. strach, spontánní radost nebo euforie, smích, pláč
- **Autonomní** – změna funkce autonomního systému zahrnující kardiovaskulární, pupilární, gastrointestinální, vazomotorický, termoregulační systém, např. pocitý na zvracení, slinění, říhání, změny srdeční aktivity, změny dechu, husí kůže

## 3. *Absence:*

- **Typické** – náhlé přerušování probíhajících činností, strnulé zahledění, pacient neodpovídá, ačkoliv před záchvatem hovořil, záchvat trvá několik sekund až půl minuty s rychlým zotavením do normálního stavu
- **Atypické** – provázené navíc výraznějšími změnami svalového napětí, počátek i ukončení je pomalejší než u typických absencí
- **Myoklonické** – absence spojené se záškuby svalstva
- **Myoklonie očního víčka** – záškuby očního víčka s frekvencí alespoň 3 za sekundu, trvá obvykle méně než 10 sekund, většinou jsou bulby stočeny nahoru, může nastat i krátká ztráta vědomí

## ***Diferenciální diagnostika***

Diagnostiku epilepsie mohou komplikovat neepileptické záchvaty, jejich odlišení od epileptických záchvatů může být obtížné a patří do rukou specializované pracoviště (video-EEG monitorování). Dle etiologie dělíme neepileptické záchvaty na **somaticky podmíněné** (např. synkopy, poruchy spánku, paroxysmální dystonie a kineziogenní chorea, fyziologický myoklonus ve vazbě na spánek a jiné neepileptické myoklonie, tetanie, migrény aj.) a **psychogenně podmíněné** (disociativní záchvaty, panické ataky, vědomě navozené záchvaty, poruchy osobnosti a chování aj.). Terapie je pak založena na somatické příčině v prvním případě, anebo na psychické poruše ve druhém případě.<sup>17</sup>

## ***Status epilepticus***

Status epilepticus je definován dle ILAE jako stav, kdy dochází k selhání mechanismů zodpovědných za ukončení záchvatu nebo dochází k iniciaci mechanismů, které vedou k abnormálně prodlouženému záchvatu. Definován je časový bod  $t_1$ , po jeho dosažení se jedná o prodlouženou záchvatovitou aktivitu, tedy status epilepticus, a měla by být zahájena léčba. Dalším časovým bodem je  $t_2$ , který značí riziko dlouhodobých následků, např. poškození neuronů, neuronálních sítí a funkcí v závislosti na délce a typu záchvatu. U tonicko-klonického záchvatu představuje  $t_1$  5 minut a  $t_2$  30 minut, u fokálních záchvatů s narušeným vědomím je  $t_1$  10 minut a  $t_2$  více jak 60 minut.<sup>18</sup>

## ***Farmakorezistentní epilepsie***

Bohužel ne vždy je epilepsie zvládnutelná farmakologickou léčbou. Farmakorezistentní epilepsie se týká asi 30 % pacientů, je spojena se zvýšenou mortalitou, morbiditou, psychosociální neschopností, snížením kvality života. Navíc má dopady ve vyšších nákladech za léčbu. Incidence farmakorezistentní epilepsie je poměrně vysoká navzdory dostupnosti nových AE, nových léčebných režimů a možnostem přídatné terapie. Chirurgické řešení je možné jen u některých pacientů.<sup>29</sup>

## ***SUDEP***

SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) je definováno jako **náhlé, neočekávané úmrtí** pacienta s epilepsií v přítomnosti svědků nebo bez svědků, s možností proběhnutí epileptického záchvatu, ačkoliv úmrtí nebylo způsobené úrazem nebo utopením a ani při posmrtném vyšetření nebyla odhalena příčina smrti. Zvýšené riziko SUDEP je u pacientů s častými generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, u mužů, u pacientů s prvním záchvatem v mladším věku, s dlouhým trváním epilepsie a s léčbou kombinací několika antiepileptiky. Příčina SUDEP je neznámá, nelze tomuto stavu ani nijak předcházet. Pro prevenci může přispět noční dohled, zařízení pro detekci záchvatu, bezpečnostní polštáře (předcházení dýchacích problémů), včasný chirurgický zákrok (redukce výskytu generalizovaných záchvatů), zvýšení serotoninu a redukce opioidů a adenosinu v mozku (prevence dýchacích obtíží).<sup>19</sup>

## **Terapie epilepsie**

„Antiepileptika (AE) jsou léky, které epilepsii neléčí, ale **pouze potlačují její projevy**, tedy epileptické záchvaty.“ Do 80. let minulého století byla zavedená do klinické praxe **tzv. klasická AE**, od té doby bylo objeveno několik dalších **tzv. nových AE**, která našla uplatnění nejen v terapii epilepsie, ale i v dalších indikacích jako např. léčba bolesti, migréna, psychiatrické diagnózy aj.<sup>20</sup>

Z hlediska účinnosti můžeme antiepileptika dělit na **úzkospektrá a širokospektrá**. Úzkospektrá AE působí pouze proti vzniku určitého typu záchvatu, obvykle na fokální záchvaty. Některá úzkospektrá AE nesou riziko vzniku **tzv. paradoxní agravace záchvatů**, kdy dochází ke zhoršení některého typu generalizovaných záchvatů, zejména absence, atonické a myoklonické záchvaty. Širokospektrá AE potlačují vznik fokálních i generalizovaných záchvatů a je u nich nízké riziko paradoxní agravace záchvatů.<sup>20</sup>

## Mechanismus účinku antiepileptik

Mechanismus účinku antiepileptik spočívá v ovlivňování molekul iontových kanálků, neurotransmiterů, enzymů podílejících se na metabolismu a transportu neurotransmiterů.<sup>21</sup>

Hlavními mechanismy účinku antiepileptik jsou:<sup>14</sup>

- Blokáda sodíkového kanálu: fenytoin, karbamazepin, lamotrigin, oxkarbazepin, rufinamid, eslikarbazepin, lacosamid
- Blokáda vápníkového kanálu: gabapentin, pregabalin
- Ovlivnění neurotransmíse GABA (kyselina  $\gamma$ -aminomáselná): fenobarbital, benzodiazepiny, tiagabin, vigabatrin
- Modulace synaptického vezikulárního proteinu 2A (SV2A): levetiracetam
- Draslíkový kanál (Kv7): retigabin
- Ovlivnění receptoru AMPA (kyselina- $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionová): perampanel
- Různé účinky (vícečetné cíle): valproát, felbamát, topiramát, zonisamid
- Neznámý mechanismus účinku: primidon

## Přehled antiepileptik

Dle ATC klasifikace patří mezi antiepileptika léčiva s ATC kódem N02.

Seznam účinných látek obchodovaných na území České republiky:<sup>22</sup>

### *Klasická antiepileptika (1. a 2. generace)*

- Fenobarbital
- Fenytoin
- Ethosuximid
- Karbamazepin
- Primidon
- Valproát

### *Nová antiepileptika (3. generace)*

- Eslikarbazepin
- Gabapentin
- Lacosamid
- Lamotrigin
- Levetiracetam
- Perampanel
- Pregabalin
- Rufinamid
- Stiripentol
- Tiagabin

- Topiramát
- Vigabatrin
- Zonisamid

## Lékové problémy

Tato část obsahuje komplexní popis léčby epilepsie dle kategorií v klasifikaci PCNE (sekce „problémy“):

- nežádoucí účinky (popis nejčastějších NÚ u konkrétních antiepileptik)
- problém s výběrem léčiva (postup v léčbě, použití jednotlivých antiepileptik)
- problémy s dávkováním léčiva (monitorování lékových hladin, lékové režimy u vybraných antiepileptik)
- problém s výdejem, podáním či užitím léčiva (adherence, vztah k jídlu)
- lékové interakce (lék-lék, lék-potrava)

### *P1 Nežádoucí účinky*

Profil snášenlivosti a bezpečnosti antiepileptik může vézt k přerušení terapie, ačkoliv z hlediska účinnosti by byla tahle terapie vhodná. Obzvláště v minulosti, kdy byl pouze omezený počet antiepileptik, si pacienti museli vybrat mezi životem s epileptickými záchvaty nebo nesnesitelnými vedlejšími účinky léčiv. Dnes už máme řadu nových epileptik s lepší snášenlivostí a redukovanými vedlejšími účinky, jejich charakter je u všech antiepileptik vysoce specifický a individuální.<sup>23</sup>

Největší množství nežádoucích účinků řadíme mezi **tzv. dávkově-závislá**, lze jim zabránit snížením dávky léčiva na nejnižší účinnou dávku. Správná titrace dávky, zohlednění farmakokinetických interakcí a správná volba antiepileptika pro pacienta snižují výskyt nežádoucích účinků.<sup>20</sup>

Častým nežádoucím účinkem může být **zvýšení hmotnosti** u valproátu, gabapentinu, pregabalinu a vigabatrinu, naopak **pokles hmotnosti** může vyvolat topiramát. Pregabalin způsobuje u některých jedinců **otoky**. U lamotriginu se může vyskytnout při rychlé titraci idiosynkratická reakce projevující se jako **kožní vyrážka (rash)**. U vigabatrinu existuje riziko vzniku **retinální degenerace**, proto jsou doporučovány kontroly perimetru.<sup>24</sup> U fenytoinu dochází až u 40 % pacientů ke **gingivální hyperplázii**, riziko může být sníženo správnou dentální hygienou. Dalším častým nežádoucím účinkem antiepileptik bývá **sedace** a s ní spojené poruchy spánku (hypersomnie). Sedace může být projevena u fenobarbitalu, primidonu, karbamazepinu, gabapentinu, pregabalinu, vigabatrinu a zonisamidu. Naopak **nespavost** může být manifestována u lamotriginu a felbamátu. Antiepileptika obecně mohou kvůli svému supresivnímu účinku na CNS snižovat **kognitivní funkce**, zejména tomu je u topiramátu. AE indukující enzymatický systém CYP450 a valproát mohou ovlivnit syntézu cholesterolu, lipoproteinů a homocysteinu, čímž zvyšují **riziko aterosklerózy**. Vysoká hladina homocysteinu je spojována také s **deficitem vitamínu B12 a kyseliny listové**, který se taktéž může nacházet u těchto antiepileptik. Karbamazepin může mít **negativní vliv na**

**srdeční funkce** obzvláště u pacientů s již vyskytujícím se srdečním onemocněním. Společně s fenytoinem, lamotriginem a rufinamidem mohou **prodlužovat QT interval**. Potenciální **hepatotoxicita** hrozí u léčiv fenytoin, fenobarbital, felbamát, karbamazepin a valproát. Negativní vliv na renální funkce může přinášet topiramát a zonisamid kvůli inhibice karboanhydrázy, což může vést k **metabolické acidóze a vzniku ledvinových kamenů**. Karbamazepin a oxkarbazepin mohou způsobit **hyponatrémii a retenci vody**. Klasická antiepileptika mohou asociovat s **hematologickými abnormalitami**, např. řada poruch u valproátu (viz níže), leukopenie u karbamazepinu, aplastická anémie u karbamazepinu, felbamátu, fenytoinu, fenobarbitalu. Klasická antiepileptika, oxkarbazepin a topimarát mohou snížit sérovou hladinu kalcia a působit tak **negativně na kostní metabolismus**. Při dlouhodobé terapii těmito léky pak dochází ke snížení hustoty minerálů v kosti (BMD) a zvýšení rizika fraktur.<sup>25</sup>

Velké spektrum nežádoucích účinků je obsaženo u valproátu. Z kosmetických účinků se jedná o **vypadávání vlasů až alopecii**. U žen může zvýšit hladiny androgenů a tím vyvolat **hirsutismus a akné**. Tato hormonální nerovnováha u žen je spojena také se **syndromem polycystických ovarií, menstruačními poruchami a neplodností**. Dlouhodobá terapie valproátem může mít souvislost s metabolickým syndromem spojeným s hyperinzulinémií, dyslipidémií, vysokou hladinou kyseliny močové a homocysteinu, obezitou a hypertenzí. Navíc dochází k akceleraci aterosklerózy. Ateroskleróza společně s metabolickými změnami může podmínit **kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární onemocnění**. Valproát může vyvolat **akutní pankreatitidu**. Tato reakce je idiosynkratická a nepředvídatelná, rizikovým faktorem je věk do 20 let. Podobně může být vzniknout v dětském věku **selhání jater** při terapii valproátem, které je obvykle manifestováno během prvních 3 měsíců terapie. U obézních dospělých může vzniknout **nealkoholická steatóza jater**. Ve vyšších dávkách hrozí u pacientů **tremor**. Až u 20 % exponovaných mohou být objeveny **hematologické abnormality**, např. na dávce závislá trombocytopenie, méně často pak poruchy koagulace, makrocytóza, anémie, leukopenie a myelodysplastický syndrom.<sup>25</sup>

Určitá antiepileptika jsou potenciálně **teratogenní** a bývají tedy spojené s výskytem vrozených malformací. Nejvyšší riziko vrozených vad představuje valproát způsobující nejčastěji malformace neurální trubice, srdce, orofaciální/kraniofaciální, malformace skeletu a končetin. Riziko malformací bývá u valproátu dávkově závislé, u jiných antiepileptik zůstává vztah k dávce nejasný. U fenobarbitalu bývají popisovány nejčastěji srdeční malformace. Intrauterinní expozice karbamazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem a valproátem se ukázala riziková ve srovnání s těhotnými ženami bez epilepsie nebo ženami s neléčenou epilepsií, u topiramátu jsou důkazy vyššího rizika teratogenity pouze oproti těhotným ženám bez epilepsie. U lamotriginu a levetiracetamu existuje nejnižší riziko teratogeneze z antiepileptik. Zvýšené riziko se neukazuje ani u gabapentinu, oxkarbazepinu, primidonu a zonisamidu, avšak u těchto léků existuje méně dat.<sup>26</sup>

**Valproát je kontraindikován u těhotných žen.** Ženám v reprodukčním věku je doporučováno při užívání valproátu používat účinnou antikoncepci. Výbor PRAC (Pharmacovigilance and Risks Assessment Committee) Evropské agentury pro léčiva (EMA) doporučuje omezit podávání valproátu u žen a dívek na základě farmakovigilačních studií,

jenž ukazují vysoké riziko vývojových problémů a vrozených malformací u dětí, jejichž matky užívaly valproát v těhotenství (opoždění psychomotorického vývoje u 30-40 % exponovaných dětí, vrozené malformace u 11 % exponovaných dětí, autistické poruchy ve 3x vyšším riziku než obecně v populaci a samotný autismus s 5x vyšším rizikem, také je možná souvislost s ADHD).<sup>27</sup> U žen ve fertilním věku a v těhotenství by měly být z hlediska bezpečnosti volbou lamotrigin a karbamazepin.<sup>28</sup>

## ***P2 Problém s výběrem léčiva***

Při výběru nejvhodnějšího AE je potřeba zvážit několik parametrů: typ epileptického záchvatu, typ epileptického syndromu, jeho minulost a prognóza, charakteristika léčiv, případně jejich potenciální farmakokinetické interakce, profil vedlejších účinků a celkově individuální pohled na pacienta. Důležité je brát ohled na pohlaví. AE mohou snižovat plodnost, narušit endokrinní funkce a působit teratogenně. Věk hraje velkou roli u starších pacientů, u kterých lze předpokládat výskyt komorbidit a polyfarmakoterapie, a také u dětí kvůli rozdílné farmakokinetice léčiv. Navíc je potřeba myslet na to, že epilepsie je onemocnění dynamické, vyvíjející se během života, takže je nutné zdravotní situaci neustále sledovat.<sup>29</sup>

Léčbu zahajujeme v případě, že **diagnóza epilepsie je jistá**. Již po prvním záchvatu je léčba zahajována, pokud riziko plynoucí z opakovaného záchvatu je větší než riziko terapie (např. senioři a osamělé osoby). Cílem léčby je kompenzace záchvatů bez nepříjemných nežádoucích účinků terapie a se zachováním optimální kvality života.<sup>30</sup>

Zásadní doporučení při zahajování **monoterapie** je dodržování **titračních schémat** za účelem lepší tolerance léku. Pomalou titrací nízkými dávkami je snadou dosáhnout terapeutické dávky, která je účinná a dobře tolerovaná. Při špatné toleranci nebo minimálním efektu iničiální monoterapie je zvolena **alternativní monoterapie**. Určitá monoterapie by neměla být považována za neúčinnou dříve, než je využito maximálních tolerovaných dávek. Poddávkování léku by mělo být vyvarováno. V některých případech může být účinnější a lépe tolerovaná **polyterapie**, pokud je racionální. Racionální znamená kombinovat léky s různým farmakodynamickým účinkem (synergickým), bez zvýšení nežádoucích účinků a nepříznivých lékových interakcí.<sup>30</sup> Záměna léku je prováděna pomalu až po dobu několika měsíců. Rychlá záměna je prováděna jen za závažných okolností, např. při přítomnosti závažných nežádoucích účinků, při prudkém zhoršení epilepsie a v časové tísní kvůli prokázání farmakorezistence před chirurgickým zákrokem. Pacient může být ohrožen rychlým poklesem hladiny prvního léčiva před dosažením nástupu účinku nového léčiva. Toto rizikové období lze zabezpečit preventivním podáním benzodiazepinů. Možným lékovým interakcím mezi původním a nově nasazeným AE by se mělo vyvarovat.<sup>31</sup>

**Racionální polyterapie** u epilepsie může obecně znamenat 3 situace. První je posílení monoterapie jinými léky než antiepileptiky za účelem zvýšení terapeutického indexu (např. propranolol u tremoru při léčbě valproátem), druhým je intermitentní polyterapie AE (např. benzodiazepiny u febrilních záchvatů) a třetí je dlouhodobá polyterapie AE s maximalizací terapeutické účinnosti a minimalizací nežádoucích účinků.<sup>32</sup>

Při rozhodování o volbě vhodného léku mohou být nápomocné **guidelines**. Nejčastěji citované jsou terapeutické guidelines publikované organizací ILAE, v klinické praxi je však přínosnější „národní guidelines diagnostiky a léčby epilepsie“. V České republice je k dispozici Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, publikovaný skupinou EpiStop. V rámci Evropy jsou dalšími guidelines dle NICE (National Institute for Health and Care Excellence), rovněž často citované v odborné literatuře. Vzhledem k míře potřeby individuálního pohledu na pacienta s epilepsií je však téměř nemožné se striktně držet obecných doporučení. Rizikem jsou např. nedokonalé informace, jejich špatná interpretace, nebo fakt, že „guidelines rychle stárnou, rychleji než jejich autoři“.<sup>33</sup>

Terapeutická doporučení dle epileptických záchvatů udává Tabulka 4.

**Tabulka 4: Léky volby dle typu epileptického záchvatu (dle EpiStop, 2013)**

Typ záchvatů	Léky 1.volby	Léky 2.volby*
Fokální/parciální a/nebo sekundárně generalizované tonicko-klonické	CBZ, GBP, LEV, LTG, VPA, TPM	ESL, LCM, PGB, ZNS
Primárně generalizované tonicko-klonické	LTG, VPA, TPM	LEV
Absence	ESM**, LTG, VPA	LEV, TPM
Myoklonické	LTG***, VPA	BZD, LEV

#### *Poznámka*

*Léky jsou řazeny abecedně a lze volit jako první kterýkoliv z nich.*

#### *Vysvětlivky*

*\* léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, celkovou kondici nemocného a epileptický syndrom*

*\*\* jen u syndromu dětských absencí*

*\*\*\* ne u těžké myoklonické dětské epilepsie, může event. akcentovat myoklonie i u jiných syndromů*

### ***Antiepileptika využívané v monoterapii (dle EpiStop, Žena a epilepsie, 2010)***

#### **Lamotrigin**

Jedná se o širokospektré antiepileptikum vhodné pro léčbu fokálních i generalizovaných záchvatů. Lamotrigin není vhodný u myoklonických záchvatů, které může zhoršovat. Navíc má pozitivní účinek na psychiku (stabilizátor nálady, antidepresivní účinek) a nízký sedativní účinek. Neindukuje cytochrom P450, neovlivňuje hladinu hormonů a má nízké riziko teratogenity.

#### **Valproát**

Patří mezi širokospektrá AE vhodná u všech typů záchvatů. Valproát má indikace i mimo epilepsii (např. profylaxe migrény). Ačkoliv neindukuje cytochrom P450, jeho nevýhodou jsou nežádoucí účinky a teratogenita (riziko vývojových vad a vliv na kognitivní funkce plodu po narození).

## **Karbamazepin**

Toto AE je volbou u parciálních a sekundárně generalizovaných záchvatů, s dalšími indikacemi mimo epilepsii (např. neuropatie, stabilizátor nálady). Jeho spektrum účinku je úzké, zhoršuje absence a myoklonické záchvaty. Další nevýhodou jsou hojně nežádoucí účinky, indukce cytochromu P450 a s tím související časté lékové interakce.

## **Etosuximid**

Považuje se za úzkospektré AE, je volbou u dětských absencí.

## **Levetiracetam**

Řadí se mezi širokospektrá antiepileptika bez rizika zhoršování záchvatů, výhodou je minimum nežádoucích účinků a lékových interakcí.

## **Topiramát**

Je širokospektrým antiepileptikem s indikací i v profylaxi migrény. Je dobře snášené, s minimem lékových interakcí.

## **Gabapentin**

Jedná se o dobře tolerované léčivo s minimem lékových interakcí, avšak v rámci epilepsie má úzké spektrum účinku. Je účinné na fokální záchvaty. Své uplatnění však nalézá i v jiných indikacích (např. bolestivé neuropatie, léčba migrény). Nevýhodou je dávkování třikrát denně, u renální insuficienci vystačí dvakrát denně.

## ***Příklady antiepileptika v add-on terapii (dle EpiStop, Žena a epilepsie, 2010)***

### **Felbamát**

Léčivo má uplatnění pouze k léčbě těžkých refrakterních záchvatů v rámci Lennox-Gestautova syndromu, a to pouze na specializovaných pracovištích kvůli riziku závažných nežádoucích účinků (selhání jater, aplastická anémie).

