

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

ANALÝZA LÉKOVÝCH PROBLÉMŮ („DRUG-RELATED PROBLEMS“) VE ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ IV.

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

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

2017

Vanesa Gajdošová

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

Vanesa Gajdošová

Pod'akovanie

Ďakujem svojmu konzultantovi PharmDr. Martinovi Dosedělovi, Ph.D. za jeho odborné vedenie, pomoc pri metodike a jeho hodnotné rady k mojej práci. Taktiež Ďakujem Mgr. Karlovi Hlochovi za jeho čas a asistenciu pri zbieraní dát a Mgr. Jánovi Bařalíkovi za poznámky k anglickému prekladu.

Moje pod'akovanie patrí aj mojim rodičom a priateľovi za podporu a vytvorenie vhodných podmienok pre vypracovanie diplomovej práce.

Abstrakt

ANALÝZA LÉKOVÝCH PROBLÉMŮ („DRUG-RELATED PROBLEMS“) VE ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ IV.

Autor: Vanesa Gajdošová

Konzultant: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

Úvod

Liekové problémy (DRPs – Drug Related Problems) sa vyskytujú v rôznych klinických oblastiach.¹ Definujeme ich ako situácie týkajúce sa farmakoterapie, ktoré skutočne alebo potenciálne interferujú s terapeutickým cieľom.²

Cieľ

Záujmom teoretickej časti diplomovej práce bolo zoznámiť sa s problematikou DRPs a podrobnejšie rozanalyzovať problémy benzodiazepínov a antipsychotík. Cieľom praktickej časti bolo získať a zhodnotiť DRPs v konkrétnom zdravotníckom zariadení.

Metodika

Dáta sme získavali v Hamzovej odbornej liečebni pre deti a dospelých (Luže-Košumberk), ktorá je významným rehabilitačným centrom v Českej republike. Audit prebiehal v termíne od 13.2.2017 do 16.2.2017. Analyzovali sa údaje 94 pacientov troch oddelení liečebne. Potrebné informácie sme získavali zo zdravotníckych dokumentácií. Dáta boli analyzované pomocou špeciálnej online aplikácie. Na záver sa štatisticky vyhodnotili pomocou deskriptívnej štatistiky. Najčastejšie DRPs boli konzultované s lekármi.

Výsledky

Pacienti spolu užívali 672 liečiv (t.j. jeden pacient priemerne užíval 7.15 liekov). Registrovali sme 272 DRPs, pričom až osemdesiatich štyroch (91 %) pacientov sa týkal aspoň jeden liekový problém. Najviac z nich bolo zaznamenaných v anatomických skupinách *C Kardiovaskulárny systém*, *N Nervový systém* a *A Tráviaci systém a metabolizmus* podľa ATC klasifikácie liečiv. Podľa PCNE klasifikácie bolo najviac problémov zaznamenaných v skupinách P3 – Problém s dávkou liečiva (47 % DRPs) a P2 – Problém s výberom liečiva (33 % DRPs). Najčastejšie sa objavovali prípady s nejasnou indikáciou, absenciou liečiva napriek jasnej indikácii, zlou dávkovacou schémou, vysokou dávkou a nejasnou signatúrou

liečiva. DRPs mali potenciálny charakter. Kvôli metodike táto štúdia neobsahuje údaje o nežiaducich účinkoch. Väčšina DRPs bola hodnotená ako málo alebo stredne významná. Dva prípady pacientov s vážnejšími DRPs sú uvedené v kazuistikách.

Záver

Farmaceut je dôležitým článkom v redukcii DRPs.³ Význam farmakoterapeutických auditov je veľmi podstatný, pretože pomáhajú detegovať a riešiť DRPs, ktoré sa v zdravotníckom zariadení vyskytujú pomerne frekventovane.

Kľúčové slová: liekové problémy, zdravotnícke zariadenia, klinická farmácia

Referencie:

- 1 Lenssen R, Heidenreich A, Schulz JB, Trautwein C, Fitzner C, Jaehde U, Eisert A. Analysis of drug-related problems in three departments of a German University hospital. *Int J Clin Pharm.* 2016 Feb;38(1):119-26.
- 2 PCNE classification for Drug Related Problems: V 5.01 (revised 01-05-06 vm). In: PCNE [online]. 2006 [cit. 2016-12-11]. Available from: http://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf
- 3 Vlček J, Fialova D. *Klinická farmacie I.* 1th ed. Praha: Grada; 2010. 368p. czech

Abstract (english)

ANALYSIS OF DRUG-RELATED PROBLEMS IN HEALTHCARE FACILITY IV.

Author: Vanesa Gajdošová

Supervisor: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

Introduction

Drug-Related Problems (DRPs) occur in lots of clinical areas.¹ They are defined as pharmacotherapy related events, which actually or prospectively interfere with a therapeutic purpose.²

Aims

The goal of the theoretical part of the work is to become familiar with the problem of DRPs and analyze in detail the problems of benzodiazepines and atypical antipsychotics. The practical part of the work is focused on obtaining and evaluating of DRPs in the specific healthcare facility.

Methods

The data was obtained in Hamzova odborná léčebna pro děti a dospělé (Luže-Košumberk) which is the important center of rehabilitation in the Czech Republic. The audit was taking place from February 13, 2017 to February 16, 2017. The data of 94 patients from the three departments of the rehabilitation center was analyzed. The all necessary information was obtained from the medical documentation. The data was collected using the special online application and finally was statistically evaluated by the descriptive statistic. The most occurred DRPs were discussed with physicians.

Results

Patients used together 672 drugs (i.e. 7.15 drugs per patient). Overall, 272 DRPs were registered and 84 (91 %) patients had at least one DRP. Most of them were related to drugs from the anatomical groups *C Cardiovascular system*, *N Nervous system* and *A Alimentary tract and metabolism* in accordance with ATC classification of drugs. According to PCNE classification the most problems were recorded in groups P3 (Dosing problem, 47 %) and P2 (Drug choice problem, 33 %). The most frequent were DRPs regarding to unclear drug indication, drug absence despite the clear indication, bad dosing scheme, too high drug dose and the unclear drug signature. DRPs had a prospective character. Because of the

methodology this study contains no information about undesirable side effects. Most of the DRPs were considered of little or medium importance. Two cases of patients with serious DRPs are mentioned in casuistics.

Conclusion

The pharmacist is an important part in the reduction of DRPs.³ The influence of pharmacotherapeutic audits is very important because they help to detect and solve DRPs frequently occurring in healthcare facilities.

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

References:

- 1 Lenssen R, Heidenreich A, Schulz JB, Trautwein C, Fitzner C, Jaehde U, Eisert A. Analysis of drug-related problems in three departments of a German University hospital. *Int J Clin Pharm.* 2016 Feb;38(1):119-26.
- 2 PCNE classification for Drug Related Problems: V 5.01 (revised 01-05-06 vm). In: PCNE [online]. 2006 [cit. 2016-12-11]. Available from: http://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf
- 3 Vlček J, Fialová D. *Klinická farmacie I.* 1th ed. Praha: Grada; 2010. 368p. czech

Obsah

Podakovanie.....	3
Abstrakt	4
Abstract (english)	6
Úvod	10
Teoretická časť	11
Cieľ teoretickej časti.....	11
Metodika zbierania informácií	11
Charakterizácia liekových problémov	12
Výskyt a incidencia DRPs.....	13
Riešenie a minimalizácia DRPs, postavenie farmaceuta v tejto súvislosti	15
Klasifikácie.....	16
PCNE Classification.....	19
DRPs konkrétnych liekových skupín	23
Liečivá zo skupiny benzodiazepínov	23
Antipsychotiká	34
Praktická časť	49
Úvod	49
Cieľ.....	49
Metodika.....	49
Výsledky.....	51
Základné údaje	51
Demografické údaje o pacientoch	51
Údaje o medikácii.....	51
Údaje o DRPs	53
Kazuistiky.....	60
Kazuistika č.1, pacient č. 59717, oddelenie V	60

Kazuistika č. 2, pacient č. 36417, oddelenie V	64
Diskusia	68
Záver.....	72
Zoznam skratiek	73
Citovaná literatúra	75

Úvod

Užívanie liečiv môže často determinovať vznik neželaných liekových problémov. Riziko predstavujú najmä liečivá samotné, ich nežiaduce účinky, ale aj ľudský faktor, ktorý súvisí so spôsobom správania sa pacienta a zdravotníckych pracovníkov počas medikačného procesu. Liekové pochybenia môžu mať za následok poškodenie zdravotného stavu pacienta, môžu znížiť kvalitu jeho života či zhoršiť jeho adherenciu k liečbe, navyše okrem morbidity negatívne ovplyvňujú aj mortalitu. Pre spoločnosť majú význam aj z ekonomickej stránky. Liekový problém sa môže objaviť na ambulantnej i nemocničnej pôde,¹ pričom ja som sa vo svojej praktickej časti diplomovej práce zamerala na pacientov lôžkových oddelení odbornej liečebne.

Pri riešení liekových problémov zohráva dôležitú rolu aj farmaceut, ktorý počas vysokoškolského štúdia nadobudol mnoho vedomostí z oblasti liečiv, v lekárni má taktiež prehľad o samoliečbe pacienta. V prostredí zdravotníckeho zariadenia je podstatná úloha klinického farmaceuta, ktorý je schopný analyzovať a redukovať liekové problémy v klinickej praxi.¹

Teoretická časť

Cieľ teoretickej časti

Zámerom teoretickej časti diplomovej práce je poskytnúť prehľad o všeobecných poznatkoch z oblasti liekových problémov. Ďalším úmyslom je podrobnejšie rozanalyzovať liekové problémy konkrétnych liekových skupín, a to benzodiazepínov a antipsychotík.

Metodika zbierania informácií

Na získanie potrebných údajov som využívala hlavne vedecké články dostupné v bibliografickej databáze PubMed, odporúčané postupy v terapii rôznych ochorení, odborné články z českých a slovenských lekárskejších časopisov, informácie z databázy liečivých prípravkov AISLP (Automatizovaný informačný systém liečivých prípravkov), faktografickej databázy Micromedex, z webových stránok SÚKLu (Státní ústav pro kontrolu léčiv), použila som taktiež knižné zdroje. Informácie som získavala aj prostredníctvom webového vyhľadávача Google Scholar. Ako kľúčové slová som použila drug-related problems, health facility, clinical pharmacy, PCNE classification, antipsychotics, benzodiazepines.

Charakterizácia liekových problémov

Každá farmakoterapia so sebou prináša nezanedbateľné riziká, ktoré môžu vyústiť do vzniku rôznych problémov spojených s užívaním liečiv.¹ V odbornej literatúre sa väčšinou stretávame so skratkou prevzatou z anglického jazyka – DRPs (Drug Related Problems).² PCNE (Pharmaceutical Care Network of Europe) definuje liekový problém ako udalosť či situáciu týkajúcu sa liekovej terapie, ktorá skutočne alebo potenciálne interferuje s požadovaným terapeutickým cieľom.³ Mnoho DRPs bolo opísaných už v 60. rokoch minulého storočia. Od roku 1975 bol termín DRPs spájaný s rôznymi definíciami. To viedlo k vzniku vysokého počtu DRPs klasifikácií.⁴

Príčiny vzniku liekových problémov sú rôzne. Pochybenie môže nastať pri výbere liečiva, stanovení dávkovania, pri spôsobe podávania liečiva, pri edukácii pacienta, pri nevhodnom užívaní liečiva a nedodržiavaní liečebného postupu pacientom a v rôznych iných situáciách.³ Zvýšené riziko predstavuje taktiež polyfarmakoterapia (užívanie minimálne piatich liečiv so systémovým účinkom), a to vzhľadom k zvýšenej pravdepodobnosti liekových interakcií.⁵ Veľmi časté sú tiež nežiaduce účinky liečiv (NÚL), ktoré opisujeme ako nepriaznivé a škodlivé reakcie organizmu na daný medikament.⁶ Ich incidencia je relatívne vysoká a môže mať za následok napr. zníženie kvality života, predĺženie hospitalizácie, zníženie compliance, poškodenie zdravotného stavu pacienta či smrť. Prítomnosť NÚL teda zvyšuje morbiditu i mortalitu. Hospitalizácia a podávanie iných liečiv v dôsledku výskytu NÚL predstavujú taktiež významné ekonomické straty.¹ Vznik NÚL znamená nebezpečenstvo, ktorému sa môžeme vyhnúť špecifickou liečbou, prevenciou, upravením dávky či ukončením podávania liečiva.⁶

Riziko môže predstavovať nielen samotný liek a jeho nežiaduce účinky, ale takisto aj správanie sa pacientov či zdravotníckych pracovníkov počas medikácie, pri predpisovaní, dispenzácii, aplikácii a skladovaní liečiv.¹ V tomto prípade stojí za zmienku fráza MRPs (Medication-related problems), ktorú definujeme ako nežiaduci a pre pacienta potencióálne ohrozujúci efekt farmakoterapie, ktorý vznikol v priebehu medikačného procesu.⁷ S týmito liekovými pochybeniami sa môžeme stretnúť v ambulantnom i nemocničnom prostredí, pričom zodpovednosť za ich vznik nesie predovšetkým ľudský faktor. Medikačná chyba môže nastať napríklad pri zlej organizácii práce, nedostatočných informáciách o liečbe, pri časovom deficite, pri nevhodnom balení a značení liečiv. To môže predurčiť vznik pochybení, ktoré nemusia automaticky poškodiť zdravie konkrétneho pacienta. Je však nebezpečné takéto postupy opakovať v súvislosti s možným poškodením iného pacienta.¹

Výskyt a incidencia DRPs

Na prítomnosť DRPs môžeme natrafiť v rôznych klinických oblastiach.⁸ Rozdielne formy medikačných problémov môžu byť zachytené v odlišnom prostredí, napríklad v nemocniciach pri hospitalizácii pacienta, v ambulanciách praktických lekárov či špecialistov, ale aj v lekárni.⁵ Nebezpečné je rozhranie, kedy je pacient prepustený z jedného typu zdravotnej starostlivosti do druhého, napr. z lekárskej starostlivosti do farmaceutickej či ošetrovateľskej, z nemocničnej do ambulantnej a pod.¹ Výskyt DRPs vzťahujúci sa na daného pacienta lineárne súvisí s počtom podaných liekov. Táto závislosť sa vzťahuje na celú škálu liečiv. Z klinického hľadiska však v mnohých prípadoch nie je vhodné ukončiť polyfarmakoterapiu, a to aj napriek tomu, že existuje len tenká čiara rozdeľujúca žiaduce terapeutické efekty, ktoré predlžujú život alebo zlepšujú kvalitu života pacienta, a nežiaduce efekty nadužívania liečiv.⁵ Okrem množstva podávaných medikamentov je rozhodujúcim faktorom aj vek pacienta, pričom platí, že s vyšším vekom stúpa pravdepodobnosť výskytu DRPs.⁸

V nemocničných zariadeniach sa najčastejšie stretávame s NÚL a medikačnými chybami, ktoré sú zároveň ohrozujúcim faktorom pre vznik nežiaduceho účinku. Pochybenia sa môžu vyskytnúť v priebehu celej terapie, no najčastejšie sú spojené s podaním liečiva. Nebezpečné sú nedostatočné vedomosti zdravotníckych pracovníkov, neadekvátny farmaceutický servis a chyby či neprehľadnosť v dokumentácii. Nežiaduce poliekové reakcie postihujú v priemere 6 % hospitalizovaných pacientov, pričom toto číslo je len približné a líši sa v každej štúdii v dôsledku rozličných vyhodnocovacích metód a rozdielnych oblastí, v ktorých bola štúdia vykonaná. Významným faktorom je spomínaná polyfarmakoterapia, užívanie liečiv s nízkym terapeutickým indexom, vek nad 65 rokov a renálne vylučovanie liečiva.⁹ Častejšie sa vyskytujú u liečiv, ktoré boli podané intravenózne.¹⁰

NÚL rozdeľujeme na:

- **Typ A (augmented)** – nežiaduci účinok závislý na dávke liečiva (napr. bolesť hlavy, zápcha,..), pričom tento typ NÚL je najčastejší
- **Typ B (bizarre)** – nepredvídateľný nežiaduci účinok nezávislý na dávke liečiva (napr. rôzne alergické reakcie na liečivá)
- **Typ C (chronic)** – nežiaduci účinok závislý na dávke aj na dĺžke užívania liečiva, ktorý súvisí s dlhodobým podávaním liečiva (napr. adaptácia na liečbu)

- **Typ D (delayed)** – nežiaduci účinok závislý na čase, prejavuje sa až po dlhšom časovom období (napr. kancerogenita, teratogenita)
- **Typ E (end of use)** – problém pri vysadení liečiva (napr. abstinenčný syndróm)
- **Typ F (failure)** – neočakávané zlyhanie terapie⁶

Problémy spojené s užívaním liečiv sa však netýkajú len hospitalizovaných pacientov, pravidelne sa s nimi môžeme stretnúť aj v ambulantnej starostlivosti. Vyžadujú si pozornosť a včasné zachytenie lekárom a inými zdravotníckymi pracovníkmi. Týkajú sa hlavne NÚL, kameňom úrazu však môže byť aj nevhodne zvolená medikácia, príliš vysoké/nízke dávkovanie a vynechávanie dávok (či už zámerné alebo náhodné).¹¹ Často k nim dochádza prostredníctvom chýb v preskripcii. V prípade, že bol tento omyl prehliadnutý lekárom, mal by byť registrovaný farmaceutom v lekárni, ktorý vedie dokumentácie o všetkých takýchto udalostiach a jeho povinnosťou je zasiahnuť.¹² Identifikácia a riešenie DRPs je jedným z hlavných elementov práce farmaceuta. Jej súčasťou by mala byť práve aj efektívna spolupráca s lekárom.¹³

Nové kvalitné a vylepšené programy by sa mali zamerať na chyby spojené s preskripciou a monitorovaním, najmä u pacientov, ktorí trpia kardiovaskulárnymi ochoreniami, diabetom II. typu či rôznymi bolesťami.¹⁴ Pomocným riešením môže byť „multi-dose drug dispensing“ (MDD) odporúčaný poprednými autoritami v škandinávskych krajinách.¹⁶ Ide o servis, kedy pacient dostane individuálne balíčky so svojimi liekmi, pričom každý balík obsahuje jednorazovú dávku liečiv.¹⁵ MDD znižuje výskyt liekových pochybení a taktiež znižuje náklady liečby.¹⁶ Za zmienku stojí aj tzv. electronic experts support system (EES), ktorý deteguje potenciálne DRPs, zameriava sa na liekové interakcie, kontraindikácie, vysoké dávky a na vhodnosť daného liečiva alebo dávky liečiva.¹⁷

Podľa P-SP-PH/SAFE 2006 (Expert Group on Safe Medication Practices) podiel liekových pochybení zaznamenaných v ambulantnej starostlivosti predstavuje 10,2-27,4 % (pričom 11-39 % je preventabilných). Podiel nemocničnej starostlivosti predstavuje 1,7-28 % (20-25 % je preventabilných). Ako už bolo spomenuté, citlivé na výskyt medikačnej chyby je taktiež štádium, kedy je pacient predávaný z jednej starostlivosti do druhej. Chyby pri prijatí pacienta do nemocničnej starostlivosti predstavujú 1,1-12,6 % liekových pochybení a omyly pri prepustení 0,4-12,5 %.¹

Európska lieková agentúra (EMA) uvádza, že 56 % nežiaducich účinkov liečiv vyskytujúcich sa u hospitalizovaných pacientov sú dôsledkom medikačných chýb a môžeme

im predísť dostatočnou prevenciou. Tabuľka 1 poukazuje na incidenciu liekových pochybení v Európe, ktoré v roku 2014 uviedla EMA.¹⁸

Tabuľka 1 Incidencia DRPs podľa fázy medikácie

Fáza	Ambulantná starostlivosť	Nemocničná starostlivosť
Preskripcia	7,5 %	0,3-9,1 %
Dispenzácia	0,08 %	1,6-2,1 %

Riešenie a minimalizácia DRPs, postavenie farmaceuta v tejto súvislosti

Redukcia DRPs je jedným z hlavných cieľov efektívnej liečby.¹⁹ Riziká môžeme minimalizovať zavedením kultúry bezpečnosti farmakoterapie, ktorá zaistí možnosť učiť sa z chýb a hľadať ich príčiny. Všeobecne táto organizácia procesov zahŕňa zber informácií, systém hlásení, spracovanie dát a využitie epidemiologických poznatkov.¹

Rola farmaceuta je pri riešení DRPs nenahradiateľná. Ten disponuje mnohými znalosťami z oblasti liečiv a predstavuje dôležitú súčasť procesu redukcie liekových pochybení a rizík farmakoterapie. Výhodou pri poskytovaní farmaceutickej starostlivosti je to, že farmaceut má vo väčšine prípadov ucelený prehľad o farmakoterapii užívanej pacientom, čo zahŕňa aj orientáciu v samoliečbe pacienta. Lekárnik je posledným článkom zdravotnej starostlivosti a ovláda riešenie problémov DRPs. Jeho úlohou je informovať pacienta pri vydaní lieku o jeho možných nežiaducich účinkoch a iných problémoch, ktoré môžu súvisieť s liečbou. Rovnako je povinnosťou lekárnika hlásiť podozrenie na nežiaduci účinok. Na rozdiel od *klinického farmaceuta* mu však chýbajú schopnosti riešiť a hodnotiť poliekové reakcie v klinickej praxi pri zohľadnení všetkých individuálnych aspektov liečby, ktoré klinický farmaceut nadobudne pri špecifickom tréningu v rizikách farmakoterapie. Postavenie klinického farmaceuta je ideálne priamo v zdravotníckom tíme na oddelení, kde je v priamom kontakte s ostatnými zdravotníckymi pracovníkmi a so samotným pacientom. Cieľom jeho práce je maximalizovať účinnosť a minimalizovať riziká farmakoterapie, vrátane podpory compliance pacientov.¹ Kvalitná práca klinického farmaceuta, na ktorú nadväzuje konzultácia s inými zdravotníckymi pracovníkmi a rešpektovanie jeho názorov, môže pozitívne ovplyvniť mnoho skutočností, napr. zlepšiť výsledky klinických a laboratórnych vyšetrení pacientov, skrátiť dĺžku pobývania v nemocnici, redukovať ďalšie hospitalizácie či znížiť počet vážnych príhod (napr. tromboembólie či srdcového zlyhania).²⁰

Klasifikácie

V súvislosti s tým, že identifikácia, prevencia a riešenie DRPs sú pre farmaceutickú starostlivosť veľmi podstatné, nevyhnutnosťou je vyvinutie praktického a spoľahlivého klasifikačného systému DRPs, ktorý okrem rozdelenia rôznych liekových problémov zahrňuje aj efektívnu stratégiu na ich redukciu. Súčasťou musí byť kvalitné pretriedenie, vyhodnotenie a kontrola dobre fungujúceho systému. V mnohých klasifikáciách sa stretávame s absenciou niektorých DRPs. Väčšina nových systémov má otvorenú hierarchickú štruktúru, niektoré zahrňujú aj perspektívne vyriešenie daného problému, iné sú viac orientované na liekové pochybenia. Viacero systémov má odlišnú štruktúru v dôsledku toho, že ich uplatnenie je preferované v iných sférach, či už v nemocničnej alebo ambulantnej oblasti. Napriek tomu ich spoločným znakom musí byť platnosť, spoľahlivosť a objektívnosť.²¹

Medzi známe DRPs klasifikačné systémy patria:

The ABC of DRPs

Ide o veľmi jednoduchý systém, ktorý vznikol v roku 2000. Je využívaný hlavne Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO) a klasifikuje prevažne nežiaduce účinky. Tie rozdeľuje na:

1. Typ A - zapríčinené liečivom
2. Typ B - zapríčinené pacientom
3. Typ C - štatistické²²

ASHP classification 1996 (American Society of Hospital Pharmacist)

Táto klasifikácia vznikla už v roku 1993, no pomenovaná bola o tri roky neskôr.

