

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE

**ANALÝZA LÉKOVÝCH PROBLÉMŮ („DRUG-RELATED PROBLEMS“)  
VE ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ VIII**  
**ANALYSIS OF DRUG-RELATED PROBLEMS IN HEALTHCARE FACILITY VIII**

Diplomová práce

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

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

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením konzultanta). 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 ..... dne .....

.....

Podpis autora

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala vedoucímu práce PharmDr. Martinu Dosedělovi, Ph.D. za jeho odborné vedení a rady, trpělivost a pomoc při sběru dat k praktické části práce. Děkuji dobré kamarádce Hance, která mě podpořila a poskytla mi zázemí pro práci na praktické části práce. V neposlední řadě bych ráda poděkovala rodině a přátelům za jejich trpělivost a podporu nejen během psaní této práce.

## Obsah

ABSTRAKT .....	5
ABSTRACT .....	6
ÚVOD A CÍLE .....	7
1. TEORETICKÁ ČÁST .....	8
1.1 LÉKOVÉ PROBLÉMY .....	9
1.2 ANTIDEPRESIVA .....	15
1.2.1 Základní charakteristika .....	15
1.2.2 Tricyklická a tetracyklická antidepresiva (TCA) .....	19
1.2.3 Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) .....	21
1.2.4 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI).....	23
1.2.5 Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) .....	27
1.2.6 Noradrenergní a specifické serotoninergní antidepresiva (NaSSa) .....	29
1.2.7 Serotoninový antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání (SARI).....	31
1.2.8 Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI) .....	32
1.2.9 Agonisté melatoninu (MASSA) .....	34
1.2.10 Ostatní antidepresiva .....	35
2. PRAKTICKÁ ČÁST .....	40
2.1 Výsledky .....	43
2.1.1 Charakteristika pacientů .....	43
2.1.2 Analýza lékových problémů .....	45
2.1.3 Závažnost DRPs .....	51
2.1.4 Přijetí intervencí .....	52
2.1.5 Kazuistiky.....	53
2.2 DISKUSE .....	65
ZÁVĚR .....	68
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	69
SEZNAM TABULEK .....	71
SEZNAM GRAFŮ .....	71
POUŽITÁ LITERATURA .....	72

# ABSTRAKT

## Analýza lékových problémů („drug-related problems“) ve zdravotnickém zařízení VIII

**Autor:** Kateřina Kraušnerová

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

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

**Úvod:** Lékový problém (DRP – drug-related problém) je dle Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) definovaný jako událost nebo okolnost související s podáním léčiva, která skutečně nebo potencionálně ovlivňuje zamýšlené terapeutické cíle. Farmaceuti bývají součástí multidisciplinárních týmů, kde napomáhají s rozhodováním ohledně terapie pacienta, monitoringu, mají důležitou roli v odhalování lékových problémů a přispívají tak ke zvyšování účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie.

**Cíl:** Cílem teoretické části práce bylo vytvoření přehledu lékových problémů vyskytujících se ve skupině léčiv antidepresiva, ATC N06A, a tyto problémy zpracovat dle PCNE V5.01 klasifikace. Cílem praktické části byla analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení, jejich zařazení do kategorií modifikované klasifikace PCNE V5.01, zhodnocení jejich závažnosti a míry akceptace intervencí provedených klinickým farmaceutem.

**Metodika:** Sběr dat probíhal v období od 7. února 2022 do 7. března 2022 v jedné nemocnici v České republice. Celkem byla data získána od 68 pacientů. Lékové problémy byly získávány z dokumentace vytvořené klinickým farmaceutem spolu s jejich závažností a návrhem intervence. Následně byly získané problémy klasifikovány dle modifikované klasifikace PCNE V5.01 a hodnoceno přijetí intervencí. Data byla zpracována pomocí deskriptivní statistiky.

**Výsledky:** Celkem byla získána data od 68 pacientů, 49 žen a 19 mužů. Průměrný věk pacientů byl  $79,54 \pm 7,73$  let a průměrně užívali  $9,2 \pm 2,9$  léčiva. Bylo identifikováno 162 lékových problémů, to je v průměru 2,4 problému na pacienta. Nejvíce DRP bylo spojeno s problémem ve výběru léčiva (50,0 %), zejména se jednalo o chybějící léčivo i přes jeho jasnou indikaci a o nejasnou indikaci pro podání léčiva. Druhý nejvíce zastoupený byl problém v dávkování (22,8 %), konkrétně vysoká dávka a nevhodné dávkové schéma, časování léčiva. Téměř polovina (48,8 %) DRPs byla hodnocena jako středně významná, ve 3,1 % byly DRPs hodnoceny jako závažné. Míra akceptace intervencí provedených klinickým farmaceutem tvořila 93,21 %.

**Závěr:** Lékové problémy se vyskytují poměrně často. Zapojení klinického farmaceuta do rozhodování ohledně farmakoterapie pacienta a jejího upravování by mohlo přispět k jejich minimalizaci.