### **Fenobarbital a primidon**

Léčiva jsou využívána omezeně v léčbě refrakterních záchvatů, primidon při farmakorezistentní juvenilní myoklonické epilepsii. Obě léčiva jsou induktory cytochromu P450, mají negativní vliv na kognici a náladu.

### **Fenytoin**

Léčivo lze využít v krajních případech v léčbě refrakterních fokálních záchvatů nebo generalizovaného tonicko-klonického záchvatu. Je induktorem jaterních enzymů, přináší s sebou riziko velkého množství lékových interakcí a nežádoucích účinků.

### **Lacosamid**

Je léčivem vhodným pro přídatnou léčbu fokálních záchvatů.



## **Pregabalin**

Je léčivem využívaným v léčbě fokálních a sekundárně generalizovaných záchvatů a dále pro své další pozitivní účinky, např. anxiolytický a analgetický účinek, pozitivní vliv na spánek.

## **Tiagabin**

Léčivo nalézá uplatnění u fokálních záchvatů. U pacientů s primárně generalizovanou epilepsií však může vyvolat absence.

## **Vigabatrin**

Je léčivem volby u Westova syndromu (infantilních spasmů).

## **Zonisamid**

Léčivo je vhodné pro léčbu fokálních a sekundárně generalizovaných záchvatů.

## ***Volba antiepileptika a status epilepticus***

Jestliže u pacienta nastane **tzv. status epilepticus**, léčivem první volby je parenterálně podaný benzodiazepin (diazepam, lorazepam nebo klonazepam). Pokud terapie benzodiazepiny selže a záchvat přetrvává, nabízí se nám další antiepileptika. Jedná se o fenytoin nebo jeho prekursor fosfenytoin s lepší lokální snášenlivostí anebo účinkem srovnatelný valproát s výhodou používaný pro menší výskyt nežádoucích účinků. Levetiracetam je další účinné a dobře tolerované léčivo, jeho výhodou je farmakokinetika s nízkým potenciálem k lékovým interakcím. Fenobarbital má velkou tradici a je užíván také u novorozenců, jeho podávání je však omezováno kvůli depresivnímu účinku na CNS. Pro stále neustupující záchvaty jsou volbou anesteticky působící léčiva (midazolam, pentobarbital, tiopental, propofol, isofluran a etomidát).<sup>34</sup>

## ***P3 Problém s dávkováním léčiva***

Dávkování je velmi **individuální záležitostí**. Cílem je plná kompenzace záchvatů. Postupnou titrací malé dávky je snahou dosáhnout doporučené dávky dle hmotnosti. Plazmatickou hladinu je doporučováno monitorovat, vzhledem k velkým rozdílům ve vstřebávání a metabolismu u jednotlivých pacientů. Je postupováno až do manifestace vedlejších účinků, následně je dávka mírně snížena. Tímto je dosaženo maximální tolerované dávky. V některých případech však postačuje i nižší než doporučená dávka pro dosažení klinického účinku. Nevhodně zvolená dávka je častou chybou v terapii. Nedostatečná dávka vede často k neprokázaní neúčinnosti a včasné změně strategie terapie, naopak nadbytečná dávka může vést k toxickým účinkům.<sup>31</sup>

Nástrojem pro stanovení optimální dávky je **terapeutické monitorování hladin léčiv**. Tato metoda poskytuje informaci o koncentraci léčiv v tělních tekutinách. Dle zjištěné hladiny léčiva lze upravit dávkový režim tak, aby byla sérová koncentrace v tzv. referenčním rozmezí, při kterém je u většiny pacientů dosažen klinický účinek. U některých pacientů jsou vyskytovány odchylky od referenčního rozmezí a dávkování je potřeba stanovit na základě

tzv. individuální terapeutické koncentrace. Při této koncentraci dochází k potlačení záchvatů u daného pacienta. Zároveň metoda přispívá k lepší toleranci léčby.<sup>35</sup>

**Denní udržovací dávka** antiepileptik v monoterapii u dospělých je nejčastěji rozdělena do dvou dílčích dávek. Týká se to např. karbamazepinu<sup>36</sup>, levetiracetamu<sup>37</sup>, topiramátu<sup>38</sup>. Valproát v retardované formě<sup>39</sup> a lamotrigin<sup>40</sup> se podávají v jedné nebo ve dvou dílčích dávkách za den.

#### ***P4 Problém s výdejem, podáním či užitím léčiva***

**Adherence** je jev komplexní a individuální, zahrnuje účast nejen pacienta, ale i lékaře a dalších zdravotnických pracovníků. Zhruba 50 % pacientů trpících chronickými nemocmi nebere své léky podle doporučení lékaře. Očekávané výsledky terapie se neobejdou bez adherentního pacienta, a právě vyšší adherence může vézt k lepším výsledkům než změna ve specifických léčebných procedurách.<sup>41</sup>

Je odhadováno, že až 39 % pacientů užívajících antiepileptickou terapii je non-adherentních.<sup>42</sup> Příčiny non-adherence jsou multifaktoriální, bývá spojována s nedůvěrou pacienta v léky, depresí a úzkostí, malou schopností self-administrace, výskytem nekontrolovaných záchvatů, častou frekvencí dávek, se špatným vztahem pacienta a lékaře a se slabou sociální podporou.<sup>43</sup> Špatná adherence u terapie epilepsie může vézt ke stavům spojených s depresí, sklonům k sebevraždám, k nebezpečí úrazu při záchvatu, vyššímu riziku dopravních nehod a celkově vyšší mortalitě. Toto chování dále přitěžuje práci lékařům, kteří nevědí, jestli je příčina špatně kontrolované epilepsie právě v non-adherenci, nebo ve špatně zvolené strategii. Je důležité toto chování pacienta identifikovat, ať už subjektivně na základě konzultací nebo objektivně monitorováním lékových hladin.<sup>44</sup>

**Vztah podání antiepileptik a příjmu potravy** je různý, avšak na účinek nemá zásadní vliv. Podávání valproátu<sup>39</sup> a karbamazepinu<sup>36</sup> je doporučováno během jídla, a to za účelem snížení gastrointestinální dráždivosti. U lamotriginu potrava zpomaluje absorpci, ale nesnižuje celkově vstřebané množství léčiva.<sup>40</sup> Levetiracetam<sup>37</sup> je doporučován dostatečně zapít a stejně jako topiramát<sup>38</sup> jej lze podávat bez ohledu na jídlo.

## P5 Lékové interakce

### Interakce lék – lék

Velká část lékových interakcí se týká **klasických antiepileptik**. Fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a primidon jsou induktory enzymového oxidačního systému cytochromu P450 (isoformy CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4), enzymů glukuronyltransferázového systému (UGT) a epoxid-hydrolázy. **Valproát** je metabolizován zejména za katalýzy enzymů UGT a isoformou CYP2C9. Kompetitivně inhibuje CYP2C9 a slabě inhibuje CYP2C19 a CYP3A4. U valproátu navíc hraje roli také vazba na plazmatické bílkoviny.<sup>45</sup> Příklady lékových interakcí klasických antiepileptik dle databáze Micromedex® uvádí Tabulka 5.

Tabulka 5: Příklady lékových interakcí klasických antiepileptik<sup>46</sup>

Antiepileptikum	Interagující léčivo
Fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon	Statiny (atorvastatin, simvastatin)
	SSRI (fluoxetin)
	Antipsychotika (kvetiapin, olanzapin, klozapin)
	Benzodiazepiny (diazepam, alprazolam)
	Makrolidová antibiotika (azitromycin, klarithromycin)
	Paracetamol
	Jiná antiepileptika (valproát, topiramát, felbamát, lamotrigin)
Valproát	SSRI (fluoxetin, sertralin, escitalopram)
	Antipsychotika (kvetiapin, olanzapin)
	Benzodiazepiny (diazepam)
	Salicyláty (aspirin)
	Lamotrigin

**Nová antiepileptika** mají výhodnější farmakokinetiku. Nejedná se o významné induktory jaterního metabolismu. Mírná indukce CYP3A4 je popsána u klobazamu, eslikarbazepinu, felbamátu, oxkarbazepinu, rufinamidu a topiramátu, v některých případech pouze při podávání ve vysokých dávkách. Eslikarbazepin, felbamát, oxkarbazepin a topiramát slabě inhibují CYP2C19.<sup>45</sup>

**Lamotrigin** je biotransformován glukuronidací za katalýzy enzymů UGT. Příkladem lékové interakce lamotriginu je interakce s hormonální kontracepcí. Estrogeny a progestiny indukují enzym UGT, dochází tedy ke snížení hladiny lamotriginu až o 64 %. Zhoršení kontroly záchvatu je popsáno již po několika dnech užívání perorální kontracepce. Opakem je interakce lamotriginu s valproátem, kdy valproát inhibuje glukuronidaci lamotriginu, výrazně zvyšuje jeho plazmatické hladiny a prodlužuje eliminační poločas. Hrozí vysoké riziko projevů toxicity lamotriginu.<sup>46</sup>

**Farmakodynamické interakce** nejsou tak významné. Příkladem je interakce fenytoinu, fenobarbitalu a primidonu s diuretikem acetazolamid, kdy dochází ke zvýšenému vylučování kalcia močí, což může vést k rozvoji osteomalacie až křivice. Další interakcí je kombinace antiepileptik s chinolonovými antibiotiky, která mohou vzácně samy o sobě snižovat práh pro vznik epileptických křečí.<sup>47</sup>

## **Interakce lék – potrava**

Interakce s potravou je popsána u karbamazepinu, **grapefruitový džus** indukuje jeho metabolismus, může dojít ke zvýšení hladiny léčiva a k manifestaci nežádoucích účinků.<sup>46</sup>

V případě **konzumace alkoholu** při léčbě antiepileptiky se musí brát ohled na vliv etanolu na farmakokinetiku antiepileptik. Alkohol je odbouráván dvěma enzymatickými systémy na aldehyd, z většiny je to enzymem alkohol dehydrogenázou a v menší míře metabolickou cestou mikrosomálního alkohol oxidačního systému (MEOS). Akutně požití alkoholu inhibuje oxidační systém, dochází částečně k jeho saturaci a ke kompetitivní inhibici, vzhledem ke které je metabolismus léčiv zpomalen. To vede k prodloužení eliminačního poločasu léčiv a k silnějšímu farmakodynamickému účinku. Tento jev souvisí zejména s karbamazepinem, fenytoinem, primidonem, valproátem a fenobarbitalem. U fenobarbitalu navíc hrozí nebezpečí útlumu dýchacího centra jako výsledek jeho vyšší hladiny a synergie s etanolem. Po delší době užívání alkoholu a antiepileptické terapie dochází k enzymové indukci oxidačního systému MEOS, což vede k vyššímu vylučování antiepileptik a k jejich sníženým hladinám. Alkohol je rovněž rychleji odbouráván. Na úrovni distribuce hrozí vyšší množství volné frakce léčiva kvůli kompetitivní inhibici s acetaldehydem o vazebné místo na plazmatickém proteinu albuminu. Podobně může působit hypoalbuminémie zapříčiněná onemocněním jater, které často doprovází chronický alkoholismus. Při onemocnění jater je také redukován průchod krve játry, dojde ke snížení hepatálního metabolismu, včetně first pass efektu. Všechny tyto stavy vedou ke zvýšení farmakodynamického účinku, s nebezpečím výrazných vedlejších účinků léčiv. Při nižší vazebnosti na albumin, mimo stavy se sníženým průchodem krve játry, je navíc urychleno vylučování léčiv.<sup>48</sup>

Pro výběr farmakoterapie „**alkoholické epilepsie**“ musíme pohlížet na to, jak rozsáhlé jsou neurologické změny způsobující epileptické záchvaty a jestli vůbec jsou epileptické záchvaty ve spojitosti s alkoholem. Bartolomei rozlišuje 3 stádia „alkoholické epilepsie“. V prvním stádiu nacházíme spíše mladší pacienty se záchvaty vázanými na alkoholový odvykací stav. Neprojevují se u nich komplikace vázané na chronický alkoholismus. Ve druhém stádiu jsou už starší pacienti, u kterých je již snížený práh záchvatu. Záchvaty se vyskytují i spontánně, nezávisle na odvykacím stavu. Třetí stádium je obdobou druhého s rozdílem, že záchvaty přetrvávají i přes úplnou abstinenci alkoholu. Antiepileptika jsou indikovaná ve druhém a třetím stádiu.<sup>49</sup>

Tabulka 6: Shrnutí DRP antiepileptik

Generace antiepileptik	Klasická antiepileptika	Nová antiepileptika
<b>P1 Nežádoucí účinky</b>	Velké spektrum NÚ, častý výskyt i závažných NÚ. Např. teratogenita, hepatotoxicita, hematologické abnormality, sedace, tremor, zvýšení krevních lipidů, gingivální hyperplazie	Většinou dobrá snášenlivost. Např. rash, sedace, nespavost, zvýšení hmotnosti, otoky.
<b>P2 Problém s výběrem</b>	Úzkospektré (kromě valproátu).	Větší počet širokospektrých, některé používané jako přídatná léčiva.
<b>P3 Problém s dávkováním</b>	Titrace dávky - dobře účinná a zároveň tolerovaná dávka. Výhodou je stanovení dávkového režimu s využitím monitorování lékových hladin. Denní dávka je většinou rozdělena do dvou dílčích dávek.	
<b>P4 Problém s výdejem, podáním či užitím</b>	Výskyt nonadherence je cca u 40 % pacientů. Náraznost podání léčiva a příjmu potravy není zvlášť významná. Během jídla se doporučuje užívat valproát a karbamazepin.	
<b>P5 Lékové interakce</b>	Induktory jaterního enzymového systému CYP450 - velké množství LI. Valproát sice není induktorem, ale je metabolizován CYP450.	Minimální vliv na jaterní metabolismus. Významné jsou LI lamotriginu s perorální kontracepcí a s některými antiepileptiky.

# ANTIPARKINSONIKA

## Parkinsonova nemoc

### *Definice*

„Parkinsonova nemoc (PN) je chronické progresivní onemocnění, které se projevuje typickou poruchou hybnosti (parkinsonský syndrom) a non-motorickými symptomy (psychické poruchy, vegetativní dysfunkce, poruchy rytmu spánku a bdění a další). **Parkinsonský syndrom** (též hypokineticko-rigidní syndrom) je charakterizován hypokinezí, třesem, rigiditou a poruchami stoje a chůze.“<sup>14</sup>

### *Klinický obraz*

Podkladem pro rozvoj klinických symptomů je **deficit dopaminu ve striatu** kvůli degeneraci neuronů v substantia nigra. Tento proces vede k motorickým projevům nemoci. S progresí nemoci dochází k nedostatku dalších neurotransmiterů (serotonin, noradrenalin, acetylcholin apod.), což způsobí multitransmitterovou nerovnováhu zodpovědnou za další projevy PN.<sup>14</sup>

PN je manifestována těmito symptomy:<sup>14</sup>

**Hypokineze:** nejdříve asymetricky, zmenšení rozsahu pohybů a zpomalení pohybů (bradykineze), porucha iniciace pohybu (akineze), dále specifické projevy: hypomimie, mikrografie, zpomalené mrkání, monotónní, ztišený hlas a porucha řeči spojená s artikulací, ztráta souhry pohybů různých částí těla při chůzi (synkineze)

**Tremor:** klidový, pomalé frekvence (4-6 Hz), většinou asymetrický a v distálních částech končetin.

**Porucha stability a chůze:** semiflekční držení trupu, šouravé, krátké kroky, nerovnováha postoje, pády, zárazy (freezing).

**Pozdní hybné komplikace:** fluktuace hybnosti (hlavně wearing off neboli vyhasínání léčby kvůli nedostatečnému a zkrácenému účinku levodopy) a dyskineze (mimovolní pohyby na vrcholu účinku jednotlivé dávky levodopy).

**Psychické poruchy:** deprese snižující kvalitu života pacientů, v pozdních stádiích časté kognitivní dysfunkce, demence a psychotické komplikace.

**Autonomní dysfunkce:** obstipace, poruchy mikce, sexuální dysfunkce, poruchy termoregulace, ortostatická hypotenze, seborea, sialorea a zvýšené pocení.

**Poruchy spánku:** obtížné usínání, fragmentace spánku, někdy nadměrná denní spavost.

## ***Diferenciální diagnostika***

Tzv. parkinsonský syndrom projevující se charakteristickou poruchou hybnosti může být také odlišné etiologie než PN. Může se jednat o **jiné neurodegenerativní onemocnění** (multisystémová atrofie, progresivní supranukleární paréza, demence s Lewyho tělísky, Wilsonova nemoc). Další možností je **polékový parkinsonský syndrom** vyvolaný bloádou postsynaptických dopaminových receptorů léky – zejména typickými, méně atypickými neuroleptiky, jejich deriváty (metoklopramidem, thiethylperazinem a prothazinem), nebo vazoaktivními léky (cinnarizin, flunarizin). Příčinou může být také **intoxikace** manganem, lithiem, oxidem uhelnatým a MPTP (methyl-fenyl-tetrahydropyridin). Dalším typem je **vaskulární parkinsonský syndrom** s problematickou diagnózou, někdy bývá diagnostikován na úkor PN.<sup>14</sup>

## **Terapie Parkinsonovy nemoci**

Kauzální léčba bohužel není k dispozici. Základem léčby antiparkinsoniky je tedy **symptomaticky** tlumit příznaky a snaha minimalizovat vedlejší účinky, včetně tzv. pozdních hybných komplikací způsobených léčbou (motorické fluktuace a dyskineze).<sup>50</sup>

Dle NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) guidelines by terapie a péče měly být v první řadě soustředěny na individuální potřeby pacienta. Pacient by měl dostávat informace o terapii v přijatelné formě vzhledem ke svému zdravotnímu stavu. Dobrá komunikace mezi lékařem a pacientem je považována za nezbytnou. Další důraz je kladen na diferenciální diagnostiku. Při podezření na PN na základě klinických symptomů pacienta co nejdříve svěřit do rukou zkušeného lékaře v diferenciální diagnostice PN. U méně závažných symptomů počátečních forem PN do 6 týdnů, u komplexnějších symptomů do 2 týdnů. Dále by neměly být opomíjeny pravidelné revize terapie v intervalech 6-12 měsíců a přehodnocení terapie, jestliže se u pacienta objevily atypické příznaky.<sup>51</sup>

## **Mechanismy účinku antiparkinsonik**

Základem terapie je substituční léčba **levodopou**, prekursorem dopaminu, s nejlepšími symptomatickými účinky na motorické příznaky PN. Standardně je podávána v kombinovaných přípravcích kvůli předčasnému odbourávání, a to **s inhibítorem periferní DOPA-dekarboxylázy**, karbidopou nebo benserazidem.

Další kombinací zejména u pozdní formy PN je levodopa a **inhibitor COMT** (katechol-o-metyltransferázy), entakapon a tolkapon, které rovněž zpomalují odbourávání levodopy, a inhibitor monoaminoxidázy typu B, selegilin a rasagilin. Oba inhibitory působí v CNS.

Alternativou je podávání **agonisty dopaminu**, které působí substitučně přímo na receptorech dopaminu v CNS. Jsou to ergotové deriváty bromokriptin a pergolid a non-ergotové deriváty pramipexol, ropinirol, rotigotin.

Další možností je **amantadin**, antagonist glutamátových receptorů typu NMDA (N-metyl-D-aspartat), léčivo působí účinkem nepřímo dopaminergním a anticholinergním.

Omezeně se používají také **anticholinergika**, konkrétně biperiden, procyklidin, benztropin.<sup>50</sup>

## Přehled antiparkinsonik

Dle ATC klasifikace patří mezi antiparkinsonika léčiva s ATC kódem N04.