Uprednostňuje pojem „medication-therapy problems“. Liekové problémy rozdeľuje detailne do štrnástich kategórií (napr. medikácia bez indikácie, terapeutická duplikácia, skutočné a potenciálne nežiaduce účinky liečiv, alergie, zlyhanie terapie v dôsledku non-adherencie a iné).²²

Cipolle/Morley/Strand

Autori tejto klasifikácie uprednostňujú pojem „drug-therapy problems“. Tento systém je často používaný v USA na vyhodnotenie poskytovania farmaceutickej starostlivosti. Nezaoberajú sa potenciálnymi DRPs, ale len manifestovanými, čiže tými, ktoré sa už v skutočnosti vyskytli. DRPs rozdeľujú na:

1. Nutnosť ďalšej terapie
2. Nadbytočná terapia
3. Nevhodné liečivo
4. Príliš nízka dávka
5. Nežiaduci účinok liečiva
6. Príliš vysoká dávka
7. Non-adherencia²²

Granada consensus

Za vznikom tohto systému stoja španielski odborníci, ktorí sa taktiež sústredia len na prejavované liekové problémy, nie potenciálne. Zaoberajú sa skôr negatívnym klinickým výsledkom (napr. zhoršením zdravotného stavu zapríčineným užívanými liečivami). Za podstatné považujú pacientovo správanie v priebehu liečby. DRPs rozdeľujú podľa:

1. Indikácie (pacient užíva liečivo, ktoré nepotrebuje, resp. neužíva liečivo, ktoré potrebuje)
2. Efektivity
3. Liečiva (dávka, intervaly a dĺžka terapie)
4. Bezpečnosti²²

Hanlon approach

Hanlon a spol. vyvinuli metódu na zhodnotenie primeranosti medikácie, ktorá je založená na určovaní MAI (indexu medikáciej vhodnosti). DRPs klasifikujú podľa: indikácie, efektivity, dávky, korektnosti, praktickosti, interakcií medzi liečivami navzájom, interakcií medzi liečivami a rôznymi ochoreniami, duplikácií, dĺžky liečby a nákladov.²²

Hepler-Strand

Táto klasifikácia je špecifická predovšetkým tým, že neseparuje problémy a ich príčiny. DRPs rozdeľuje na:

1. Neliečené indikácie
2. Nevhodne zvolené liečivo
3. Subterapeutická dávka
4. Zlyhanie liečiva
5. Predávkovanie
6. Nežiaduce účinky
7. Interakcie
8. Užívanie liečiva bez indikácie²²

Krska et al. system

Podobne ako Hanlonova klasifikácia, aj tento systém hodnotí medikačný proces a výsledky farmaceutickej starostlivosti, pričom dôraz je kladený na prácu farmaceuta. DRPs sú v tomto prípade rozdelené do dvanástich kategórií (napr. neliečené indikácie, potenciálne nežiaduce účinky, potenciálne neefektívna terapia, nedostatočná dávka a iné).²²

Mackie classification

Mackie systém využíva pojem „klinický DRPs“, ktorý zahrňuje skutočné alebo podozrivé symptómy a ochorenia súvisiace s užívaním liečiva. DRPs rozdeľujú do sedemnástich typov podľa bezpečnosti, nežiaducich účinkov, dávky, efektivity a iných kritérií.²²

NCC-MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) taxonomy of medication errors

Tento systém kladie dôraz na prevenciu DRPs a kontrolu zdravotníckej starostlivosti, zaoberá sa len preventabilnými liekovými problémami a pozoruje predovšetkým medikamenty podávané parenterálne počas hospitalizácie. Liekové problémy sú rozdelené podľa príčin, napr. nevhodne zvolené liečivo, nevhodná dávka, technika, lieková forma, spôsob podania, dĺžka liečby a iné.²²

PI-Doc (Problem-Intervention Documentacion)

Hierarchický PI-Doc systém bol vyvinutý v Nemecku v roku 1995, neskôr bol nepatrne pozmenený v dánskej štúdií. DRPs rozdeľuje na:

1. Nevhodný výber liečiva
2. Nevhodné užívanie pacientom
3. Nevhodná dávka
4. Liekové interakcie
5. Nežiaduce účinky liečiv
6. Iné²²

Westerlund system

Tento švédsky systém bol vyvinutý v roku 1996, no existuje aj aktualizovaná verzia. Okrem DRPs klasifikácie obsahuje taktiež možné intervencie a manuál k užívaniu. DRPs rozdeľuje do trinástich kategórií, pričom jednými z nich sú napr. nežiaduce účinky, duplikácie, liekové interakcie, zlyhanie terapie a iné.²²

PCNE Classification

Počas konferencie PCNE v januári 1999 bola vytvorená klasifikačná schéma DRPs, ktorá je regulárne aktualizovaná (najnovšou verziou je V7.0). Táto klasifikácia je používaná vo výskume prevalencie a incidencie DRPs, slúži ako indikátor v experimentálnych štúdiách a využíva sa tiež ako pomôcka pri dokumentácii DRPs. Základná klasifikácia opisuje tri základné typy problémov, osem typov príčin problémov, päť typov možných zásahov na ich redukcii, tri možnosti akceptovania intervencií a štyri rôzne dôsledky týchto zásahov.²³ Pre tento systém je špecifická separácia problémov od ich príčin.²⁴

*Rozdelenie liekových problémov, ich príčiny a intervencie podľa PCNE (V7.0)*²³ (viď. Tabuľka 2, Tabuľka 3, Tabuľka 4, Tabuľka 5 a Tabuľka 6)

Tabuľka 2 Typy liekových problémov

Kód V7.0	LIEKOVÉ PROBLÉMY
P1	Efektívnosť terapie
P2	Nežiaduce účinky liečiv
P3	Iné

Tabuľka 3 Príčiny liekových problémov

Kód V7.0	PRÍČINY DRPs
C1	Výber liečiva
C2	Lieková forma
C3	Dávka
C4	Dĺžka terapie
C5	Dispenzácia (logistika preskripcie a dispenzačného procesu)
C6	Proces užívania liečiva
C7	Správanie a osobnosť pacienta
C8	Iné

Tabuľka 4 Intervencie

Kód V7.0	INTERVENCIE
I0	Žiadny zásah
I1	Zásah na úrovni preskripcie
I2	Zásah na úrovni pacienta
I3	Zásah na úrovni liečiva
I4	Iné

Tabuľka 5 Akceptovanie intervencií

Kód V7.0	AKCEPTOVANIE INTERVENCÍÍ
A1	Intervencia akceptovaná
A2	Intervencia neakceptovaná
A3	Iné

Tabuľka 6 Následky intervencií

Kód V7.0	NÁSLEDKY INTERVENCÍÍ
O0	Neznámy následok intervencie
O1	Problém úplne vyriešený
O2	Problém čiastočne vyriešený
O3	Problém nevyriešený

Tabuľka 7 a Tabuľka 8: V praktickej časti diplomovej práce som použila mierne upravenú verziu 5.01 PCNE klasifikácie,²⁵ ktorá bola prispôbená potrebám KSKF (Katedra sociální a klinické farmacie).

Tabuľka 7 Upravená PCNE klasifikácia (verzia 5.01)

	Kód V5.01	Primárne domény
Liekové problémy	P1	Nežiaduci účinok
	P2	Problém s výberom liečiva
	P3	Problém s dávkovaním
	P4	Problém s výdajom, podaním a užívaním liečiva
	P5	Interakcie
	P6	Ostatné
Príčiny	C1	Výber liečiva alebo dávky
	C2	Spôsob užívania liečiva
	C3	Informácie
	C4	Psychológia pacienta
	C5	Logistika liečiv
	C6	Iné
Intervencie	I0	Bez intervencie
	I1	Intervencia na úrovni preskripcie
	I2	Intervencia na úrovni pacienta
	I3	Intervencia na úrovni liečiva
	I4	Iné
Výsledky intervencií	O0	Výsledok neznámy
	O1	Problém kompletne vyriešený
	O2	Problém čiastočne vyriešený
	O3	Problém nevyriešený

Tabuľka 8 Rozdelenie DRPs podľa upravenej PCNE klasifikácie (V 5.01)

<i>Primárna doména</i>	<i>Kód</i>	<i>Problém</i>
	<i>V5.01</i>	
Nežiaduce účinky liečiv (NÚL)	<i>P1.1</i>	<i>NÚL nealergického pôvodu</i>
	<i>P1.2</i>	<i>NÚL alergického pôvodu</i>
	<i>P1.3</i>	<i>Toxicita</i>
Problém s výberom liečiva	<i>P2.1</i>	<i>Nevhodné liečivo</i>
	<i>P2.2</i>	<i>Nevhodná lieková forma</i>
	<i>P2.3</i>	<i>Duplikácia</i>
	<i>P2.4</i>	<i>Kontraindikácia</i>
	<i>P2.5</i>	<i>Chýba indikácia pre použitie liečiva</i>
	<i>P2.6</i>	<i>Liečivo chýba napriek jasnej indikácii</i>
Problém s dávkovaním	<i>P3.1</i>	<i>Nízka dávka liečiva (resp. nízka frekvencia podávania)</i>
	<i>P3.2</i>	<i>Vysoká dávka liečiva (resp. vysoká frekvencia podávania)</i>
	<i>P3.3</i>	<i>Nevhodná dávkovacia schéma a časovanie liečiva</i>
	<i>P3.4</i>	<i>Príliš krátka doba liečby</i>
	<i>P3.5</i>	<i>Príliš dlhá doba liečby</i>
	<i>P3.6</i>	<i>Iný problém s dávkovaním</i>
Problém s užívaním liečiva	<i>P4.1</i>	<i>Liečivo nie je užívané</i>
	<i>P4.2</i>	<i>Zlý spôsob užívania liečiva</i>
	<i>P4.3</i>	<i>Problém s obalom, aplikáciou, prehĺtaním</i>
	<i>P4.4</i>	<i>Pacient/ošetrojúca osoba neboli poučení</i>
	<i>P4.5</i>	<i>Dispenzačná chyba</i>
	<i>P4.6</i>	<i>Iný problém s užívaním</i>
Interakcie	<i>P5.1</i>	<i>Potenciálne interakcie</i>
	<i>P5.2</i>	<i>Manifestované interakcie</i>
	<i>P5.3</i>	<i>Interakcie liečiva s potravou</i>
Ostatné	<i>P6.1</i>	<i>Pacient nie je spokojný s liečbou, liečivo však užíva</i>
	<i>P6.2</i>	<i>Nedostatočné povedomie pacienta o zdraví a chorobe</i>
	<i>P6.3</i>	<i>Nejasné sťažnosti</i>
	<i>P6.4</i>	<i>Zlyhanie terapie z neznámych dôvodov</i>
	<i>P6.5</i>	<i>Chýba monitoring parametrov</i>
	<i>P6.6</i>	<i>Iný problém</i>

DRPs konkrétnych liekových skupín

Liečivá zo skupiny benzodiazepínov

Benzodiazepíny (BZD) patria medzi často predpisované liečivá. Ich indikácie sú rôzne, využívajú sa pri liečbe anxiety, rýchlej redukcii strachu a psychomotorického nepokoja, ktorý sa vyskytuje napríklad pri generalizovanej úzkostnej poruche, panickej poruche či rôznych fóbiách, pri depresívnych a manických poruchách, pri schizofrénii či abstinenčnom syndróme. Používajú sa taktiež v terapii epilepsie a status epilepticus, v prípade krčových stavov vrátane tetanu, pri syndróme nepokojných nôh, extrapyramídovom syndróme po liečbe antipsychotikami či pri predoperačnej sedácii.²⁶ Svoju éru odštartovali v 70. rokoch minulého storočia (prvým používaným BZD bol chlórdiazepoxid), pričom postupne nahradzovali dovtedy používané barbiturátové sedatíva a hypnotiká.⁵² Svoje miesto stále zastávajú aj v terapii insomnie, v súčasnosti sa však dáva prednosť hypnotikám III. generácie.²⁶ Indikácie podľa databázy Micromedex, vrátane „off-label“ použitia, t.j. non-FDA indikácie, kedy je užitie liečiva iné ako uvádza Súhrn údajov o prípravku (Summary of Product Characteristics – SPC), znázorňuje Tabuľka 10.³¹

Všetky BZD majú v porovnateľných dávkach približne rovnaké účinky. Pri výbere prípravku pre konkrétneho pacienta preto záleží na ich farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostiach, obzvlášť na ich eliminačných polčasoch, rozpustnosti v tukoch a afinite k receptorom. Látky, ktoré sú menej rozpustné v tukoch, sa do mozgu dostanú neskôr, ich efekt však vydrží dlhšie.²⁷

Podľa ATC klasifikácie patria BZD medzi anxiolytiká (*N05BA- Benzodiazepínové deriváty*), hypnotiká a sedatíva (*N05CD – Benzodiazepínové deriváty*) a antiepileptiká (*N03AE – Benzodiazepínové deriváty*).²⁸ BZD hypnotiká majú na rozdiel od BZD anxiolytík vyššiu hypnotickú účinnosť a kratší eliminačný polčas. Obe skupiny pôsobia ako agonisty na GABA-A/benzodiazepínovom makromolekulárnom receptore, ktorý je spojený s Cl⁻ kanálom. Tento komplex synonymicky nazývame aj Ω receptor. Ω_1 receptor ovplyvňuje najmä hypnotický a anxiolytický efekt, stimulácia Ω_2 receptoru má za následok efekt myorelaxačný.²⁶ Ω_1 receptor sa člení na ďalšie typy a podtypy, pričom z hľadiska rozdelenia „hypnotických“ a „anxiolytických“ BZD je dôležité spomenúť, že stimulácia α_1 podtypu vedie k hypnotickému účinku, zatiaľ čo pôsobenie na α_2 a α_3 podtyp receptoru má za následok anxiolytický efekt.²⁹

BZD môžeme rozdeliť aj podľa eliminačného polčasu na:

- krátko účinné (pod 12 hodín) – midazolam, cinolazepam, tofizopam
- stredne dlho účinné (12-18 hodín) – alprazolam, bromazepam, oxazepam
- dlho účinné (viac ako 18 hodín) – medazepam, chlórdiazepoxid, klobazam, diazepam, klonazepam²⁶

Na základe miligramovej účinnosti ich delíme na nízko potentné (napr. chlórdiazepoxid, oxazepam) a vysoko potentné (napr. alprazolam, bromazepam).²⁶

Tabuľka 9: Rozdelenie BZD a obchodné názvy aktuálne registrovaných liečiv tejto skupiny v ČR podľa ATC klasifikácie²⁸

Tabuľka 9 Rozdelenie BZD podľa ATC klasifikácie

N Nervový systém
N 03 Antiepileptiká
N 03A Antiepileptiká
N 03AE Benzodiazepínové deriváty
N 03AE 01 klonazepam (<i>Rivotril</i>)
N 05 Psycholeptiká
N 05B Anxiolytiká
N 05BA Benzodiazepínové deriváty
N 05BA 01 diazepam (<i>Apaurin, Diazepam Slovakofarma, Diazepam Desitin Rectal Tube</i>)
N 05BA 02 chlórdiazepoxid (<i>Elenium</i>)
N 05BA 03 medazepam (<i>Ansilan</i>)
N 05BA 04 oxazepam (<i>Oxazepam Léčivá</i>)
N 05BA 08 bromazepam (<i>Lexaurin</i>)
N 05BA 09 klobazam (<i>Frisium</i>)
N 05BA 12 alprazolam (<i>Alprazolam Orion, Frontin, Helex retard, Neurol, Xanax</i>)
N 05BA 23 tofizopam (<i>Grandaxin</i>)
N 05C Hypnotiká a sedatíva
N 05CD Benzodiazepínové deriváty
N 05CD 08 midazolam (<i>Buccolam, Dormicum, Midazolam Accord, Midazolam B.Brawn, Midazolam Torrex</i>)
N 05CD 13 cinolazepam (<i>Gerodorm</i>)

Tabuľka 10 znázorňuje prehľad registrovaných a obchodovaných BZD³⁰ a ich FDA a non FDA indikácie³¹ podľa faktografickej databázy Micromedex

Tabuľka 10 Prehľad registrovaných BZD a ich indikácií

BZD	Registrovaný	Obchodovaný	FDA indikácie	Non-FDA indikácie
Alprazolam	ÁNO	ÁNO	Anxieta, panická porucha, agorafóbia	Depresia
Bromazepam	ÁNO	ÁNO	-	Anxieta
Cinolazepam	ÁNO	ÁNO	-	-
Diazepam	ÁNO	ÁNO	Alkoholový abstinenčný syndróm, anxieta, predoperačná medikácia, záchvaty, status epilepticus, svalové spazmy, tetanus	BZD abstinenčný syndróm
Chlórdiazepoxid	ÁNO	ÁNO	Alkoholový abstinenčný syndróm, anxieta	BZD a opiátový abstinenčný syndróm
Klobazam	ÁNO	ÁNO	Lennox-Gaustaut syndróm	Anxieta
Klonazepam	ÁNO	ÁNO	Panická porucha, záchvaty	Sociálna fóbia, námesačnosť
Medazepam	ÁNO	ÁNO	-	Anxieta, syndróm dráždivého čreva
Midazolam	ÁNO	ÁNO	Anxieta, uvedenie do aneztúzie, procesná sedácia, sedácia mechanicky ventilovaných pacientov	Myoklónia, bolesť, insomniá, postoperačná nauzea, záchvaty, predoperačná medikácia
Oxazepam	ÁNO	ÁNO	Anxieta, alkoholový abstinenčný syndróm	Insomniá
Tofizopam	ÁNO	ÁNO	-	-

Cinolazepam a tofizopam nemajú FDA ani non-FDA indikácie. Podľa SPC je cinolazepam indikovaný pri poruchách spánku rôzneho pôvodu³² a tofizopam pri liečbe psychických (neurotických) a somatických porúch spojených s napätím, úzkosťou, vegetatívnymi poruchami, nedostatkom energie a motivácie, apatiou, únavou a depresívnou náladou a pri alkoholovom abstinenčnom syndróme.³³