**Klíčová slova:** lékové problémy, PCNE klasifikace, antidepresiva, zdravotnické zařízení, klinická farmacie

# ABSTRACT

## Analysis of drug-related problems in healthcare facility VIII

**Author:** Kateřina Kraušnerová

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

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

**Background:** Drug-related problem (DRP) is according to Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) pharmacotherapy related event or circumstance, which actually or potentially interfer with a therapeutic purpose. Pharmacists tend to be part of multidisciplinary teams, they help with decisions concerning therapy of the patient, monitoring, participating in the detection of DRPs and by that helping increase effect and safety of pharmacotherapy.

**Aim:** The aim of the theoretical part of this thesis is to create summary of DRPs which occurs in antidepressant drug group, ATC N06A, and classify these problems using PCNE V5.01 classification. The aim of the practical part of this thesis is to detect DRPs in healthcare facility, classify these DRPs using PCNE V5.01 classification and assess their relevance and acceptance of interventions made by clinical pharmacist.

**Methodology:** The data were collected since February 7<sup>th</sup> to March 7<sup>th</sup> 2022 at hospital in the Czech republic. In total it was collected data from 68 patients. Source of DRPs, their relevance and suggested interventions were documented made by clinical pharmacist. DRPs were classified by PCNE V5.01 and acceptance of suggested interventions was added. The data were analysed by descriptive statistics.

**Results:** It was collected data from 68 patients, 49 women and 19 men. Average age was 79,54 ± 7,73 years and patients average used 9,2 ± 2,9 drugs. It was identified 162 DRPs, which is average 2,4 problems to one patient. The most frequent DRPs were classified as drug choice problem (50,0 %). More specifically no drug prescribed even with clear indication and no clear indication for drug use. Second most frequent were dosing problems (22,8 %). More specifically drug dose too high and wrong dose scheme or timing of drug. Almost half of the problems (48,8 %) were reviewed as medium relevance, 3,1 % of DRPs were reviewed as obligatory. Acceptance of interventions made by clinical pharmacist were 93,21 %.

**Conclusion:** DRPs occur quite often. Presence of clinical pharmacist in decisions about patients pharmacotherapy and its adjustments may lead to their minimisation.

**Key words:** drug-related problems, PCNE classification, antidepressant drugs, healthcare facility, clinical pharmacy

## ÚVOD A CÍLE

Léčiva jsou významnou součástí dnešního zdravotnictví. Zároveň se ale s jejich užíváním pojí určitá rizika.<sup>1</sup> Čím více léčiv pacient užívá tím vyšší je riziko vzniku problému spojeného právě s jejich užíváním (lékový problém).<sup>2</sup> Lékové problémy (DRPs) jsou dle PCNE (Pharmaceutical Care Network of Europe) definovány jako „*události nebo okolnosti týkající se farmakoterapie, které mohou vést ke skutečnému či potenciálnímu ovlivnění zamýšlených terapeutických cílů*“.<sup>3</sup> Lékový problém může být potenciální, nebo již manifestovaný. Nejefektivnější DRPs předcházet ještě před jejich vznikem, jelikož lékový problém může vést k poškození pacienta.<sup>1</sup> Jejich odhalování je nástrojem pro zlepšení bezpečí a kvality zdravotnictví. Důležitou roli v tomto směru hraje farmaceut. Působí na různých pracovištích ať už v lékárnách, nemocničních multidisciplinárních týmech nebo sociálních zařízeních. Farmaceuti jsou článkem zdravotního systému, který pacienty vzdělává o správném zacházení s léčivem, podávají mu informace o léčivu a mohou napomoci předcházet nežádoucím lékovým událostem.<sup>4</sup>

Cílem teoretické části této práce bylo na základě literární rešerše vytvořit přehled lékových problémů vyskytujících se ve skupině léčiv antidepresiva, tedy léčiv z ATC (anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace) skupiny N06A, a tyto problémy zpracovat dle klasifikace PCNE (Pharmaceutical Care Network of Europe) V5.01.

Cílem praktické části této práce byla analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení, jejich zařazení do kategorií modifikované klasifikace PCNE V5.01, zhodnocení jejich závažnosti a míry akceptace intervencí provedených klinickým farmaceutem.

# 1. TEORETICKÁ ČÁST

## *Metodika rešerše*

K vypracování diplomové práce jsem využívala zdroje knižní i elektronické, kde jsem využívala především bibliografické a faktografické databáze. V části týkající se lékových problémů jsem čerpala především z databáze PubMed, s použitím termínů „drug related problems“ v titulku, dále MeSH termínu „drug related side effects“ v kombinaci s MESH „epidemiology“ a MeSH „classification“, výsledky jsem třídila podle nejlepší shody a dostupnosti v anglickém jazyce. Využila jsem také Google Scholar, kde jsem hledala pod stejnými termíny. Pro popis jednotlivých klasifikací jsem dále hledala v PubMed názvy klasifikací, jako „westerlund“, „document classification“, a přímo na stránkách Pharmaceutical Care Network of Europe.