Seznam účinných látek obchodovaných na území České republiky: <sup>22</sup>

- Amantadin
- Apomorfin
- Biperiden
- Bromokryptin
- Levodopa/karbidopa
- Levodopa/entakapon/karbidopa
- Pramipexol
- Procyklidin
- Rotigotin
- Ropinirol
- Selegilin
- Tolkapon

## Lékové problémy

Tato část obsahuje komplexní popis léčby Parkinsonovy nemoci dle kategorií v klasifikaci PCNE (sekce „problémy“):

- nežádoucí účinky (popis nejčastějších NÚ u konkrétních antiparkinsonik)
- problém s výběrem léčiva (postup v léčbě, použití jednotlivých antiparkinsonik)
- problémy s dávkováním léčiva (lékové režimy u vybraných antiparkinsonik)
- problém s výdejem, podáním či užitím léčiva (adherence, dysfagie, dietní opatření, technické komplikace)
- lékové interakce (lék-lék, lék-potrava)

### *P1 Nežádoucí účinky*

#### **Levodopa**

Obecně je nevýhodou substituční terapie dopaminem působení na **periferní receptory** dopaminu a z toho plynoucí nežádoucí účinky jako např. nauzea, zvracení, ortostatická hypotenze, vedlejší účinky na neuropsychické funkce, zejména nadměrná denní spavost a dopaminem indukovaná psychóza. U levodopy se jedná spíše o krátkodobé projevy nežádoucích účinků, problémem jsou níže diskutované pozdní komplikace – **dyskineze a motorické fluktuace**.<sup>52</sup> Při náhlém vysazení dopaminergní terapie může nastat akinetická krize nebo až životně ohrožující stav totožný s maligním neuroleptickým syndromem. Stejně je tomu u anticholinergik, proto je nutné tyto léčiva vysazovat postupně.<sup>14</sup>



Benefity a omezení levodopy byly diskutovány v mnoha studiích a jiných pracích, účinky tohoto léčiva poprvé publikoval v roce 1969 Cotzias a levodopa zůstává jako tzv. gold standard v léčbě PN dodnes. Problémem jsou **pozdní komplikace, projevující se jako fluktuace hybnosti on/off**. Tyto komplikace jsou dány dopaminergní nerovnováhou způsobenou farmakokinetikou a jsou dávkově závislé.<sup>53</sup> **Fáze off (tzv. wearing off)** se projevuje jako vyhasínání léčby, nejčastěji před dávkou, protože s progresí nemoci se účinek jednotlivých dávek levodopy zkracuje. Během **fáze on** se pak objevují **dyskineze** projevující se nekontrolovanými mimovolnými pohyby. Děje se tomu nejčastěji při tzv. peak dose, tedy na vrcholu účinku dávky levodopy. S progresí nemoci může docházet i k fluktuacím nezávislých na dávce, kdy se nahodile střídají stavy off/on hybnosti. Důsledkem fluktuací je dysregulace celého striátového systému kvůli terapii zapříčiněné pulzativní stimulaci dopaminergních receptorů.<sup>54</sup>

### **Agonisté dopaminu**

„Možné nežádoucí účinky agonistů dopaminu jsou **rozvoj psychotických projevů**, zvýšená denní spavost s rizikem náhlého usnutí a mikrosnánku, porucha kontroly impulsů, manifestace hypersexuality a gamblingu, punding (nekontrolované neúčelné motorické aktivity spojené s neklidem) a otoky dolních končetin.“<sup>14</sup> Ergotové deriváty ze skupiny agonistů dopaminu jsou navíc zatíženy rizikem **fibrotických NÚ**, a proto je jejich používání omezené. Jedná se o fibrózu srdečních chlopní, pleurální, nebo retroperitoneální fibrózu.<sup>55</sup> Apomorfin má **vysoký emetický potenciál**, proto se před podání nasazuje domperidon. Dalším častým nežádoucím účinkem je hypotenze a subkutánní noduly v místě aplikace infuze.<sup>52</sup> V případě výskytu poruch chování (např. akutní paranoia, hypersexualita, bulimie) je nutné terapii přerušit.<sup>56</sup>

Některé komplikace související s léčbou agonisty dopaminu vyšly najevo až po více než třicet let klinických zkušeností. Jedná se o DAWS (dopamin withdrawal syndrome), tedy **syndrom z vysazení**, který se projevil u některých pacientů po rychlém vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků. DAWS se projevuje jako panika, deprese, diaforéza, podrážděnost, únava, bolest, ortostatická hypotenze a touha po léku. Dále poruchou ovládnutí, tzv. impulse control disorder (ICD) se symptomy zahrnujícími patologické hráčství, nadměrné utrácení peněz a hypersexualitu. Také se ukazuje zvýšené riziko infarkt myokardu. Dalším jevem je **dopaminový dysregulační syndrom**, u kterého je diskutovaný tzv. Pisa syndrom, kdy dochází k axiální flexi trupu. Souvislost s DA není zcela jasná, mimo jiné byl popsán u terapie antiemetiky, atypickými antipsychotiky, antidepresivy ze skupiny TCA (tricyclic antidepressant) a SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor). Důsledný monitoring signálů ukazující na popsané poruchy je důležitým faktorem pro snížení rizika pacienta.<sup>55</sup>

## **Inhibitory MAO-B**

Selegilin má kvůli svým **metabolitům podobným amfetaminu** větší spektrum nežádoucích účinků než rasagilin, ačkoliv má jinak stejný mechanismus účinku. Selegilin může způsobovat **psychické a srdeční poruchy** – ortostatická hypotenze, zmatenost, halucinace, poruchy spánku. U rasagilinu jsou účinky na kardiovaskulární systém minimální kvůli neaktivnímu metabolitu, psychické účinky se objevují častěji u starších pacientů, ale neliší se od placeba. Rasagilin je považovaný za dobře tolerovaný lék.<sup>65</sup>

## **Anticholinergika**

Použití anticholinergik je limitováno nežádoucími účinky, ke kterým jsou náchylnější pacienti vyššího věku. Proto jsou u nich anticholinergika méně vhodná. Mohou způsobovat anticholinergní NÚ projevující se na periférii jako sucho v ústech, dvojité vidění, zácpa, dyspepsie, retence moči, tachykardie a na centrální úrovni jako zmatenost, ztráta paměti a kognitivní deficit. U seniorů navíc zvyšují riziko pádů a jejich použití je asociována se zvýšenou mortalitou.<sup>57</sup>

## **Inhibitory COMT**

Nežádoucí účinky inhibitorů COMT by se daly rozdělit na účinky související s dopaminergní potenciací a na ty, které s dopaminem nesouvisí. Do první skupiny patří dyskineze, nauzea, závratě, ortostatická hypotenze, zvracení, anorexie, poruchy spánku, somnolence a halucinace. Do druhé skupiny patří průjem, nejčastější u tolkaponu, dále bolest hlavy, abdominální bolest a zbarvení moči kvůli vylučování metabolitů. Nejzávažnější nežádoucí účinek je hepatotoxicita tolkaponu, jehož použití je z tohoto důvodu podmíněno monitorováním jaterních funkcí.<sup>58</sup>

## **Duodopa®**

Při indikaci intrajejunálního podávání metylester L-DOPY ve formě gelu (Duodopa®) mohou nastat specifické komplikace. „Jsou to komplikace medicínské – nadměrné užívání extradávek pacientem, psychóza (2,2%), infekce přechodná (lokální, kožní) (9,8%), infekce trvalá (benigní) (2,2%), peritonitis (4,3%), subakutní axonální neuropatie, reverzibilní encefalopatie a axonální neuropatie.“<sup>59</sup>

## **Amantadin**

Amantadin má periferní anticholinergní účinky, včetně rizika rozvoje psychotických projevů.<sup>50</sup>

## **Hluboká mozková stimulace**

Hluboká mozková stimulace může zhoršit axiální příznaky jako řeč, stabilitu a chůzi, navíc obnáší riziko u osob s demencí, psychotickými projevy a floridní depresí.<sup>60</sup>

## ***P2 Problém s výběrem léčiva***

Při výběru léčiva by se měl brát ohled na dobu trvání nemoci, věk, sociální situaci a stav pacienta. Dále by se neměla zapomenout zohlednit účinnost již použité terapie a profil nežádoucích účinků v rámci krátkodobosti i dlouhodobosti terapie. Měla by být zachována kvalita života, pacientova nezávislost, sociální stabilita a schopnost zvládat aktivity běžného života. Terapie by měla být cílená na motorické, autonomní, kognitivní funkce.<sup>61</sup>

### **Levodopa**

Levodopa je **neúčinnější substituční léčba** dopaminergního deficitu u PN. Lze ji použít u všech stádií PN – od časného stádia až po pozdní stádium s případnými fluktuacemi, dyskinezi i motorickými komplikacemi, u jinak zdravého i polymorbidního pacienta.<sup>61</sup> Absolutní kontraindikací levodopy je glaukom s úzkým úhlem, dále přecitlivělost na léčivou látku, podezření na melanom, nebo jeho výskyt v anamnéze. Melanom může být aktivován právě levodopou.<sup>62</sup>

Levodopa má krátký plazmatický poločas (cca 1,5hod), je značně metabolizována již v plazmě, a proto je podávána v kombinaci s **inhibitorem dopa-dekarboxylázy (karbidopa, popř. benzerazid)**. Tato kombinace zvyšuje dostupnost levodopy v CNS a zároveň snášenlivost díky redukci vedlejších účinků na periferii.

Klinická odpověď levodopy se postupně snižuje, dochází k farmakodynamickým změnám ve striatu, které mohou vézt již při dávce  $\geq 600$  mg/den k **motorickým komplikacím (fluktuace a dyskineze)** už po 5-6 měsících od zahájení terapie. Po 5 letech terapie jsou motorické komplikace manifestovány u 70 % pacientů. Levodopa/karbidopa má základní formulaci **okamžitě uvolňující (immediate release, IR)**, která je podávána v častých intervalech během dne. U IR lékové formy se předpokládalo, že pulzativní stimulace dopaminergních receptorů může urychlit vznik motorických komplikací. Proto byla vytvořena formulace levodopy s **postupným uvolňováním (continuous release, CR)**, která měla za úkol pulzativní stimulaci předejít. Bohužel porovnávací studie neukázaly snížení motorických komplikací oproti terapii s klasickou IR levodopou. Nicméně CR forma se podává na noc, ačkoliv kombinace obou forem zvyšuje složitost lékového režimu. Nejnovější perorální formulací je IPX066 schválená Food and Drug Administration (FDA) v roce 2015. Jedná se o kapsle s mikročásticemi levodopy/karbidopy s různou rozpustností, což má zajistit prodloužený účinek. Studie ukazují dobrou toleranci a redukci „off“ fází, aniž by došlo ke zvýšení dyskinezi.<sup>63</sup>

### **Agonisté dopaminu**

Agonisté dopaminu (DA) napodobují endogenní dopaminovou neurotransmisi a tím přímo **stimulují dopaminový receptor**. Původně byly podávány jako adjuvantní terapie v pokročilých stádiích PN, později se začaly podávat i v iniciálních stádiích jako monoterapie. Díky jejich delšímu plazmatickému poločasu je stimulace receptorů dopaminu více kontinuální a pozdní motorické komplikace jsou redukovány oproti monoterapii levodopou, která je však účinnější na motorické symptomy. Některé studie však ukazují zlepšení non-motorických příznaků (deprese, noční poruchy a bolest). Do první generace DA

patří **ergotové deriváty** – bromokriptin, lisurid, pergolid a kabergolid. Tyto léky jsou dnes druhou volbou kvůli svým nežádoucím účinkům. Do druhé generace jsou řazeny **non-ergotové deriváty** (apomorfin). DA jsou dostupné v různých lékových formách – ropinirol a pramipexol orálně, rotigotin transdermálně a apomorfin subkutánně infuzí nebo injekcí. Výhodou je možnost forem s prodlouženým uvolňováním a parenterálního podání, kdy zjednodušíme lékový režim jednodenní dávkou. To přispívá k lepší compliance a k více kontinuální stimulaci.<sup>55</sup>

**Apomorfin** je parenterálně podávaný agonista dopaminového receptoru s rychlou absorpcí a krátkým plazmatickým poločasem. Nejčastěji se podává intermitentní bolusovou injekcí, nebo kontinuální subkutánní infuzí. V některých případech může kontinuální terapie apomorfinem zcela nahradit orální podání levodopy. Zlepšuje motorické fluktuace, zejména redukuje fáze „off“, na dyskineze má bohužel menší efekt. Avšak vhodnější je kombinace s levodopou než podávání vysokých dávek apomorfinu obnášející zvýšené riziko poruch chování. Výhody kontinuální terapie na dyskineze pak odpadají.<sup>56</sup>

Byla provedena metaanalýza u časného i pozdního stádia nemoci dle klasifikace Hoehn a Yahr, kdy byla srovnávána účinnosti tří zástupců – rotigotin, ropinirol, pramipexol. U časného stádia nemoci metaanalýza sledovala zlepšení v běžných denních aktivitách podle UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale) a zlepšení motorických funkcí, u pozdního stádia navíc výskyt „off“ periody během dne (v hodinách). Srovnávání bylo provedeno od úplné titrace dávky po 11-16 týdnech a po 24-28 týdnech, studie byly nejméně dvakrát kontrolované – levodopou/levodopou s inhibítorem dopa-dekarboxylázy/ergotovými deriváty/placebem. Výsledky účinnosti jednotlivých zástupců non-ergotových derivátů byly srovnatelné v obou stádiích nemoci. Levodopa poskytovala větší zlepšení motorických funkcí i aktivit běžného života oproti non-ergotových derivátům. Bohužel tato metaanalýza nepodává informace o bezpečnosti jednotlivých léčiv.<sup>64</sup>

### **Inhibitory MAO-B**

Při včasné diagnostice lze terapii zahájit léčivý **selegilin a rasagilin** – selektivní a ireverzibilní inhibitory monoaminoxidázy typu B (MAO-B), za účelem oddálení dopaminergní terapie a tím i rozvoje motorických komplikací. Rasagilin je účinný jako monoterapie v časných stádiích PN, kdy zlepšuje kvalitu života a oddaluje zahájení dopaminergní terapie. Také je používán jako přídatný lék k levodopě v pozdních stádiích PN i při motorických fluktuacích, kdy prodlužuje fázi „on“ a jeho účinnost je srovnatelná s entakaponem. Je dobře tolerovaný v monoterapii i v kombinaci. Zásadní rozdíl mezi těmito léky je v jejich metabolitech – deriváty amfetaminu u selegilinu a aminoindan u rasagilinu. Metabolity rasagilinu jsou neaktivní a vylučují se non-renálně, což je výhodné u starších pacientů.<sup>65</sup> Studie srovnávající jejich účinnost, která byla hodnocena na základě doby od iniciace terapie inhibitory MAO-B po dobu, kdy bylo nutné nasadit levodopu, ukázala oba léky jako stejně účinné.<sup>66</sup> Selegilin je spojován s neuroprotektivním efektem, avšak jeho metabolit amfetamin tento efekt neutralizuje, navíc způsobuje vedlejší účinky.<sup>65</sup>

## Anticholinergika

Anticholinergika byly vůbec první léky v terapii PN. Mají jiný mechanismus účinku než dopaminergní léky, ale rovněž přináší symptomatickou úlevu na některé projevy PN, zejména třes. Lze je použít jako monoterapie v časných fázích PN, nebo v kombinaci s levodopou v pokročilejších fázích, kdy mohou snížit potřebnou dávku levodopy.<sup>67</sup> Použití anticholinergik by mělo však být minimalizováno pro své nežádoucí účinky projevující se zejména u starších pacientů.<sup>57</sup>

## Manifestace motorických komplikací

Mechanismus vzniku pozdních komplikací nebyl zcela jasně vysvětlen, avšak studie ukazují, že k rozvoji vede nepřirozená **pulzativní stimulace dopaminových receptorů striata**. S progresí PN klesá počet buněk, ve kterých dochází k dekarboxylaci levodopy na dopamin. Dekarboxylace probíhá i v jiných buňkách, které dopamin nedokážou skladovat. Navíc dochází ke **degeneraci autonomního nervového systému**, levodopa zůstává v žaludku delší dobu a je předčasně degradována periferní dekarboxylázou i přes fixní kombinaci levodopy s inhibítorem dekarboxylázy. Na stagnaci levodopy v žaludku má navíc vliv tučná a objemná potrava a současná medikace anticholinergiky nebo agonisty dopaminu. Levodopa se vstřebává v duodenu na začátku jejunu, v krevním řečišti je ovšem degradována dalšími enzymy – monoaminoxidázou (MAO) a katechol-o-metyltransferázou (COMT). Plazmatický poločas levodopy je krátký – cca 60-90 minut. Ve striatu není dopamin skladován kvůli postupné denervaci buněk, nemůže být tedy rovnoměrně uvolňován. Orálním podáváním levodopy nelze dosáhnout vyrovnané stimulace dopaminových receptů, její terapeutický efekt je redukován.<sup>60</sup>

Na základě evidence-based medicine review zpracované The Movement Disorder Society jsou účinné pro léčbu motorických komplikací – **fluktuací**: standardní orální levodopa, infuzní formy levodopy, inhibitory COMT (entakapon, tolkapon), inhibitory MAO (rasagilin), agonisté dopaminu (bromokriptin, kabergolin, pramipexol, ropinirol, ropinirol SR, rotigotin, apomorfín, pergolid), bilaterální hluboká mozková stimulace (deep brain stimulation, DBS) subtalamických jader (STN) a jader v oblasti globus pallidus pars interna (GPi) nebo unilaterální pallidotomie a pro terapii **dyskineze** klozapin, amantadin, bilaterální hluboká mozková stimulace STN i GPi a unilaterální pallidotomie.<sup>68</sup>

## Inhibitory COMT

Pokud se začínají u pacienta objevovat známky fenoménu „wearing off“, je indikováno přidat inhibitor katechol-o-metyltransferázy (COMT) k terapii levodopou s inhibítorem dopa-dekarboxylázy pro zajištění co nejstabilnější dopaminergní stimulace. Mezi inhibitory COMT patří **tolkapon**, jehož podávání je zatíženo větším profilem NÚ, a **entakapon**, který je bezpečnější, avšak méně účinný.<sup>58</sup> Třetím lékem z této skupiny je **nebikapon**, který se jeví jako průměrný v účinnosti i v bezpečnostním profilu.<sup>69</sup> Tyto léky nemají centrální nežádoucí účinky, lze je podat u rizikových pacientů (polymorbidní, dementní, s psychózou).<sup>50</sup>

## Hluboká mozková stimulace

Hluboká mozková stimulace je neuromodulační léčbou, kdy jsou stimulovány **subtalamičká jádra nebo jádra vnitřního pallida**, a to zavedením trvalých elektrod, které vysílají elektrické impulzy o vysoké frekvenci.<sup>14</sup> Indikovaná je u pacientů s pokročilou PN, je spojená s výraznými klinickými benefity a zlepšením kvality života. Pacienti vhodní pro tento zákrok musí splňovat určitá kritéria: věk pod 70 let, PN ve stádiu 3 podle klasifikace Hoehn a Yahr, bez přítomnosti demence, s motorickými komplikacemi (fluktuace/dyskineze), s rozdílem větším jak 30 % ve škále UPDRS mezi fází medikace „off“ a „on“. Studie ukazují zlepšení motorických funkcí u 71 % pacientů. Pro porovnání u pacientů dostávajících nejlepší medikamentózní léčbu bylo zlepšení ve 32 % případů. Dochází k redukci „off“ fáze a dyskineze cca o 50 %, efekt přetrvává více než 5 let.<sup>56</sup>

## Duodopa®

Pro stabilní plazmatické hladiny levodopy je výhodné **intrajejunální podávání** metylesteru levodopy s karbidopou v poměru 4:1 a ve formě intestinálního gelu (Duodopa®). Je indikována u pacientů, u kterých nemá perorální ani transdermální medikace uspokojivé výsledky, ačkoliv je zachována odpověď na levodopu. Zároveň je podmínkou kontraindikace hluboké mozkové stimulace.<sup>60</sup> Navíc tato metoda obchází gastrointestinální trakt, jehož poruchy působí časté komplikace ve vstřebávání levodopy u PN. Pomocí jejunální perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG-J) se zavede jejunální sonda přes břišní stěnu do tenkého střeva (popř. u pacientů indikovaných k podání enterální výživy se sonda zavede do žaludku). Tato forma levodopy přináší výrazné zlepšení motorických funkcí, včetně redukce dyskinez. Oproti stimulaci mozkových jader lze podat i u pacientů s mírnou kognitivní poruchou.<sup>59</sup>

## Amantadin

**Antidyskinetický efekt** je předpokládán u amantadinu, nekompetitivního antagonisty glutamátového receptoru typu NMDA (N-metyl-D-aspartat), má účinky nepřímo dopaminergní a anticholinergní. Jeho účinnost však není dostatečně prokázána, ačkoliv studie ukazuje zmírnění dyskinez u cca 60-70 % pacientů.<sup>70</sup> Diskutovanými problémy je, jestli účinnost amantadinu nevymizí po roce terapie a jestli vysazení amantadinu nevyvolává withdrawal efekt projevující se jako zhoršení dyskinez.<sup>71</sup>

### ***P3 Problém s dávkováním***

Skutečnost, že výskyt dyskinezií u terapie levodopou je závislý na dávce, vedla k vytvoření analytické studie vztahu mezi dávkou levodopy a hmotností pacienta. Byla využívána data ze dvouleté studie REAL-PET a z pětileté studie 056, kde byli pacienti léčeni levodopou nebo ropinirolem, a byl zkoumán výskyt dyskinezií hodnocený škálou UPDRS. Dohromady bylo levodopou léčených 263 pacientů. Studovány byly faktory související s pacientem – pohlaví, věk a hmotnost pacienta na začátku terapie, trvání a závažnost nemoci a konečná dávka levodopy. Ačkoliv častější výskyt dyskinezií byl u žen, tento rozdíl nebyl až tak významný. Věk se neukázal jako rizikový faktor, mladší pacienti totiž trpěli na dyskineze více. Trvání a závažnost nemoci je rizikovým faktorem, může však souviset i s vyšší dávkou levodopy. Nejvíce významným faktorem se ukázalo množství levodopy vztažené na kilogram hmotnosti pacienta. Tato analytická studie tedy zdůrazňuje individuální pohled na pacienta při preskripci léků pacientovi. Dále upozorňuje při revizích terapie na zohlednění možného váhového úbytku. Dávka levodopy přizpůsobená hmotnosti pacienta může pomoci prevenci dyskinetických komplikací.<sup>72</sup>

Optimální dávkování vyžaduje tedy zcela **individuální přístup a pečlivou titraci** a může být upravováno dle odpovědi pacienta neustále během udržovací léčby.<sup>62</sup> Léčba **levodopou** je zahajována 50 mg/den, po 2 až 3 dnech je navýšena o dávku 50 mg rozdělenou do 3 dávek za den a je titrována až do účinné dávky. Minimální účinná dávka je 300 mg/den. Nejběžnější denní dávka je 600-750 mg, maximální dávka je 2 000 mg. U vyšších dávek je levodopa podávána 4–5x za den.<sup>14</sup> Pokud jsou pacientovi nasazena navíc další antiparkinsonika, je často nutná úprava dávky. V případě inhibitoru COMT tolkaponu dochází ke zvýšení koncentrace levodopy a z toho vyplývajícímu rozvoji nežádoucích účinků, proto je vyžadováno snížit dávku levodopy cca o 30 %. Tolkapon je podáván 3x denně v dávce 100 mg, pouze výjimečně kvůli riziku jaterního poškození v dávce 200 mg 3x denně. U dalšího navýšení dávky není prokázáno zlepšení účinku.<sup>73</sup> Podobně je tomu u inhibitoru MAO-B. Selegilin také zvyšuje hladinu levodopy a prodlužuje její účinek, vhodné je snížení dávky levodopy cca o 30 %. Obvyklá dávka selegilinu je 5-10 mg, v jedné nebo ve dvou dílčích dávkách za den.<sup>74</sup>

Dávku **agonistů dopaminu** je důležité postupně titrovat (v intervalu 1 týdne, většinou po dobu 3 týdnů). U forem s prodlouženým uvolňováním (včetně transdermální) je dávkování 1x denně, u klasických forem 3x denně. U apomorfínu v bolusových injekcích by neměla být překročena dávka 10 mg/hod. Dávka je předem nastavená postupnou titrací, maximální denní dávka je 100 mg. Kontinuální infuze apomorfínu je podávána rychlostí 1-4 mg/hod s noční přestávkou min. na 4 hodiny.<sup>75</sup>