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky BZP patrí zhoršenie kognitívnych funkcií a pozornosti, zvýšenie ospalosti počas dňa²⁶ (na tento účinok sa behom užívania zvyčajne rozvinie tolerancia),²⁷ retrográdna amnézia, rôzne poruchy správania, hangover efekt, útlm dychového centra, vertigo, ataxia a dysartria, poruchy koordinácie s následkom pádov a poranení. Taktiež sa vo výnimočných prípadoch môže objaviť paradoxná excitácia, obzvlášť pri ultrakrátko pôsobiacich BZD, v prípade geriatrických pacientov a pacientov trpiacimi organickým poškodením CNS. Môže sa vyskytnúť aj rebound anxieta a nespavosť, hypotenzia, teratogénny vplyv na plod a toxicita pri laktácii.²⁶ Anterográdna amnézia taktiež patrí medzi nežiaduce účinky BZD, niekedy je jej výskyt žiaduci (napríklad pri premedikácii chirurgického zákroku).²⁷ Kancerogenita BZD je stále nejasná, vyššia pravdepodobnosť bola zaznamenaná u klonazepamu, pričom diazepam, chlórdiazepoxid, medazepam a oxazepam sa v tomto smere javia ako bezpečné.³⁴

K výskytu rôznych DRPs prispieva aj nadmerné predpisovanie BZD, preskripcia bez preukázanej indikácie či predpisovanie nevhodným skupinám pacientov. Nadužívaniu BZD pomáha okrem iného aj veľké množstvo nových generík. Zvlášť nebezpečné sú vysoké dávky v starobe, kedy dochádza k mnohým farmakokinetickým i farmakodynamickým zmenám,³⁶ medzi ktoré patrí napríklad predĺženie eliminačného polčasu, kumulácia v tkanivách dlhodobo pôsobiacich BZD, zvýšená citlivosť organizmu na sedatívne látky a iné.³⁵ Podľa Beersových kritérií (zoznam potenciálne nevhodných liečiv v starobe) sa za rizikové považujú dávky oxazepamu nad 60 mg a alprazolamu nad 2 mg. Obmedzenia sa týkajú taktiež dlho pôsobiacich preparátov, za hraničnú sa považuje 40 mg dávka diazepamu.³⁶ Dôležité je taktiež spomenúť národné kritéria užívania liečiv v starobe podľa expertného konsenzu z roku 2012, podľa ktorých je za potenciálne nevhodné považované užívanie:

- medazepamu, midazolamu, klobazamu, diazepamu a chlórdiazepoxidu
- alprazolamu (> 2 mg/deň)
- bromazepamu (> 1,5 mg)
- oxazepamu (> 30 mg/deň)³⁵

Navyše sa odporúča znížiť dávkovanie všetkých BZD minimálne o polovicu. Všeobecne nie sú vhodné pre geriatrických pacientov, ktorí trpia depresiou, častými synkopami a pádmi. BZD s dlhým eliminačným polčasom nie sú vhodné pre pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc či pri stresovej inkontinencii.³⁵

U všetkých BZD bol zistený istý depresogenný potenciál, ktorý sa prejavuje poruchami pozornosti, zníženým sebahodnotením až suicidálnymi myšlienkami. V niektorých prípadoch sa však môžu naopak objaviť manické stavy (najčastejšie po alprazolame). Známe sú aj benzodiazepínové pseudodemencie, kedy viazne schopnosť zapamätať si nové podnety.³⁶

Veľkým problémom býva rozvoj závislosti a abstinenčné prejavy, ktoré sa objavujú zvyčajne po štvormesačnom užívaní BZD. Abstinenčný syndróm sa prejaví u 50 % pacientov užívajúcich BZD viac než rok, avšak len u 5 % pacientov užívajúcich tieto lieky kratšie ako 3 mesiace. Doba vzniku abstinenčných príznakov od poslednej dávky (hodiny až 10 dní) závisí od eliminačného polčasu a dávky lieku.²⁶ Odvykací stav sa prejavuje hypertenziou, tachykardiou, svalovými kŕčmi, panickými atakmi a nespavosťou. Popísané boli taktiež halucinácie, zmätenosť, hyperpyrexia, epileptické záchvaty a smrť. Preto je základným princípom vysadzovania BZD veľmi postupné znižovanie dávky a zvýšená pozornosť lekára.²⁷ Veľká skupina pacientov závislých na BZD vykazuje abúzus aj voči iným liekom, predovšetkým opioidom.³⁷ Napriek nevhodnosti spolužívania opioidov a BZD je táto kombinácia populárna, dokonca sa s ňou stretávame stále častejšie.³⁸

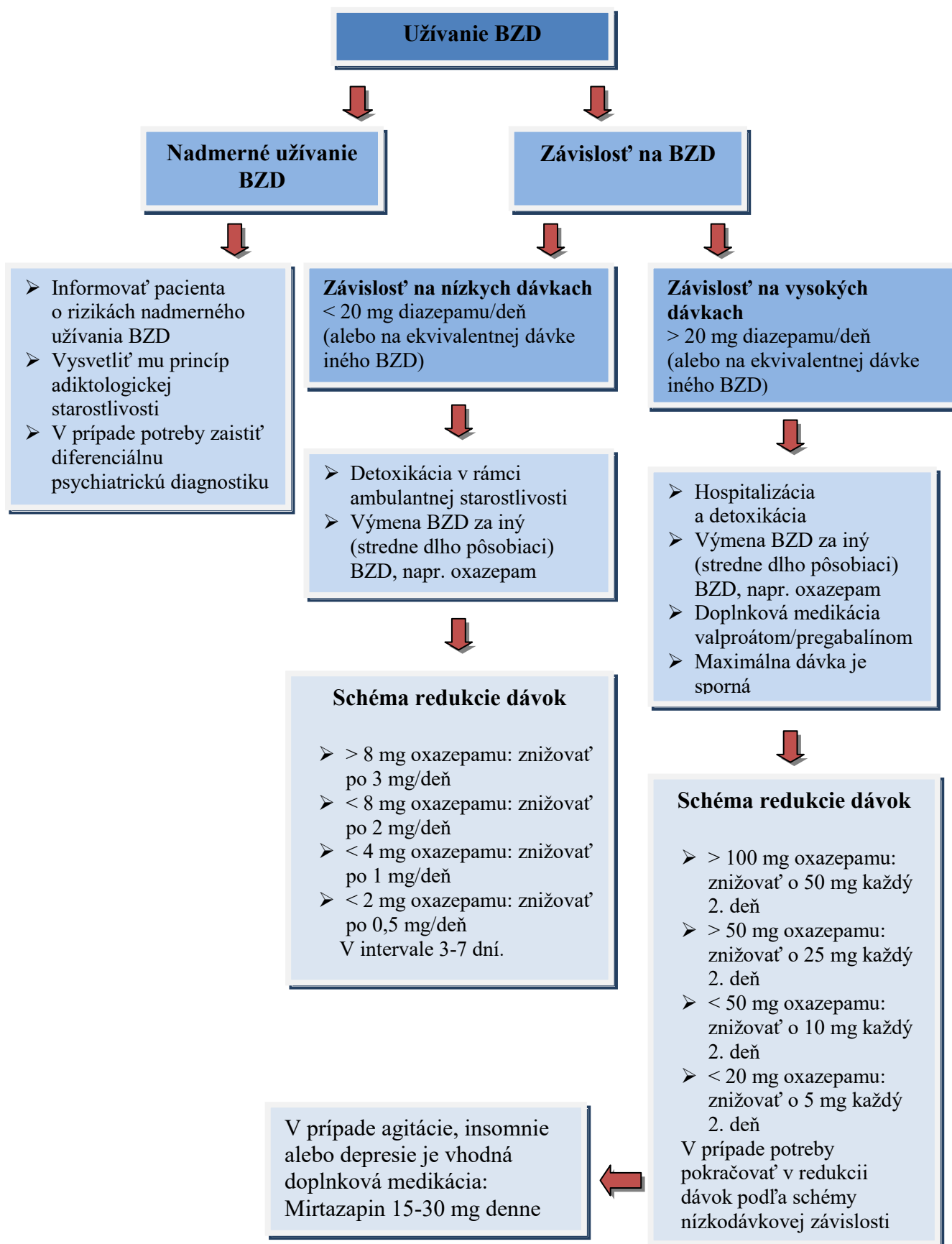
Nebezpečné je aj predávkovanie, samotne sa však neobjavuje často, väčšinou k nemu dochádza pri spoločnom požití iných centrálne tlmivých látok (napr. alkoholu). Dochádza tak k výraznej sedácii, zmätenosti až k fatálnym dôsledkom,²⁷ objavuje sa hypotenzia, hypotónia a mióza.²⁸ V týchto prípadoch podávame intravenózne látku flumazenil, ktorá pôsobí ako antagonist na BZD receptoch. Včasné použitie flumazenilu bezpečne a spoľahlivo odstraňuje príznaky intoxikácie.²⁷

Väčšina BZD sa metabolizuje cytochromom p 450 (CYP 450) typu 3A3 alebo 3A4, preto je potrebná zvýšená opatrnosť pri ich užívaní spoločne s inhibítormi a induktormi tohto enzýmu. Niektoré kombinácie sú priamo kontraindikované. Na pečňovom odbúravaní nie je závislý oxazepam. Kombinácia BZD s centrálne tlmiacimi látkami môže potenciovať hypnotický a sedatívny účinok.²⁷ Najdôležitejšie interakcie a iné DRPs benzodiazepínov znázorňuje Tabuľka 11.

BZD sú kontraindikované napr. v gravidite, laktácií, pri prítomnosti abúzu v anamnéze, pri myasthenii gravis, akútnom glaukóme s uzatvoreným uhlom, pri závažných poruchách pečene a obličiek, pri miechovej a mozočkovej ataxii, porfýrii, pri spánkovom apnoe a respiračnej intoxikácii.²⁶ V bežných dávkach u zdravých ľudí dýchanie nezhoršujú, môžu však výrazne zhoršiť dýchacie funkcie u pacientov s nervosvalovými či respiračnými ochoreniami, napríklad s chronickou bronchitídou.³⁹ Nové analýzy naznačujú, že BZD môžu byť bezpečné a efektívne aj pre pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, pozor si však treba dávať na pacientov s hyperkapniou (retenciou oxidu uhličitého).⁴⁰

Pri odvykacej procedúre je vhodná výmena užívaného BZD za stredne dlho pôsobiaci (napr. oxazepam) alebo dlho pôsobiaci (napr. diazepam). Dávka by mala byť redukovaná postupne, v priebehu 4-10 týždňov. Pacientom, ktorí užívajú viac ako 20 mg diazepamu (resp. ekvivalentnej dávky iného liečiva) denne, je zo začiatku odporúčaná hospitalizácia. Vhodná je tiež doplnková liečba napr. valproátom, zatiaľ čo zmiernenie príznakov betablokátormi, klonidínom a buspirónom sa javí ako nedostačujúce. V prípade vzniku depresie ako sprievodného symptómu abstinencie je vhodná medikácia antidepresívami. Niekedy má pozitívny vplyv na abstinčný syndróm aj flumazenil. Nasledujúca schéma (Schéma 1) vyjadruje jeden z vhodných postupov odvykacej kúry a terapie abstinčného syndrómu.⁴¹

Schéma 1 Postup u odvykacej kúry a terapie abstinenčného syndrómu BZD⁴¹



Tabuľka 11 znázorňuje najdôležitejšie DRPs rozdelené podľa PCNE klasifikácie (verzia V5.01)³ čerpané z databázy Micromedex³¹ a jednotlivých SPC^{42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 33}

Tabuľka 11 DRPs benzodiazepínov podľa PCNE klasifikácie

Primárny DRPs	Kód V5.01	Konkrétny problém	Príklad
Nežiaduce účinky	P1.1	NÚL nealergického pôvodu	<p><u>Neurologické</u>: ataxia, inkoordinácia, somnolencia, kognitívne poruchy, zmätenosť, dysartria, omámenosť, závrate, letargia, bolesti hlavy</p> <p><u>Psychiatrické</u>: eufória, výbušnosť, agresivita, depresia, samovražedné myšlienky</p> <p><u>Respiračné</u>: respiračný útlm, kašeľ, infekcie horných dýchacích ciest, bronchospazmy, singultus</p> <p><u>Muskuloskeletálne</u>: svalová únava, zlomeniny v dôsledku pádov</p> <p><u>Kardiovaskulárne</u>: hypotenzia</p> <p><u>Gastrointestinálne</u>: hnačka, zápcha, xerostómia, znížená produkcia slín, slintanie v dôsledku ochabnutia svalov</p> <p><u>Hematologické</u>: neutropénia, anémia, trombocytopenia</p> <p><u>Endokrinné a metabolické</u>: zvýšenie/zníženie chuti do jedla, váhový prírastok, galactorea, hyperglykémia</p> <p><u>Reprodukčné</u>: zníženie libida</p> <p><u>Hepatálne</u>: zlyhanie pečene</p> <p><u>Imunologické</u>: anafylaxia, Steven-Johnsonov syndróm</p> <p><u>Renálne</u>: zápal močového traktu</p> <p><u>Očné</u>: rozmazané videnie, zvýšený očný tlak, nystagmus</p> <p><u>Iné</u>: únava, pády, horúčka, triaška, abstinénne príznaky</p>
	P1.2	NÚL alergického pôvodu	<u>Dermatologické</u> : vyrážka, fotosenzitivita
	P1.3	Toxicita	Pri obvyklom dávkovaní výnimočná, BZD majú vysoký terapeutický index. Pri predávkovaní sa zvyčajne vyskytuje útlm centrálného nervového systému, resp. pri kombinácií viacerých BZD alebo iných látok s utlmujúcim účinkom môže dochádzať k zníženiu respiračnej schopnosti až ku ventilačnému zlyhaniu,

			ktoré často vedie ku kóme až smrti.
Problém vo výbere L	P2.1	Nevhodné liečivo	K neadekvátnemu užívaniu môže dochádzať napr. pri určení nesprávnej diagnózy alebo pri liekovom pochybení. BZD patria taktiež k potenciálne nevhodným liečivám užívaných v starobe.
	P2.2	Nevhodná lieková forma	BZD sa môžu podávať orálnou, enterálnou, intravenóznou, intramuskulárnou a rektálnou cestou. Problém výberu správnej liekovej formy sa týka najmä detských, geriatrických a imobilných pacientov, pri metabolických poruchách, pri non-adherencii u psychiatrických pacientov a pod.
	P2.3	Duplikácie	Duplikácie v rámci benzodiazepínovej skupiny liečiv sú časté (napr. pri viacerých diagnózach, pri ich preskripcii od rôznych lekárov,..), prispieva k tomu aj existencia vysokého počtu generík.
	P2.4	Kontraindikácie	Hypersenzitivita, akútny úzkouhľý glaukóm, myasthenia gravis, spánkové apnoe, vážna respiračná nedostatočnosť, vážna hepatopatia, látková závislosť v anamnéze, vek nižší ako 6 mesiacov
	P2.5	Nejasná indikácia k užívaniu liečiva	Podobne ako v kategórii P2.1.
Problémy v dávkovaní	P3.1	Prinízke dávkovanie	Málo frekventovaný DRPs.
	P3.2	Privysoké dávkovanie, resp. vysoká frekvencia dávkovania	Vyskytuje sa často, napr. u geriatrických a pediatrických pacientov, resp. pri renálnom alebo hepatálnom poškodení. K nadmernému užívaniu dochádza aj z vlastnej vôle pacientov kvôli návykovosti a postupne zvýšenej tolerancii organizmu na BZD.
	P3.3	Trvanie liečby je príliš krátke	Málo frekventovaný DRPs.
	P3.4	Trvanie liečby je príliš dlhé	Rozšírený problém, ku ktorému prispieva aj návykovosť BZD. Ideálne je užívanie max. po dobu troch mesiacov.
Problémy v podaní L	P4.1	Neúplne užitie liečiva	Málo frekventovaný DRPs.

	P4.2	Užitie nesprávneho liečiva	Málo frekventovaný DRPs.
Interakcie	P5.1- P5.2	Potenciálne a manifestované interakcie	<p><u>Farmakokinetické interakcie</u></p> <p>Diazepam (metabolizovaný CYP 2C19 a 3A4 – opatrnosť sa odporúča pri užívaní spoločne s inhibítormi či induktormi tohto enzýmu)</p> <p>Diazepam zvyšuje toxicitu: -fenytoínu, gallaminu, d-tubokurarínu</p> <p>Diazepam znižuje účinnosť: -suxamethonia</p> <p>Vstrebávanie diazepamu znižujú: -antacída a anticholinergika</p> <p>Biologický polčas diazepamu je zvýšený užívaním cimetidínu.</p> <p>Klobazam (metabolizuje sa prostredníctvom CYP 3A4 a CYP 2D19, zároveň slabo inhibuje CYP 2D6)</p> <p>Zvyšuje plazmatické koncentrácie kyseliny valproovej a fenytoínu.</p> <p>Neodporúča sa užívanie so silnými inhibítormi CYP 2D19 (flukonazón, fluvoxamín, tiklopidín).</p> <p>Odporúča sa upraviť dávkovanie látok metabolizovaných CYP 2D6 (napr. dextrometórfan).</p> <p>Oxazepam – má oproti iným BZD odlišnú biotransformáciu, neodporúča sa užívanie s probenecidom (znižuje glukuronizáciu oxazepamu) a levodopou (oxazepam znižuje jej účinnosť).</p> <p>Alprazolam, chlórdiazepoxid, klonazepam, midazolam - metabolizujú sa prostredníctvom CYP 3A4, preto je potrebná opatrnosť s užívaním induktorov a inhibítorov tohto enzýmu; tofizopam je navyše slabým inhibítorom CYP 3A4.</p> <p>Bromazepam, cinolazepam a medazolam – nemajú výrazné farmakokinetické interakcie.</p> <p><u>Farmakodynamické interakcie</u></p> <p>Súčasné podávanie BZD so sedatívne a hypnoticky</p>

			<p>pôsobiacimi látkami môže zvýšiť ich sedatívny a hypnotický účinok, čo má často za následok pády či respiračný útlm. Medzi tieto látky patria: alkohol, opiáty a opioidy, antipsychotiká, antikonvulzíva, barbituráty, nebenzodiazepínové hypnotiká, sedatívne antidepresíva, antihistaminiká, centrálné pôsobiace antihypertenzíva, propofol, ketamín, etomidát,..</p> <p>Kombinácia klonazepamu s kyselinou valproovou môže spôsobiť petit mal.</p> <p>Môže byť zosilnený účinok myorelaxancií (napr. klobazam).</p>
Iné	P6.1- P6.4		Pri užívaní BZD sa vyskytujú zriedka.

Antipsychotiká

Psychóza je závažná duševná porucha vyznačujúca sa stratou kontaktu s realitou. Je to syndróm, nie samostatná nozologická jednotka. Zahrňuje schizoafektívne poruchy, schizofréniu, akútne a prechodné psychózy, bludy či poruchy vyvolané psychoaktívnymi látkami. Môže nastať ako sekundárny prejav intoxikácie, odvykacieho stavu alebo celkového somatického ochorenia.⁴⁹ Medzi najčastejšie vyskytujúce sa psychózy patrí schizofrénia, ktorá postihuje približne 1 % populácie. Veľký význam pre farmakoterapiu má členenie jej príznakov na *pozitívne* (bludy, halucinácie, ilúzie, agitácie, agresivita), ktoré vychádzajú zo zvýšenej dopamínovej aktivity v limbickom systéme, a na *negatívne* (nízka emočná odpoveď sprevádzaná apatiou, izoláciou, autizmom, až suicidálnymi myšlienkami), ktoré súvisia s nedostatočnou dopamínovou aktivitou v prefrontálnej kôre.²⁷ Schizofrénia predstavuje veľkú ekonomickú záťaž pre spoločnosť vzhľadom k častej hospitalizácii a drahej farmakoterapii.⁵⁰ Taktiež významne zvyšuje mortalitu. Priemerná dĺžka života je oproti zdravým jedincom skrátená približne o 25 rokov a rozdiel sa stále zväčšuje.⁵¹

Do roku 1952 bola elektrokonvulzia jedinou účinnou terapiou schizofrénie. Práve v tomto roku bol za uvedeným účelom po prvýkrát aplikovaný chlórpromazín,²⁷ pôvodne vyvíjaný ako antihistaminikum. Zanedlho boli popísané neuroleptické účinky alkaloidu rezerpínu, dovtedy používaného ako antihypertenzívum. Behom 50. a 60. rokov boli zavedené nové látky zo skupiny fenotiazínov, tioxanténov a butyrofenónov.⁵² V 70. rokoch bol uvedený na trh klozapín, prvý zástupca 2. generácie antipsychotík, ktorý vykazoval minimálne extrapyramídové NÚL (akútna dyskinéza, akatázia, tardívna dyskinéza, parkinsonický syndróm – predovšetkým problémy s mobilitou).²⁷ Kvôli závažnému riziku agranulocytózy bol však čoskoro z trhu stiahnutý, v 90. rokoch sa však zaviedol znova. V tomto období tiež nastal významný vývoj antipsychotických liečiv, hlavne zo skupiny atypických antipsychotík (napr. risperidónu), ktorý pretrváva dodnes.⁵²

Už v 60. rokoch bol popísaný mechanizmus účinku chlórpromazínu a ďalších liečiv zo skupiny **klasických antipsychotík** (antipsychotiká 1. generácie, pôvodne nazývané neuroleptiká). Ukázalo sa, že blokujú postsynaptické dopamínové receptory (D₂) v mezolimbickej, nigrostriatálnej a tuberoinfundibulárnej časti mozgu. Práve pôsobenie na nigrostriatálnu oblasť má za následok rozvoj extrapyramídových príznakov. Okrem toho tieto látky vykazujú účinky anticholinergné, antihistaminické a adrenolytické. Tabuľka 12²⁷ zobrazuje účinky a klinické dôsledky blokády rôznych receptorov. Vzhľadom k blokáde receptorov v reflexnej oblasti vykazujú aj antiemetický efekt. Keďže nepôsobia na

sérotonínových receptoroch, vplývajú len na pozitívne príznaky schizofrénie. Klasické antipsychotiká sa taktiež rozdeľujú medzi sedatívne a incizívne podľa ich selektivity k receptorom.²⁷

Sedatívne antipsychotiká vykazujú nízku selektivitu k receptorom (na všetkých uvedených účinkujú približne rovnako), majú výrazný sedatívny účinok a menej časté extrapyramídové príznaky. Patrí sem: chlórpromazín, levomepromazín, chlórprotixén a zuklopentixol (posledný spomínaný je na rozhraní sedatívnych a incizívnych antipsychotík).²⁷

Incizívne antipsychotiká sú selektívnejšie k D₂ receptorom s dominujúcimi extrapyramídovými príznakmi. Priradzujeme tu: flufenazín, haloperidol, melperón, flupentixol.²⁷

Tabuľka 12 Klinické dôsledky blokády rôznych receptorov²⁷

Blokáda receptorov	Klinické dôsledky
D₂ - mezolimbická a mezokortikálna area	Antipsychotický účinok
D₂ - nigrostriatálna area	Extrapyramídové reakcie
D₂ - tuberoinfundibulárna area	Zvýšenie prolaktínu (gynekomastia, galaktorea, amenorea,..)
D₂ - reflexná area	Antiemetický efekt
5-HT₂ sérotonínové receptory	Zlepšenie negatívnych schizofrénnych príznakov
α₁ receptory	Kardiovaskulárne symptómy (hypotenzia, tachykardia,..), znížené libido, erektilná dysfunkcia, zvýšená chuť do jedla
α₂ receptory	Zníženie eliminácie antihypertenzného účinku klonidínu a metyldopy
H₁ receptory	Sedatívny účinok, hypotenzia, zvýšenie hmotnosti
H₂ receptory	Zníženie žalúdočnej sekrécie
Muskarínové receptory	Anticholinergné účinky (sucho v ústach, sucho v nose, zníženie slzenia, poruchy akomodácie, zápcha, retencia moču, paralytický ileus, sínusová tachykardia, poruchy pamäti)

Antipsychotiká 2. generácie (**atypické antipsychotiká**) ovplyvňujú väčšie množstvo receptorov. Nevykazujú extrapyramídový syndróm, účinkujú aj na negatívne príznaky schizofrénie, čím zvyšujú kvalitu života pacientov a ich adhérenciu k liečbe. Dnes sú liekmi prvej voľby a postupne nahrádzujú klasické antipsychotiká. Rozdeľujeme ich do štyroch skupín podľa mechanizmu účinku,²⁷ vid' Tabuľka 13.