Rešerši o antidepresivech jsem začala v učebnici Farmakologie, od které se následně odvíjí i řazení jednotlivých terapeutických skupin v práci. Následně jsem pro své hledání využívala především PubMed a UpToDate, využila jsem také časopisy Remedia a Solen. Pro hledání jsem používala MeSH termíny „depressive disorder“, „antidepressant drugs“ za využití spojky AND a MeSH termínů „strategy“, „treatment“. Výsledky jsem filtrovala dle nejlepší shody a dostupného full textu v angličtině. Pro hledání konkrétních skupin jsem využívala MESH termíny „serotonin uptake inhibitors“, „serotonin and norepinephrine uptake inhibitors“, „drugs, tricyclic antidepressant“, „inhibitors, monoamine oxidase“, také jsem využívala termíny v nadpisu a to „SSRI“, „SNRI“, „TCA“, „NaSSa“, „SARI“, „NDRI“. Do kombinace jsem přidávala se spojkou AND MeSH termíny „therapeutic use“, „contraindication“, „adverse effect“, „administration and use“ a „interactions“. V neposlední řadě jsem hledala názvy konkrétních léčivých látek opět ve spojení s uvedenými termíny.



## 1.1 LÉKOVÉ PROBLÉMY

Léčiva jsou podstatnou součástí dnešní medicíny, ale může s nimi být spojen i negativní vliv na naše zdraví. Identifikace lékových problémů, jejich řešení a předcházení jim je jedním ze základních pilířů klinické farmacie. Mezi lékové problémy řadíme např. volbu léčiva, nesprávnou dávku, nežádoucí účinky, lékové interakce, chybějící monitoring či problémy s adherencí.<sup>1</sup> Rizikem pro vznik lékového problému může být jak samotné léčivo, tak i chování pacienta či zdravotníka při předepisování, dispenzaci, užívání, podávání a skladování léčiva.<sup>5</sup> Riziko výskytu lékových problémů roste s počtem užívané terapie, kdy výskyt roste lineárně s vyšším množstvím užívané terapie.<sup>2</sup> Polyfarmakoterapie je definována jako užívání více než 4 léčiv a vyskytuje se u 40 % seniorů nad 65 let a až u 90 % seniorů nad 75 let. Během hospitalizace pak dochází ke změnám v terapii, které ještě navyšují riziko vzniku lékového problému.<sup>6</sup>

Rozlišujeme lékové problémy, nežádoucí účinky léčiv, léková pochybení a vedlejší lékové události.<sup>7</sup> Lékové problémy z anglického Drug-Related problems (DRPs), jsou dle Pharmaceutical Care Network of Europe (PCNE) „*události nebo okolnosti týkající se farmakoterapie, které mohou vést ke skutečnému či potenciálnímu ovlivnění zamýšlených terapeutických cílů.*“<sup>3</sup> Nežádoucí účinek léčiva (NÚL) je „*nepříjemná nebo nezamýšlená odezva na podání léku.*“<sup>8</sup> Lékové pochybení (ME) je pochybení v preskripci, distribuci nebo podání léčiva, které vede k negativnímu ovlivnění zdraví pacienta nebo nevhodnému podání léčiva, přes kontrolu zdravotníkem či pacientem. Vedlejší léková událost (ADE) je jev který nepříznivě ovlivňuje zdraví pacienta, vzniká neposkytnutím správné péče nebo jako následek farmakoterapie, může být důsledkem NÚL nebo ME.<sup>7</sup>

Podstatné části lékových problémů se dá předcházet.<sup>6,7</sup> Farmaceuti bývají součástí multidisciplinárních týmů v péči o kriticky nemocné pacienty, kde pomáhají s rozhodnutím ohledně farmakoterapie a monitoringu,<sup>9</sup> hrají důležitou roli v odhalování DRPs a mohou výrazně přispět ke zvýšení bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie.<sup>4</sup> Přestože se role farmaceuta v posledních letech posiluje, stále není v mnoha evropských zemích dostatečně rozvinutá.<sup>10</sup> Spektrum rolí farmaceuta je poměrně široké. Pomáhají odhalovat a předcházet nežádoucím účinkům léčiv během nebo po hospitalizaci, zasahují na úrovni vzdělávání podáváním informací pacientovi, také vzdělávají pacienta o správné technice aplikace léčiva.<sup>4</sup> Studie ukazují, že přítomnost farmaceuta v multidisciplinárních týmech redukuje prevalenci lékových pochybení, počet neplánovaných a opakujících se hospitalizací a snižuje výskyt nevhodných preskripcí.<sup>10</sup>

Součástí farmaceutické péče je i klasifikace lékových problémů, nicméně žádná z mnoha dostupných klasifikací není univerzálně uznávána a jednotlivé klasifikace se mezi sebou liší už jen v samotné definici DRPs. Klasifikace kódují samotný lékový problém, některé pak mohou kódovat i příčinu, případně intervenci. Jedním z požadavků pro klasifikaci je hierarchické řazení. Většina se jich tedy skládá z kategorií a podkategorií, čímž se usnadňuje zahrnutí nového problému do klasifikace, aniž by bylo nutné měnit její celou strukturu. Nicméně často se podkategorie DRP překrývají s kategoriemi příčin.