**Anticholinergika** mají dávkování různé dle konkrétního léčiva. U biperidenu je terapie zahajována 1 mg 2x denně, poté je možné navyšovat dávku i její četnost během dne. Maximální dávka je 16 mg/den.<sup>76</sup> U procyklidinu začínáme u dávky 2,5 mg 3x denně, poté postupně dle klinické odpovědi navyšujeme dávku obvykle na 15 až 30 mg/den.<sup>77</sup>

**Duodopa®** existuje ve formě intestinálního gelu ve speciální kazetě obsahující 2000 mg levodopy. Pacient dostává stabilní kontinuální dávku během dne, většinou v období největší

aktivity (cca 16 hodin denně). Při náhlém zhoršení si může sám aplikovat bolusovou mimořádnou dávku. Počet těchto dávek by neměl překročit 5 za den, jinak je vhodné navýšit kontinuální dávku. Někdy jsou u pacientů vyskytovány těžké noční akineze, kdy je nutné podávat Duodopu 24 hodin denně. Spotřeba by měla být 1 kazeta za den, což bohužel v některých případech nestačí.<sup>60</sup>

Léčba **amantadinem** je zahajována dávkou 100 mg 1x denně, po týdnu lze navýšit na 100 mg 2x denně. S dalším zvyšováním dávky je spojená zvýšená toxicita. Maximální denní dávka je doporučována 400 mg.<sup>78</sup>

#### ***P4 Problém s výdejem, podáním či užitím léčiva***

Terapie antiparkinsoniky s sebou obnáší častý **výskyt non-adherence** obecně komplikující chronická onemocnění. U PN k non-adherenci přispívá zejména lékový režim, většina pacientů užívá více jak 2 antiparkinsonika a to ve 3 až 4 dávkách denně, navíc dochází k častým změnám ve farmakoterapii u jednotlivých pacientů. Rizikovými faktory v rámci populace jsou věk. Obecně jsou více riziková pacientů vyššího věku, zde je riziko také u mladších pacientů, kteří jsou v té době zatěžováni zatím mírnějšími symptomy časných fází PN. Dalšími rizikovými faktory pro non-adherenci u PN jsou nedostatečná znalost nemoci, život bez partnera, nízký finanční příjem a stávající zaměstnání. Klinické rizikové faktory zahrnují depresi, narušené kognitivní funkce, špatná kontrola symptomů a snížená kvalita života, mladý věk související s dlouhodobým trvání nemoci, komplikovaný lékový režim, polyfarmakoterapie a rizikové chování.<sup>79</sup>

Mezi důsledky non-adherence u PN patří špatná odpověď na léčbu – snížení motorických funkcí (dle UPDRS), častější výskyt fází „off“, zhoršení hybnosti, častější epizody deprese a snížená kvalita života a mimo tyto klinické faktory i zvýšení nákladu na zdravotní péči. Dále může non-adherence způsobit komplikace PN.<sup>80</sup> Při náhlém vysazení dopaminergní terapie může dojít k tzv. neuroleptickému malignímu syndromu, symptomy se rozvíjí po 18ti hodinách až 7 dnech a zahrnuje hyperpyrexii, svalovou rigiditu, změnu stavu vědomí, dále může být zvýšená hladina kreatinkinázy doprovázená leukocytózou.<sup>79</sup> Naopak pokud pacient užívá větší dávky, než je mu předepsáno, tak je zvyšováno riziko dyskineze a psychiatrických komplikací jako jsou halucinace a psychózy a je zesílena dopaminergní dysregulace. Pro lepší adherenci je vhodné volit co nejjednodušší lékový režim a co nejmenší frekvenci dávkování. Významným nástrojem je edukace pacienta a pečovateli.<sup>80</sup>

**Poruchy polykání** neboli dysfagie jsou problémem u většiny pacientů s PN. Zhoršují příjem potravy, jsou rizikem pro vznik malnutrice, snižují kvalitu života a jsou rizikem pro vznik bronchopneumonie. Pacienti mají problém s udržení potravy v ústech, s jejím transportem a bezpečným polykáním tak, aby nedocházelo k tzv. tichým aspiracím, kdy potrava zatéká do dýchacích cest bez projevu kašle. Tyto problémy komplikují i perorální medikaci, která je podávána v několika dávkách denně. Obzvlášť u pozdní PN, kdy jsou dysfagie rozvinutější, je nutno podávat levodopu a nestačí případně parenterální podání rotigotinu ve formě náplasti. Řešením může být duodenální podání levodopy ve formě gelu, což bohužel není dostupné pro



všechny. Hlavním doporučením je včasná diagnostika a rehabilitace polykání, což může zmírnit, a dokonce i oddálit poruchy polykání.<sup>81</sup>

Nutričně bohatá strava by měla být základem diety každého pacienta PN. V časných stádiích nemoci dochází často ke zvýšení hmotnosti jako důsledek snížení hybnosti a někdy pocitem nenasytnosti způsobeným dopaminergní léčbou. Avšak s progresí nemoci dochází ke snížení hmotnosti, zřejmě kvůli vyšší energetické spotřeby při zvýšeném svalovém napětí a při dyskinezích, proto by měl být zajištěn **dostatečný energetický příjem**. Dietu komplikuje interakce potravy a levodopy při absorpci ve střevech, kdy dochází ke kompetici o transportér mezi levodopou a aminokyselinami. Doporučený příjem bílkovin je 0,8 g/kg hmotnosti pacienta a měl by být redistributován, tzn. omezit příjem bílkovin ráno a v poledne, ale zvýšit příjem večer. Až 60 % pacientů trpí zácpou, která je příznakem poruchy vegetativních funkcí u PN. Dostatečná hydratace a příjem vlákniny by proto neměly být opomíjeny.<sup>82</sup>

Při intrajejunálním podávání Duodopy® je terapie komplikována technickými problémy. „Tyto komplikace spojené s používáním Duodopy® jsou: dominující technické problémy s pumpou a systémem, vybití baterie a selhání pumpy (5,5%), dislokace vnitřní sondy (19,8%), „vytržení“ sondy (demence, pokročilé motorické postižení) (17,5%), ucpání vnitřní sondy (16,5%), dislokace vnitřní sondy s pasáží v intestinu (20,8%). Dále je nutná dobrá spolupráce pacienta a pečovatелů a schopnost pacienta vést si deník.“<sup>59</sup>

## ***P5 Lékové interakce***

### ***Interakce lék – lék***

V rámci dopaminergní terapie jsou z jasných důvodů nevhodné léky, které působí antagonisticky na dopaminergní neurotransmisi a mohou samy vyvolat **polékový parkinsonský syndrom**, s nejčastějším výskytem u klasických antipsychotik. Je popsán také u atypických antipsychotik, některých antidepresiv, antiemetik a imunosupresiv.<sup>83</sup> Nevhodné kombinace v rámci antiparkinsonik jsou ty, které mohou u rizikových pacientů v neadekvátních dávkách zvyšovat **riziko psychotických projevů**. Jedná se o levodopu, agonisty dopaminu, inhibitory MAO, amantadin a anticholinergika.<sup>50</sup>

Ke snížení absorpce **levodopy** může dojít v důsledku současného podání anticholinergik, spiramycinu a přípravků s obsahem železa. Baklofen může podpořit rozvoj nežádoucích účinků (halucinace, zmatenost, bolest hlavy, nauzea), popř. i zhoršit parkinsonismus. Benzodiazepiny, antipsychotika, tricyklická antidepresiva, papaverin, pyridoxin a klonidin mohou snížit účinek levodopy, metyldopa může naopak zvýšit.<sup>47</sup>

Základním doporučením u terapie **agonisty dopaminu** je nekombinovat s dalšími centrálně tlumivými léky. Účinek agonistů dopaminu může být vyrušen antagonisticky působícími léky – zejména z řad antipsychotik. U současné terapie antihypertensivy je zvýšené riziko posturální hypotenze. Některé léky ze skupiny agonistů dopaminu mohou být ovlivněné na úrovni jaterního metabolismu (např. ropinirol x CYP 1A2, dihydroergokryptin x CYP 3A4),

pergolid má vysokou vaznost na plazmatické bílkoviny, může vyvolat změny koagulace při terapii warfarinem.<sup>47</sup>

U **inhibitorů MAO-B** je významná zejména léková interakce se serotonergními léčivy z řad antidepresiv (alespoň 3 týdny odstup v léčbě), některých analgetik (př. tramadol) a sympatomimetiky (př. pseudoefedrin). Pacienti by měli zároveň dávat pozor při nadměrném příjmu potravin bohatých na tyramin na tzv. sýrovou reakci kvůli riziku hypertenzní krize.<sup>65</sup>

Nežádoucí účinky **anticholinergik** mohou být podpořeny při současném podání léků s anticholinergním účinkem. Jedná se o antihistaminika, antipsychotika, antidepresiva, klonidin. Účinnost některých prokinetik (např. metoklopramidu) může být vlivem anticholinergik snížena.<sup>47</sup>

**Inhibitory COMT** nejsou nijak zvlášť zatížené výskytem lékových interakcí, mimo současného podávání přípravků s obsahem železa, kdy je riziko vzniku chelátů v zažívacím traktu.<sup>47</sup>

**Amantadin** může vyvolat epileptické záchvaty u rizikových pacientů v kombinaci s léčivy snižujícími záchvatového prahu, mezi které patří antidepresiva ze skupiny SSRI, TCA a inhibitorů MAO-A, neuroleptika, stimulancia CNS, opioidy aj.<sup>46</sup>

### ***Interakce lék – potrava***

U levodopy je významná interakce s potravou, konkrétně **s proteiny** (hlavně neutrální aromatické aminokyseliny), kdy dochází ke kompetici o transportér při vstřebávání ve střevech. Další interakce je **s vlákninou**, která zpomaluje vyprázdnění žaludku. V žaludku se levodopa vstřebává velmi omezeně a při delším pobytu levodopy dochází k její dekarboxylaci.<sup>84</sup> Během terapie není vhodně konzumovat **alkohol**, protože tato kombinace může vést k projevům nežádoucích účinků na CNS.<sup>46</sup>

Tabulka 7: Shrnutí DRPs antiparkinsonik

Léčivo	P1 Nežádoucí účinky	P2 Problém s výběrem léčiva	P3 Problém s dávkováním léčiva	P4 Problém s výdejem, podáním či užitím	P5 Lékové interakce
Levodopa p.o.	NÚ související s dopaminergní terapií - nauzea, zvracení, ortostatická hypotenze, nadměrná denní spavost, dopaminem indukovaná psychóza. Pozdní komplikace – motorické fluktuační on/off, dyskineze.	Nejčastější symptomatologická léčba, indikace ve všech stádiích PN, nevhodnost jsou pozdní komplikace. Kl je glaukom s úzkým úhlem.	Titrace dávky individuálně u každého pacienta. Sledování klinických odpovědí po celou dobu léčby, úpravy při změnách v anti parkinsonské terapii.	Snižená adherence kvůli komplikovanému lékovému režimu (několik dávek za den, kombinace léčby, změny ve farmakoterapii). Vliv diety na vstřebávání. Potíže s podáváním kvůli tremoru, gastropatie, popř. kognitivního deficitu.	S potravou – proteiny, vláknina. S léky zvyšujícími riziko psychotických projevů. Anticholinergika, spiramycin, přípravky s obsahem železa, baklofen, benzodiazepiny, antipsychotika, papaverin, pyridoxin, klonidin, metyldopa, metoklopramid.
Duodopa®	NÚ související s dopaminergní terapií. Potíže související s invazivním podáním (hlavně infekce)	Pozdní stádium PN, kdy perorální a transdermální medikace není dostačující, ale odpověď na levodopu je zachována. Kl je hluboká mozková stimulace.	Nadbytečné užívání bolusových dávek	Technické problémy s duodenální pumpou a se systémem (di sí okace, ucpaní, vybití baterie, selhání pumpy apod.) Compliance pacienta a pečovatelů.	Lečiva znamenající kontraindikaci zavedení gastrokopičké sondy (antikoagulans)
Agonisté derivátů Ergotové deriváty (bromokriptin) a non-ergotové deriváty (pramipexol, ropinirol, rotigotin) a apomorfin.	Rozvoj psychotických projevů, zvýšená denní spavost, porucha kontroly impulsů, manifestace hypersexuality a gambliingu, punding, otoky dolních končetin. U ergotových derivátů je riziko fibrotických onemocnění. Apomorfin má vysoký emetický potenciál. Lokální reakce u parenterálních lékových forem.	Monoterapie v iničiálních fázích (za účelem oddálení terapie levodopou a tím i pozdních komplikací). Adjuvanční lék v pokročilejších stádiích PN. Nevhodné u psychotických projevů.	Postupná titrace dávek dle individuálních potřeb pacienta, dodržování doporučeného dávkování. Parenterální podání a pomorfinu. Dodržování maximálních denních dávek, u bolusů apomorfinu i maximálních hodinových dávek, u kontinuálních infuzí dodržovat noční pauzy.	Lepší adherence – možnost forem s prodlouženým uvolňováním nebo kontinuálního podání. Potíže s podáváním – tremor, kognitivní deficit, gastropatie.	S centrálně tlumivými léky a s léky zvyšujícími riziko psychotických projevů. Léky působící antagonističky - antipsychotika. U některých léků specifické interakce na úrovni hepatálního metabolismu.
Inhibitory COMT (entakapon, tolkapon)	NÚ související s dopaminergní léčbou. Nemají vlastní centrální účinky. Bolest hlavy, zbarvení moči, abdominální bolest. Průjem a hepatotoxicita u tolkaponu.	Adjuvanční lék při manifestaci pozdních komplikací. Lze u rizikových pacientů (polymorbidní, demenční, s psychotickými projevy)	Dodržování max. denní dávky.	Adherence – polyfarmakoterapie. V pokročilých stádiích s podáváním kvůli tremoru, gastropatie, popř. kognitivního deficitu.	Nizký potenciál LI.
Inhibitory MAO-B (selegilin, rasagilin)	Rasagilin dobře tolerovaný. Selegilin může způsobit srdeční a psychické poruchy kvůli metabolismům podobným amfetaminu.	Monoterapie v časných stádiích PN (oddálení dopaminergní léčby). Adjuvanční lék v pokročilejších stádiích. Nevhodné u psychotických projevů.	Dodržování doporučené denní dávky.	Adherence – polyfarmakoterapie. V pokročilých stádiích potíže s podáváním kvůli tremoru, gastropatie, popř. kognitivního deficitu.	Serotonergní léčiva - anti-depresiva, některé analgetika (tramadol), sympatomietyka (pseudoeferdin). Potrava bohatá na tyramin. S léky zvyšujícími riziko psychotických projevů.
Anticholinergika (biperiden, benzatropin, procyklidin)	Periferní anticholinergní účinky - sucho v ústech, dvojitě vidění, zácpa, retence moči, tachykardie. Centrální účinky jako zmatenost, ospalost, halucinace a bludy.	Omezené, lze v monoterapii v časných fázích, nebo jako adjuvanční lék v pozdních stádiích. Potenciálně nevhodné u geriatrických pacientů kvůli NÚ a rizika psychotických projevů.	Postupná titrace dávky dle klinické odpovědi, dodržování max. denní dávky.	Adherence - nežádoucí účinky.	S léky zvyšujícími riziko psychotických projevů a s anticholinergními účinky (antihistaminika, antipsychotika, anti-depresiva).
Amantadin	Periferní anticholinergní účinky - sucho v ústech, dvojitě vidění, zácpa, retence moči, tachykardie. Riziko psychotických projevů.	Pozdní motorické komplikace, zejména dyskineze. Nevhodný u psychotických projevů.	Postupná titrace dávky dle tolerance a účinnosti, dodržování max. denní dávky.	Adherence – polyfarmakoterapie, NÚ. Potíže s podáváním kvůli tremoru, gastropatie, popř. kognitivního deficitu.	S léky zvyšujícími riziko psychotických projevů. S LC s epileptickým potenciálem (např. některá anti-depresiva, neuroleptika, LC stimulační CNS, opioidy aj)

## Praktická část

### CÍL

Cílem praktické části bylo popsat a analyzovat nejčastější lékové problémy vyskytující se na vybraném oddělení nemocnice, včetně popisu jejich managementu, akceptace doporučení klinického farmaceuta, hodnocení klinické závažnosti DRPs a finanční benefit provedených intervencí.

### METODIKA

Studie byla provedena v únoru 2017 v Nemocnici Šumperk, na ošetrovatelském úseku interního oddělení. Jedná se o oddělení následné péče, kde jsou pacienti přijati za účelem doléčení a rehabilitace před propuštěním do domácí péče. Dále jsou na oddělení hospitalizováni pacienti s chronickými chorobami, o které lékaři dlouhodobě pečují. Oddělení je rozdělené do 3 částí (A, B, C) s celkovou kapacitou 57 lůžek.

Jedná se o jediné oddělení nemocnice, které disponuje klinickým farmaceutem. Revize farmakoterapie provádí klinický farmaceut 1–2x týdně, vždy při příjmu pacienta na oddělení nebo v krátké době po něm. Klinický farmaceut se účastní také lékařských vizit u lůžka, kdy bývá v přímém kontaktu s pacientem a je zapojen do konzultací o stavu pacientů a jejich léčbě.

Data byla sbírána ze zdravotnické dokumentace hospitalizovaných pacientů (lékařské zprávy, laboratorní vyšetření, medikační listy). Předmětem analýzy byly základní charakteristiky pacientů (věk, pohlaví), diagnózy, užívané léčivé přípravky, případně doplňky stravy, vybrané laboratorní hodnoty, lékové problémy a jejich hodnocení. Ke sběru dat byla využita online databáze navržená pro analýzy lékových problémů pro potřeby Katedry sociální a klinické farmacie.

Záznamy o lékových problémech byly čerpány z revizí farmakoterapie, které byly provedeny klinickým farmaceutem. Popis a hodnocení DRPs zahrnovaly klasifikaci, management, přijetí navrhované intervence lékařem, hodnocení klinické závažnosti DRPs a finanční benefit provedených intervencí. DRPs byly klasifikovány pod dohledem klinického farmaceuta dle klasifikace PCNE verze 5.01, s využitím sekce „Problémy“. Použitá klasifikace byla mírně upravena. Finanční benefit intervencí byl vztažen pouze na ceny léčivých přípravků. Údaje o cenách byly čerpány z nemocničního systému podle cen v nemocniční lékárně.

Celkem bylo analyzovaných 53 pacientů. Veškerá data byla zaznamenávána do hodnotící online databáze. Výsledky byly vygenerovány automaticky a vyhodnoceny statisticky.

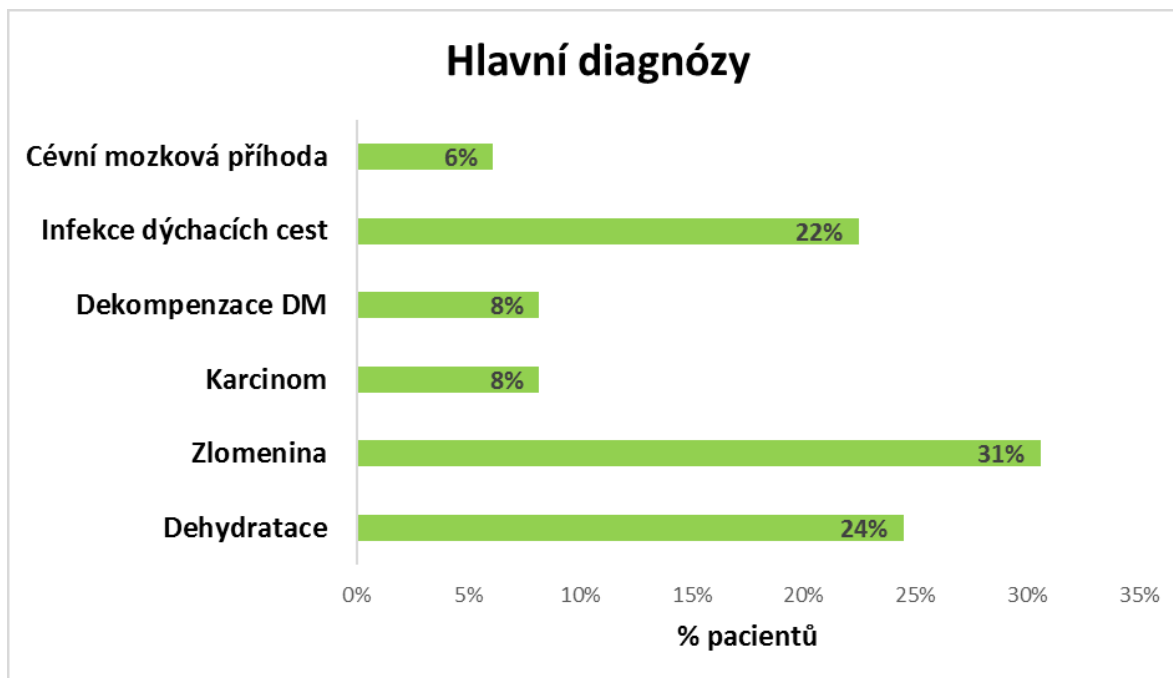
# VÝSLEDKY

## Základní údaje o pacientech

Celkem bylo analyzováno 53 pacientů, z toho 35 žen a 18 mužů. Analyzovaní pacienti byli seniorského věku. Průměrný věk byl  $81,9 \pm 8,28$  let.

## Hlavní diagnózy

Hlavními diagnózami jsou myšleny ty, pro které byli pacienti hospitalizováni. U některých pacientů se vyskytovalo více hlavních diagnóz. Pacienti byli přijati na ošetrovatelský úsek za účelem doléčení z různých oddělení nemocnice, a proto nejčastější hlavní diagnózy byly velmi různorodé, ačkoliv se jednalo o součást interního oddělení. Nejčastější diagnózy jsou zobrazeny v grafu 1.



Graf 1: Nejčastější hlavní diagnózy

Nejčastější hlavní diagnózou byly zlomeniny (31 %). Z 60 % se jednalo o zlomeniny krčku kosti stehenní. Zlomeniny byly často vázány na diagnózu osteoporózy.