Tabuľka 13 Rozdelenie atypických antipsychotík

Skupiny atypických antipsychotík	Zástupcovia
Selektívne antagonisy D₂ a D₃ receptorov	sulpirid, tiaprid (nevykazuje antipsychotický účinok), amisulpirid
SDA (antagonisy sérotonínových a dopamínových receptorov)	risperidón, paliperidón, ziprasidón, sertindol
MARTA (multireceptorové antagonisy)	klozapín, olanzapín, kvetiapín, zotepín
Parciálne agonisy D₂ a 5-HT_{1A} a antagonisy 5-HT₂	aripirazol

Selektívne antagonisy D₂ a D₃ receptorov v nižších dávkach blokujú presynaptické dopamínové receptory v prefrontálnej kôre, čím redukujú negatívne príznaky schizofrénie. Vo vyšších dávkach blokujú dopamínové receptory postsynapticky, čím znižujú výskyt pozitívnych príznakov. Pri ich užívaní sa často objavuje hyperprolaktinémia.⁵³

SDA (antagonisy sérotonínových a dopamínových receptorov) blokujú navyše sérotonínové receptory v prefrontálnej kôre, čím odstraňujú inhibičný vplyv sérotonínu na dopamínový systém. Zvýšenie dopamínovej aktivity v tejto oblasti má za následok redukciiu negatívnych príznakov. Počas užívania sa najčastejšie vyskytuje hyperprolaktinémia, terapia môže byť sprevádzaná aj extrapyramídovými NÚL.⁵³

MARTA (multireceptorové antagonisy, „Multi Acting Receptor Targeted Antipsychotics“) pôsobia podobne, blokujú však aj histamínové, muskarínové a adrenergéne receptory. Typickým NÚL týchto liečiv je priberanie na váhe a sedácia. Hyperprolaktinémia a extrapyramídové účinky sa vyskytujú menej často.⁵³

Parciálne agonisy D₂ a 5-HT_{1A} a antagonisy 5-HT₂, nazývané taktiež ako dopamínové stabilizátory, potlačujú pri nadbytku dopamínovú aktivitu v limbickom systéme, pri nedostatku dopamínu v prefrontálnej kôre naopak pôsobia agonisticky. Majú najmenej NÚL.⁵³

Tabuľka 14: Rozdelenie antipsychotík a obchodné názvy aktuálne registrovaných liečiv tejto skupiny v ČR podľa ATC klasifikácie⁵⁴

Tabuľka 14 Antipsychotiká podľa ATC klasifikácie

N Nervový systém
N 05 Psycholeptiká
N 05 A Antipsychotiká, neuroleptiká
N 05 AA Fenotiazíny s alifatickým postranným reťazcom
N 05 AA 01 chlórpromazín (<i>Plegomazin</i>)
N 05 AA 02 levomepromazín (<i>Tisercin</i>)
N 05 AB Fenotiazíny s piperazínovým jadrom
N 05 AB 02 flufenazín (<i>Afluditen</i>)
N 05 AD Deriváty butyrofenónu
N 05 AD 01 haloperidol (<i>Haloperidol-Richter, Haloperidol dekanooat-Richter</i>)
N 05 AD 03 melperón (<i>Buronil</i>)
N 05 AE Indolové deriváty
N 05 AE 03 sertindol (<i>Serdolect</i>)
N 05 AE 04 ziprasidón (<i>Zeldox, Zypsilan</i>)
N 05 AE 05 lukasidón (<i>nie je obchodovaný</i>)
N 05 AF Deriváty tioxanténu
N 05 AF 01 flupentixol (<i>Fluanxol, Fluanxol depot</i>)
N 05 AF 03 chlórprotixén (<i>Chlorprotixen Léčiva</i>)
N 05 AF 05 zuklopentixol (<i>Cisordinol, Cisordinol-Acutard</i>)
N 05 AH Diazepíny, oxazepíny, tiazepíny a oxepíny
N 05 AH 01 loxapín (<i>nie je obchodovaný</i>)
N 05 AH 02 klozapín (<i>Clozapin Destin, Leponex</i>)
N 05 AH 03 olanzapín (<i>Aedon, Atyzyo, Egolanza, Nykob, Olanzapin Actavis, Olanzapin Apotex, Olanzapin Mylan, Olanzapin Sandoz, Olanzain Teva, Olazax, Olanzax Disperzi, Olpinat, Stygapon, Zalasta, Zolafren, Zolafren Rapid, Zypadhera, Zyprexa, Zyprexa Velotab</i>)
N 05 AH 04 kvetiapín (<i>Derin, Hedonin, Hedonin Prolong, Katilept, Katilept Prolong, Kventiax, Kventiax Prolong, Questax, Quetapo, Quetiapin Actavis, Quetiapin Mylan, Quetiapin Teva, Quatiapine Accord, Quatiapine Polpharma</i>)
N 05 AH 05 asenapín (<i>nie je obchodovaný</i>)
N 05 AL Benzamidy
N 05 AL 01 sulpirid (<i>Dogmatil, Prosulpin, Sulpirol</i>)
N 05 AL 03 tiaprid (<i>Tiapra, Tiapralan, Tiapralan PMCS, Tiapridal</i>)
N 05 AL 05 amisulpirid (<i>Aktiprol, Amilia, Amisulpirid Mylan, Deniban, Solian</i>)

N 05 AN LítiumN 05 AN 01 lítium (*Lithium carbonicum Slovakofarma*)**N 05 AX Iné antipsychotiká**N 05 AX 08 risperidón (*Medorister, Rileptid, Risperen, Risperdal, Risperdal Consta, Risperidon Actavis, Risperidon Farmax, Risperidon Orion, Risperidon Vipharm, Rispolux, Rorendo Oro Tab*)N 05 AX 11 zotepín (*Zoleptil*)N 05 AX 12 aripiprazol (*Abilify, Abilify Maintena, Aricogan, Aripiprazol +Pharma, Aripiprazol Glenmark, Aripiprazol Mylan Pharma, Aripiprazole Accord, Aripiprazole Sandoz, Aripiprazole Teva, Aripiprazole Zentiva, Aryzalera, Asduter, Explemed, Explemed Rapid, Lazurex, Lemilvo, Restigulin, Zykalar*)05 AX 13 paliperidón (*Invega, Xeplion*)

Indikácií liečiv zo skupiny antipsychotík je mnoho. Medzi najzákladnejšie patrí už spomenutá liečba schizofrénie, schizoafektívnych porúch, bipolárnej afektívnej poruchy, depresíí, delírantných stavov, obsedantno-kompulzívnych porúch, Tourettovho syndrómu, niektorých porúch osobnosti a správania, nauzey, zvracania a niektorých typov bolesti.²⁷ Tabuľka 15 zobrazuje prehľad registrovaných a obchodovaných antipsychotík⁵⁵ a ich FDA a non-FDA indikácie.⁵⁶

Tabuľka 15 Prehľad registrovaných antipsychotík a ich indikácií

Antipsychotikum	Registrovaný	Obchodovaný	FDA indikácie	Non-FDA indikácie
Chlórpromazín	ÁNO	ÁNO	Akútna intermitentná porfýria, úzkosť, bipolárna afektívna porucha (manická fáza), zvracanie, problémové správanie, schizofrénia, tetanus	-
Levomepromazín	ÁNO	ÁNO	Zmiernenie bolesti v pôrodnictve, premedikácia pred chirurgickým zákrokom	Nádorová bolesť, agitácie po úraze hlavy
Flufenazín	ÁNO	ÁNO	Schizofrénia	-

Haloperidol	ÁNO	ÁNO	Gilles de la Tourettov syndróm, hyperaktivita, schizofrénia	Pooperačná nevoľnosť a zvracanie, delíria
Melperón	ÁNO	ÁNO	-	Agresivita, alkoholový abstinenčný syndróm, úzkosť, srdcová dysrytmia, delírium, insomniá, neuróza, schizofrénia
Sertindol	ÁNO	ÁNO	-	Schizofrénia
Ziprasidón	ÁNO	ÁNO	Bipolárna afektívna porucha (akútna manická fáza), schizofrénia	Demencia, schizoafektívne poruchy
Lurasidón	ÁNO	NIE	Bipolárna afektívna porucha (depresívna fáza), schizofrénia	-
Flupentixol	ÁNO	ÁNO	-	Kokaínový abstinenčný syndróm, depresia, schizofrénia
Chlórprotixén	ÁNO	ÁNO	Schizofrénia	Postherpetická neuralgia
Zuklopentixol	ÁNO	ÁNO	-	Agitácia, demencia, psychotické poruchy
Loxapín	ÁNO	NIE	Psychomotorická agitácia u schizofrénie a bipolárnej afektívnej poruchy	-
Klozapín	ÁNO	ÁNO	Schizofrénia (rezistentné formy spojené so suicidálnym správaním)	Psychomotorické poruchy napr. u Parkinsonovej choroby

Olanzapín	ÁNO	ÁNO	Bipolárna afektívna porucha (agitácie, manická, depresívna, zmiešaná fáza,..), schizofrénia, depresívna porucha	Demencia, delírium, anorexia, nevoľnosť a zvracanie po chemoterapii, rezistentná schizofrénia, depresívne poruchy s psychotickými znakmi
Kvetiapín	ÁNO	ÁNO	Bipolárna afektívna porucha (manická aj depresívna fáza,..), schizofrénia, depresívna porucha	Demencia, generalizovaná úzkostná porucha, obsedantno-kompulzívna porucha
Asenapín	ÁNO	NIE	Bipolárna afektívna porucha, schizofrénia	-
Sulpirid	ÁNO	ÁNO	-	Charles-Bonnetov syndróm, ženská kontracepcia, depresia, znížená laktácia, vredová choroba duodena, Gilles de la Tourettov syndróm, tardívna dyskinéza, neuróza, schizofrénia
Tiaprid	ÁNO	ÁNO	-	Alkoholový abstinenčný syndróm, úzkosť, kataplexia, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, extrapyramídový syndróm, dystónia, tardívna dyskinéza

Amisulpirid	ÁNO	ÁNO	-	Autizmus, dysrytmia, Gilles de la Tourettov syndróm, schizofrénia
Lítium	ÁNO	ÁNO	Bipolárna afektívna porucha (manická fáza, udržiavacia terapia)	Agresivita, alkoholizmus, leukopénia, autistizmus, bulímia, cluster headache, depresia, kokaínová závislosť, epilepsia, excesívne sexuálne správanie, mentálna retardácia, schizofrénia, suicidálne správanie, seborea, tyreotoxikóza
Risperidón	ÁNO	ÁNO	Bipolárna afektívna porucha, schizofrénia, autizmus	Gilles de la Tourettov syndróm, tardívna dyskinéza, mentálna retardácia
Zotepín	ÁNO	ÁNO	-	Schizofrénia, psychotické poruchy
Aripiprazol	ÁNO	ÁNO	Autizmus, bipolárna afektívna porucha (agitácie, manická a zmiešaná fáza,..), Gilles de la Tourettov syndróm, schizofrénia, depresívne poruchy	Hraničná porucha osobnosti, hyperprolaktinémia indukovaná antipsychotikami
Paliperidón	ÁNO	ÁNO	Schizofrénia, schizoafektívna porucha	Bipolárna afektívna porucha (manická a zmiešaná fáza)

Rôzne antipsychotiká (aj v rámci jednej podskupiny) majú odlišné terapeutické rozmedzia (napr. kvetiapín 150-800 mg vs. olanzapín 5-20 mg). Taktiež u nich možno pozorovať odlišné biologické polčasy, biologické dostupnosti, vylučovanie do materského mlieka a iné farmakokinetické parametre. Väčšina z nich sa silne viaže na plazmatické bielkoviny. Metabolizujú sa prevažne pomocou CYP 450. U D₂/D₃ antagonistov a paliperidónu sú hlavnou eliminačnou cestou obličky.⁵⁷

Z uvedeného vyplýva, že dávkovanie konkrétnych zástupcov antipsychotík je rozdielne a závisí na ich afinite k receptorom. Frekvencia dávkovania je daná prevažne biologickým polčasom. V klinickej praxi je väčšinou dávkovanie alebo frekvencia dávkovania vyššia ako by odpovedalo farmakokinetickým parametrom, a to predovšetkým u agresívnych a nepokojných pacientov. Antidótum pri predávkovaní neexistuje. Možné je podať biperidén, ktorý obmedzí stuhnutie svalov a akinézu. Pre vysadzovanie antipsychotík nie je typický odvykací syndróm ani psychická závislosť. Pri náhlom vysadení však môže dôjsť k exacebrácii psychózy alebo cholinergnému reboundu, ktorý je sprevádzaný potením, hnačkou, nepokojom a nespavosťou.⁵⁸

Podanie antipsychotík v ČR je možné v perorálnej alebo injekčnej forme. Injekčne formy sa ďalej rozlišujú na krátko pôsobiace a dlho pôsobiace, pričom druhé spomínané môžu byť depotné alebo intramuskulárne. *Depotné* podanie bolo vyvinuté už v 60. rokoch minulého storočia vzhľadom k nízkej adherencii psychotických pacientov.⁵⁹ Predpokladom je prítomnosť hydroxylovej skupiny v štruktúre antipsychotika, na ktorú sa viaže mastná kyselina a vytvára depo, t.j. proliečivo typu esterov. Depotné prípravky potom udržujú terapeutickú hladinu liečiva 7-14 dní. Významne zvyšujú adherenciu pacienta k liečbe.⁵² V ČR sú dostupné depotné prípravky prevažne zo skupiny klasických antipsychotík (napr. zuklopentixol dekanoát, flupentixol dekanoát, flufenazín dekanoát, haloperidol dekanoát), používajú sa však taktiež aj depotné atypické antipsychotiká (napr. olanzapín palmoát). Medzi negatíva ich používania patrí bolestivosť aplikácie a dlhšie pretrvávanie NÚL. *Dlho pôsobiace intramuskulárne injekčné antipsychotiká* sú vždy antipsychotiká druhej generácie. Tvoria vodné suspenzie, vykazujú nižšiu bolestivosť a menšie riziko vzniku extrapyramídového syndrómu. Patrí tu napríklad aripiprazol vo forme mikrosfér.⁵⁹

K potenciálne nevhodným liečivám zo skupiny antipsychotík u geriatrických pacientov (v súlade s národnými kritériami užívania liečiv v starobe podľa expertného konsenzu z roku 2012) patrí klozapín (riziko agranulocytózy), chlórpromazín, chlórprotixén,

levomepromazín, olanzapín v dávke vyššej ako 10 mg denne a haloperidol v dávke vyššej ako 2 mg denne užívanej dlhodobo, a to vzhľadom k vysokému riziku vzniku extrapyramídového syndrómu. Ako bezpečnejšie alternatívy sú uvedené risperidón, melperón, kvetiapín (liečivo prvej voľby u seniorov), olanzapín v nižších dávkach a všeobecne aj tiapridal. U epileptikov je nevhodné používanie fenotiazínov, a to vzhľadom k tomu, že znižujú prah navodenia epileptických záchvatov. V prípade Parkinsonovej choroby a insomnie nie je vhodné podávať antipsychotiká dlhšie ako mesiac. Nevhodné je ich podávanie pacientom, ktorých postihujú časté pády. Beersove kritéria (2012) považujú všetky antipsychotiká za potenciálne nevhodné v prípade, že pacient trpí demenciou, a to v súvislosti s vyšším rizikom vzniku cievnej mozgovej príhody.³⁵

Medzi najčastejšie DRPs antipsychotík patria ich nežiaduce účinky, interakcie s inými liečivami a nízka adhérenca k liečbe. Práve od zavedenia atypických antipsychotík sa očakávalo zvýšenie adhérence, ukázalo sa však, že tento problém aj naďalej ostáva čiastočne nevyriešený. Zlepšenie je však vidieť pri používaní dlho pôsobiacich injekčných prípravkov.⁶⁰ K najčastejším NÚL patrí parkinsonický syndróm, akútna dystónia, akatízia, sedácia, anticholinergné príznaky, neuroleptický malígny syndróm či tardívna dyskineza, a to prevažne u klasických antipsychotík. V dôsledku zvýšenej hladiny prolaktínu sa objavuje sexuálna dysfunkcia, galaktorea, gynekomastia či amenorea. Častá je ortostatická hypotenzia a predĺženie QT intervalu, ktoré môžu byť veľmi nebezpečné. Objavuje sa aj zvýšenie hmotnosti (najviac pri olanzapíne a klozapíne), hyperlipidémia či dokonca diabetes mellitus. Ďalej sa môže vyskytnúť hepatopatia, epileptické paroxyzmy, zrakové postihnutie v dôsledku ukladania pigmentov v rohovke a šošovke či dermatologické NÚL. Veľmi nebezpečná je agranulocytóza (najvyššie riziko predstavuje užívanie klozapínu, ktorý je však považovaný za najúčinnšie antipsychotikum). Väčšina antipsychotík patrila do skupiny C podľa FDA klasifikácie teratogenity (t.j. chýbajú štúdie teratogenity, resp. boli prevedené iba štúdie na zvieratách, ktoré teratogenitu potvrdili).⁵⁸

Tabuľka 16 poukazuje na najdôležitejšie DRPs rozdelené podľa PCNE klasifikácie (verzia V5.01)³ čerpané z databázy Micromedex⁵⁶ a jednotlivých SPC^{61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75}