Při užití několika různých systémů klasifikace pro stejného pacienta bylo získáno různé množství DRPs, v různých kategoriích, vyskytly se problémy, které nebylo možné klasifikovat a problémy, které byly klasifikovány v každé klasifikaci jinak. Klasifikací DRPs existuje velké množství.<sup>11</sup> V této práci bude používána klasifikace dle PCNE, konkrétně modifikovaná verze V5.01, která je poměrně často využívána v České republice (ČR) a je komplexní a dostatečně univerzální pro naše účely.<sup>f</sup> Mezi další klasifikační systémy patří například Australský DOCUMENT, Švédský Westerlund Systém, APS-Doc (Arzneimittelbezogene Probleme im stationären Bereich),<sup>11</sup> PI-Doc (Problem-intervention documentation).<sup>12</sup>

### *DOCUMENT*

DOCUMENT je systém klasifikující DRPs a jejich intervence užívaný především v Austrálii. Tato klasifikace byla vyvinuta na základě lékových problémů určených Heplerem a Strandem a PCNE klasifikací. Zahrnuje typ DRP, kroky, které je potřeba podniknout pro identifikaci a následně vyřešení problému, výsledky intervence a klinickou významnost DRP. Samotný název klasifikace je zkratkou osmi DRPs.

- |   |  |
|---|--|
| <b>D</b> ( <i>Drug selection</i> )                    | – problém ve výběru léčiva (duplicita, lékové interakce, nevhodná indikace)  |
| <b>O</b> ( <i>Over or underdose</i> )                 | – problém spojený s nízkou nebo naopak vysokou dávkou léčiva   |
| <b>C</b> ( <i>Compliance</i> )                        | – problém v chování pacienta vzhledem k terapii (úmyslné vynechání dávky, její snížení/zvýšení...)                                   |
| <b>U</b> ( <i>Undertreated</i> )                      | – problém spojený se nedostatečně léčeným nebo neléčeným onemocněním či stavem vyžadujícím prevenci                                  |
| <b>M</b> ( <i>Monitoring</i> )                        | – problém spojený s monitoringem účinnosti nebo vedlejších účinků léčiva   |
| <b>E</b> ( <i>Education or information</i> )          | – problém spojený se znalostmi o chorobě a jejím managementem (neporozumění terapii, problém s technologickým zvládnutím terapie...) |
| <b>N</b> ( <i>Not classifiable</i> )                  | – problém který nelze zařadit do ostatních kategorií   |
| <b>T</b> ( <i>Toxicity or adverse drug reaction</i> ) | – výskyt nežádoucích reakcí nebo symptomů, které mohou být spojené s farmakoterapií <sup>12</sup>                                    |

### *Westerlund Systém*

Westerlund Systém je klasifikace DRPs užívaná ve Švédsku. Zahrnuje jedenáct kategorií pro lékové problémy (nejistota ohledně cíle léčby, nedostatečný nebo žádný účinek, poddávkování léčiva, předávkování léčiva, duplicita v terapii, vedlejší reakce/účinek, interakce, kontraindikace, nevhodný čas užití/špatný dávkový interval, praktický problém (např. neschopnost vyndat léčivo z blistru) a ostatní DRPs) a osm kategorií pro intervence farmaceuta

(poradenství s pacientem ohledně terapie, informace pro zástupce pacienta, vytištěné informace, praktické instrukce, kontakt s předepisujícím lékařem nebo ostatními zdravotnickými pracovníky, výměna léčiva, doporučení pro předepisujícího lékaře nebo ostatní zdravotnické pracovníky a ostatní intervence).<sup>13</sup>

#### *APS-Doc*

APS-Doc je klasifikace vyvinutá za účelem používání v nemocničních zařízeních. Tato klasifikace neobsahuje kódy pro příčinu a intervenci. Na základě předpokladu, že intervence by měla vycházet ze samotného problému, nebylo kódování pro intervenci při vývoji považováno za nezbytné. Díky tomu je méně časově náročná. Výsledek intervence vyhodnotí farmaceut jako vyřešená, částečně vyřešená nebo nevyřešená. Lékové problémy jsou rozdělené do deseti kategorií a čtyřiceti osmi podkategorií.

Rx	léčivo
DS	léková forma/síla léčiva
DOS	dávkování
CI	kontraindikace
DDI	lék-lék interakce
ADR	vedlejší léková reakce
AC	podání/compliance
AP	aplikace
O	ostatní <sup>14</sup>

#### *PI-Doc®*

PI-Doc® je Německá klasifikace skládající se z šesti základních kategorií problémů, které jsou následně děleny na několik podkategorií. Každý problém je označen vlastním kódem skládajícím se z písmene a čísla. Mezi tyto kategorie patří:

A	nevhodná volba léčiva
C	nevhodné užití léčiva pacientem, včetně compliance
D	nevhodná dávka
E	lék-lék interakce
F	vedlejší léková reakce
G	ostatní problémy (spojené s pacientem, spojené s lékařem, spojené s komunikací)

Farmaceut by měl zaznamenávat, zda byl problém vyřešen, nevyřešen nebo částečně vyřešen. Tato klasifikace spoléhá na to, že farmaceut provedl všechny kroky potřebné k vyřešení problému a člení proto intervence jen na dvě kategorie, všeobecná intervence a více specifická intervence, která vždy odkazuje na s ní spojený kód problému. V ideálním případě je kód problému vždy následován dvěma kódy intervence.<sup>15</sup>