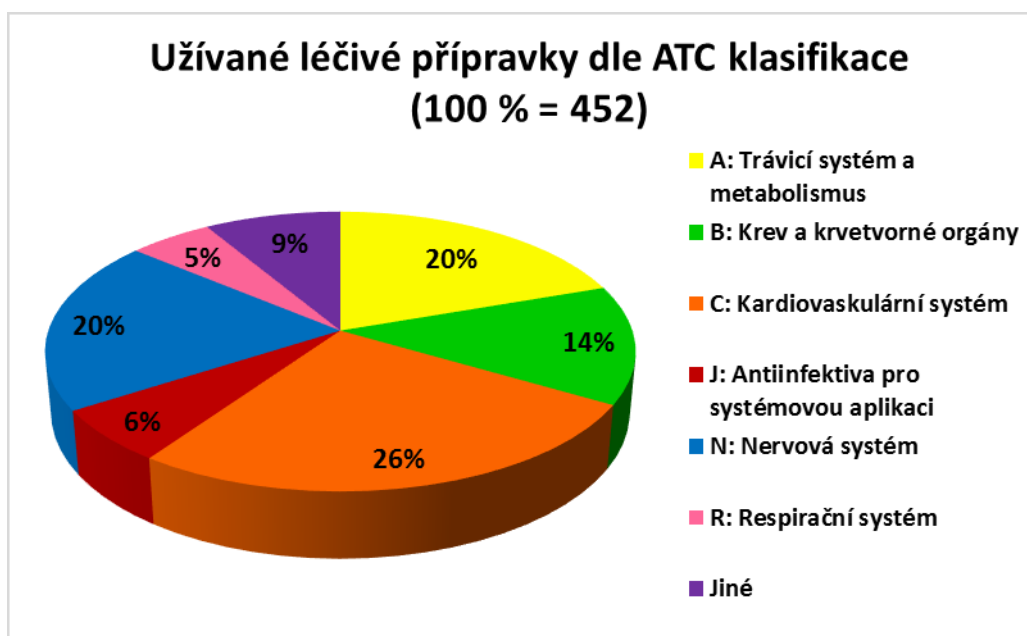
Na druhém místě v četnosti výskytu byla dehydratace (24 %). Příčinou byly nejčastěji vyšší věk (kognitivní dysfunkce, vymizení pocitu žízně), průjmy a hyperglykémie kvůli dekompenzace diabetu mellitu. Důsledkem byly často močové infekce, v horším případě i renální selhání s nutností dialýzy. Dále dehydratace vedla ke zvýšenému výskytu pádů. Infekce dýchacích cest byly také jednou z častých diagnóz (22 %).

Kardiovaskulární choroby se sice neukázaly jako nejčastější příčina hospitalizace, ale v anamnéze se nacházely u 91 % pacientů.

## Léčivé přípravky

Dohromady pacienti užívali 452 léčivých přípravků. Na jednoho pacienta připadalo průměrně 8,5 léčivých přípravků. Minimální počet léčivých přípravků ve farmakoterapii byl 4, maximální 17.

Nejvíce podávané léčivé přípravky dle ATC klasifikace byly ze skupiny C: Kardiovaskulární systém (26 %), A: Trávicí systém a metabolismus (20 %) se srovnatelným výskytem se skupinou N: Nervový systém (20 %). Na dalším místě v četnosti byla ATC skupina B: Krev a krevtovorné orgány (14 %), J: Antiinfektiva pro systémovou aplikaci (6 %), R: Respirační systém (5%) a kategorie jiné (8 %). Kategorie „jiné“ zahrnovala ATC skupiny D: Dermatologika, G: Urogenitální trakt a pohlavní hormony, H: Systémová hormonální léčba (mimo pohlavní hormony a inzulinu), L: Cytostatika a imunomodulující léčiva, M: Muskuloskeletární systém, P: Antiparazitika, S: Smyslové orgány.



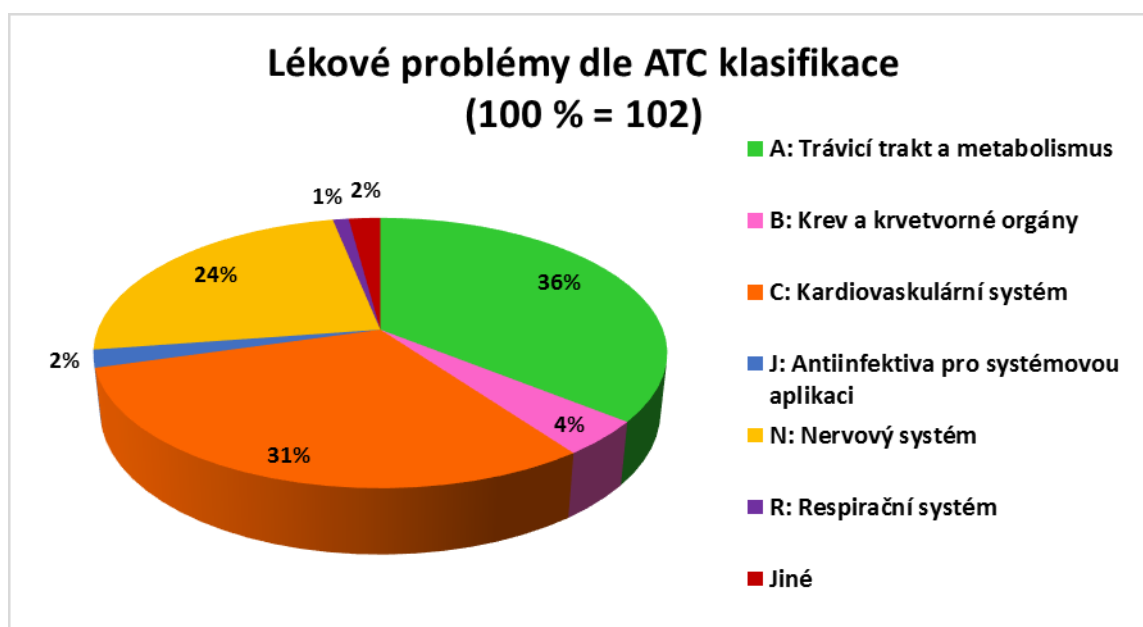
Graf 2: Užívané léčivé přípravky dle ATC klasifikace

## Lékové problémy

Alespoň jeden DRP byl ve farmakoterapii odhalen u 45 pacientů z celkového počtu 53. DRPs se tedy vyskytovaly u 85 % hospitalizovaných pacientů.

Celkem bylo zachyceno 102 DRPs, na jednoho pacienta s odhaleným alespoň jedním DRP připadalo 2,3 DRPs. Z celkového počtu pacientů připadalo na jednoho 1,9 DRPs.

ATC skupinou s nejčetnějším výskytem DRPs byla ATC skupina A: Trávicí systém a metabolismus (36 %). Dále následovala ATC skupina C: Kardiovaskulární systém (31 %) a N: Nervový systém (24 %). Výskyt DRPs u léčivých přípravků těchto ATC skupin koresponduje s ATC skupinami nejčastěji podávaných léčivých přípravků. Lépe dopadly ATC skupiny B: Krev a krve tvorné orgány (4 %), J: Antiinfektiva pro systémovou aplikaci (2 %), R: Respirační systém (1 %) a kategorie jiné (2 %). Kategorie „jiné“ zahrnovala M: Muskuloskeletární systém, H: Systémová hormonální léčba (mimo pohlavní hormony a inzulíny). Četnost výskytu DRPs dle ATC skupin je zobrazena v grafu 3.



Graf 3: Četnost výskytu lékových problémů dle ATC klasifikace

Skupina léčiv inhibitory protonové pumpy měla největší zastoupení DRPs (15 % z celkového počtu DRPs), největší četnost byla konkrétně u léčiva omeprazol (11,5 % z celkového počtu DRPs).

Cholekalciferol byl na tom s výskytem obdobně jako omeprazol (11,5 % z celkového počtu DRPs). S častým výskytem se ukázala také léčiva ze skupiny statinů (10,5 % z celkového počtu DRPs).

## Klasifikace DRPs a jejich management

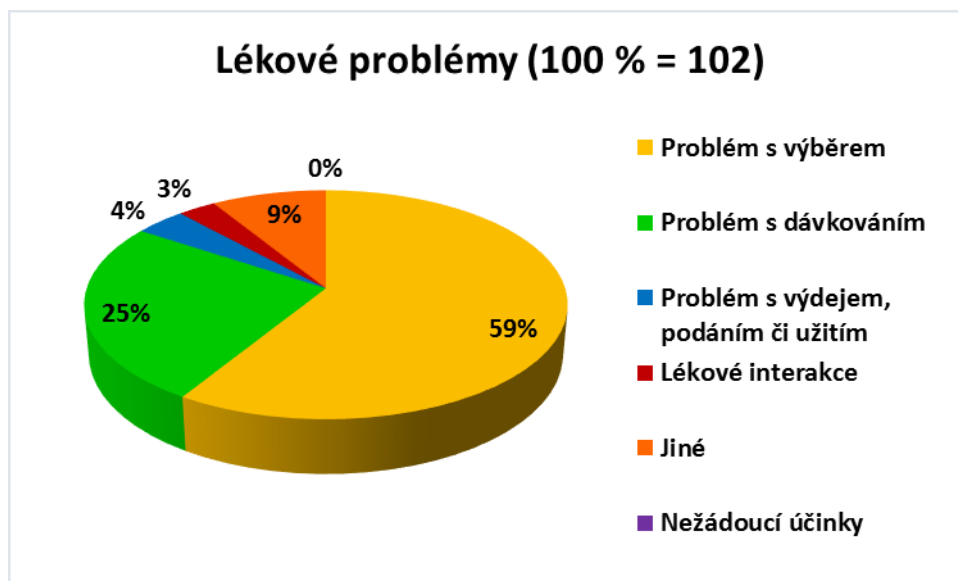
Všechny záznamy o DRPs byly čerpány ze zdravotnické dokumentace. Klasifikovány byly dle klasifikace PCNE verze 5.01, s využitím sekce „problémy“ pro rozdělení do kategorií a příslušných subkategorií. Klasifikace, konkrétně sekce „problémy“, byla mírně upravena pro potřeby této práce, viz Tabulka 8: Klasifikace DRPs použitá ve studii (upraveno dle PCNE, 2006). Podstatou úpravy klasifikace bylo rozšíření některých kategorií, pro srovnání s původní verzí viz. Tabulka 2: Detailní klasifikace sekce „problémy“.

Tabulka 8: Klasifikace DRPs použitá ve studii (upraveno dle PCNE, 2006)

Kategorie	Kód V05.01	Subkategorie
Nežádoucí reakce	P1.1	Nežádoucí účinky – nealergické
	P1.2	Nežádoucí účinky – alergické
	P1.3	Toxický projev
Problém s výběrem léčiva	P2.1	Nevhodná indikace léčiva
	P2.2	Nevhodná léková forma
	P2.3	Duplicita v terapii
	P2.4	Kontraindikace léčiva
	P2.5	Nejasná indikace užívaného léčiva
	P2.6	Léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci
Problém s dávkováním léčiva	P3.1	Nízká dávka
	P3.2	Vysoká dávka
	P3.3	Nevhodné dávkové schéma, časování
	P3.4	Příliš krátká doba léčby
	P3.5	Příliš dlouhá doba léčby
	P3.6	Jiný problém s dávkováním
Problém s výdejem, podáním či užitím léčiva	P4.1	Léčivo není vůbec užíváno či podáváno
	P4.2	Léčivo je špatně užíváno nebo podáváno
	P4.3	Problém s obalem, polykáním, aplikací léčiva
	P4.4	Pacient/ošetřující osoba nebyli poučeni
	P4.5	Dispenzační chyba
	P4.6	Jiný problém s podáváním
Léková interakce	P5.1	Potenciální léková interakce (lék-lék)
	P5.2	Manifestovaná léková interakce (lék-lék)
	P5.3	Léková interakce (lék-potrava)
Jiný problém	P6.1	Pacient nespokojen s terapií
	P6.2	Nedostatečné povědomí o zdraví či nemoci
	P6.3	Nejasné stížnosti, nezbytné budoucí objasnění
	P6.4	Selhání terapie (neznámého důvodu)
	P6.5	Chybí monitoring parametrů (TK, laboratoř, ...)
	P6.6	Jiné

Výskyt DRPs dle kategorií ze sekce „problémy“ je zobrazen v grafu 4. Nejčastější výskyt DRPs byl zaznamenán u kategorie „problémy s výběrem“ (59 %), následované kategorií „problémy s dávkováním“ (25 %). Kategorie „nežádoucí účinky“ se u analyzovaných pacientů nevyskytovala vůbec.





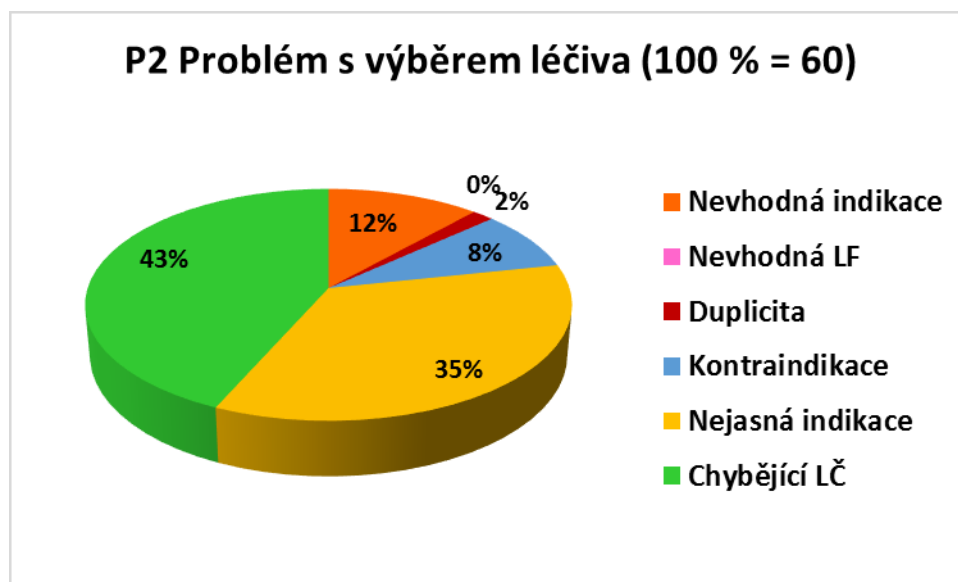
Graf 4: Procentuální výskyt lékových problémů dle kategorií v sekci „problémy“

### ***P1 Nežádoucí účinky***

Žádný výskyt DRP.

### ***P2 Problém s výběrem léčiva***

Tyto DRPs se vyskytovaly v největší míře, tj. 59 % ze všech DRPs. Procentuální zastoupení jednotlivých subkategorií jsou znázorněna v grafu 5.



Graf 5: Procentuální zastoupení jednotlivých subkategorií v kategorii P2 Problémy s výběrem léčiva

## **P2.1 Nevhodná indikace:**

Nejčastější DRPs v této subkategorii se týkaly anxiolytika alprazolam a antipsychotika melperon, které byly nevhodně podávány jako hypnotika u pacienta s nespavostí, aniž by se vyskytoval neklid. Tricyklické antidepresivum amitriptylin bylo nevhodně zvoleno pro své sedativní účinky u seniora s nespavostí. Diuretikum indapamid s vazodilatačním účinkem a menším diuretickým účinkem bylo podáváno pacientce s hypotenzí, zvýšeným rizikem pádu a otoky.

Management DRPs zahrnoval vysazení léčiva s doporučením jiného léčiva. Léčiva alprazolam a melperon bylo doporučeno nahradit za hypnotikum zolpidem, amitriptylin za jiné antidepresivum se sedativním účinkem (např. mirtazapin) a indapamid za kličkové diuretikum furosemid.

## **P2.3 Duplicita v terapii**

Duplicita v terapii byla zjištěna jen v jednom případě, kdy byly podávány 2 kalciové blokátory – nitrendipin a amlodipin. Duplicita pro pacientku neznamenal benefit, naopak zvyšovala riziko pádů, které pacientka měla v anamnéze.

Management DRPs zahrnoval doporučení zcela vysadit nitrendipin a snížit dávku amlodipinu.

## **P2.4 Kontraindikace**

Léčiva v této subkategorii byla nevhodně zvolena kvůli kontraindikaci se stářím a s chronickým alkoholismem. Antiemetikum metoklopramid nebylo vhodné podávat u seniora déle než 5 dnů kvůli rizika extrapyramidových nežádoucích účinků, aniž by to nebylo nezbytné (např. pro antiemetický účinek při léčbě cytostatiky). Diazepam a alprazolam nebyly vhodné u seniorů jako hypnotikum. Jiná situace by byla při jiných indikacích diazepam (např. status epilepticus). V jednom případě se jednalo o kontraindikaci paracetamolu s chronickým alkoholismem kvůli potenciálnímu riziku hepatotoxicity paracetamolu.

Management DRPs zahrnoval vysazení léčiva s doporučením jiného léčiva. Metoklopramid bylo doporučeno nahradit za itoprid, alprazolam a diazepam za hypnotikum zolpidem a fixní kombinaci tramadolu a paracetamolu za samotný tramadol, v případě potřeby v kombinaci s metamizolem.

## **P2.5 Nejasná indikace**

V subkategorii „nejasná indikace“ se nacházela tzv. zbytná léčiva. V největším počtu se DRPs týkaly inhibitorů protonové pumpy, kdy v anamnéze nebyly zjevné rizikové faktory, které by podmiňovaly jejich podávání. Mezi další častá „zbytná léčiva“ patřily látky ze skupiny bioflavonoidů s obsahem diosminu, troxerutinu a rutinu, které jsou indikovány při žilní nedostatečnosti. Pro podávání těchto přípravků však často nebyla jasná indikace v anamnéze a jejich podávání zvyšovalo polypragmázii vzhledem k vysokému dávkování (většinou

6 tablet/den). Další DRPs se vztahovaly k léčivům betahistin, furosemid, allopurinol, metoklopramid, zolpidem, magnesium, prednison, bisulepin a vinpoetin.

Management DRPs zahrnoval vysazení léčiva bez lékové náhrady. Ve dvou případech (allopurinol a omeprazol) se klinický farmaceut přikláněl ke snížení dávky léčiva. U allopurinolu bylo doporučeno sledovat urikémii po snížení dávky.

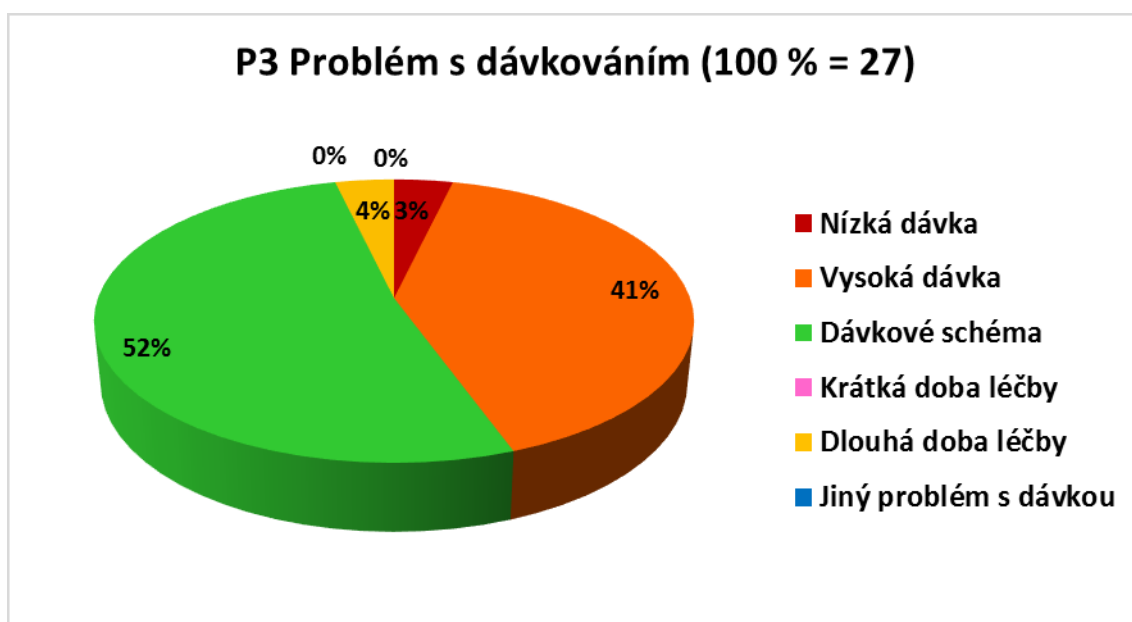
### **P2.6 Léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci**

Tato subkategorie obsahovala největší počet zachycených DRPs v rámci kategorie „problém s výběrem“. Téměř třetina DRPs se týkala vitamínu D, který nebyl podáván pacientům i přes jasnou indikaci. Jednalo se o pacienty se zlomeninami osteoporotického (nebo pravděpodobně osteoporotického) původu. Statin chyběl u pacientů s manifestovanou aterosklerózou, ačkoliv bylo zohledněno, zda je předpokládaná doba přežití pacienta alespoň 10 let. Nasazení gastroprotektiva bylo doporučeno u pacientů s rizikovými faktory v anamnéze (např. kyselina acetylsalicylová, kortikoid, věk). Mezi další chybějící léčiva se řadily preparáty s obsahem železa, kyanokobalamin, metformin a betablokátory.

Management DRPs zahrnoval doporučení indikovat nové léčivo, např. suplementační léčbu vitamínem D, statin, inhibitor protonové pumpy.

### ***P3 Problém s dávkováním***

Procentuálně byl výskyt těchto DRPs u 25 % všech DRPs. Zastoupení jednotlivých subkategorií je znázorněno v grafu 6.



*Graf 6: Procentuální zastoupení jednotlivých subkategorií v kategorii P3 Problém s dávkováním*

### **P3.1 Nízká dávka**

Dle záznamu sester byla zachycena nízká dávka opioidního analgetika buprenorfinu pro překonání bolesti u pacientky s artrózou IV. stupně.

Management DRPs zahrnoval zvýšení dávky léčiva a další monitorování účinnosti. Při přetrvávání nedostatečného analgetického účinku byla doporučena tzv. rotace opioidů, kdy se zamění opioid za jiný.