Tabuľka 16 DRPs antipsychotík podľa PCNE klasifikácie

Primárny DRPs	Kód V5.01	Konkrétny problém	Príklad
Nežiaduce účinky	P1.1	NÚL nealergického pôvodu	<p><u>Dermatologické</u>: vyrážka, dermatitída, fotosenzitivita, Stevens-Johnsonov syndróm</p> <p><u>Endokrinné</u>: poruchy termoregulácie, zvýšená teplota, galaktorhea, gynekomastia, poruchy menštruačného cyklu, hyperprolaktinémia, priberanie na váhe, zvýšená chuť do jedla, hyperglykémia, menej hypoglykémia, zvýšené potenie, hyperlipidémia, bolesť a zväčšenie prsníkov, diabetická ketoacidóza</p> <p><u>Gastrointestinálne</u>: zápcha, nauzea, xerostómia, paralytický ileus, nechutenstvo, pankreatitída, ale aj zvýšená salivácia a hnačka</p> <p><u>Hematologické</u>: aplastická anémia, leukopénia, agranulocytóza, neutropénia, trombocytopénia, tromboembólia</p> <p><u>Hepatické</u>: žltáčka, cholestáza, hepatopatia</p> <p><u>Imunologické</u>: lupus erythematosus</p> <p><u>Kardiovaskulárne</u>: ortostatická hypotenzia, palpitácie, predĺžený QT interval, tachykardia, synkopa, rôzne arytmie, myokarditída, náhla srdcová smrť</p> <p><u>Muskuloskeletálne</u>: rhambdomyolýza, bolesti svalov</p> <p><u>Neurologické</u>: neuroleptický malígny syndróm, dystónia, somnolencia, sedácia, tardívna dyskinéza, závraty, bolesť hlavy, letargia, tremor, Parkinsonova choroba, akatízia</p> <p><u>Oftalmologické</u>: rozmazané videnie, mydriáza</p> <p><u>Psychiatrické</u>: agitácia, úzkosť, mánia, suicidálne myšlienky</p> <p><u>Renálne</u>: zvýšený kreatinín, retencia moču, infekcie močových ciest</p> <p><u>Reprodukčné</u>: priapizmus, sexuálna dysfunkcia, amenorea</p> <p><u>Respiračné</u>: dyspnoe, cyanóza, upchaný nos, faryngitída,</p>

			<p>pľúcna embólia</p> <p><u>Iné:</u> únava, pády, smrť, závislosť, (chrípka)</p> <p>+ lítium má navyše mnoho kardiovaskulárnych (arytmie), dermatologických (vyrážky, vypadávanie vlasov, lámavosť nechtov, psoriáza, folikulitída, vredy,..), renálnych (polyúria, zlyhanie obličiek) a mnoho neurologických a psychiatrických NÚ a problémov v dôsledku porúch koncentrácie iónov (napr. dehydratácia, smäd), môže taktiež spôsobiť papilárny karcinóm štítnej žľazy</p>
	P1.2	NÚL alergického pôvodu	Anafylaxia, alergické reakcie (často aj na pomocné látky obsiahnuté v injekčných formách)
	P1.3	Toxicita	<p>Riziko neuroleptického malígneho syndrómu (najmä pri užívaní prvej generácie antipsychotík) a agranulocytózy (najviac u klozapínu) – aj pri terapeutických dávkach!</p> <p>Pri predávkovaní vysoká pravdepodobnosť nežiaducich účinkov (hlavne respiračných, kardiovaskulárnych a neurologických), ktoré môžu mať fatálne následky.</p> <p>Väčšina antipsychotík spôsobuje pri užívaní vysokých dávok alebo nevhodných kombinácií s inými liečivami predĺženie QT intervalu.</p> <p>Nefrotoxicita a neurotoxicita pri užívaní lítia, ktoré má nízky terapeutický index – vhodné monitorovanie terapeutických hladín počas terapie.</p>
Problém vo výbere liečiva	P2.1	Nevhodné liečivo	<p>Súvisí s nevhodne stanovenou diagnózou, momentálnou fázou či s prípadným preferovaním starších antipsychotík.</p> <p>K výberu nevhodného liečiva môže dôjsť pri prehliadnutí rizikových faktorov ako sú pridružené ochorenia a užívanie niektorých iných liečiv.</p>
	P2.2	Nevhodná lieková forma	<p>Napríklad perorálne liekové formy u pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním alebo nespolupracujú (adherencia u psychotických pacientov je veľmi nízka).</p> <p>Depotné vs. krátko pôsobiace intramuskulárne antipsychotiká.</p>
	P2.3	Duplikácie	Môžu sa vyskytnúť (ak antipsychotiká predpisujú viacerí lekári).

	P2.4	Kontraindikácie	Hypersenzitivita na liečivo, u niektorých antipsychotík užívanie látok utlmujúcich CNS (centrálny nervový systém), kóma, ťažká hepatopatia, krvná dyskrázia, prolaktín-dependentné tumory, rakovina prs, feochromocytóm, Parkinsonova choroba, extrapyramídový syndróm, niekedy tehotenstvo, kojenie a vek pod 12-15 rokov. Opatrnosť je potrebná pri rôznych srdcových ochoreniach (hlavne pri arytmiách a zlyhávaní srdca). U lítia je nutná obozretnosť pri užívaní diuretik, pri srdcových a renálnych ochoreniach, dehydratácii a poruche iontov.
	P2.5	Nejasná indikácia pre užívanie liečiva	Podobne ako v kategórii P2.1.
Problémy v dávkovaní	P3.1	Prinízke dávkovanie	Pri podcenení ochorenia, pri non-adherencii pacienta, pri užívaní induktorov CYP 450.
	P3.2	Privysoké dávkovanie, resp. frekvencia dávkovania je vysoká	Pri zlej diagnóze, neodhadnutí aktuálneho stavu a nezohľadneniu zmien stavu u seniorov. Taktiež pri pokusoch o samovraždu, pri užívaní inhibítorov CYP 450.
	P3.3	Trvanie liečby je príliš krátke.	Môže súvisieť s non-adherenciou pacienta.
	P3.4	Trvanie liečby je príliš dlhé.	Vyskytuje sa napr. u seniorov.
Problémy v podaní liečiva	P4.1	Podanie neúplného množstva liečiva	Môže sa vyskytnúť hlavne u nespolupracujúcich pacientov.
	P4.2	Podanie nesprávneho liečiva	Vyskytuje sa najmä v domácej liečbe.
Interakcie	P5.1- P5.2	Potenciálne a manifestované interakcie	<u>Farmakokinetické:</u> <u>Absorpciu</u> môžu ovplyvniť antacída a lítium (resp. hladina lítia môže byť ovplyvnená inými antipsychotikami a môže byť sprevádzaná neurotoxicitou). Vysokohormonálne

perorálne kontraceptíva môžu spomaliť elimináciu neuroleptík. Väčšina antipsychotík sa silno viaže na plazmatické bielkoviny, farmakokinetické interakcie v dôsledku vytesnenia či zmeny distribúcie sú však nepravdepodobné. Najčastejšie je ovplyvnený metabolizmus liečiva vzhľadom k interakciám na CYP 450.

Chlórpromazín: zvyšuje hladinu fenytoínu a propranololu

Levomepromazín, zuklopentixol, zotepín: interakcie na enzýme CYP 450 2D6

Haloperidol, melperón, sertindol, ziprasidón, risperidón (paliperidón minimálne), aripiprazol: interakcie na CYP 450 2D6 a 3A4, niektoré zároveň mierne inhibujú 2D6

Klozapín: interakcie na enzýme CYP 450 1A2 a 3A4

Olanzapín: interakcie na enzýme CYP 450 1A2

Kvetiapín: interakcie na enzýme CYP 450 3A4

Farmakodynamické:

Opatrnosť je obzvlášť nutná pri súčasnom užívaní spolu s hypnotikami a inými látkami tlmiacimi CNS vrátane alkoholu, s analgetikami, antihistaminikami, s inhibítormi MAO, anticholinergikami, a to najmä v prípade starších antipsychotík. U väčšiny (napr. u chlorpromazínu, levomepromazínu, haloperidolu, sertindolu,..) je nebezpečné užívanie s inými liečivami, ktoré predlžujú QT interval (napr. amiodarón, dronedarón, sotalol, ondasetrón, metadón, citalopram, klaritromycín, moxifloxacín, tricyklické antidepresíva,..). Môžu ovplyvňovať účinok antihypertenzív, diuretík, adrenalínu, perorálnych antikoagulancií a antidiabetík, levodopy a tricyklických antidepresív (vzájomne sa inhibujú). Kombinácia viacerých neuroleptík súčasne je väčšinou nevhodná kvôli zvýšenému riziku výskytu extrapyramídového syndrómu, môže taktiež zvýšiť nebezpečenstvo útlmu kostnej drene (najmä pri užívaní klozapínu). U niektorých je tiež možný výskyt delíria pri kombinácii s kyselinou valproovou.

Špecifické je **lítium**, jeho renálny klírens zvyšujú xantíny,

hydrogénuhličitan sodný, osmotické diuretiká a inhibítory karboanhydrázy, močovina a kalcitonín. Jeho koncentráciu v sére zvyšuje metronidazol, tetracyklíny, NSAID (nesteroidné antiflogistiká), ACEi (inhibítory angiotenzín – konvertujúceho enzýmu) či tiazínové diuretiká. Riziko neurotoxicity zvyšuje spoločné užívanie s inými antipsychotikami, metyldopou, karbamazepínom, blokátormi kalciových kanálov a liečivami, ktoré zvyšujú hladinu sérotonínu (riziko sérotonínového syndrómu). Lítium zvyšuje účinok myorelaxancií.

Iné	P6.1- 6.4	Pacient nesúhlasí s terapiou, no liek užíva správne. Nedostatočné povedomie o chorobe. Nejasné sťažnosti pacienta. Zlyhanie terapie. <i>Tieto DRPs sa u psychiatrických pacientoch vyskytujú pomerne často.</i>
------------	--------------	---

Praktická časť

Úvod

Predmetom praktickej časti diplomovej práce je analýza rôznych liekových problémov v prostredí zdravotníckeho zariadenia, konkrétne v Hamzové odborné liečebni pro děti a dospělé Luže-Košumberk (ďalej len Hamzová liečebňa). DRPs som hodnotila pomocou aplikácie pre online zber a vyhodnotenie klinických dát pre nemocnice a zdravotnícke zariadenia. Garantom tohto projektu je Katedra sociálnej a klinickej farmácie (KSKF) Farmaceutickej fakulty Univerzity Karlovy (FaF UK) v Hradci Králové.

Cieľ

Získanie a zhodnotenie dát o DRPs, ktoré sa týkali pacientov Hamzovej liečebne.

Metodika

Dáta sme získavali počas jednorázového farmakoterapeutického auditu v Hamzovej liečebni, ktorá je odborným rehabilitačným ústavom s viac ako storočnou tradíciou. Poskytuje následnú a dlhodobú ambulantnú i lôžkovú starostlivosť pre detských a dospelých pacientov z celej Českej republiky, obzvlášť pri stavoch po úrazoch, operáciách, ochoreniach pohybového systému, cievnych a miechových poškodeniach či pri komplikáciách diabetu alebo onkologických ochoreniach. Liečebňa pozostáva z rehabilitačných pavilónov I-V, ktoré zahŕňajú viacero oddelení, kde môže byť lôžková starostlivosť poskytnutá až päťsto piatim pacientom.⁷⁶

Audit prebiehal v termíne od 13.2.2017 do 16.2.2017. Zúčastnili sa ho viacerí pracovníci KSKF FaF UK v Hradci Králové, ktorí boli rozdelení do troch skupín, pričom každá z nich hodnotila svoju časť pacientov. Všetky pracovné skupiny pozostávali z asistenta KSKF a postgraduálneho študenta tejto katedry, prípadne tiež z diplomanta. Analyzovali sa zdravotné dokumentácie všetkých dospelých pacientov. V skupine, ktorej súčasťou som bola aj ja, pracoval asistent KSKF a konzultant mojej diplomovej práce PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D. a študent postgraduálneho štúdia Mgr. Karel Hloch. Údaje sme zbierali na troch oddeleniach Hamzovej liečebne, a to na celom oddelení C1 a na časti oddelení B a V.

Na *oddelení C1* boli hospitalizovaní geriatrickí pacienti, ktorí trpeli vážnejšími komplikáciami pridružených ochorení a úrazov súvisiacimi s ich vekom. Častými diagnózami boli zlomeniny krčka femuru, imobilizačný syndróm či osteoporóza v kombinácii s hypertenziou, hyperlipidémiou, reumatickým ochorením či depresiou. Pacienti *oddelenia B*

trpeli hlavne zápalovými a cievnyimi chorobami a ochoreniami neurologickej etiológie, mnoho z nich prekonalo cievnú mozgovú príhodu. Na *oddelení V* sme sa mohli stretnúť s ľahšími prípadmi, kde sa rehabilitovali prevažne pacienti s bolestivými stavmi pohybového aparátu, napr. s dorzalgiou rôznej príčiny, cervikobrachiálnym syndrómom, lumbagom s ischiasom alebo mladší pacienti s totálnou endoprotézou bedrového či kolenného kĺbu.

Základnými údajmi o pacientoch boli vek narodenia, pohlavie a oddelenie. Každý pacient mal pridelené svoje ID číslo, na základe ktorého bola možná rýchla a spoľahlivá orientácia v systéme. Medzi ďalšie dôležité informácie patrila:

- diagnóza, rodinná a pracovná anamnéza
- výsledky fyzikálnych a laboratórnych vyšetrení
- zoznam liečivých prípravkov (hromadne vyrábaných liečivých prípravkov HVLP i individuálne pripravovaných liečivých prípravkov IPLP) zahrňujúci názov liečivého prípravku, ATC klasifikáciu, typ a status preskripcie, dávkovanie
- zoznam doplnkov stravy
- zoznam nájdených potenciálnych DRPs vrátane ich PCNE klasifikácie a hodnotenie ich závažnosti

Údaje o pacientoch sme získavali z chorobopisov, dekurzov, anamnéz, nálezov a iných zdravotníckych záznamov. Kľúčová bola pre nás aktuálna lieková anamnéza zaznamenaná v medikačných kartách. Tieto informácie sme zapisovali pomocou aplikácie pre online zber a vyhodnotenie klinických dát pre nemocnice a zdravotnícke zariadenia. Po vyzbieraní potrebných údajov som ich prostredníctvom tejto aplikácie a programu Excel analyzovala. Výsledky som rozdelila do kategórií:

- Základné údaje
- Demografické údaje
- Údaje o medikácii
- Údaje o DRPs

Výsledky

Základné údaje

Počet pacientov: **94**

Počet pacientov podľa jednotlivých oddelení:

- **C1** **39** pacientov
- **B** **17** pacientov
- **V** **38** pacientov

Demografické údaje o pacientoch

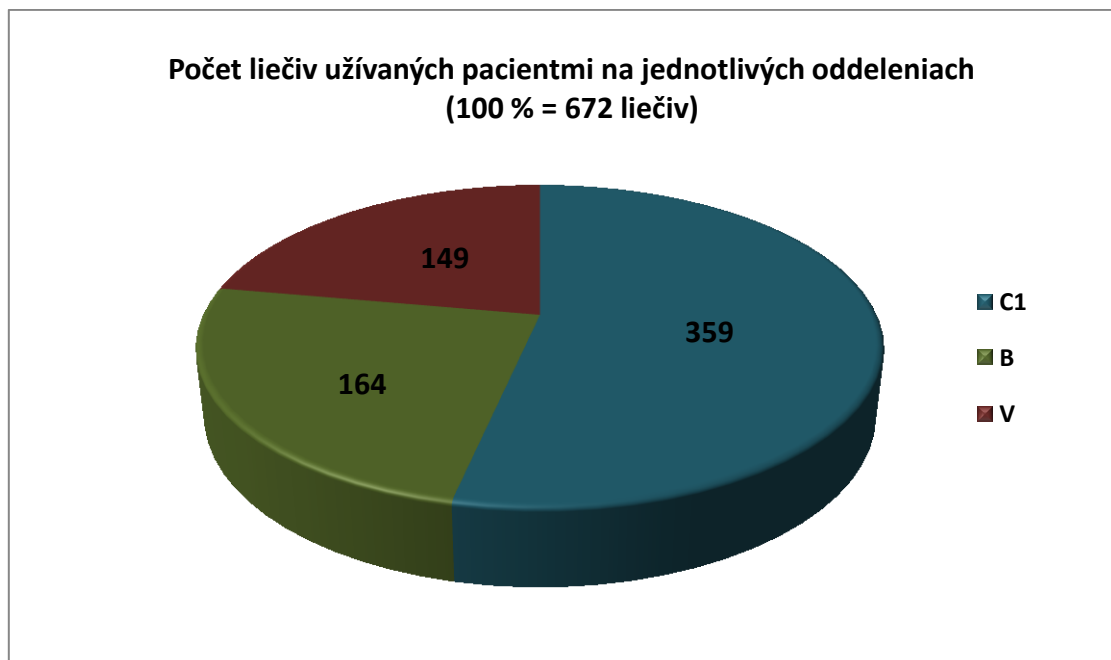
Priemerný vek pacienta bol **65,2** rokov (pričom najstarší pacient mal **96** rokov a najmladší **24** rokov).

Počet **mužov**: **48**

Počet **žien**: **46**

Údaje o medikácii

94 pacientov spolu užívalo **672 liečiv** (L), resp. 195 rôznych L podľa ATC kódu. **Jeden pacient** tak užíval **priemerne 7,2 L** (maximum bolo 20 L u dvoch pacientov, minimum 0 L u jedného pacienta). Medikáciu na jednotlivých oddeleniach znázorňuje nasledujúci Graf 1:



Graf 1 Počet liečiv užívaných pacientmi na jednotlivých oddeleniach

Priemerný počet liečiv na pacienta podľa oddelenia:

- C1 9,2 L
- V 3,9 L
- B 9,6 L

Výrazne nižší priemerný počet liečiv na oddelení V zodpovedá menej závažným diagnózam pacientov hospitalizovaných na tomto oddelení.

Pacienti užívali najčastejšie liečivá z anatomickej skupiny C Kardiovaskulárny systém (205 L, t.j. 30,5 %), ďalej zo skupiny N Nervový systém (158 L, t.j. 23,5 %) a A Tráviaci trakt a metabolizmus (112 L, t.j. 16,7 %) podľa ATC klasifikácie.

Spomedzi hlavných terapeutických skupín ATC klasifikácie to bola najčastejšie skupina B01 Antikoagulantia, antitrombotiká (55 L, t.j. 8,2 %), N06 Psychoanaleptiká (52 L, t.j. 7,7%) a C09 Prípravky pôsobiace na renín-angiotenzínový systém RAAS (44 L, t.j. 6,6 %).

Najužívaným liečivom bola *kyselina acetylsalicylová* (25 pacientov, t.j. 26,6 %).

Tabuľka 17 popisuje zoznam anatomických skupín ATC klasifikácie⁷⁷ (označenie, názov skupiny) a počet predpísaných liečiv týchto skupín, ktoré užívali analyzovaní pacienti.

Tabuľka 17 Zoznam anatomických skupín liečiv podľa ATC a počet predpísaných liečiv týchto skupín

Označenie	Anatomická skupina	Počet liečiv (100 % = 672)
A	Tráviaci trakt a metabolizmus	112
B	Krv a krvotvorné orgány	60
C	Kardiovaskulárny systém	205
D	Dermatologiká	3
G	Urogenitálny trakt a pohlavné hormóny	21
H	Hormóny na systémové použitie, okrem pohlavných	26
J	Antiinfektíva na systémové použitie	3
L	Antineoplastické a imunomodulačné látky	3
M	Muskuloskeletárny systém	45
N	Nervový systém	158
R	Respiračný systém	28
S	Zmyslové orgány	7
V	Rôzne prípravky	1

Údaje o DRPs

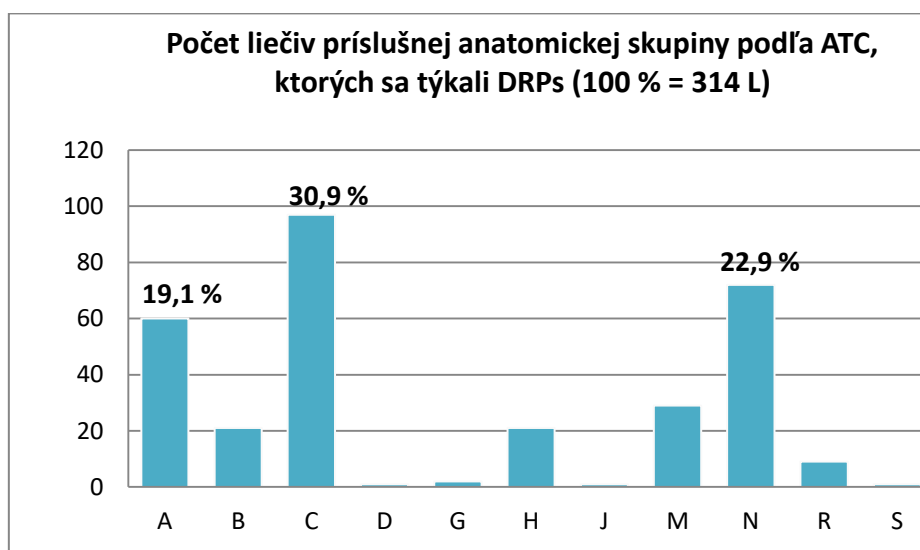
Dohromady bolo zaregistrovaných **272 DRPs**, ktoré sa týkali **314 predpísaných L** (t.j. **46,7 %** zo všetkých predpísaných L), z toho 98,7 % predstavovali perorálne podávané L. Všetky DRPs mali potenciálny charakter a pochybil pri nich lekár.

Tabuľka 18 uvádza počty liečiv z anatomických skupín podľa ATC klasifikácie, s ktorými sa spájali DRPs a zastúpenie týchto liečiv v percentách.

Tabuľka 18 Počet užívaných liečiv jednotlivých anatomických skupín

Anatomická skupina	Počet liečiv	Množstvo liečiv v perchtách (%) (100 % = 314 L)
A	60	19,1
B	21	6,7
C	97	30,9
D	1	0,3
G	2	0,6
H	21	6,7
J	1	0,3
M	29	9,2
N	72	22,9
R	9	2,9
S	1	0,3

Graf 2 poukazuje na tri anatomické skupiny liečiv, ku ktorým sa vzťahovali DRPs najčastejšie (zhodujú sa s najviac užívanými anatomickými skupinami).