## PCNE klasifikace

PCNE klasifikace je součástí systému nástrojů složeného z klasifikačního schématu DRPs, formulářů pro hlášení DRPs a případů pro školení nebo ověření problému. Tato klasifikace je pravidelně aktualizována a má své uplatnění ve výzkumu charakteru, rozšíření a výskytu DRPs. Také se využívá jako ukazatel průběhu experimentálních studií ve farmaceutické péči. Zároveň slouží k usnadnění dokumentace DRPs profesionály ve zdravotnictví.<sup>3,16</sup>

PCNE klasifikace V5.01 (*Tabulka 1*) z roku 2006, hodnotí DRPs z hlediska problému (P – problems), příčiny (C – causes), intervence (I – interventions) a výstupu intervence (O – outcome of intervention).<sup>3</sup> Nejnovější klasifikace vydaná PCNE v roce 2020 je V9.1. Ta se od využití klasifikace V5.01 odlišuje především primární doménou problému, která je rozlišena jen na tři podkategorie, a to efektivitu terapie, bezpečnost a ostatní. Dále se liší klasifikací příčin, jež má podkategorií devět, je zde přidána podkategorie léková forma, délka podávání terapie, s pacientem spojené problémy a přenesené problémy, naopak zde chybí podkategorie informace jako příčina DRPs. Navíc je zde kategorie přijetí intervence, která je rozdělená na přijatá, nepřijatá a ostatní.<sup>3,16</sup> V podrobnějším rozdělení je pak novější klasifikace rozdělena na sedm subdomén pro problém, čtyřicet tři pro příčinu, sedmnáct pro intervenci a deset subdomén pro přijetí intervence.<sup>16</sup> Zatímco starší je rozdělena na dvacet jedna subdomén pro problém (viz. *Tabulka 2*), třicet tři pro příčinu a sedmnáct pro intervenci.<sup>3</sup> Můžeme tedy říct, že novější klasifikace hodnotí podrobněji příčinu, navíc hodnotí přijetí návrhu intervence, ale problém charakterizuje výrazně méně. Hodnocení intervence a výstupu intervence se neliší.

PCNE V5.01 rozděluje problém na šest kategorií, které se pak dále dělí na několik subdomén. Každý lékový problém má přiřazen kód skládající se z písmene P pro problém a čísla označujícího přesněji, o který problém se jedná. Mezi kategorie problému patří nežádoucí účinek (P1), problém s výběrem léčiva (P2), problém s dávkováním (P3), problém s užitím léčiva (P4), interakce (P5) a ostatní (P6). *Tabulka 2* uvádí klasifikaci problému, subdomény a kódy pro jednotlivé problémy.<sup>3</sup>

Tabulka 1 Základní klasifikace PCNE V5.01<sup>3</sup>

	<b>Code V5.01</b>	<b>Primární doména</b>
<b>Problém</b>	P1	<b>Nežádoucí účinek</b>
	P2	<b>Problém s výběrem léčiva</b> Pacientovi je podáváno špatné (nebo žádné léčivo) pro jeho/její stav
	P3	<b>Problém s dávkováním</b> Podávání vyšších/nížších dávek
	P4	<b>Problém s užitím léčiva</b> Špatné užití nebo neužití
	P5	<b>Interakce</b> Léčivo-léčivo interakce i léčivo-potrava interakce
	P6	<b>Ostatní</b>
<b>Příčina</b>	C1	<b>Výběr léku/dávky</b>
	C2	<b>Nevhodná aplikace</b> Cesta podání a následování instrukcí o správné aplikaci léčiva
	C3	<b>Informace</b> Jejich nedostatek nebo nevhodná interpretace
	C4	<b>Pacient/psychologická</b> Ovlivněno osobností a chováním pacienta
	C5	<b>Logistická</b> Příčina spojená s logistikou preskripce a dispenzace
	C6	<b>Ostatní</b>
<b>Intervence</b>	I0	<b>Žádné interakce</b>
	I1	<b>Na úrovni preskripce</b>
	I2	<b>Na úrovni pacienta</b>
	I3	<b>Na úrovni léčiva</b>
	I4	<b>Ostatní</b>
<b>Výstup intervence</b>	O0	<b>Výstup intervence není známý</b>
	O1	<b>Problém úplně vyřešen</b>
	O2	<b>Problém částečně vyřešen</b>
	O3	<b>Problém nevyřešen</b>