### **P3.2 Vysoká dávka**

V některých případech nebyly respektovány nízkodávkové režimy léčiv ve stáří. Tato léčiva byla podávána v doporučených dávkách pro dospělé populaci, ačkoliv se jednalo o seniora. Konkrétně se tento typ DRP týkal léčiv zolpidem, atorvastatin a tramadol. Dále byly zaznamenány také následující DRPs – hypotenze a bradykardie u amiodaronu, snížené renální funkce u metforminu, nitráty pro svůj pouze symptomatický efekt a snížení dávky kalia kvůli rychlému vzrůstu kalémie.

Management DRPs zahrnoval snížení dávky léčiva, případně sledování účinnosti.

### **P3.3 Nevhodné dávkové schéma, časování**

Tato subkategorie měla největší výskyt DRPs v rámci kategorie „problémy s dávkováním“. Často za tímto problémem stálo zjednodušení lékových režimů za účelem toho, aby pacient užíval své léky v jednu denní dobu. Podmínkami byly vhodná farmakokinetika léčiva, která umožňuje podávání v jakoukoliv denní dobu (např. u atorvastatinu), a přijatelný počet léčiv. Během hospitalizace to znamenalo snížení vytížení sester a po propuštění z nemocnice zvýšení compliance pacienta. Některá aktivující antidepressiva bylo doporučeno podávat ráno, protože ve večerních hodinách by mohla zapříčinit nespavost. Neretardovaný metoprolol byl podáván v jedné dávce, což není dostačující pro zabezpečení 24 hodinové účinnosti.

Management DRPs zahrnoval úpravu časování léčiva, nejčastěji podávání v jinou denní dobu. Večerní dávku atorvastatinu bylo doporučeno přesunout na ráno, obdobně také večerní dávku aktivujícího antidepressiva. Dávkování neretardovaného metoprololu bylo doporučeno rozdělit do dvou dílčích dávek.

### **P3.5 Příliš dlouhá doba léčby**

V této subkategorii byl zachycen DRP, kdy bylo upozorněno na podávání bromazepamu pouze po omezenou dobu kvůli úzkosti, dokud nenastoupí účinek nasazeného antidepressiva.

Management DRP zahrnoval postupné vysazení léčiva bez lékové náhrady.

## ***P4 Problém s výdejem, podáním či užitím***

Tato kategorie se vyskytovala minimálně, jednalo se pouze o 2 lékové problémy.

### **P4.2 Léčivo je špatně užíváno nebo podáváno**

Ve zdravotní dokumentaci byla informace, že pacient má zcela vynechat mléčné výrobky kvůli antibiotika doxycyklin, ačkoliv stačí odstup 2 hodin od podání.

Management DRP zahrnoval edukaci zdravotnického personálu.

### **P4.3 Problém s obalem, polykání, aplikací**

Tablety přípravku Kalnormin jsou velmi tvrdé a jdou špatně púlit.

Management DRP zahrnoval vysazení léčiva s doporučením jiného léčiva, konkrétně přípravku Kalium Chloratum, který obsahuje poloviční dávku

## ***P5 Lékové interakce***

V této kategorii se vyskytovala pouze jedna subkategorie.

### **P5.1 Potenciální léková interakce (lék-lék)**

Ve všech případech se jednalo o lékovou interakci inhibitoru protonové pumpy omeprazolu a antiagregancia klopidogrelu. Klopidogrel je podáván ve formě neúčinného proléčiva, na účinný metabolit je aktivován prostřednictvím CYP450 2C19. Tento enzymatický systém je však inhibován omeprazolem, takže v organismu není k dispozici účinná forma klopidogrelu a hrozí selhání antiagregační terapie.<sup>46</sup> Interakce byla odhalena např. u pacienta s vysokým troponinem, který znamenal riziko vzniku akutní ischemické choroby srdce. Dalším příkladem byl pacient v subakutní fázi infarktu myokardu, u kterého byla podávána duální antiagregační terapie klopidogrelu v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. Ve všech případech se jednalo o rizikové pacienty kvůli rizika vzniku akutní ischemické choroby srdce.

Management DRPs zahrnoval vysazení léčiva s doporučením jiného léčiva, místo omeprazolu indikovat ekvivalentní dávku pantoprazolu.

## ***P6 Jiný problém***

DRPs se zde nacházely v jediné subkategorii.

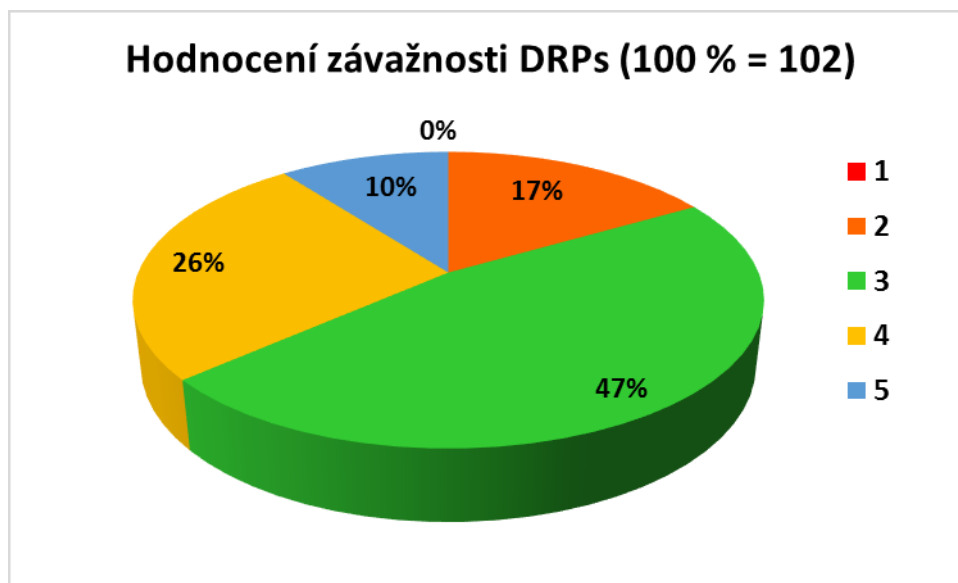
### **P6.5 Chybí monitoring parametrů (TK, laboratoř, ...)**

V některých případech špatně kompenzované hypertenze nebyl řádně monitorován krevní tlak. Dále se vyskytoval nedostatečný monitoring kalémie, glykémie, urikémie, test okultního krvácení, hladiny tyreotropního hormonu a volného tyroxinu.

Management DRPs zahrnoval doporučení monitoringu pacienta, jeho fyziologických parametrů, laboratorních hodnot a parametrů.

## **Klinická závažnost DRPs**

Klinická závažnost analyzovaných DRPs byla hodnocena klinickým farmaceutem, a to na škále od 1 do 5 (1-nevýznamný, 2-málo významný, 3-středně významný, 4-velmi významný, 5-zásadní). Nejvíce zastoupeny byly „středně významné“ DRPs (47 %). Naopak „nevýznamné“ nebyly vůbec analyzovány. Přesné procentuální zastoupení jednotlivých hodnot je zobrazeno v grafu 7.



*Graf 7: Procentuální zastoupení jednotlivých hodnot při hodnocení klinické závažnosti DRPs (škála od 1 do 5)*

## **Přijetí navrhovaných intervencí**

Po proběhlé revizi farmakoterapie byly všechny navrhované intervence do farmakoterapie diskutovány s lékařem. Ve většině případů lékař s intervencí souhlasil.

Výjimku tvořilo v jednom případě léčivo zolpidem. Klinický farmaceut doporučoval snížení dávky z 10 mg na 5 mg vzhledem k věku pacienta, ale lékař se přikláněl k podání dávky 10 mg.

## **Finanční benefit**

S ohledem na finanční benefit vedly intervence klinického farmaceuta na daném pracovišti k úspoře 31 Kč/den. Na jednoho pacienta částka činila 0,6 Kč/den. Tato částka byla vztažena pouze na náklady spojené s léčivými přípravky (nikoliv na výdaje za laboratorní vyšetření a jiné intervence). Byla ovlivněna proměnlivostí cen, ale také konkrétními pacienty. Na daném oddělení pacienti nežívali zvláště nákladné léčivé přípravky. Nejvyšší cena léčivého přípravku byla 67 Kč/den u transdermální náplasti s obsahem opioidního analgetika. V naprosté většině případů šlo o ceny léčivých přípravků za denní udržovací dávku do 5 Kč/LP/den.

# PŘÍKLADY KAZUISTIK

## *Kazuistika 1 – Muž, ročník 1928 (89 let)*

### ***Osobní anamnéza:***

- Diabetes mellitus 2. typu na dietě
- Arteriální hypertenze
- Cévní mozková příhoda před 8 lety
- Stařecká demence
- Chronický glaukom
- Operace: katarakta pravého oka, appendektomie

### ***Rodinná anamnéza:***

Matka i otec zemřeli na stáří, matka ve věku 90 let a otec ve věku 73 let. Bratr zemřel na ischemickou chorobu srdce ve 74 letech.

### ***Sociálně pracovní anamnéza:***

Dříve zámečnický, dnes starobní důchodce. Žije s manželkou.

### ***Abúzus:***

Neguje.

### ***Alergie:***

Duomox.

### ***Farmakologická anamnéza (před přijetím do nemocnice):***

- Atorvastatin 20 mg 1-0-0
- Kyselina acetylsalicylová 100 mg 1-0-0
- Nitrendipin 20 mg 1-0-0
- Amlodipin 5 mg 1-0-0
- Timolol 0,50 % oph gtt 1-0-1

### ***Nynější onemocnění:***

Pacient byl hospitalizován s pádem způsobeným úrazem zad, trpěl bolestmi a zhoršenou motilitou. Navíc měl profúzní průjmy, stolice více než 20x denně, byl výrazně dehydratován a byl v celkově zhoršeném stavu. Pacient byl hospitalizován na interním oddělení, kde byl stav zlepšen rehydratací. Pacient byl ambulantně vyšetřen na ortopedii kvůli bolesti zad po pádu, kde rentgen páteře ukázal zlomeninu obratle L2. Z ortopedie bylo pacientovi



doporučeno nosit bederní pás a sedět jen po nezbytnou dobu. Po 3 týdnech hospitalizace na interním oddělení, byl pacient přeložen na ošetrovatelský úsek.

### **Laboratorní vyšetření – při příjmu a vývoj během hospitalizace:**

#### **Biochemie celkově:**

- **Glukóza (3,9-5,6 mmol/l): 7**
- Bilirubin (0,0-12,0 umol/l): 11,0; 8,0
- Sodík (137,00-145,00 mmol/l): 141,0; 142,0; 138,0; 139,0; 139,0; 141,0; 138,0
- **Draslík (3,6-4,9 mmol/l): 5,2; 4,6; 5,6; 4,6**
- Chloridy (97,0-108,0 mmol/l): 110,0; 113,0; 107,0; 106,0; 106,0; 109,0; 110,0
- **Železo (9,0-34,0 umol/l): 1,4**
- **Osmolalita (275,0-295,0 mmol/l): 303,0; 304,0; 295,0; 282,0; 285,0; 289,0**
- Buffer base (38,4-46,2 mmol/l): 36,2; 34,6; 36,2; 37,6; 37,8; 37,3; 33,6
- **Urea (3,1-7,9 mmol/l): 18,4; 21,9; 17,0; 11,0; 8,1; 9,1; 9,5; 9,8**
- **Kreatinin (53,0-97,0 umol/l): 179,0; 392,0; 235,0; 131,0; 117,0; 120,0; 150,0; 155,0**
- ALT (0,13-1,13 ukat/l): 0,25; 0,21
- AST (0,22-0,75 ukat/l): 0,54; 0,41
- GGT (0,17-1,92 ukat/l): 0,29
- ALP (0,6-1,75 ukat/l): 1,44
- **LD (1,75-3,42 umol/l): 4,51**
- CK (0,83-4,67 ukat/l): 1,61
- **Transferin (1,94-3,48 g/l): 1,46**
- **Ferritin (22,0-302,0 ug/l): 349,0**
- **CRP (0,0-10,0 mg/l): 39,0; 83,4; 115,6; 71,4; 92,3; 42,4**
- **Vitamín B12 (138,0-780,0 pmol/ml): <111**
- Listová kyselina (12,0-32,6 nmol/l): 12,2
- **Glomerulární filtrace (ml/s): 0,553; 0,224; 0,404; 0,793; 0,903; 0,877; 0,678; 0,653**

#### **Hematologie celkově:**

- Leukocyty (4,0-10,0 x10<sup>9</sup>/l): 14,5; 7,8; 8,5; 8,5; 6,9; 7,1
- **Erytrocyty (4,0-5,0 x10<sup>12</sup>/l): 3,54; 2,86; 2,77; 2,99; 3,00**
- **Hemoglobin (135,0-175,0 g/l): 114,0; 90,0; 89,0; 91,0; 95,0; 88,0**
- **Hematokrit (0,40-0,50 l/l): 0,350; 0,277; 0,258; 0,292; 0,281; 0,281**
- Stř. obj. ery. (82,0-98,0 fl): 99,0; 96,8; 93,1; 97,9
- **Barvivo erytr. (28,0-34,0 pg/l): 32,2; 31,4; 32,0; 30,5; 31,7; 30,4**
- Stř. barev. kon. (320,0-360,0 g/l): 325,0; 325,0; 343,0; 311,0; 339,0; 313,0
- Erytr. Křivka (10,0-15,2 %): 13,3; 13,2; 12,2; 12,9; 12,4; 13,0
- **Trombocyty (150,0-400,0 x10<sup>9</sup>/l): 374,0; 206,0; 251,0; 407,0; 520,0; 480,0**
- Quickův test INR (0,8-1,2): 1,05; 1,22

### ***Farmakoterapie (při překladu na ošetrovatelské oddělení):***

- Atorvastatin 20 mg 0-0-1
- Kyselina acetylsalicylová 100 mg 1-0-0
- Nitrendipin 20 mg 1-0-0
- Amlodipin 5 mg 1-0-0
- Tramadol/Paracetamol 37,5/325 mg 1-1-1
- Sulfamethoxazol/Trimethoprim 960 mg aa 12 hod, 10 dnů
- Timolol 0,50 % oph gtt 1-0-1

### ***Závěr:***

- Snížení objemu plazmy nebo extracelulárních tekutin – infekční průjem, dehydratace
- Renální insuficience při močové retenci, nutnost močového katetru
- Infekce močového ústrojí
- Osteoporotická zlomenina obratle L1
- Anémie z nedostatku železa

### ***Lékové problémy:***

#### **Duplicita kalciového blokátoru**

- Typ a podtyp: P2 Problém s výběrem LČ, P2.3 duplicita v terapii
- Příčina: hypotenze se symptomatickými projevy (motání hlavy, pády)
- Navržená intervence: vysazení nitrendipinu, snížení dávky amlodipinu, sledovat krevní tlak
- Hodnocení: 5
- Komentář: Nitrendipin může způsobit zvýšení hypotenzního účinku při současném podávání jiných antihypertenziv, včetně jiných kalciových blokátorů.<sup>85</sup>

#### **Vysoká dávka atorvastatinu**

- Typ a podtyp: P3 problém s dávkováním, P3.2 vysoká dávka
- Příčina: vyšší věk
- Navržená intervence: snížení dávky léčiva na 10 mg 1x denně
- Hodnocení: 3
- Komentář: U některých léčiv při podávání v seniorském věku jsou kvůli změnám ve farmakodynamice a farmakokinetice umožňovány tzv. nízkodávkové režimy, kdy jsou u seniorů podávány nižší dávky oproti běžné dospělé populaci. Atorvastatin patří mezi léčiva s tzv. nízkodávkovým režimem a kvůli tomu je u seniorů doporučován v poloviční dávce než u pacientů středního věku.<sup>86</sup>

## **Chybí substituce železa**

- Typ a podtyp: P2 problém s výběrem léčiva, P2.6 léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci
- Příčina: nízká hladina hemoglobinu a diagnóza anémie v osobní anamnéze
- Navržená intervence: nasadit dvojmocné železo ve dvou denních dávkách (celkem 200 mg/den)
- Hodnocení: 4
- Komentář: Léčba sideropenické anémie spočívá v perorální substituci železa s počáteční dávkou 150-200 mg elementárního železa za den. Při gastrointestinální intoleranci je vhodné snížit dávky na 100 mg/den. Léčba je dlouhodobá kvůli doplnění zásob železa (3-6 měsíců po vymizení anémie). Při absolutní intoleranci perorální formy železa je nutná intravenózní substituce.<sup>87</sup>

## **Chybí substituce vitamínu B<sub>12</sub>**

- Typ a podtyp: P2 Problém s výběrem léčiva, P2.6 léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci
- Příčina: nízká sérová hladina vitamínu B<sub>12</sub>, diagnóza anémie
- Navržená intervence: aplikovat Vitamín 300 ug i.v. 3 dny po sobě, dále sledovat hladinu, popř. aplikovat Vitamín B<sub>12</sub> 1000 ug i.v. 1x měsíčně.
- Hodnocení: 4
- Komentář: U perniciózní anémie se vitamín B<sub>12</sub> podává parenterálně v dávce 300-1000 ug po dobu 6 dnů. Poté se podává udržovací dávka jednou měsíčně.<sup>87</sup> Po diskuzi s lékařem byla vyhodnocena nejnižší doporučená dávka po dobu 3 dnů.

## ***Farmakoterapie po revizi klinickým farmaceutem:***

- Atorvastatin 10 mg 0-0-1
- Kyselina acetylsalicylová 100 mg 1-0-0
- Amlodipin 2,5 mg 1-0-0
- Tramadol/Paracetamol 37,5/325 mg 1-1-1
- Sulfamethoxazol/Trimethoprim 960 mg aa 12 hod, 10 dnů
- Timolol 0,50 % oph gtt 1-0-1
- Sorbifer durules 1-0-1
- Vitamin B<sub>12</sub> 300µg inj. 3 dny po sobě

## ***Kazuistika 2 – Žena, ročník 1941 (76 let)***

### ***Osobní anamnéza:***

- Chronická ischemická choroba srdce – angina pectoris, arytmie
- Arteriální hypertenze
- Diabetes mellitus II. typu – terapie perorálními antidiabetiky
- Dna
- Osteoporóza
- Žaludeční vředy (dle anamnézy pacientky)
- Karcinom levého prsu – parciální mastektomie (v roce 2016)
- Mnohočetné zlomeniny horních a dolních končetin v anamnéze
- Operace: laparoskopická cholecystektomie, cysty vaječníku, katarakta levého oka, petrochanterické zlomeniny vpravo

### ***Rodinná anamnéza:***

Matka měla tumor krku a tuberkulózu plic.

### ***Sociálně pracovní anamnéza:***

Žije s manželem. Nyní starobní důchodce, dříve pracovala u Českých drah.

### ***Abúzus:***

Neguje.

### ***Alergie:***

Jód, ajatin, mesocain či procain (neví přesně).

### ***Farmakologická anamnéza (před přijetím do nemocnice):***

- Metformin 500 mg 1-0-1
- Calcium/cholecalciferol 600 mg/400IU 1-0-1
- Furosemid 40 mg ½-0-0
- Allopurinol 100 mg 0-1-0
- Ferrosi sulfas 80 mg 1-0-0
- Rosuvastatin 20 mg 0-0-1
- Citalopram 20 mg 1-0-0
- Magnesii lactici 500 mg 1-1-1
- Letrozol 2,5 mg 1-0-0
- Nandroparin 0,6 ml s.c. aa 24 hodin
- Metoprolol SR 200 mg 1-0-0
- Amiodaron 200 mg 1-0-0

### ***Nynější onemocnění:***

Pacientka byla přivezena RZP (rychlá zdravotnická pomoc) na chirurgickou ambulanci po pádu na levou dolní končetinu. Na končetinu už se nepostavila, měla silné bolesti v oblasti stehna. Bezvědomí a zvracení pacientka negovala, na vše si pamatovala. Pacientka si stěžovala na motání hlavy, které bylo pravděpodobnou příčinou pádu. Dle rentgenu byla diagnostikovaná petrochanterická zlomenina krčku levého femuru. Zlomenina byla řešena operativně pomocí rekonstrukčního hřebu proximálního femuru. Kvůli hypotenze během výkonu byl podáván efedrin, avšak s nedostatečným účinkem, proto byl nasazen kontinuálně noradrenalin. Vzhledem ke krevním ztrátám a nízkému vstupnímu hemoglobinu byla podána transfuzní jednotka erytrocytárního koncentrátu a čerstvé mražené plazmy. Po výkonu byla pacientka při vědomí a byla přijata na jednotku intenzivní péče. Na oddělení chirurgie byla pacientka hospitalizována po dobu týdne, poté byla přeložena na ošetrovatelský úsek interního oddělení.