Graf 2 Počet liečiv príslušnej anatomickkej skupiny podľa ATC, ktorých sa týkali DRPs

Podľa pomeru medzi počtom užívaných liečiv danej ATC skupiny a liečiv tejto skupiny, ktorých sa týkali DRPs, bolo až **81 %** liečiv zo skupiny *H Hormóny na systémové použitie, okrem pohlavných* spojených s DRPs. Tento fakt je však následkom zlej signatúry prípravkov s obsahom levotyroxínu. Lieky s touto látkou by mali byť podávané ráno nalačno, pričom v liečebni sa užívali až po jedle (vo všeobecnosti sa však tento problém hodnotil ako málo závažný).

Problematické boli aj skupiny *M Muskuloskeletárny systém* (64 %) a *A Tráviaci trakt a metabolizmus* (53 %).

Liekové problémy boli zistené u 86 pacientov, čo predstavuje až 91 % (100 % = 94 pacientov). Na jedného pacienta pripadá 2,9 DRPs.

Počet DRPs podľa jednotlivých oddelení (100 % = 272 DRPs) a počet DRPs na jedného pacienta daného oddelenia:

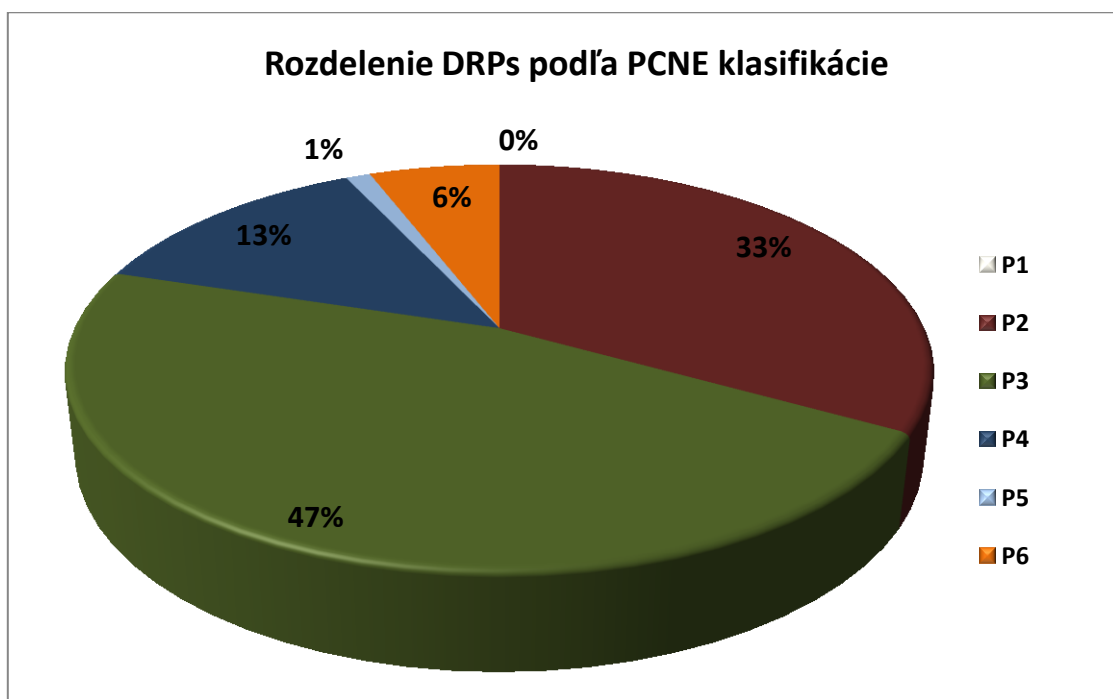
- | | | |
|----------------------------|-----------------|------------------|
| • C1 (39 pacientov) | 141 DRPs | 3,6 DRPs/pacient |
| • V (38 pacientov) | 76 DRPs | 2,0 DRPs/pacient |
| • B (17 pacientov) | 55 DRPs | 3,2 DRPs/pacient |

Z uvedeného vyplýva, že najmenej DRPs na jedného pacienta pripadá na oddelení V, čo súvisí s faktom, že na tomto oddelení pacienti užívali priemerne najmenej liekov. Ak si však porovnáme priemerný počet liekov na pacienta na oddelení V s priemerným počtom výskytu DRPs na tomto oddelení, suverénne ho môžeme vyhodnotiť za najproblematickejšie (2 DRPs/3,9 L/pacient, čiže 0,5 DRPs na jeden liek!).

Rozdelenie DRPs podľa upravenej PCNE (V 5.01) klasifikácie zobrazuje Tabuľka 19 a Graf 3

Tabuľka 19 Rozdelenie DRPs podľa PCNE klasifikácie

Kód problému	Názov problému	Počet (100 % = 272)
P1	Nežiaduce účinky	0
P2	Problém s výberom liečiva	90
P3	Problém s dávkovaním liečiva	127
P4	Problém v podaní liečiva	36
P5	Liekové interakcie	3
P6	Iný problém	16



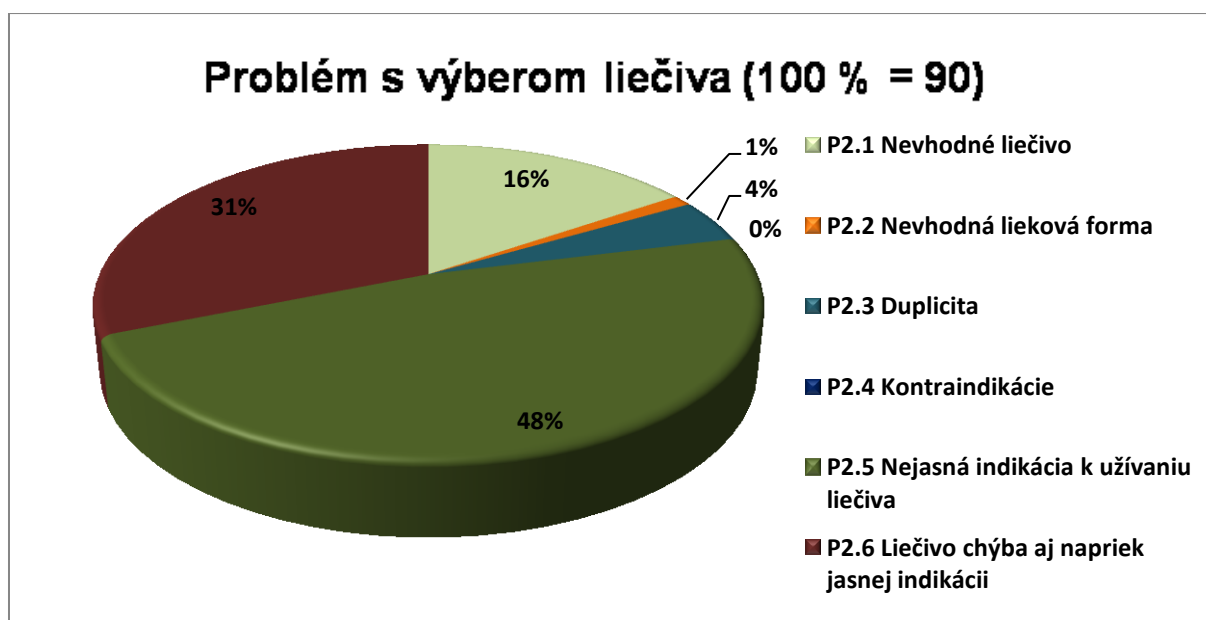
Graf 3 Rozdelenie DRPs podľa PCNE klasifikácie

Najviac liekových problémov sa teda týkalo P2 (33 %) a P3 (47 %) PCNE skupín, ktoré sú analyzované detailnejšie na nasledujúcich stranách.

Tabuľka 20 a Graf 4 znázorňujú výskyt DRPs v jednotlivých podtypoch kategórie **P2**.

Tabuľka 20 Rozdelenie DRPs typu P2 (Problém s výberom liečiva)

P2	Podtyp	Počet (100 % = 90)
P2.1	Nevhodné liečivo	14
P2.2	Nevhodná lieková forma	1
P2.3	Duplicita	4
P2.4	Kontraindikácie	0
P2.5	Nejasná indikácia v užívaní liečiva	43
P2.6	Liečivo chýba aj napriek jasnej indikácii	28



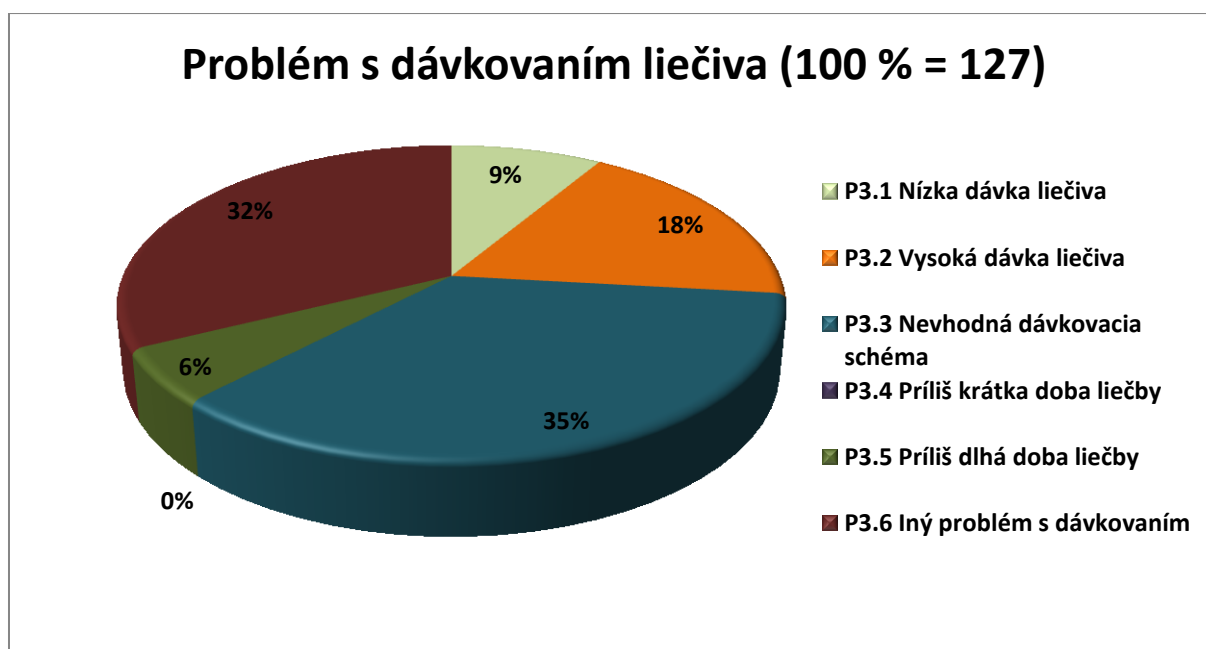
Graf 4 Rozdelenie DRPs v jednotlivých podtypoch kategórie P2 (Problém s výberom liečiva)

Najčastejšie sa vyskytoval problém s nejasnou indikáciou užívaného liečiva (**P2.5**), ktorý predstavuje až **48 %** spomedzi všetkých DRPs kategórie P2, a bol spojený najmä s neadekvátnym užívaním *teofylínu*, *alopurinolu* či *piracetamu*, kde chýbalo racionálne zdôvodnenie medikácie. Mnohokrát (**31 %**) sa taktiež objavil problém **P2.6** (liečivo chýba aj napriek jasnej indikácii), a to predovšetkým v prípade chýbajúceho *statínu* pri terapii hyperlipidémie či prevencii ischemickej choroby srdca (ICHS), chýbajúceho *ACEi* napr. pri terapii hypertenzie či taktiež prevencii ICHS, chýbajúceho *metformínu* pri diabete II. typu alebo chýbajúcej *suplementačnej liečbe osteoporózy*.

Tabuľka 21 a Graf 5 uvádzajú výskyt DRPs v jednotlivých podtypoch kategórie **P3**.

Tabuľka 21 Rozdelenie DRPs typu P3 (Problém s dávkovaním)

P3	Podtyp	Počet (100 % = 127)
P3.1	Prínízke dávkovanie	11
P3.2	Privysoké dávkovanie	23
P3.3	Zlé časovanie liečiva	45
P3.4	Liečba trvá príliš krátko	0
P3.5	Liečba trvá príliš dlho	7
P3.6	Iný problém s dávkovaním	41



Graf 5 Rozdelenie DRPs v jednotlivých podtypoch kategórie P3 (Problém s dávkovaním)

K najčastejšie sa vyskytujúcim DRPs typu P3 patrilo zlé časovanie liečiva (zlá dávkovacia schéma) **P3.3 (35 %)**. Nevhodné načasovanie malo najmä užívanie *kyseliny acetylsalicylovej* alebo *alopurinolu* (často boli ako jediné liečivá užívané na obed, pričom v prípade, že by boli užívané ráno, by sa ich účinnosť neznížila, mohla by sa však zlepšiť adhérenca pacienta k liečbe). Zmena dávkovacej schémy bola navrhnutá hlavne pacientom, ktorí neužívali mnoho liečiv. V zastúpení **32 %** sa objavil iný problém s dávkovaním **P3.6**, napr. nejasná signatúra u analgetík (*paracetamol*, *tramadol*) alebo nesteroidných antiflogistík NSAID (*ibuprofén*, *nimesulid*, *diklofenak*,...), kde nebolo zreteľné ako a kedy pacient liečivo užíva, resp. či ho

vôbec užíva, chýbala maximálna denná dávka a v prípade dvoch NSAID (resp. analgetík-antipyretík) nebolo jasné, ktorému dať pri obťažnostiach prednosť. Medzi častý (18 %) podtyp P3 kategórie patrilo aj privysoké dávkovanie liečiva (**P3.2**), a to napr. *hydrochlórotiazidu*, najmä v prípade, že pacient trpel glukózovou intoleranciou a/alebo dnou. Vysoká dávka bola niekoľkokrát zistená aj u *zolpidemu*, kde mnohokrát postačuje užitie ½ tablety namiesto celej tablety, resp. užitie celej tablety u seniorov sa vyslovene neodporúča.³⁵ U *zolpidemu* sme sa viackrát stretli aj s problémom **P3.5**, kedy liečba trvala príliš dlho (u *zolpidemu* dlhšie ako 4 týždne).⁸⁴ Vysoké dávkovanie mali neraz aj liečivá, ktoré môžu zapríčiniť ortostatickú hypotenziu, okrem samotných antihypertenzív napr. aj liečivá zo skupiny BZD (*bromazepam*, *alprazolam*, *klonazepam*), hypnotík (*zolpidem*) či antipsychotík (*chlórprotixén*). Ich vzájomná kombinácia predstavuje zvýšené riziko zníženia krvného tlaku a následne zvýšené nebezpečenstvo pádu a úrazu s nepríjemnými následkami (napr. zlomeninami krčka femuru), najmä u starších pacientov.³⁵

Až 27krát (čo predstavuje 10 % všetkých DRPs) bolo zistené, že liečivo je podávané nesprávne (**P4.2**), predovšetkým v závislosti od jedla. Tento problém zahŕňa užívanie *levotyroxínu* a blokátorov protónovej pumpy PPI (napr. *omeprazolu* či *pantoprazolu*), ktoré by sa mali podať ráno nalačno, v liečebni však pacienti dostávajú svoje lieky až po raňajkách.

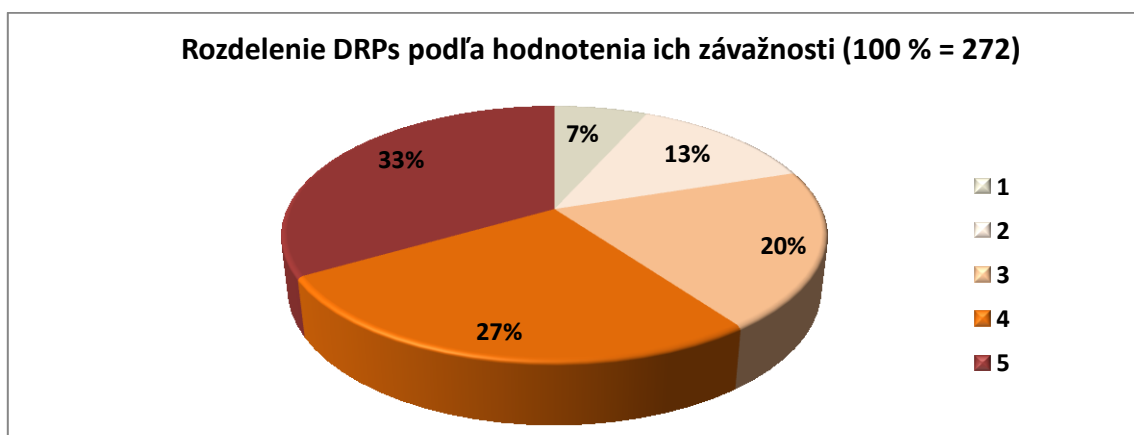
Viackrát sme sa mohli stretnúť aj s chýbajúcim monitoringom kaliémie, pričom tento problém klasifikujeme do podtypu **P6.5** (chýbajúci monitoring parametrov). Kontrola hladiny draslíka v krvi je dôležitá hlavne v prípade pacientov, ktorí užívajú *systemovú kortikosteroidnú terapiu*, *digoxín*, *ACEi*, *diuretiká znižujúce jeho hladinu* (napr. *furosemid*), *diuretiká zvyšujúce jeho hladinu* (napr. *spirónolaktón*) alebo *samotnú suplementáciu draslíka*⁷⁸ (napr. prípravok *Kalnormin*).

Liekové problémy sme analyzovali aj z pohľadu významu pre pacienta. Prehľad rozdelenia DRPs podľa hodnotenia ich závažnosti zobrazuje Tabuľka 22 a Graf 6

Tabuľka 22 Hodnotenie DRPs

Hodnotenie	Počet DRPs	Príklady
1 Nevýznamný	12	Nejasná signatúra u analgetík (P3.6)
2 Málo významný	106	Zlá dávkovacia schéma u kyseliny acetylsalicylovej (P3.3), nevhodné podanie liečiva v závislosti od jedla u PPI a levotyroxínu (P4.2)
3 Stredne významný	97	Chýba monitoring kaliémie (P6.5), chýba liečivo (napr. metformín) aj napriek jasnej indikácii (P2.6)
4 Veľmi významný	47	Privysoké dávkovanie liečiv znižujúcich krvný tlak (P3.2), nejasná indikáciu u teofylínu či antiepileptík (P2.5)
5 Závažný	10	Duplicita ACEi a sartánu (P2.3), duplicita SSRI (P2.3), vysoká dávka hydrochlórotiazidu napriek porušenej glukózovej tolerancii a dne (P3.2), absencia ACEi a statínu u pacientov po prekonaní cievnej mozgovej príhody a s hyperlipidémiou (P2.6), interakcia omeprazolu a klopidogrelu (P5.1), absencia terapie osteoporózy aj napriek jasnej indikácii (P2.6)

Príklady hodnotenia DRPs sú len orientačné, vážnosť každého liekového problému sa posudzuje individuálne v závislosti na stave pacienta, jeho diagnóze, výsledkoch laboratórnych a fyzikálnych vyšetrení a iných liečiv, ktoré užíva.



Graf 6 Rozdelenie DRPs podľa hodnotenia ich závažnosti

Kazuistiky

Kazuistika č.1, pacient č. 59717, oddelenie V

Osobná anamnéza: muž, 58 rokov, nadváha (Body mass index 26,5), ženatý, žije s manželkou v rodinnom dome, pracuje ako ošetrovateľ prasiat, od 15.6.2016 práceneschopný, nie je v hmotnej núdzi, fajčiar, alkohol občas, jedna káva denne, alergie neguje

Rodinná anamnéza: otec umrel na infarkt myokardu (IM) ako 46-ročný, matka trpela diabetom II. typu, ako 70-ročná taktiež umrela na IM

Diagnóza:

- hypertenzia
- zmiešaná hyperlipidémia
- dna
- hepatopatia
- dyspepsia
- porušená glukózová tolerancia
- stafylokoková artritída
- polyartralgia (hlavne pravého kolenného kĺbu)
- stav po operácii abscesu v pravom ramennom kĺbe

14.8.2016 - pád na pravé koleno, následne vykonaná dvakrát punkcia výpotku, v ktorom sa preukázala prítomnosť stafylok. aureus, užíval Biodroxil (cefadroxil), analgetika, prevenciu tromboembolickej choroby (TECH), potom bol liečený v ortopedickej ambulancii v Lanškroune.

September 2016 – hospitalizovaný na ortopedickom oddelení kvôli gonitíde pravého kolena, prítomná bola bolesť v oblasti pravého kolenného a pravého ramenného kĺbu, röntgenové (Rtg) vyšetrenie pravého kolena preukázalo gonitídu (Rtg pravého ramena s výsledkom malých zápalových zmien), následne bola odporúčaná magnetická rezonancia (MR) pravého kolena, ktorá potvrdila diagnózu. Behom hospitalizácie pacient užíval antibiotiká Zinnat (cefuroxim) 500 mg p.o. každých 12 hodín, Dalacin (klindamycín) 300 mg p.o. každých 8 hodín a prevenciu TECH. Po preliečení boli príznaky zmiernené, pohyb zlepšený, bez známok zápalu.