Tabulka 2 Klasifikace problému dle PCNE V5.01<sup>3</sup>

Primární doména	Code V5.01	Problém
Nežádoucí účinek	P1.1	Nežádoucí účinky (nealergické)
	P1.2	Nežádoucí účinky (alergické)
	P1.3	Toxický efekt
Problém s výběrem léčiva	P2.1	Nevhodné léčivo (ne nejvíce vhodné pro danou indikaci)
	P2.2	Nevhodná léková forma (ne nejvíce vhodná pro danou indikaci)
	P2.3	Duplicita v terapii
	P2.4	Kontraindikace (včetně těhotenství a kojení)
	P2.5	Nejasná indikace pro užití léčiva
	P2.6	Nepředepsané léčivo s jasnou indikací
Problém s dávkováním	P3.1	Nízká dávka nebo nedostatečně časté podání léčiva
	P3.2	Vysoká dávka nebo nadměrně časté podání léčiva
	P3.3	Příliš krátké trvání léčby
	P3.4	Příliš dlouhé trvání léčby
Problém s užitím léčiva	P4.1	Neužité/nepodané léčivo
	P4.2	Užité/podané špatné léčivo
Interakce	P5.1	Potenciální interakce
	P5.2	Manifestované interakce
Ostatní	P6.1	Pacient nespokojený s terapií i pře její správné užívání
	P6.2	Nedostatečné uvědomování si zdraví a nemoci (které může vést k budoucím problémům)
	P6.3	Nejasné stížnosti. Nutnost budoucí klasifikace
	P6.4	Selhání terapie (s nejasným důvodem)

## 1.2 ANTIDEPRESIVA

### 1.2.1 Základní charakteristika

Deprese je choroba výrazně ovlivňující život pacienta.<sup>17</sup> Jedná se o jedno z nejčastějších chronických onemocnění, které se vyskytuje 2-3krát více u žen než u mužů a jehož výskyt je vyšší u hospitalizovaných pacientů.<sup>18</sup> Nedá se diagnostikovat pomocí laboratorních testů. Diagnóza se stanovuje na základě prohlídky a rozhovoru s pacientem. Pacienti s depresí často navštíví raději svého obvodního lékaře než psychiatra. Až v 50 % případů není v primární péči deprese vyšetřena nebo podchycena.<sup>19</sup> Hlavním příznakem je depresivní nálada, smutek, ztráta zájmu a potěšení z činností, jež dříve člověka naplňovaly, která přetrvává po dobu minimálně 2 týdnů.

Častým symptomem je únava až stavy, kdy je člověk úplně bez energie, což vede ke ztrátě výkonnosti. Deprese může být provázena příznaky jako jsou pocit bezcennosti, viny, pesimistické myšlenky, ztráta pozornosti, snížení soustředěnosti a mentální výkonnosti, insomnie nebo naopak hypersomnie, suicidálními sklony, snížením či zvýšením chuti k jídlu se související ztrátou/přírůstkem hmotnosti. Typicky se vyskytuje anhedonie (neschopnost prožívat radost) a celková utlumenost. Někdy se objeví i tělesné projevy jako svírání na hrudi, bolest či trávicí potíže.<sup>17,19</sup> Tyto projevy se liší v závislosti na věku, pohlaví a kultuře. Fyzické symptomy mohou maskovat psychologickou nemoc, zároveň jsou ale často prvním důvodem proč pacient vyhledá pomoc lékaře.<sup>18</sup> U těžké deprese se mohou vyskytnout bludy či halucinace.<sup>17</sup>

Rozlišujeme depresi periodickou, u které dochází k relapsu v určitých intervalech, a depresi epizodickou, ta se vyskytne v jedné epizodě a k relapsu nikdy nemusí dojít. Dále ji pak dělíme na depresi lehkou (s nebo bez somatických příznaků), střední (s nebo bez somatických příznaků), těžkou bez psychotických příznaků a těžkou s psychotickými příznaky.<sup>17</sup>

Etiologie depresivní poruchy je neznámá,<sup>20</sup> nicméně se ukazuje, že se nejedná pouze o funkční onemocnění, ale o multifaktoriální onemocnění, u kterého dochází zároveň ke strukturálním změnám ve frontální oblasti, hipokampu a striata. Vliv na rozvoj depresivní poruchy má genetika, psychologické a sociální faktory, hlavní roli v rozvoji choroby však hrají faktory enviromentální.<sup>20-22</sup>

Jednou z nejdéle se držících teorií o původu deprese je teorie monoaminová. Tato teorie vznikla na základě pozorování, kdy po podávání reserpinu došlo ke snížení hladin monoaminů a rozvoji deprese, zatímco po podání inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) docházelo k úlevě od příznaků deprese.<sup>20</sup> Z pohledu evoluční biologie se deprese jeví jako adaptační proces ulehčující předkům přežití, podobně jako strach, nebo bolest, a říká tedy, že deprese se vyvinula s nějakým účelem a funkcí.<sup>23</sup> Tato teorie je založena na depresivní chorobě, jakožto primární příčině potíží pacienta, často spojené se zánětlivou reakcí, která je vnímána jako reakce „bojů nebo úteč“. Výzkum střevní mikroflóry nám poukazuje na možné spojení mikroflóry s depresivní poruchou. Mikrobiom může ovlivňovat náladu, jak cestou zánětlivé reakce, tak přímo pomocí nervus vagus.<sup>18</sup>