### ***Laboratorní vyšetření – při příjmu a vývoj během hospitalizace***

#### **Biochemie celkově:**

- **Glukóza (3,9-5,6 mmol/l): 14,5; 9,3; 8,8**
- Bilirubin (0,0-12,0 umol/l): 8,0
- Sodík (137,00-145,00 mmol/l): 139,0; 141,0; 143,0
- **Draslík (3,6-4,9 mmol/l): 5,1; 4,8; 5,3**
- **Chloridy (97,0-108,0 mmol/l): 109,0; 115,0; 113,0**
- **Osmolalita (275,0-295,0 mmol/l): 303,0; 298,0; 300,0**
- Buffer base (38,4-46,2 mmol/l): 35,1; 30,8; 35,3
- **Urea (3,1-7,9 mmol/l): 13,6; 14,4; 14,0**
- **Kreatinin (53,0-97,0 umol/l): 176,0; 174,0; 171,0**
- ALT (0,13-1,13 ukat/l): 0,54
- AST (0,22-0,75 ukat/l): 0,57
- GGT (0,17-1,92 ukat/l): 0,91
- **ALP (0,6-1,75 ukat/l): 2,01**
- **CRP (0,0-10,0 mg/l): 1,4; 32,1; 74,2**
- **Glomerulární filtrace (ml/s): 0,432; 0,438; 0,447**

#### **Hematologie celkově:**

- Leukocyty (4,0-10,0 x10<sup>9</sup>/l): 10,0; 5,0; 4,3
- **Erytrocyty (4,0-5,0 x10<sup>12</sup>/l): 3,18; 2,38; 2,62**
- **Hemoglobin (135,0-175,0 g/l): 102,0; 74,0; 82,0**
- **Hematokrit (0,40-0,50 l/l): 0,315; 0,226; 0,252**
- Stř. obj. ery. (82,0-98,0 fl): 99,2; 95,0; 96,0
- Barvivo erytr. (28,0-34,0 pg/l): 32,0; 31,0; 31,5
- Stř. barev. kon. (320,0-360,0 g/l): 323,0; 326,0; 328,0

- Erytr. Křivka (10,0-15,2 %): 16,1; 16,7; 16,3
- Trombocyty (150,0-400,0 x10<sup>9</sup>/l): 278,0; 176,0; 175,0
- Quickův test INR (0,8-1,2): 1,19; 1,22

### ***Farmakoterapie (při překladu na ošetrovatelské oddělení):***

- Metformin 500 mg 1-0-1
- Furosemid 40 mg ½-0-0
- Rosuvastatin 20 mg 0-0-1
- Citalopram 20 mg 1-0-0
- Magnesii lactici 500 mg 1-1-1
- Letrozol 2,5 mg 1-0-0
- Nandroparin 0,6 ml s.c. aa 24 hodin
- Metoprolol SR 200 mg 1-0-0
- Amiodaron 200 mg 1-0-0
- Metamizol 500 mg 1-1-1-1
- Tramadol/paracetamol 37,5/325 mg při bolesti

### ***Závěr:***

- Pertrochanterická zlomenina, zavřená
- Subtrochanterická zlomenina, zavřená
- Akutní posthemorragická anémie

### ***Lékové problémy:***

#### **Vysoká dávka Metforminu 500mg tbl 1-0-1**

- Typ podtyp: P3 Problém s dávkováním, P3.2 vysoká dávka
- Příčina: snížená renální funkce, uspokojuvající glykémie
- Navržená intervence: snížení dávky léčiva na 0-0-1
- Hodnocení: 4
- Komentář: Dle doporučených postupů v léčbě starších pacientů s diabetem mellitus vydávaných Českou lékařskou společností se používá k posouzení renálních funkcí vypočítaná hodnota glomerulární filtrace (kreatininémie není vhodným ukazatelem). U pacientů se středně závažným poškozením ledvin (glomerulární filtrace 0,5-1,0 ml/s) se metformin podává v dávce redukované o 50 %. Dle těchto doporučených postupů se v léčbě nedoporučuje podávat metformin u pacientů se závažným poškozením ledvin, kdy je glomerulární filtrace pod 0,5ml/s.<sup>88</sup> KDIGO guidelines (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) doporučují vysazení metforminu při glomerulární filtraci pod 0,3ml/s.<sup>89</sup> Pacientka měla glomerulární filtraci cca 0,4ml/s. Po dohodě s diabetologem byl metformin ponechán ve snížené dávce.

## Vysoká dávka amiodaronu 200mg tbl 1-0-0

- Typ a podtyp: P3 problém s dávkováním, P3.2 vysoká dávka
- Příčina: pacientka udává motání hlavy, objevuje se u ní hypotenze
- Navržená intervence: snížení dávky léčiva – nepodávat v pátek, sobotu a neděli
- Hodnocení: 4
- Komentář: Terapie amiodaronem je spojována se závažným rizikem toxicity. Krátkodobá toxicita se projevuje jako bradykardie, hypotenze, poruchy zraku, nevolnost, zácpa a flebitida po i. v. podání. Dlouhodobá toxicita (plicní fibróza, depozita v oční rohovce, hepatopatie a tyreopatie) je hůře předvídatelná, souvisí s dlouhodobým eliminačním poločasem, vysokou lipofilitou a kumulací léčiva ve tkáních. U seniorů je snižená eliminační funkce jater a tím se eliminační poločas prodlužuje. Navíc je amiodaron lipofilním léčivem, kumuluje se v tukové tkáni, která má vyšší zastoupení u seniorů. Nežádoucí účinky se u seniorů vyskytují až v 90 % případů.<sup>90</sup> U pacientky se mohly manifestovat příznaky krátkodobé toxicity, které byly dány vysokou dávkou.

## Chybí monitoring kyseliny močové

- Typ a podtyp: P6 Jiný problém, P6.5 chybí monitoring parametrů (TK, laboratoř, ...)
- Příčina: dna v anamnéze, pacientka před hospitalizací užívala allopurinol
- Navržená intervence: doporučení laboratorního monitoringu pacienta
- Hodnocení: 2
- Komentář: Zvýšená hladina kyseliny močové (opakovaně nad 540 umol/l) přispívá k rozvoji orgánových komplikací a je v tomto případě doporučováno podávání léčiv snižujících sérovou hladinu kyseliny močové. Pokles renálních funkcí snižuje exkreci kyseliny močové ledvinami, což znamená riziko zvýšené urikémie. Léčba alopurinolem u pacientů se sníženou funkcí ledvin by měla být řádně monitorována, protože může vézt k nárůstu plazmatické koncentrace allopurinolu a jeho aktivního metabolitu kvůli jejich snížené clearance.<sup>91</sup>

## Chybí substituce cholekalciferolu

- Typ a podtyp: P2 Problém s výběrem léčiva, P2.6 léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci
- Příčina: opakované zlomeniny v anamnéze, diagnostikovaná osteoporóza, riziko pádu
- Navržená intervence: nasadit substituci cholekalciferolu 15kapek/1x týdně
- Hodnocení: 3
- Komentář: Dostatek vitamínu D je naprostým základem pro léčbu osteoporózy. Zejména u starších lidí se vyskytuje velmi častý deficit tohoto vitamínu.<sup>92</sup> Pacientka má vysoké riziko zlomenin – pády v anamnéze, osteoporóza, špatně kompenzovaná hypertenze.

***Farmakoterapie po revizi klinickým farmaceutem:***

- Metformin 500 mg 0-0-1
- Furosemid 40 mg ½-0-0
- Rosuvastatin 20 mg 0-0-1
- Citalopram 20 mg 1-0-0
- Magnesii lactici 500 mg 1-1-1
- Letrozol 2,5 mg 1-0-0
- Nandroparin 0,6 ml s.c. aa 24 hodin
- Metoprolol SR 200 mg 1-0-0
- Amiodaron 200 mg 1-0-0, pouze ve dnech po, út, st, čt
- Metamizol 500 mg 1-1-1-1
- Tramadol/paracetamol 37,5/325 mg při bolesti
- Cholekalciferol gtt, 15gtt/týdně



## ***Kazuistika 3 – Žena, ročník 1936 (81 let)***

### ***Osobní anamnéza:***

- Arteriální hypertenze
- Chronická hepatitida
- Kryalizace děložního čípku

### ***Rodinná anamnéza:***

Neznámá.

### ***Sociálně pracovní anamnéza:***

Bydlí sama, starobní důchodce.

### ***Abúzus:***

Neguje.

### ***Alergická anamnéza:***

Neguje.

### ***Farmakologická anamnéza (před přijetím do nemocnice):***

- Atenolol 25 mg 1-0-0
- Perindopril/indapamid 4/1,25 mg 1-0-0
- Vortioxetin 10 mg 2-0-0
- Zolpidem 10 mg 0-0-1

### ***Nynější onemocnění:***

Pacientka byla přivezena RZP na chirurgickou ambulanci. RZP byla přivolána sousedem, který našel pacientku na zemi před koupelnou, kolem ní byla krev. Na úraz měla pacientka amnézii a tekla jí krev z nosu. Stěžovala si na dlouhodobou slabost, celkovou únavu, průjem (řešeno samoléčbou živočišným uhlím), 2 dny před úrazem zvracela. Dnes v noci měla ve stolici jasně červenou krev. Pacientka absolvovala CT vyšetření mozku a byla u ní prokázána mnohočetná zlomenina kostí lebky – maxily bilaterálně, spodiny očnice a nosních kůstek. Dále byl diagnostikován otřes mozku. Po konzultaci se stomatochirurgem doporučena antibiotická a antiedematózní terapie, bez chirurgické intervence.

Kvůli krve ve stolici dle anamnézy byla pacientce vyšetřena horní a dolní část trávicí trubice. Vyšetření dolní části trávicí trubice (kolonoskopie) ukázalo výskyt polypů v tlustém střevě, v oblasti příčného tračníku byl během vyšetření odstraněn objemný polyp, ostatní polypy byly drobné. Vyšetření horní části trávicí trubice (gastroskopie) zobrazilo erozivní změny v oblasti

gastroezofageální jankce a lehčí gastritidu. Na základě vyšetření byla doporučena antisekreční terapie.

### ***Laboratorní vyšetření – při příjmu a vývoj během hospitalizace***

#### **Biochemie celkově:**

- **Glukóza (3,9-5,6 mmol/l): 8,5; 6,7**
- Bilirubin (0,0-12,0 umol/l): 10,0; 8,0
- Sodík (137,00-145,00 mmol/l): 138,0; 142,0; 139,0
- Draslík (3,6-4,9 mmol/l): 3,4; 3,8; 4,3
- Chloridy (97,0-108,0 mmol/l): 96,0; 101,0; 106,0
- Osmolalita (275,0-295,0 mmol/l): 281,0
- Buffer base (38,4-46,2 mmol/l): 45,4; 44,8; 37,3
- Urea (3,1-7,9 mmol/l): 5,1; 7,1
- Kreatinin (53,0-97,0 umol/l): 80,0; 80,0
- ALT (0,13-1,13 ukat/l): 0,32; 0,39
- AST (0,22-0,75 ukat/l): 0,48; 0,83
- GGT (0,17-1,92 ukat/l): 0,22; 0,19
- ALP (0,6-1,75 ukat/l): 1,21; 1,04
- **CRP (0,0-10,0 mg/l): 23,4; 58,9; 3,0**
- **Troponin I (0,0-0,03 ug/l): 10,0**
- Glomerulární filtrace (ml/s): 1,060; 1,060

#### **Hematologie celkově:**

- Leukocyty (4,0-10,0 x10<sup>9</sup>/l): 8,7; 5,6; 7,2
- Erytrocyty (4,0-5,0 x10<sup>12</sup>/l): 4,08; 3,86; 4,61
- **Hemoglobin (135,0-175,0 g/l): 121,0; 119,0; 142,0**
- **Hematokrit (0,40-0,50 l/l): 0,379; 0,338; 0,406**
- Stř. obj. ery. (82,0-98,0 fl): 93,0; 87,6; 88,1
- Barvivo erytr. (28,0-34,0 pg/l): 29,7; 30,7; 30,8
- Stř. barev. kon. (320,0-360,0 g/l): 319,0; 351,0; 350,0
- Erytr. Křivka (10,0-15,2 %): 13,6; 13,2; 12,7
- Trombocyty (150,0-400,0 x10<sup>9</sup>/l): 227,0; 183,0; 288,0
- Quickův test INR (0,8-1,2): 1,17

#### ***Farmakoterapie (při překladu na ošetrovatelské oddělení):***

- Atenolol 25 mg 1-0-0
- Perindopril/indapamid 4/1,25 mg 1-0-0
- Vortioxetin 10 mg 2-0-0
- Kalii chloridum 1 g 1-0-1
- Metamizol 500 mg 1-1-1-1, při bolesti

- Amoxicilin/kyselina klavulánová 875/12 5mg 1-1-1, 7 dnů
- Zolpidem 10 mg 0-0-1
- Ascorutin 20 mg 2-2-2
- Aescin 20 mg 2-2-2
- Nafazolin 0,5 mg/ml nas gtt 1-1-1

### **Závěr:**

- Otřes mozku
- Mnohočetné zlomeniny kosti lebky a obličeje
- Mdloba, synkopa a kolaps – zhroucení
- Esenciální (primární) hypertenze
- Gastritida
- Polyp tlustého střeva

### **Lékové problémy:**

#### **Nevhodné dávkové schéma atenololu 1-0-0**

- Typ a podtyp: P3 problém s dávkováním, P3.3 nevhodné dávkové schéma, časování léčiva
- Příčina: pro 24 hodinovou účinnost atenololu je nutné ho podávat 2x denně
- Navržená intervence: úprava dávkového schéma na ½-0-½
- Hodnocení: 4
- Komentář: Eliminační poločas atenololu trvá 5-7 hodin.<sup>93</sup> Doporučené dávkování pro léčbu arteriální hypertenze je 1–2x denně.<sup>94</sup>

#### **Ve farmakoterapii chybí inhibitor protonové pumpy**

- Typ a podtyp: P2 problém s výběrem léčiva, P2.6 léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci
- Příčina: doporučení dle gastroscopie, diagnostikována gastritida
- Navržená intervence: doporučení indikovat nové léčivo – pantoprazol 20 mg 1-0-0
- Hodnocení: 5
- Komentář: U pacientů s horní dyspepsií volíme antisekreční léčbu inhibitory protonové pumpy. Terapii vyhodnotíme po 2-4 týdnech podle toho, zda je uspokojivá symptomatická odpověď. V případě efektu léčby pokračujeme v udržovací terapii.<sup>95</sup>

### **Vysoká dávka zolpidemu 10 mg**

- Typ a podtyp: P3 problém s dávkováním, P3.2 vysoká dávka
- Příčina: vysoká dávka ve stáří
- Navržená intervence: snížení dávky léčiva na 5 mg, podávat jen dle potřeby
- Hodnocení: 3
- Komentář: Zolpidem podávaný ve stáří v dávce vyšší než 5 mg nemá prokázané zvýšení účinku a hrozí zvýšené riziko nežádoucích účinků.<sup>86</sup>

### **Zbytné léčivo ascorutin**

- Typ a podtyp: P2 problém s výběrem léčiva, P2.5 nejasná indikace užívaného léčiva
- Příčina: otázka účinnosti, polypragmazie
- Navržená intervence: ponechat v medikaci jen omezenou dobu, poté vysadit
- Hodnocení: 2
- Komentář: S rostoucím počtem léků je spojená nižší compliance. U seniorů je vhodné vyhýbat se podávání léků bez příznivého vlivu na prognózu. Indikace léčiva by měla být v nutném případě, s prokazatelnou účinností a podle postupů na základě medicíny založené na důkazech.<sup>96</sup>

### **Vysoká dávka kalia 1-0-1**

- Typ a podtyp: P3 problém s dávkováním, P3.2 vysoká dávka
- Příčina: rychlý nárůst kalémie
- Navržená intervence: snížení dávky léčiva na 1-0-0 a monitorování kalémie
- Hodnocení: 3
- Komentář: Dávku kalia je při léčbě hypokalémie potřeba stanovit individuálně dle základní nemoci a hladiny kalia v séru.<sup>97</sup>

### ***Farmakoterapie po revizi klinickým farmaceutem:***

- Atenolol 25 mg ½-0-½
- Perindopril/indapamid 4/1,25 mg 1-0-0
- Vortioxetin 10 mg 2-0-0
- Kalii chloridum 1 g 1-0-0
- Metamizol 500 mg 1-1-1-1, při bolesti
- Amoxicilin/kyselina klavulánová 875/125 mg 1-1-1, 7 dnů
- Zolpidem 10 mg 0-0-½
- Aescin 20 mg 2-2-2
- Nafazolin 0,5 mg/ml nas gtt 1-1-1
- Pantoprazol 20 mg 1-0-0

## DISKUZE

Analýza byla uskutečněna na ošetrovatelském úseku interního oddělení v Nemocnici Šumperk. Hospitalizovaní pacienti v této části oddělení byli seniorského věku. Průměrný věk analyzovaných pacientů byl  $81,9 \pm 8,28$  let. Vyšší věk je rizikovým faktorem pro výskyt lékových problémů, který tato práce potvrdila. U seniorů je vzhledem k polymorbiditě a polyfarmakoterapie vyšší míra rizika výskytu DRPs.<sup>9</sup>

Nejvíce zastoupeny byly „problémy s výběrem léčiva“ (59 %), z této kategorie bylo nejčastějšími DRPs „léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci“ a „nejasná indikace užívaného léčiva“, jejich četnost byla výrazně větší než četnost ostatních kategorií DRPs. „Nežádoucí účinky“ se nevyskytly ani jednou. Na procentuální zastoupení jednotlivých kategorií DRPs mohla mít vliv metodika. Sběr dat byl prováděn pouze ze zdravotnické dokumentace. DRPs byly získávány z revizí farmakoterapie, které klinický farmaceut prováděl při příjmu nebo krátce po něm, a to rovněž ze zdravotnické dokumentace (zejména lékařské zprávy a laboratorní vyšetření). Klinický farmaceut byl sice v kontaktu s pacientem při vizitách, ale v tomhle případě znamenaly jeho intervence konzultace o farmakoterapii přímo u lůžka. Tyto intervence nebyly zahrnuty v revizích farmakoterapie. Navíc se často jednalo o pacienty s kognitivním deficitem, od kterých se obecně obtížně získávají informace. I kdyby byl sběr dat prováděn i rozhovorem s pacientem, nemuselo by to vézt k výraznému vlivu na výsledky, ačkoliv by se dal očekávat vyšší výskyt např. kategorie „nežádoucí účinky“ a „lékové interakce“.

S ohledem na ATC klasifikaci bylo nejvíce DRPs v kategorii A: Trávicí systém a metabolismus (36 %), C: Kardiovaskulární systém (31 %) a N: Nervový systém (24 %). Tyto 3 skupiny léčiv zároveň patřily mezi nejčastější skupiny léčiv ve farmakoterapii. Při srovnání je procentuální zastoupení DRPs u těchto skupin léčiv větší než jejich obecné procentuální zastoupení ve farmakoterapii.

Nejčastější výskyt DRPs byl zaznamenán u léčiv omeprazol, vitamín D a atorvastatin. U omeprazolu se vyskytovaly DRPs z téměř všech kategorií. Vitamín D nebyl podáván žádnému pacientovi i přes jasnou indikaci. Každopádně ani v jednom případě nebylo tohle DRP vyhodnoceno jako závažné, protože aktuálně pacienta neohrožovalo. Benefity by se ukázaly až po dlouhodobé terapii. Samotný vitamín D je podáván 1x týdně a není finančně nákladný. Ještě větším přínosem by bylo podávání vitamínu D v kombinaci s vápníkem. Nevýhodou by pak byly vyšší náklady pro nemocnici, proto by bylo vhodné, aby lékař doporučil pacientovi v propouštěcí zprávě přípravek s obsahem vápníku. Statiny zlepšují prognózu v rámci sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění, proto by lékaři neměli jejich nasazení v indikovaných případech opomíjet. Výhodou atorvastatinu je možnost podávání v jakoukoliv denní dobu, což se dá v některých případech využít pro zjednodušení lékových režimů.

Hodnocení klinické závažnosti bylo subjektivní, bylo sice prováděné jednou osobou, ale v časovém odstupu. Největší počet DRPs byl ohodnocen jako středně závažný (47 %). Nevýznamné DRPs nebyly vůbec analyzovány a intervenovány. Pozitivním faktem bylo, že

závažné DRPs se vyskytovaly nejméně (10 %). Hodnocení stejného DRP se mohlo lišit u jednotlivých pacientů s ohledem na rizikovost u daného pacienta.

Hodnocení finančního benefitu provedených intervencí ukázalo denní úsporu průměrně 0,6 Kč/1 pacient v nákladech za léčivé přípravky. Tato částka byla vztažena pouze na ceny léčivých přípravků a je orientační kvůli proměnlivosti cen. Intervence klinického farmaceuta vedly pouze k minimálnímu snížení nákladů za léčivé přípravky na daném oddělení, což mohlo být způsobeno také tím, že pacienti neužívali zvláště nákladné léčivé přípravky. Finanční benefit intervencí klinického farmaceuta vztažený pouze na náklady za léčivé přípravky je však sám o sobě málo vypovídající. Studie s více komplexnější metodikou dokázaly výraznější finanční přínos intervencí. Příkladem byla studie realizovaná v České republice, ve které byl mimo jiné hodnocen právě potenciální finanční benefit provedených intervencí klinických farmaceutů. Finanční benefit byl významný, ačkoliv do ekonomické analýzy byly zařazeny jen intervence s nejvyšší pravděpodobností nežádoucích účinků (14,4 % provedených intervencí). Intervence jednoho klinického farmaceuta vedly k úspoře 48 000 USD/rok. Tato částka znamenala úsporu za náklady na denní hospitalizaci způsobenou nežádoucími účinky léčiv.<sup>98</sup> Dalším příkladem byla studie provedená v Irsku, která také prokázala značné snížení nákladů na zdravotní péči díky intervencím provedeným týmem klinických farmaceutů v nemocnici. Vzhledem k tomu, že ne všichni členové týmu pracovali v nemocnici na plný úvazek, počítala tato studie s ekvivalentem 13,8 klinických farmaceutů na plný úvazek. Díky celému týmu došlo k úspoře 708 221 €/rok. Částka byla vztažena na náklady spojené s nežádoucími účinky léčiv.<sup>99</sup>

Přijetí navrhovaných intervencí lékařem bylo téměř stoprocentní, výjimku tvořil jediný případ. Hodnocení mohlo být zatíženo chybou, protože některé revize farmakoterapie byly analyzovány po delší době a k dispozici nebyly medikační listy pocházející z doby po revizi. Po revizi mohlo dojít ke změnám, které nebyly dohledávány.

Výskyt DRPs byl u 85 % analyzovaných pacientů na daném oddělení. Pro srovnání uvádím observační studii provedenou institutem American College of Clinical Pharmacy ve Spojených státech amerických, která také analyzovala výskyt DRPs ve zdravotnických zařízeních. Výsledky ukázaly, že DRPs se vyskytovaly u 61 % hospitalizovaných pacientů.<sup>100</sup> Vyšší procento výskytu DRPs v této práci pravděpodobně souvisí s vysokým průměrným věkem analyzovaných pacientů.