7.10.2016 - ukončená hospitalizácia, pacient má naďalej užívať antibiotiká (Dalacin 300) a prevenciu TECH (Cleaxane 0,4 ml), má odporúčené cvičiť, chodiť s francúzskymi barlami, používať ortézu na pravom kolene, nevynechávať pravidelné kontroly.

8.2.2017 - prijatý do Hamzovej liečebne pre gonitídu pravého kolena (zhoršenie príznakov), v rámci vstupného vyšetrenia nameraný krvný tlak (TK) 144/89 torr, bolesť pravého kolenného a pravého ramenného kĺbu (hodnotenie vizuálnou škálou bolesti VAS – hodnota 7, subjektívne sa zhoršuje), prítomná je hypotrofia celej pravej dolnej končatiny, kyfoslóza, deformácia v oblasti pravého kolenného kĺbu s obmedzenou hybnosťou a opuchom, chôdza je značne inkoordinovaná, hybnosť ostatných kĺbov je primeraná veku

8.2.2017 – vykonaná počítačová tomografia (CT), pri porovnaní so staršími Rtg snímkami (5.9.2016) vidno progresiu artritídy

Hodnoty glukózy, lipidov, kyseliny močovej a pečenej enzýmov v krvi v spise nemá.

Fyzikálne a laboratórne vyšetrenia:

TK 145/90 torr

Kaliémia (v norme)

Farmakoterapia:

<i>Ibalgin 400</i> (ibuprofén 400 mg)	pri bolesti 1 tbl 1-3 krát denne
<i>Zolpinox</i> (zolpidem 10 mg)	pri nespavosti 1 tbl
<i>Diroton 10 mg</i> (lizinopril 10 mg)	1-0-0
<i>Betamed 20 mg</i> (betaxolol 20 mg)	0,5-0-0
<i>Rhefluin</i> (amilorid 5 mg + hydrochlórotiazid 50 mg)	1-0-0
<i>Lorista H 50/12,5 mg</i> (losartán 50 mg + hydrochlórotiazid 12,5 mg)	1-0-0
<i>Triamcinolon E masť</i> (triamcinolón + kloroxín)	1-0-1

Liekové problémy:

- **Duplicita ACEi (*Diroton 10*) a sartánu (*Lorista H 50/12,5 mg*)**

P2 Problém s výberom liečiva

P2.3 Duplicita

Hodnotenie závažnosti 5 (zásadný liekový problém)

Spoločné užívanie ACEi a sartánu nemá v prípade pacientovej diagnózy zmysel, účinnosť liečby sa touto kombináciou nezlepšuje, zvyšuje sa však riziko nežiaducich účinkov. Kombinácia týchto dvoch skupín liečiv, ktoré majú veľmi podobný mechanizmus pôsobenia, sa používa napr. v prípade srdcového zlyhania pri nedosiahnutom cieľovom TK pri maximálnej liečbe zahrňujúcej diuretiká. Táto kombinácia navyše patrí do rúk kardiológa⁷⁹ (hypertenzia u tohto pacienta je liečená praktickým lekárom). Miera zníženia krvného tlaku je u oboch skupín liečiv porovnateľná, klinických štúdií s ACEi je však prevedených viac, keďže sú na trhu dlhšie, taktiež je dokázaná ich lepšia účinnosť v rámci priaznivého ovplyvnenia mortality. K uprednostneniu sartánov dochádza väčšinou pri zlyhaní terapie ACEi a pri výskyte NÚL ACEi (napr. kašľa, angioedému a hypotenzných prejavov).⁸⁰ V súvislosti s tým, že pacient pravdepodobne netrpí nežiaducimi účinkami ACEi, by som im v terapii dala prednosť a liek Lorista H 50/12,5 mg ďalej neužívala (navyše je nevhodné podávať pacientovi hydrochlórotiazid, čo bude popísané nižšie).

- **Duplicita hydrochlórotiazidu (*Rhefluin, Lorista H 50/12,5 mg*)**

P2	Problém s výberom liečiva
P2.3	Duplicita
+	
P3	Problém s dávkovaním
P3.2	Vysoká dávka
Hodnotenie závažnosti	5 (zásadný liekový problém)

Pre pacienta je riziková aj duplicita hydrochlórotiazidu, ktorá má za následok užívanie vysokej dávky tohto liečiva. Hydrochlórotiazid patrí medzi tiazínové diuretiká, a tie v dôsledku interferencie a poklesu exkrécie urátov v proximálnom tubule zvyšujú hladinu kyseliny močovej. Považujú sa preto za nevhodné pri terapii pacientov, ktorí trpia dnou. Relatívnou kontraindikáciou použitia tiazínových diuretík je aj hyperlipidémia, metabolický syndróm a znížená glukózová tolerancia, keďže zvyšujú inzulínovú rezistenciu.⁸¹ Z tohto pohľadu by bol zo skupiny tiazínových diuretík pre pacienta vhodnejší indapamid, ktorý má menší vplyv na lipidový a glukózový metabolizmus a disponuje aj vazodilatačnými účinkami,⁸² má však oveľa menší efekt na redukciu edémov⁸³ (ktorými však pacient netrpí). Preto by som lieky Rhefluin

a Loristu H 50/12,5 mg z terapie vyradila a nahradila ich pripravkom s obsahom indapamidu.

- **Nejasná signatúra ibuprofenu (Ibalgin 400)**

P3	Problém s dávkovaním
P3.6	Iný problém s dávkovaním
Hodnotenie závažnosti	2 (málo významný problém)

Z liekovej karty pacienta nie je zreteľné užívanie ibuprofenu. Uvedené je užitie jednej tablety Ibalginu 400 pri bolesti 1-3krát denne, „bolest“ u pacienta však nie je jednoznačne charakterizovaná.

Ďalší možný liekový problém by mohol súvisieť s užívaním zolpidemu (*Zolpinox*), a to z dôvodu, že nie je vhodný na dlhodobé používanie (P3.5 Príliš dlhá doba liečby), terapia týmto liekom by nemala prekročiť 4 týždne.⁸⁴ Z liekových kariet je však zrejmé, že počas celej hospitalizácie pacient so spánkom problém nemal a zolpidem mu podaný nebol, preto sme túto skutočnosť ako potenciálny liekový problém nepovažovali.

U pacienta nie je prítomné užívanie statínov a kyseliny acetylsalicylovej ako prevencie ICHS a liečby hyperlipidémie (pravdepodobne z dôvodu hepatopatie a dyspepsie). Bolo by vhodné vyšetriť hodnoty glukózy, lipidov, kyseliny močovej a pečenej enzýmov v krvi vzhľadom k pacientovej diagnóze a rodinnej anamnéze. Dôležité je taktiež stanoviť mieru kardiovaskulárneho rizika, napr. podľa SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) tabuľky, ktorá znázorňuje riziko fatálneho kardiovaskulárneho ochorenia, ktoré môže postihnúť pacienta v najbližších desiatich rokoch. Základnými parametrami tohto hodnotenia je pohlavie, systolický krvný tlak, celkový cholesterol a vzťah k fajčeniu. Vysoké riziko predstavuje hodnota $\geq 5\%$ (t.j. pravdepodobnosť úmrtia na kardiovaskulárne ochorenie v nasledujúcich desiatich rokoch je $\geq 5\%$).⁸⁵ Na základe výsledkov vyšetrení a hodnoty SCORE by sme rozhodli, či pacientovi odporučíme užívanie statínov a kyseliny acetylsalicylovej. V pacientovej dokumentácii sa tiež neuvádza žiadna diéta, ktorá by bola pre neho určite prospešná v súvislosti s diagnózou hyperlipidémie, dny, glukózovej intolerancie aj nadváhy.

Kazuistika č. 2, pacient č. 36417, oddelenie V

Osobná anamnéza: muž, 45-ročný, obezita 1. stupňa (Body mass index 33,5), ženatý, žije s manželkou v rodinnom dome, plný invalidný dôchodok, káva dvakrát denne, nefajčiar, alkohol príležitostne, alergia na penicilín a doxycyklín

Rodinná anamnéza: matka má diabetes II. typu a tyreopatiu, otec po prekonaní TECH

Diagnóza:

- poruchy krčných koreňov
- dorzalgia
- parestézia prstov na rukách
- krčové žily na dolných končatinách
- stav po flegmónach dolných končatín a plastike ľavého kolena (2015)
- depresia (v starostlivosti psychiatra)
- generalizovaná úzkostná porucha
- syndróm karpálneho tunela
- séronegatívna reumatická artritída (RA)
- cervikokraniálny a cervikobrachiálny syndróm

Jedná sa o druhý pobyt v Hamzovej liečebni z dôvodu veľkých bolestí chrbtice a deformácií kĺbov spôsobenými RA, kde ambulatná liečba nezaberala. V minulosti mala rehabilitačná lôžková starostlivosť dobrý efekt.

V decembri 2016 bol pacientovi vyšetrený krvný obraz a moč (všetky parametre boli v norme, C-reaktívny proteín CRP bol mierne zvýšený – 7 mg/l), elektrokardiogram (EKG) nepreukázal žiadny problém v aktivite myokardu.

V rámci vstupného vyšetrenia (19.1.2017) bol pacientovi nameraný TK 133/100 torr, prítomné boli bolesti celého chrbta, najmä krčnej chrbtice s propagáciou do pravej ruky a bedrovej chrbtice s propagáciou do ľavej nohy (VAS 6), anteverzia pánvy, lordóza, predsunutá hlava, obmedzená hybnosť oboch ramenných kĺbov, ľahko viazla motorika prstov pravej ruky, hybnosť trupu bola obmedzená, mierny opuch na ľavej holeni, chôdza uspokojivá. Naordinovaná mu bola rehabilitačná liečba (masáže, vodoliečba, plávanie,...).

2.2.2017 - pacient nepocituje žiadne zlepšenie, bolesť sa dokonca podľa jeho subjektívnych pocitov zhoršila (VAS 7). Na základe toho mu bola upravená rehabilitačná liečba.

V prípade vyššieho rizika vzniku zlomenín, ktoré by sme mohli detegovať napr. denzitometrickým hodnotením, by som zvolila aj terapiu bisfosfonátmi.⁹³

- **Chýba monitoring kaliémie**

P6	Iný problém
P6.5	Chýba monitoring parametrov
Hodnotenie závažnosti	3 (stredne významný problém)

Potreba kontroly hladiny draslíka je podstatná z dôvodu užívania glukokortikoidov (*Medrol*), ktoré môžu spôsobiť hypokaliémiu zvýšeným vylučovaním draslíka obličkami.⁹⁴ O hypokaliemickom stave hovoríme vtedy, keď sa hladina sérového draslíka dostane pod hodnotu 3,5 mmol/l (v prípade hodnoty pod 1,5 mmol/l ide o nebezpečný život ohrozujúci stav). Znížená hladina draslíka sa manifestuje kŕčmi (hlavne v prstoch horných končatín), svalovou slabosťou, sťaženým dýchaním, tachykardiou či obstipáciou.⁹⁵ Bolo by vhodné poslať pacienta na vyšetrenie tohto parametru, a to aj napriek tomu, že neužíva iné liečivá, ktoré by ovplyvňovali kaliémiu.

- **Nejasnosti v užívaní metylprednizolónu (*Medrol*)**

P3	Problém s dávkovaním
P3.6	Iný problém s dávkovaním
Hodnotenie závažnosti	3 (stredne významný problém)

Pacient pri prijatí do zariadenia uviedol, že užíva liek *Medrol* 2 mg v dávkovaní jedna tableta ráno. Liečivý prípravok s touto silou však v Českej republike nie je registrovaný. Preto mu bol v liečebni podávaný *Medrol* 4 mg v dávkovaní ½ tablety ráno, ktorý síce má poliacu ryhu, toto dávkovanie však nie je v praxi bežné.⁹⁴ Kvôli týmto nejasnostiam by bolo veľmi vhodné ešte raz preveriť túto informáciu u samotného pacienta a jeho lekára, potom stanoviť čo najvhodnejšie pokračovanie terapie reumatickej artritídy.

Vhodné je tiež pouvažovať o diéte (vzhľadom k obezite a diagnóze RA).

Diskusia

Podobné hromadné hodnotenia medikácie (nielen) hospitalizovaných pacientov, ako bol aj februárový farmakoterapeutický audit v Hamzovej liečebni, sú podľa môjho názoru veľmi prospešné pre pacienta, zdravotníckych pracovníkov a celý zdravotný systém. Zefektívňujú liečbu, eliminujú rôzne liekové problémy vrátane medikačných pochybení, zvyšujú bezpečnosť pacienta, prispievajú k poskytovaniu kvalitnej zdravotnej starostlivosti a v konečnom dôsledku aj šetria verejné financie. Odbornú analýzu farmakoterapie je potrebné zaviesť v čo najväčšom počte nemocníc a zdravotníckych zariadení, nielen tých veľkokapacitných ako je liečebňa v Luži. Kľúčové je dostatočné množstvo špecialistov – klinických farmaceutov, k čomu môže prispievať dostatok financií v tomto odbore a motivácia študentov vysokých škôl k práci klinického farmaceuta. Skúsenosti zo zahraničia poukazujú na to, že v prípade spolupráce klinického farmaceuta a lekára sú dosahované lepšie klinické výsledky.⁹⁶ Je dôležité, aby úroveň klinickej farmácie v Českej republike aj naďalej rástla a prispievala k skvalitneniu celého zdravotného systému.

Prostredníctvom tejto štúdie som zistila mnoho faktov o možných liekových problémoch, ktoré by sa potenciálne mohli objaviť u pacientov hospitalizovaných v Hamzovej liečebni. Sledovala som ich zastúpenie z hľadiska demografie, analyzovaných oddelení liečebne či z pohľadu zainteresovaných liečiv. Všímala som si ich prítomnosť v rôznych typoch a najčastejších podtypoch problémov podľa PCNE klasifikácie. Rozdelila som ich taktiež podľa hodnotenia ich závažnosti. Uviedla som zopár konkrétnych príkladov najčastejšie sa objavených DRPs.

Na túto analýzu som použila aplikáciu, ktorá bola vytvorená špeciálne pre potreby odborníkov z KSKF pri klinickom hodnotení dát v zdravotníckych zariadeniach. Tento program uľahčuje a sprehľadňuje prácu počas auditu, dá sa v ňom ľahko orientovať a slúži ako relevantná databáza DRPs. Za drobné nedostatky v programe považujem to, že pri vyplňovaní údajov o liečivých prípravkoch a liekových problémoch je potrebné zaškrtnúť veľké množstvo políčok s informáciami, ktoré sú väčšinou vo všetkých prípadoch rovnaké, preto by mohla mať táto aplikácia isté predvolené odpovede, aby sa vyplňovanie údajov stalo rýchlejšim.

Pri hodnotení DRPs som vychádzala z PCNE klasifikácie, ktorá zaručuje prehľadné rozdelenie problémov. Aplikácia pracuje s upravenou verziou 5.01, a to aj napriek tomu, že existujú aj aktuálnejšie varianty, no práve táto klasifikuje DRPs do väčšieho množstva typov

a podtypov, čím rozdeľuje problémy do konkrétnejších skupín a zabezpečuje lepšiu orientáciu v ich výskyte. Navyše KSKF dlhodobo používa túto verziu. Pri častej zmene klasifikácie by bolo náročné vzájomné porovnávanie rozličných štúdií. Najnovšiu verziu PCNE (ako aj spomínanú upravenú V5.01) uvádzam v teoretickej časti diplomovej práce.

Z metodiky štúdie vyplývajú aj jej limity. Vzhľadom k tomu, že všetky informácie som čerpala zo zdravotníckych dokumentácií, nemožno moje výsledky považovať za sumarizáciu skutočných DRPs, ktoré trápia analyzovaných pacientov. Zo zdravotníckych dokumentácií som sa síce dozvedela mnoho podstatných údajov, na objektívnu analýzu by však boli potrebné aj informácie získané priamo od lekára alebo iného zdravotníckeho personálu (najmä zdravotných sestier, ktoré dávajú lieky), no aj od samotného pacienta či jeho príbuzných. V mojom hodnotení chýbajú informácie o NÚL, o ktorých som sa z dokumentácie nedozvedela. Všetky zistené DRPs boli potenciálneho charakteru, nenašla som zmienky o manifestovaných problémoch s medikáciou, do ktorých by sa klasifikovali aj nežiaduce účinky. Tie by sa najjednoduchšie dali zistiť od pacientov samotných, ktorí by nám poskytli aj subjektívne informácie k problematike. Preto by som v rámci farmakoterapeutického auditu navrhovala zaviesť aj individuálne stretnutia s pacientmi, počas ktorých by sme mohli získať rozsiahlejšie informácie a do pozornosti by sa tak dostali aj prípadné manifestované DRPs. Pomôcť by mohol aj vhodne zvolený dotazník.

Taktiež som nevidela proces dávkovania alebo aplikácie liečiva, počas ktorého sa prostredníctvom rôznych faktorov môže stať aj to, že sa zmýli zdravotná sestra, resp. som nevidela spôsob užitia liečiva, pri ktorom môže opakovane urobiť chybu sám pacient. Aj počas takýchto situácií môže dochádzať ku vzniku medikačných pochybení. Za osobu, ktorá pochybila, sme vo všetkých prípadoch považovali lekára. Moje výsledky, pri ktorých najvýraznejšiu rolu predstavujú problémy týkajúce sa dávky a výberu liečiva (P3 a P2), teda úzko súvisia so zvolenou metodikou získavania a hodnotenia údajov. Na skvalitnenie podobnej analýzy by som v budúcnosti použila, okrem študovania zdravotných dokumentácií a práce s počítačovou aplikáciou, aj iné možnosti, ako napr. rozhovor s lekárom a zdravotnou sestrou.

Moje závery z hodnotenia liekových problémov sa taktiež nedajú uplatniť v celej populácii pacientov hospitalizovaných v zdravotníckych zariadeniach. Výskyt rôznych DRPs závisí na druhu liečebne a líši sa v rámci jednotlivých oddelení. Zistené liekové problémy korešpondujú s typom zdravotníckeho zariadenia a so zameraním Hamzovej liečebne. Táto

štúdia hodnotila medikáciu na troch oddeleniach so špecifickým zameraním. Preto sa výsledky odlišujú aj v súvislosti s týmto faktom. Výrazný je kontrast oddelenia V, kde sa liečili menej závažné prípady. Pacienti užívali priemerne oveľa menší počet liečiv ako na iných oddeleniach, preto aj výskyt DRPs bol nižší.

Pri analýze DRPs som zistila, že väčšina z nich vznikla kvôli neúplnému rešpektovaniu diagnóz a celkového stavu pacienta, mnoho liečiv sa užívalo neadekvátne k diagnóze, kedy pacient liečivo nepotreboval, resp. sa vyskytol opačný problém, keď liečivo chýbalo aj napriek jasnej indikácii. Mnohokrát sa liek užíval nesprávne, či už v závislosti od jedla alebo so zlým načasovaním (podávanie aktivujúcich látok večer či zbytočné užívanie liečiv v obedných hodinách, čo predstavuje pre pacienta zbytočnú komplikáciu a prináša väčšinou problém s adherenciou), resp. sa lieky užívali v neprimeranej dávke, či už príliš nízkej alebo príliš vysokej, resp. raz denne namiesto častejšieho intervalu.

Počas auditu som mala možnosť stretnúť sa aj s chybným prenosom informácií o medikácii, kedy pacient dlhodobo užíval lieky na reumatickú artritídu a uviedol ich aj počas príjmu do liečebne, avšak tieto údaje neboli reprodukované do liekových kariet, takže počas hospitalizácie pacient liečivá neužíval. Takéto pochybenie sa v dôsledku zlyhania ľudského faktoru môže stať kdekoľvek, je však potrebné sa mu v budúcnosti vyvarovať, a to napr. kontrolou príslušnej zdravotníckej dokumentácie a overením získaných informácií. V prípade podozrenia, že pacient uviedol nesprávne informácie o svojej farmakoterapii, je určite vhodné kontaktovať jeho lekára. Pomôcť eliminovať obdobné pochybenia by mohli aj elektronické liekové záznamy pacienta a s nimi spojené e-recepty, ktoré tiež spĺňajú požiadavky koncepcie E-health a v Českej republike budú povinné už od 1.1.2018.⁹⁷

Pacienti hospitalizovaní na analyzovaných oddeleniach Hamzovej liečebne z prevažnej väčšiny užívali svoje liečivá už pred príjmom do tohto zdravotníckeho zariadenia. Medikácia bola teda určená praktickými lekármi a špecialistami z celej Českej republiky. V niekoľkých prípadoch som postrehla neefektívnosť v terapii, ktorá úzko súvisela s nie práve najideálnejšou spoluprácou zdravotníckych pracovníkov. Jednalo sa prevažne o terapiu srdcovo-cievnych chorôb. K lepšej kooperácii by mohla prispieť už spomínaná elektronizácia zdravotníctva, ktorá umožňuje evidovanie a uchovávanie dát o pacientoch od rôznych odborníkov, čím sa zlepší monitoring a dohľad nad verejným zdravím, navyše sa umožní získanie kvalitných štatistík. Cieľom programu E-health je zabezpečiť efektívnu a bezpečnú klinickú starostlivosť, zlepšiť komunikáciu medzi zdravotníckymi pracovníkmi a pacientom

(a medzi zdravotníkmi navzájom), redukovať pochybenia, ktoré sú spojené s papierovou dokumentáciou či eliminovať duplikácie v terapii (ale i znížiť počet zbytočne duplikovaných vyšetrení).⁹⁸

Záver

Po zhodnotení nazbieraných údajov z farmakoterapeutického auditu v Hamzovej liečebni som zistila mnoho faktov o liekových problémoch, ktoré sa líšili v rámci demografických kritérií, jednotlivých analyzovaných oddelení a rôznych diagnóz pacientov. Dohromady som zaevidovala 272 DRPs, ktoré súviseli s 314 užívanými liečivami a týkali sa až 91 % pacientov.