Antidepressiva jsou širokou skupinou léčiv užívající se při úzkostných stavech a patologicky pokleslé náladě. Symptomaticky se dále využívají při léčbě bolesti, nespavosti, sexuálních poruch, závislostí aj.<sup>24</sup> Nástup účinku antidepressiv je opožděn většinou o 2-6 týdnů.<sup>21</sup> Mechanismus účinku se liší u jednotlivých skupin a je založen na zvýšení hladiny biogenních aminů (noradrenalin (NA), serotonin (5-HT) a dopamin (DA)) na synaptické štěrbině. Toho je dosaženo inhibicí reuptake neurotransmiterů, snížením biodegradace neurotransmiterů, nebo přímým působením na receptory.<sup>24</sup>

Serotonin je dnes hlavním neuromediátorem podezřelým ze zapříčnění deprese. Většina antidepressiv zvyšuje extracelulární koncentrace serotoninu. Problémem ovšem je, že v extracelulárních tekutinách (ECT) pacientů s depresí se našel spíše nadbytek 5-HT a ne jeho nedostatek. Účinek antidepressiv se vysvětluje tím, že krátkodobě zvýší hladiny ECT serotoninu na synapsi, v delším časovém horizontu však dojde ke snížení syntézy serotoninu v presynaptickém neuronu a snížení citlivosti postsynaptických neuronů k 5-HT.<sup>20</sup>

Terapií první volby v terapii deprese je druhá generace antidepressiv (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)) a psychoterapie (kognitivně behaviorální terapie, interpersonální terapie a behaviorální aktivace).<sup>18</sup> Volba léčiva je ovlivněna charakteristikou choroby, stavem pacienta, jeho předchozí zkušeností s léčbou, další terapií, předepisujícím lékařem, jeho znalostmi a zkušenostmi, místními preferencemi a v neposlední řadě nežádoucími účinky jednotlivých léčiv.<sup>25</sup> Dále také intenzitou depresivní poruchy a počtem prodělaných epizod deprese.

Léčbu deprese lze rozdělit na tři fáze, akutní, udržovací a preventivní. Při akutní léčbě je cílem zmírnit/odstranit příznaky deprese a navrátit pacienta do jeho předešlé funkční schopnosti. Udržovací léčba trvá čtyři až šest měsíců a jejím cílem je udržení remise. Následuje léčba preventivní, která má zabránit relapsu a může trvat i celý život.<sup>26</sup>

Účinnost antidepressiv není snadné porovnávat, vzhledem k tomu že novější antidepressiva (např. vortioxetin) s podobnou účinností jako SSRI či SNRI nebyla porovnáována se staršími antidepressivy (tricyklická antidepressiva (TCA)). Nicméně ve studiích oproti ostatním léčivům byla nejvyšší účinnost stanovena pro agomelatin, amitriptylin, escitalopram, mirtazapin, paroxetin, venlafaxin a vortioxetin. Jako léčiva s nejlepší tolerancí a nejnižším výskytem nežádoucích účinků pak vyšli agomelatin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, sertralin a vortioxetin.<sup>25</sup> V léčbě deprese se neužívají jen antidepressiva, ale můžeme se setkat i s antipsychotiky, která se většinou využívají k augmentaci antidepressivní terapie. Byla užívána také stimulancia, ale data pro jejich užití jsou velmi limitována. Využíval se i modafinil, na základě empirických zkušeností.<sup>18</sup>

Při výběru terapie může pomoci stanovení subtypu deprese.<sup>25</sup> Melancholická deprese je popisována jako deprese s fyzickými příznaky. Pacient s touto depresí bude spíše reagovat na farmakoterapii s vyšší účinností u TCA než u SSRI.<sup>25,26</sup> Při podávání venlafaxinu a fluoxetinu, se venlafaxin ukázal jako více účinný. U non-melancholické (úzkostlivé) deprese je doporučena



spíše psychoterapie, která se jeví jako účinnější.<sup>25</sup> Úzkostná porucha se častěji vyskytuje u žen a zdá se, že může vést k vývoji deprese. Mezi antidepresivy nebyly prokázány výrazné rozdíly, lékaři se ovšem častěji uchylují k sedativním antidepresivům s pomalou titrací dávky pro předejití zhoršení úzkosti v úvodu terapie.<sup>26</sup>

Psychotická deprese je spojována s výskytem bludů a halucinací a vždy je potřebná péče psychiatra a často i hospitalizace. Jako nejlepší farmakoterapeutická volba se ukazuje kombinace antidepresiv a atypických antipsychotik, s lepší účinností u TCA než u novějších antidepresiv.<sup>25,27</sup> Jako účinná se ukázala elektrokonvulzivní terapie.<sup>18</sup> Atypická deprese (projevuje se hypersomnií, přejídáním, paralýzou a emoční reaktivitou) reaguje jak na psychoterapii, tak na farmakoterapii. Farmakoterapie se však doporučuje až jako druhá možnost,<sup>25</sup> s nejlepší reakcí na inhibitory monoaminoxidázy.<sup>26</sup> Pokud nelze identifikovat subtype deprese, snažíme se najít cluster symptomy. Pokud se nám ani cluster nepodaří najít, volí se terapie dle závažnosti deprese. Vždy musíme při volbě brát ohled na stav a komorbiditu pacienta.