Výpovědní hodnota výsledků této studie byla limitována nízkým počtem analyzovaných pacientů. Navíc pacienti byli uniformní, jednalo se pouze o pacienty seniorského věku. Mimoto byla analýza provedena pouze na jednom oddělení, a to v rámci jednoho zdravotnického zařízení. Výsledky mohly být limitovány také metodikou, vycházelo se pouze ze zdravotnické dokumentace a z revizí farmakoterapie jednoho klinického farmaceuta. Pro potřeby práce byla předpokládána pravdivost údajů ve zdravotnické dokumentaci, jenž nebyla více ověřována.

Revize farmakoterapie byly prováděny při příjmu pacienta na oddělení z různých oddělení nemocnice. Farmakoterapie byly pacientům na příslušných odděleních nasazeny. Tato skutečnost poukazuje na potřebu provádění revizí farmakoterapie v celém zdravotnickém

zařízení, protože pacienti s DRPs ve farmakoterapii přicházeli z jiných oddělení. Obzvlášť prospěšné by byly na těch oddělení, kde je vyšší koncentrace geriatrických pacientů, což dokázaly i jiné studie.<sup>101</sup>

V ideálním případě by nemocnice disponovala oddělením klinické farmacie, které by zajišťovalo revize farmakoterapie na více odděleních nemocnice. Bohužel klinických farmaceutů v České republice není dostatek na to, aby byla pokryta poptávka.<sup>98</sup> To může být jedním z důvodů, proč není oddělení klinické farmacie součástí běžné praxe všech českých nemocnic.

## ZÁVĚR

Tato práce byla zaměřena na hodnocení intervencí klinického farmaceuta. Předmětem intervencí byly lékové problémy, které klinický farmaceut identifikoval během revizí farmakoterapie. Poté klinický farmaceut doporučil řešení DRP vzhledem k individuálním charakteristikám pacienta.

Tímto způsobem bylo intervenováno 102 DRPs, které klinický farmaceut zachytil u 85 % analyzovaných pacientů. Největší zastoupení DRPs bylo v kategorii „problém s výběrem léčiva“, naopak ani jeden DRP se nevyskytl v kategorii „nežádoucí účinky“. Téměř polovina DRPs (47 %) byla ohodnocena se středně významnou klinickou závažností.

Finanční benefit intervencí klinického farmaceuta vyjádřený v nákladech za léčivé přípravky byl minimální. Studie s více komplexní metodikou však ukazují výsledky se značně pozitivním finančním přínosem provedených intervencí.

Výskyt DRPs na vybraném oddělení byl vysoký. Klinický farmaceut byl schopen DRPs identifikovat a eliminovat. V řešení otázky optimalizace farmakoterapie má nezastupitelnou roli, a proto patří do týmu zdravotníků.



## Seznam použitých zkratek

AE	antiepileptika
AMPA	kyselina- $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionová
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemická
CNS	centrální nervový systém
COMT	katechol-o-metyltransferáza
CR	continuous release (prodloužené uvolňování)
DA	dopamine agonist (agonisté dopaminu)
DAWS	Dopamine agonist withdrawal syndrome (syndrom z vysazení agonistů dopaminu)
DBS	deep brain stimulation (hluboká mozková stimulace)
DRP	drug-related problem (lékový problém)
DRPs	drug-related problems (lékové problémy)
EMA	European Medicines Agency (Evropská agentura pro léčiva)
FDA	Food and Drugs Administration (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv)
GABA	kyselina $\gamma$ -aminomáselná
GPi	internal globus pallidus
ICP	impulse control disorder
ILAE	international league against epilepsy
IR	immediate release (okamžité uvolňování)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	kontraindikace
LI	léková(é) interakce
MAO-A	monoamine oxidase A
MAO-B	monoamine oxidase B
MPTP	methyl-fenyl-tetrahydropyridin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NÚ	nežádoucí účinek(y)

PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PN	Parkinsonova nemoc
PRAC	Pharmacovigilance and Risks Assessment Committee
RZP	rychlá zdravotnická pomoc
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor (inhibitor zpětného vychytávání serotoninu)
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography (jednofotonová emisní výpočetní tomografie)
STN	subthalamic nucleus
SUDEP	sudden unexpected death in epilepsy
SV2A	synaptický vezikulární protein 2A
TCA	tricyclic antidepressant (tricyklická antidepresiva)
UGT	glukuronyltransferáza
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale (jednotná škála pro hodnocení Parkinsonovy nemoci)
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
WHO	World Health Organization – Světová zdravotnická organizace

## Citovaná literatura

---

- <sup>1</sup> PCNE classification for Drug Related Problems: V05.01. PCNE. [Internet]. [place unknown]; 2006 [cited 2016 August 2]. Available from: <http://www.pcne.org/>
- <sup>2</sup> Foppe Van Mil JW, Westerlund T, Brown L, Chen TF, Henman M, Hersberger K, McElnay J, Schulz M. Medical care and drug-related problems: Do doctors and pharmacists speak the same language? *Int J Clin Pharm*. 2016;38:191-194.
- <sup>3</sup> Vlček J, Fialová D, Malý J, Pávek P, Halačová M, Doseděl M, Kotolová H, Horská K. Koncepce oboru klinická farmacie. Česká a slovenská farmacie ČLS JEP. [Internet]. 2014. [cited 2016 Aug 10]. Available from: [http://www.prolekare.cz/dokumenty/j6\\_2016\\_csfa\\_supplementum.pdf](http://www.prolekare.cz/dokumenty/j6_2016_csfa_supplementum.pdf)
- <sup>4</sup> Česká lékárnická komora. Koncepce veřejného lékárenství. ČLnK. [Internet]. 2013 [cited 2017 Apr]. Available from: <https://www.lekarnici.cz/O-CLnK/Kdo-je-CLK/Koncepce-verejneho-lekarenstvi.aspx>
- <sup>5</sup> PCNE Practise Domains. PCNE Wiki. [Internet]. [place unknown]; 2015 Dec [cited 2016 Aug 2]. Available from: <http://euopharm.pbworks.com/w/page/19341636/FrontPage>
- <sup>6</sup> van Mil JWF, Fernandez-Llimos F. What is 'pharmaceutical care' in 2013? *Int J Clin Pharm*. 2013 Feb;35:1.
- <sup>7</sup> Alleman SS, van Mil JWF, Botermann L, Berger K, Griese N, Hersberger KE. Pharmaceutical Care – the PCNE definition 2013. *Int J Clin Pharm*. 2014 Jun;36(3):544-55.
- <sup>8</sup> Movva R, Jampani A, Nathani J, Pinnamaneni SH, Challa SROV. A prospective study of incidence of medication-related problems in general medicine ward of a tertiary care hospital. *J Adv Pharm Technol Res*. 2015 Oct-Dec;6(4):190-194.
- <sup>9</sup> Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clinical Intervention in Aging*. 2016 Jun;11:857-866.
- <sup>10</sup> Holmerová I, Baumanová M, Vaňková H, Wija P. Geriatrický pacient, geriatrická farmakoterapie a kvalita života. *Prakt lékáren*. 2013;9(3).
- <sup>11</sup> Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Apr;41(2): 158-69.
- <sup>12</sup> Björkman IK, Sanner MA, Bernsten CB. Comparing 4 classification systems for drug-related problems: processes and functions. *Res Social Adm Pharm*. 2008 Dec;4(4):320-31.
- <sup>13</sup> Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bohacž A, Cross H, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
- <sup>14</sup> Štětkářová I, et al. *Moderní farmakoterapie v neurologii*. 1st ed. Prague (CZ): Maxdorf; 2015. 486 p. Czech.
- <sup>15</sup> Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé DL, Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy. ILAE. [Internet]. [place unknown]; 2016 [cited 2016 Dec 10]. Available from: [http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Definition\\_Class.cfm](http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Definition_Class.cfm)
- <sup>16</sup> Procházka T. Epilepsie u dospělých: klasifikace a léčba. *Psychiat. pro praxi*. 2010;11(4):149-151.
- <sup>17</sup> Vojtěch Z. Epilepsie u dospělých osob. [Internet]. Praha (CZ): Epistop; 2010 [cited 2016 Nov 20]. 37 p. Available from: <http://www.epistop.cz/ke-stazeni/publikace>

- 
- <sup>18</sup> Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-1523.
- <sup>19</sup> Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, Nolan SJ. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database of Syst Rev*. 2016 Jul;Vol.7.
- <sup>20</sup> Kuba R. Antiepileptika a jejich klinické použití v epileptologii. *Prakt lékařem*. 2010;6(2):62-66.
- <sup>21</sup> Vlček J, Fialová D. *Klinická farmacie I*. 1st ed. Praha (CZ): Grada; 2010. 368 p. Czech.
- <sup>22</sup> Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR. Databáze léků [Internet]. Praha (CZ) [cited 2016 Nov 17]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>23</sup> French JA, Gazzola DM. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Ther Adv Drug Saf*. 2011 Aug;2(4):141-158.
- <sup>24</sup> Kolektiv autorů: Žena a epilepsie. [Internet]. Praha (CZ): Epistop; 2010 [cited 2016 Nov 20]. 104 p. Available from: <http://www.epistop.cz/ke-stazeni/publikace>
- <sup>25</sup> Gaitatzis A, Dander J. The Long-Term Safety of Antiepileptic Drugs. *CNS Drugs*. 2013;27(6):435.
- <sup>26</sup> Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Nov;Vol.11.
- <sup>27</sup> Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR. Oddělení farmakovigilance. Valproát – Výbor PRAC doporučuje omezit používání u žen a dívek. [Internet]. [place unknown]; 2014 Oct [cited 2017 Jan 4]. Available from: <http://www.sukl.cz/valproat-vybor-prac-doporucuje-omezit-pouzivani-u-zen-a>
- <sup>28</sup> Petersen I, Collings SL, McCrea RL, Nazareth I, Osborn DP, Cowen PJ, Sammon CJ. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clinical Epidemiology*. 2017 Feb;9:95-103.
- <sup>29</sup> Santulli L, Coppola A, Balestrini S, Striano S. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. *Pharmacological Research*. 2016 May;107:211-219.
- <sup>30</sup> Kolektiv autorů: Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Epistop. [Internet]. Praha (CZ): Epistop; 2013 [cited 2016 Nov 20]. 57 p. Available from: <http://www.epistop.cz/ke-stazeni/publikace>
- <sup>31</sup> Nešpor E. Současné farmakologické přístupy k léčbě epilepsie. *Remedia*. 2003 Jun;13:409-415.
- <sup>32</sup> Hovorka J, Nežádal T. Kombinovaná léčba antiepileptiky u epilepsie: taktika, volba léků, interakce. *Neurol pro praxi*. 2007;2:80-85.
- <sup>33</sup> Hovorka J. Farmakologická léčba epilepsie podle „guidelines“? *Neurol pro praxi*. 2009;10(4):228-236.
- <sup>34</sup> Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs*. 2015 Sep;75(13):1499-1521.
- <sup>35</sup> Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. *Klin farmakol Farm*. 2016;30(2):9-15.
- <sup>36</sup> Souhrn údajů o přípravku – Neurotop retard 300, G.L. Pharma GmbH. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2012 [cited 2017 Jan 8]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

- 
- <sup>37</sup>Souhrn údajů o přípravku – Keppra 500 mg, UCB Pharma SA. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2015 [cited 2017 Jan 8]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>38</sup> Souhrn údajů o přípravku – Topamax 100 mg, Janssen-Cilag s.r.o. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2014 [cited 2017 Jan 8]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>39</sup> Souhrn údajů o přípravku – Valproat Chrono Sandoz 300 mg, Sandoz GmbH. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2010 [cited 2017 Jan 8]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>40</sup>Souhrn údajů o přípravku – Lamictal 100 mg, Wellcome Foundation Ltd. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2013 [cited 2017 Jan 8]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>41</sup> Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc.* 2011 Apr;86(4):304-314.
- <sup>42</sup> Davis K, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia.* 2008;49(3):446-454.
- <sup>43</sup> O'Rourke G, O'Brien JJ. Review: Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy.* 2017;45:160-168.
- <sup>44</sup> Smithson WH, Hukins D, Colwell B, Mathers N. Developing a method to identify medicines non-adherence in a community sample of adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2012 May;24(1):49-53
- <sup>45</sup> Italiano D, Spina E, de Leon J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiepileptics and antidepressants. *Expert opinion on drug metabolism.* 2014 Nov;10(11):1457-1489.
- <sup>46</sup> Micromedex® Healthcare Series. [Internet]. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Greenwood Village [cited 2017 Apr 25]. Available from: <https://www.drugs.com/>
- <sup>47</sup> Slíva J. Lékové interakce antiepileptik. *Neurol pro praxi.* 2011 Feb;11(2):117-120.
- <sup>48</sup> Gordon E, Devinsky O. Alcohol and Marijuana: Effects on Epilepsy and Use by Patients with Epilepsy. *Epilepsia.* 2001 Oct;42(10):1266-1272.
- <sup>49</sup> Bartolomei F. Epilepsy and alcohol. *Epileptic Disorders.* 2006 Apr;8(1):72-78.
- <sup>50</sup> Růžička E. Doporučený postup při zahájení léčby Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N.* 2009;72/105(5): 487-490.
- <sup>51</sup> The National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in over 20s: diagnosis and management. [Internet]. [place unknown]; 2006 [cited 2016 Oct 29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg35>
- <sup>52</sup> Strecker K, Schwarz J. Parkinson's disease: emerging pharmacotherapy. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2008 Nov;13(4): 573-591.
- <sup>53</sup> LeWitt PA, Fahn S. Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. *Neurology.* 2016;86:3-12.
- <sup>54</sup> Dostál V, Ehler E, Vyhnálek P. Léčba pozdního stadia Parkinsonovy nemoci kontinuálním podáváním Duodopy. *Neurol pro praxi.* 2014;15(6):338-340.
- <sup>55</sup> Stocchi F, Torti M, Fossati C. Advances in dopamine receptor agonists for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Oct;17(4):1889-1902.

- 
- <sup>56</sup> Abbruzzese G, Barone P, Bonuccelli U, Lopiano L, Antonini A. Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection. *Funct Neurol*. 2012 Jul-Sep;27(3):147-54.
- <sup>57</sup> Germain S, Montastruc V, Rousseau V, et al. Atropinic (Anticholinergic) Burden in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2016;31(5):632-636.
- <sup>58</sup> Bonifácio MJ, Palma PN, Almeida L, Soares-da-Silva P. Catechol-o-methyltransferase and its inhibitors in Parkinson's disease. *CNS Drug Review*. 2007 Sep;13(3):352-379.
- <sup>59</sup> Bareš M, Klanička B. Mírná kognitivní porucha v léčbě pokročilé Parkinsonovy nemoci – indikována je metlester L-DOPA (Duodopa). *Neurol pro praxi*. 2014;15(2):105-108.
- <sup>60</sup> Klempíř J, Havránková P, Jech R. Terapie Parkinsonovy nemoci levodopou v kontinuální enterální infuzi. *Neurol pro praxi*. 2015;16(2):84-87.
- <sup>61</sup> Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem*. 2016 Aug;139: 325-337.
- <sup>62</sup> Souhrn údajů o přípravku – Levodopa/Carbidopa Mylan 100mg/25mg, Generics. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2015 [cited 2016 Oct 10]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>63</sup> Dhall R, Kreitzman DL. Advances in levodopa therapy for Parkinson disease: Review of RYTARY (carbidopa and levodopa) clinical efficacy and safety. *Neurology*. 2016 Apr;86(14 suppl 1):13-24.
- <sup>64</sup> Thorlund K, Wu P, Druyts E, Eapen S, Mills EJ. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease – a network meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:767-776.
- <sup>65</sup> Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K. Comprehensive review of Rasagiline, a second-generation monoamine oxidase inhibitor, for the treatment of Parkinson's disease. *Clinical Therapeutics*. 2007 Sep;29(9):1825-1849.
- <sup>66</sup> Peretz C, Segev H, Rozani V, Gurevich T, El-Ad B, Tsamir J, Giladi N. Comparison of Selegiline and Rasagiline therapies in Parkinson disease: A real-life study. *Clin Neuropharmacol*. 2016 Sep-Oct;39(5):227-31.
- <sup>67</sup> Brocks DR. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 1999;2(2):39-46.
- <sup>68</sup> Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Oct;26(3):2-41.
- <sup>69</sup> Kaakkola S. Problems with the present inhibitors and a relevance of new and improved COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Int Rev of Neurobiol*. 2010;95:207-225.
- <sup>70</sup> Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K, Yamamoto M, Hisanaga K, Kawamura T. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: A Randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2010 Dec;5(12).
- <sup>71</sup> Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingenschuh P, Ott E, Haubenberger D, Auff E, Poewe W. Long-term antidykinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Jul;25(10):1357-1363.
- <sup>72</sup> Sharma JC, Ross IN, Rascol O, Brooks D. Relationship between weight, levodopa and dyskinesia: the significance of levodopa dose per kilogram body weight. *European Journal of Neurology*. 2008;15:493-496.
- <sup>73</sup> Souhrn údajů o přípravku – Tasmar 100 mg, Meda AB. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2014 [cited 2016 Oct 15]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

- 
- <sup>74</sup> Souhrn údajů o přípravku – Jumex 5 mg, Sanofi-aventis, s.r.o. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2015 [cited 2016 Oct 15]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>75</sup> Souhrn údajů o přípravku – Dacepton 10 mg/ml, EVER Neuro Pharma GmbH. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2014 [cited 2016 Oct 15]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>76</sup> Souhrn údajů o přípravku – Akineton, Laboratotio Farmaceutico S.I.T Srl. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2014 [cited 2016 Oct 15]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>77</sup> Souhrn údajů o přípravku – Kemadrin, Aspen Pharma Trading Limited. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2015 [cited 2016 Oct 15]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>78</sup> Souhrn údajů o přípravku – Viregyt-K, Egis Pharmaceuticals PLC. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2013 [cited 2016 Oct 15]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>79</sup> Daley DJ, Myint PK, Gray RJ, O'Leary KH. Systematic review on factors associated with medication non-adherence in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012 Dec;18(10):1053-1061.
- <sup>80</sup> Malek N, Grosset D. Medication adherence in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2015 Jan;29(1):47-53.
- <sup>81</sup> Kanlová M, Rössner P, Kopecká B, Zeleník K. Poruchy polykání u Parkinsonovy nemoci. *Neurol pro praxi*. 2014;15(6):329-332.
- <sup>82</sup> Barichella M, Cassani E, Pinelli G, et al. Dietary habits and neurological features of Parkinson's disease patients: Implications for practise. *Clin Nutr*. 2016 Jul.
- <sup>83</sup> Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskoq JE, Mielke MM, Rocca WA. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord*. 2017 Feb; 32(2):227-234.
- <sup>84</sup> Fernandez N, Garcia JJ, Diez MJ, Sahagun AM, Diez R, Sierra M. Effects of dietary factors on levodopa pharmacokinetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 May;6(5):633-642.
- <sup>85</sup> Souhrn údajů o přípravku – Lusopress, Instituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2014 [cited 2017 Mar 10]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>86</sup> Červený R, Topinková E. Geriatrie. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. [Internet]. [place unknown]: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2014 [cited 2017 Mar 11]. 30 p. Available from: <http://www.svl.cz/doporucene-postupy/>
- <sup>87</sup> Bulikova A, KISSOVÁ J. Anemie v praxi. *Inter med*. 2011;13(1):31-34.
- <sup>88</sup> Svačina Š, Jurašková B, Karen I, Šmahelová A, Olšovský J, Červený R, Holmerová I, Pelikánová T. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR. *DMEV*. 2013. 16(2):82-89.
- <sup>89</sup> Militch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, Nelson RG, So Wing-Yee, Wanner C, Kasiske BL, Wheeler DC, Zeeuw D, Mogensen CR. Diabetic kidney disease: a clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. International Society of Nephrology. 2014. 11 p.
- <sup>90</sup> Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. *Remedia*. 2005;4-5:410-417.
- <sup>91</sup> Němec P. Dnavá artritida – současné možnosti farmakoterapie. *Remedia*. 2015;25: 179-186

- 
- <sup>92</sup> Palička V, Blahoš J, Býma S. Osteoporóza. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. [internet]. [place unknown]: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2011 [cited 2017 Mar 11]. 16 p. Available from: <http://www.svl.cz/doporucene-postupy/>
- <sup>93</sup> Souhrn údajů o přípravku – Atenolol AL 25, Aliud Pharma GmbH. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2015 [cited 2017 Mar 10]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>94</sup> Karen I, Filipovský J. Arteriální hypertenze. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. [internet]. [place unknown]: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2014. 25 p. Available from: <http://www.svl.cz/doporucene-postupy/>
- <sup>95</sup> Seifert B, Dítě P, Bureš J, Hep A, Jirásek V, Koudelka T, Lukáš K, Vojtíšková J. Gastroenterologie. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. [internet]. [place unknown]: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2012 [cited 2017 Mar 12]. 24 p. Available from: <http://www.svl.cz/doporucene-postupy/>
- <sup>96</sup> Suchy D, Hromádka M. Příspěvek k problematice geriatrické farmakoterapie. Prakt lékáren. 2011;7(3):111-114.
- <sup>97</sup> Souhrn údajů o přípravku – Kalnormin, Aspen Pharma Trading Limited. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [Internet]. [place unknown]; 2012 [cited 2017 Mar 10]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- <sup>98</sup> Rychlíčková J, Šaloun J, Gregorová J. Evaluation of Clinical Pharmacists' Intervention in the Czech Republic. Pharmacotherapy. 2016 Jul;36(7):766-773.
- <sup>99</sup> Gallagher J, Byrne S, Woods N, Lynch D, McCarthy S. Cost-outcome description of clinical pharmacist interventions in a university teaching hospital. BMC Health Serv Res. 2014 Apr;14:177.
- <sup>100</sup> Kuo GM, Touchette DR, Marinac JS. Drug Errors and Related Interventions Reported by United States Clinical Pharmacists: The American College of Clinical Pharmacy Practice-Based Research Network Medication Error Detection, Amelioration and Prevention Study. Pharmacotherapy. 2013 Feb;33(3):253-265.
- <sup>101</sup> Cortejoso L, Dietz RA, Hofmann G, Gosch M, Sattler A. Impact of pharmacist interventions in older patients: a prospective study in a tertiary hospital in Germany. Clinical interventions in aging. 2016 May;11:1343-1350.