Vyhodnotila som najfrekvencovanejšie skupiny liečiv a aj to, ktorých skupín sa DRPs týkali najčastejšie. Najväčšie zastúpenie v rebríčku DRPs mali liečivá, ktoré ovplyvňujú kardiovaskulárny, nervový a tráviaci systém, a to najmä z toho dôvodu, že boli užívané najčastejšie.

Liekové problémy sa najviac týkali výberu a dávky liečiva. Najčastejšie som sa stretla s neadekvátnym výberom liečiva, absenciou liečiva napriek jasnej indikácii, so zlou dávkovacou schémou, nejasnou signatúrou užívania či privysokým dávkovaním. DRPs som rozdelila pomocou PCNE klasifikácie (V 5.01).

Väčšina problémov bola síce hodnotená ako málo či stredne významná, aj tým je však potrebné venovať pozornosť. Stretla som sa aj s veľmi významnými a zásadnými problémami, najrizikovejšie prípady boli konzultované osobne s primárom daného oddelenia a tiež počas spoločnej diskusie lekárov a farmaceutov v posledný deň auditu.

Dôležité je tiež spomenúť fakt, že moje výsledky nie sú aplikovateľné na celú populáciu pacientov. Výskyt DRPs sa líši v rámci rôznych typov zdravotníckych zariadení a podstatná je aj metodika pri zbieraní údajov. Vzhľadom k tomu, že som pracovala iba s dokumentáciou a nekomunikovala s jednotlivými pacientmi, mi chýbajú hlavne údaje o nežiaducich účinkoch a subjektívne hodnotenie terapie.

Význam podobných farmaceutických auditov je nezanedbateľný, vhodné by bolo uplatniť tento proces v čo najširšom poli zdravotníckych zariadení. Rola klinického farmaceuta je pri skvalitňovaní zdravotnej starostlivosti veľmi dôležitá, pozornosť je teda potrebné venovať budúcim generáciám a zatriktívniť tento odbor na univerzitách. Výskyt DRPs môžeme znížiť rôznymi spôsobmi, kľúčová je dobrá komunikácia medzi pacientom a zdravotníckymi pracovníkmi, vrátane praktického lekára, špecialistu či farmaceuta. K zlepšeniu tejto spolupráce prispieva taktiež postupná elektronizácia zdravotníctva.

Zoznam skratiek

ACEi	Angiotensin-converting-enzyme inhibitor (inhibitor angiotenzín – konvertujúceho enzýmu)
AIPLP	Automatizovaný informačný systém liečivých prípravkú
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikácia liečiv
ASHP	American Society of Hospital Pharmacist
BZD	Benzodiazepíny
CNS	Centrálny nervový systém
CRP	C-reaktívny proteín
CT	Computed tomography (počítačová tomografia)
CYP 450	Cytochróm P 450
DRPs	Drug Related Problems
EES	Eletronic Experts Support system
EKG	Elektrokardiogram
EMA	European Medicines Agency (Európska lieková agentúra)
FaF UK	Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy
FDA	Food and Drug Administration (Úrad pre kontrolu potravín a liečiv)
HVLP	Hromadne vyrábané liečivé prípravky
ICHS	Ischemická choroba srdca
IM	Infarkt myokardu
IPLP	Individuálne pripravované liečivé prípravky
KSKF	Katedra sociálnej a klinickej farmácie (Katedra sociální a klinické farmacie)
L	Liečivo
MAI	Medication Appropriateness Index (index medikačnej vhodnosti)
MARTA	Multi Acting Receptor Targeted Antipsychotics (multireceptorové antagonisty)
MDD	Multi-dose Drug Dispensing
MR	Magnetická rezonancia
MRPs	Medication Related Problems
NCC-MERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
NSAID	Nesteroidné antiflogistiká
NÚL	Nežiaduce účinky liečiv
PCNE	Pharmaceutical Care Network of Europe
PI-Doc	Problem-Intervention Documentacion
PPI	Proton-pump inhibitor (blokátor protónovej pumpy)
P-SP-PH/SAFE	Expert Group on Safe Medication Practices
RA	Reumatická artritída
RAAS	Renín-angiotenzín-aldosterónový systém
Rtg	Röntgenové (vyšetrenie)
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SDA	Serotonin-dopamine antagonists (antagonisty sérotonínových a dopamínových receptorov)
SPC	Summary of Product Characteristics (súhrn údajov o prípravku)
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor (selektívny inhibitor spätného vychytávania sérotonínu)

SÚKL
TECH
TK
VAS
WHO

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Tromboembolická choroba
Krvný tlak
Vizuálna analógová škála (bolesti)
World Health Organization (Svetová zdravotnícka organizácia)

Citovaná literatúra

- ¹ Vlček J, Fialova D. *Klinická farmacie I*. 1th ed. Praha: Grada; 2010. 368p. czech
- ² Westerlund T, Almarsdóttir AB, Melander A. Factors influencing the detectionrate of drug-relatedproblems in community pharmacy. *Pharm World Sci*. 1999 Dec;21(6):245-50.
- ³ PCNE classification for Drug Related Problems: V 5.01 (revised 01-05-06 vm). In: PCNE [online]. 2006 [cit. 2016-12-11]. Available from: http://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf
- ⁴ Fernández-Llimós F, Tuneu L, Baena MI, Garcia-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-relatedproblems. *Curr Pharm Des*. 2004;10(31):3947-67.
- ⁵ Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limitedvalue in the assessment of drug-relatedproblems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):187-95.
- ⁶ Edwards IR, Aronson JF. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet* 2000 Oct; 356(9237):1255-9.
- ⁷ Ibrahim N, Wong IC, Tomlin S, Sinha MD, Rees L, Jani Y. Epidemiology of medication-relatedproblems in children with kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2015 Apr;30(4):623-33.
- ⁸ Lenssen R, Heidenreich A, Schulz JB, Trautwein C, Fitzner C, Jaehde U, Eisert A. Analysis of drug-relatedproblems in three departments of a German University hospital. *Int J Clin Pharm*. 2016 Feb;38(1):119-26.
- ⁹ Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extracosts, and attributable mortality. *JAMA*. 1997 Jan 22-29;277(4):301-6.
- ¹⁰ Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf*.2007;30(5):379-407.
- ¹¹ Güemes Artiles M, Sanz Alvarez E, Garcia Sánchez-Colomer M. Adversereactions and other drug-related problems in an emergency service department. *Rev Esp Salud Publica*. 1999 Jul-Aug;73(4):511-8. [Article in Spanish]
- ¹² Hooper R, Adam A, Kheir N. Pharmacist-documented interventions during the dispensing process in a primary health care facility in Qatar. *Drug Healthc Patient Saf*. 2009;1:73-80.
- ¹³ Westerlund T, Almarsdóttir Melander AB. A Drug-related problems and pharmacy interventions in community practice. *International Journal of Pharmacy Practice* 1999;7(1):40-50.

-
- ¹⁴ Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother.* 2007 Sep;41(9):1411-26.
- ¹⁵ Johnell K, Fastbom J. Multi-dose drug dispensing and inappropriate drug use: A nationwide register-based study of over 700000 elderly. *Scand J Prim Health Care.* 2008;26(2): 86–91.
- ¹⁶ Wekre LJ, Melby L, Grimsmo A. Early experiences with the multidose drug dispensing system: a matter of trust? *Scand J Prim Health Care.* 2011 Mar;29(1):45-50.
- ¹⁷ Hammar T, Lidström B, Petersson G, Gustafson Y, Eiermann B. Potential drug-related problems detected by electronic expert support system: physicians' views on clinical relevance. *Int J Clin Pharm.* 2015 Oct;37(5):941-8.
- ¹⁸ Medication Errors -Follow-up Actions from Workshop Implementation. Plan 2014 -2015. [internet] London (GB). 2014 [cit. 2016-12-12]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500165496.pdf
- ¹⁹ Buning EC, Drucker E, Matthews A, Newcombe R, O'Hare PA. *The Reduction of Drug-Related Harm.* 1th ed. London: Routledge; 1992. 95p. english
- ²⁰ Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Mar;102(3):275-80.
- ²¹ Hohmann C, Eickhoff C, Klotz JM, Schulz M, Radziwill R, Clin J. Development of a classification system for drug-related problems in the hospital setting (APS-Doc) and assessment of the inter-rater reliability. *Pharm Ther.* 2012 Jun;37(3):276-81.
- ²² Adusumilli PK, Adepu R. Drug related problems: An over view of various classification systems. *AsianJ Pharm Clin Res.* 2014 Apr;7(4):7-10.
- ²³ PCNE classification for Drug Related Problems: V7.0. In: PCNE [online]. 2016. [cit. 2017-5-5]. Available from: http://www.pcne.org/upload/files/152_PCNE_classification_V7-0.pdf
- ²⁴ 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.
- ²⁵ IS Klinická farmacie. Upravená PCNE V5.01. 2017 [cit. 2017-5-5]. Available from: <https://apps.faf.cuni.cz/ISKF/>
- ²⁶ Mořovský B. Hypnotiká a anxiolytiká. *Psychiatr.prax;* 2009;10(1):42-45.
- ²⁷ Raboch J, Jiráček R, Pačt I. *Psychofarmakologie pro praxi.* 2nd ed. Praha: Triton; 2007. 172p. czech
- ²⁸ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2016.3 pro MS Windows. [cit. 2016-08-22]

-
- ²⁹ Pretl M. Hypnotika v léčbě nespavosti. *Neurol.prax*; 2008;3:158-160.
- ³⁰ Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR.Databáze léků.[Internet]. Praha (CZ) [cit. 2016-08-20]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ³¹ *Micromedex® Healthcare Series*. [Internet]. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. , Greenwood Village [cited 2016-08-20]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>
- ³² Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2016.3 pro MS Windows. SPC Gerodorm ® G.L. Pharma GmbH Lannach Rakousko [cit. 2016-08-22]
- ³³ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2016.3 pro MS Windows. SPC Gradaxin ® EGIS PHARMACEUTICALS PLC 1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38. MAĎARSKO [cit. 2016-08-22]
- ³⁴ Iqbal U, Nguyen PA, Syed-Abdul S, Yang HC, Huang CW, Jian WS, Hsu MH, Yen Y, Li YC. Is long-term use of benzodiazepine a risk for cancer? *Medicine (Baltimore)*. 2015 Feb;94(6):e483.
- ³⁵ Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská-Kubešová H. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. *Klin Farmakol Farm*, 2013;27(1):18-28.
- ³⁶ Drástová H, Krombholz H. Riziká polypragmázie v psychiatrii. *Psychiatr. prax*; 2013;14(4):159–62.
- ³⁷ Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines: side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician*. 2000 Apr 1;61(7):2121-8.
- ³⁸ Hwang CS, Kang EM, Kornegay CJ, Staffa JA, Jones CM, McAninch JK. Trends in the Concomitant Prescribing of Opioids and Benzodiazepines, 2002-2014. *Am J Prev Med*. 2016 Aug;51(2):151-60.
- ³⁹ Šonka K, Nevšimalová S. Moderní farmakoterapie nespavosti. *Psychiatr. prax*, 2005;6(6):276–9.
- ⁴⁰ Lu XM, Zhu JP, Zhou XM. The effect of benzodiazepines on insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of treatment efficacy and safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Apr 4;11:675-85.
- ⁴¹ Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The Problems of Long-Term Treatment With Benzodiazepines and Related Substances. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Jan;112(1-2):1–7.
- ⁴² Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2016.3 pro MS Windows. SPC Diazepam Slovafarma 10 mg ® Zentiva, a. s., Einsteinova 24, Bratislava, Slovenská republika. [cit. 2016-08-22]
- ⁴³ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2016.3 pro MS Windows. SPC Frisium 10 ® sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika [cit. 2016-08-22]

-
- ⁴⁴ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2016.3 pro MS Windows. SPC Oxazepam Léčivá ® Zentiva k.s., Praha, Česká republika [cit. 2016-08-22]
- ⁴⁵ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2016.3 pro MS Windows. SPC Xanax 2 mg ® Pfizer spol. s r.o., Praha, Česká republika [cit. 2016-08-22]
- ⁴⁶ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2016.3 pro MS Windows. SPC Elenium ® Tarchominskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. ul. A. Fleminga 2, 03-176 Warszawa, Polsko. [cit. 2016-08-22]
- ⁴⁷ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2016.3 pro MS Windows. SPC Rivotril ® Roche s. r. o. Dukelských hrdinů 52 170 00 Praha 7 Česká republika [cit. 2016-08-22]
- ⁴⁸ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2016.3 pro MS Windows. SPC Dormicum 15 mg ® Roche s.r.o. , Praha, Česká republika [cit. 2016-08-22]
- ⁴⁹ Mohr P. Schizofrenie: diagnostika a současné terapeutické možnosti. Med. praxi 2012; 9(8, 9):342–6.
- ⁵⁰ Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. Eur J Neurol 2012; 19 (1): 155–62.
- ⁵¹ Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. J Psychopharmacol 2010; 24(4): 17–25.
- ⁵² Doležal M. Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém. 1th ed. Praha: Karolinum; 2013. 188 p. czech
- ⁵³ Mladěnka M. Antipsychotika. [Internet]. Hradec Králové (CZ). [cit. 2017-3-31]. Available from: https://intranet.faf.cuni.cz/Studijni-materialy/KFLT/?path=farmakologie+letni+semestr%5cfarmakologie+letni+semestr%5csp+farmacie_p%C5%99edn%C3%A1%C5%A1ky+farmakologie+ii_texty
- ⁵⁴ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. [cit. 2017-03-10]
- ⁵⁵ Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR. Databáze léků. [Internet]. Praha (CZ) [cit. 2017-03-10]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ⁵⁶ Micromedex® Healthcare Series. [Internet]. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. , Greenwood Village [cited 2017-03-10]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>
- ⁵⁷ Kopeček M. Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik. Klin Farmakol Farm 2012; 26(1):18–28.

⁵⁸ Kopeček M. Klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik (neuroleptik). *Remedia* 2002;12(6):447-65.

⁵⁹ Kopeček M. Depotní a dlouhodobě působící intramuskulární injekční antipsychotika – aktuální možnosti, výhody a nástrahy farmakoterapie. *Remedia*, 2015;25(6):432-8.

⁶⁰ André I. Antipsychotiká novej generácie ako podnety pre nové klinické uvažovanie. *Psychiat. pro Praxi* 2009; 10(1):20–1.

⁶¹ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Lithium carbonicum Slovakofarma ® Zentiva, a. s., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovenská republika [cit. 2017-03-10]

⁶² Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Plegomazin 0,5 % ® EGIS PHARMACEUTICALS PLC 1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38. MAĎARSKO [cit. 2017-03-10]

⁶³ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Levomepromazin Orion 25 mg ® Orion Corporation Oriontie 1 FI-02200 Espoo Finsko [cit. 2017-03-10]

⁶⁴ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Cisordinol 10 mg ® H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9 DK-2500 Copenhagen-Valby Dánsko [cit. 2017-03-10]

⁶⁵ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Zoleptil 25 mg ® Actavis CZ a.s. Praha 5 Česká republika [cit. 2017-03-10]

⁶⁶ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Haloperidol-Richter ® Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapešť, Maďarsko [cit. 2017-03-10]

⁶⁷ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Buronil 25 mg ® Lundbeck Pharmaceuticals Ireland Limited 14 Lower Pembroke Street Dublin 2 Irsko [cit. 2017-03-10]

⁶⁸ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Serdolect 4 mg ® H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9 2500 Valby Dánsko [cit. 2017-03-10]

⁶⁹ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Ziprasidon Teva 20 mg ® Teva Pharmaceuticals CR s.r.o., Praha, Česká republika [cit. 2017-03-10]

⁷⁰ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Risperidon-ratiopharm 1 mg ® ratiopharm GmbH, Ulm, Německo [cit. 2017-03-10]

⁷¹ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Invega 1,5 mg ® Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgie [cit. 2017-03-10]

-
- ⁷² Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Aripiprazol Glenmark 5 mg ® Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvězdova 1716/2b 140 78 Praha 4 Česká republika [cit. 2017-03-10]
- ⁷³ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Leponex 25 mg ® Novartis s.r.o., Praha, Česká republika [cit. 2017-03-10]
- ⁷⁴ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Olanzapin Orion 5 mg dispergovatelné tablety ® Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo Finsko [cit. 2017-03-10]
- ⁷⁵ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Quetiapin Mylan 25 mg ® Generics (UK) Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1AG, Velká Británie [cit. 2017-03-10]
- ⁷⁶ Hamzova odborná léčebna pro děti a dospělé, Luže-Košumberk. Léčebna a její služby. [Internet][cit. 2017-03-28] Available from: <http://www.hamzova-lecebna.cz/cz/p/lecebna-a-jeji-sluzby/>
- ⁷⁷ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. [cit. 2017-03-11]
- ⁷⁸ Kokot F, Hyla-Klekot L. Drug-induced abnormalities of potassium metabolism. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2008;118(7-8):431–3.
- ⁷⁹ Vítovec J, Špíňar J. Je kombinace inhibitorů ACE a blokátorů receptorů pro angiotenzin II v léčbě kardiovaskulárních onemocnění indikovaná? *Remedia* 2009;19(2):149-52.
- ⁸⁰ Slíva J. Sartany a inhibitory ACE v léčbě hypertenze. *Med. praxi* 2014;11(1):18–20.
- ⁸¹ Špác J, Souček M, Kianička B. Diuretika u hypertenze. *Med. Pro Praxi* 2010;7(3):105–10.
- ⁸² Barrios V, Escobar C. Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? *Integr Blood Press Control.* 2014;7:35–47.
- ⁸³ Hrnčířiková A, Vachek J. Diuretická terapie v praxi. Česká internistická společnost. [Internet]. Praha (CZ). [cit. 2017-03-29] Available from: <http://wp.interna-cz.eu/diureticka-terapie-praxi/>
- ⁸⁴ Chval J. Závislost na zolpidemu. *Psychiat. pro Praxi* 2009;10(5):239–40.
- ⁸⁵ Masopust J, Malý R. Prevence kardiovaskulárního rizika a diabetu u nemocných schizofrenií: využití internetu v praxi. *Psychiatr. prax;* 2010;11(5–6):197–201.
- ⁸⁶ Gillman PK. Serotonin syndrome history and risk. *Fundamental Clin Pharmacol* 1998;12(12):482–91.

-
- ⁸⁷ Farah A. Therapeutic Advantages of Escitalopram in Depression and Anxiety Disorders. *Primary Psychiatry* 2002;9(12):30-5.
- ⁸⁸ Gale C. Escitalopram 10 mg daily is more effective than paroxetine and placebo for generalised anxiety disorder. *Evid Based Ment Health* 2007 May;10(2):45.
- ⁸⁹ Štěňová E, Koreň M. Systémová kortikoterapia – špecifická liečba glukokortikoidmi. *Ambulantná terapia* 2009;7(1):38–42.
- ⁹⁰ Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, Leung S, Sareen J. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jun;104(6):1475-82.
- ⁹¹ Gregar J, Šimková I, Urbánek K. Lékové interakce inhibitorů protonové pumpy. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(4):188–91.
- ⁹² Mann H. Revmatoidní artritida. *Interní Med.* 2012;14(4):177–81.
- ⁹³ Zikán V. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza. *Interní Med.* 2007;9(7):324-7.
- ⁹⁴ Aktualizovaný informačný systém léčivých přípravku (AISLP), verze 2017.1 pro MS Windows. SPC Medrol 4 mg ® PFIZER spol.s.r.o., Praha, Česká republika [cit. 2017-03-20]
- ⁹⁵ Ryšavá R. Hypokalémie. *Interní Med.* 2006; 9:385–8.
- ⁹⁶ Isetts, BJ et al. Clinical and economic outcomes of medication therapy management services: The Minnesota experience. *J Am Pharm Assoc.* 2008; 48, 203-214.
- ⁹⁷ Státní ústav pro kontrolu léčiv. Tiskové zprávy k činnosti SÚKL: Připravovaný systém eRecept přešel do druhé fáze. [Internet]. Praha (CZ). [cit. 2017-05-05] Available from: <http://www.sukl.cz/sukl/pripravovany-system-erecept-presel-do-druhe-fazekazdy-tyden>
- ⁹⁸ E-health. Electronic Health Record (eHR). [Internet][cit. 2017-05-05] Available from: http://www.ehealth.gov.hk/en/about_ehrss/electronic_health_record/index.html