Lin a Stevens předpokládají čtyři clustery symptomů spojených s depresivní poruchou, které jsou závislé na jedné nebo více neurotransmiterech. První je úzkost, plačtivost a obsedantně kompulzivní porucha, které jsou pravděpodobně způsobené nedostatkem serotoninu. Pro tuto skupinu doporučují užití serotoninergních léčiv, jako SSRI a spíše se vyhnout noradrenergním léčivům, která by mohla být příliš aktivující. Do druhého clustru řadíme únavu jako hlavní příznak, tato deprese je spojována s nedostatkem noradrenalinu a dopaminu. Pro terapii se doporučují léčiva ze skupin SNRI a noradrenalin a dopamin reuptake inhibitory (NDRI). Naopak se doporučuje vyhýbat léčivům se sedativními účinky jako jsou noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva (NaSSA) a serotoninoví antagonisté a reuptake inhibitory (SARI). Tato léčiva jsou vhodná u třetího clustru, deprese spojené s insomnií. Posledním clustrem je deprese spojená s bolestí.<sup>25</sup>

Ze spotřeb antidepresiv z roku 2019 vyplývá, že nejvíce předepisovanými antidepresivy jsou sertralin a escitalopram. Mezi další poměrně častá antidepresiva patří citalopram, venlafaxin, mirtazapin.<sup>28</sup> Momentálním cílem, kterého se snažíme už celé desetiletí v terapii deprese dosáhnout, je vyvinutí antidepresiva s rychlým nástupem účinku.<sup>20</sup> *Tabulka 3* uvádí registrovaná a obchodovaná antidepresiva v České republice k 3. 9. 2021.<sup>29</sup>

Tabulka 3 Registrovaná a obchodovaná antidepresiva v ČR<sup>29</sup>

Skupina	Léčivá látka
<b>Tricyklická a tetracyklická antidepresiva</b>	Imipramin
	Nortriptilin
	Klomipramin
	Amitriptylin
	Dosulepin
	Maprotilin
<b>Inhibitory monoaminoxidázy</b>	Moklobemid
<b>Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu</b>	Sertralin
	Citalopram
	Escitalopram
	Paroxetin
	Fluoxetin
	Fluvoxamin
<b>Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu</b>	Venlafaxin
	Duloxetin
<b>Noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva</b>	Mirtazapin
	Mianserin
<b>Serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání</b>	Trazodon
<b>Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu</b>	Bupropion
<b>Agonisté melatoninu</b>	Agomelatin
<b>Multimodální antidepresiva</b>	Vortioxetin
<b>Ostatní atidepresia</b>	Tianeptin
	Třezalka
	Esketamin

## 1.2.2 Tricyklická a tetracyklická antidepresiva (TCA)

TCA se využívají od 50. let 20. století a byly léky první volby, dokud je nenahradila léčiva ze skupiny SSRI.<sup>30</sup> Mají dobrý antidepresivní účinek, ale zároveň hodně nežádoucích účinků a nízkou toleranci.<sup>24</sup> Inhibují reuptake NA a 5-HT, díky čemuž mají antidepresivní účinek. Působí ale i jako antagonisté  $\alpha$ -adrenergických, histaminových a muskarinových receptorů, což je zdrojem velkého množství nežádoucích účinků.<sup>24,30</sup> Rozlišujeme TCA s terciální aminovou skupinou (imipramin), která jsou více selektivní pro blok zpětného vychytávání NA a sekundární aminovou skupinou (nortriptylin – aktivní metabolit amitriptylinu, desipramin – aktivní metabolit imipraminu), jež jsou selektivnější pro 5-HT. Maprotilin je tetracyklickým antidepresivem se strukturou sekundárního aminu, nicméně je selektivnější pro blok reuptake NA.<sup>30</sup> Užívají se v terapii deprese, panických záchvatů, posttraumatické stresové poruchy, chronických bolestí hlavy a neuropatické bolesti.<sup>24,30</sup>

TCA jsou velmi dobře absorbována z tenkého střeva. Až 50 % se metabolizuje při prvním průchodu játry, zbytek je až z 90 % navázán na plazmatické proteiny. Jsou to lipofilní léčiva, a proto jsou snadno distribuována po celém těle. Metabolizace probíhá v játrech pomocí CYP 2D6, 1A2, 3A4, 1C19 a spousta metabolitů je antidepresivně aktivní.<sup>30</sup> Vylučují se převážně močí.<sup>24</sup>

### *Nežádoucí účinky*

Nežádoucí účinky (NÚ) jsou často závislé na dávce. Velké množství nežádoucích účinků v této skupině souvisí s poměrně velkým počtem receptorů, ke kterým mají afinitu. Kvůli antagonismu  $\alpha$ -adrenergických receptorů může dojít k ortostatické hypotenzii, prodloužení QT intervalu, tachykardii, třesu. Antagonismem muskarinovým  $M_1$  receptorů způsobují anticholinergní účinky jako je sucho v ústech, zácpa, retence moči, poruchy akomodace zraku. Antagonismem histaminových  $H_1$  receptorů navozují sedaci a zvýšení chuti k jídlu.<sup>24,30</sup> Mezi nejvíce hlášené NÚ dle UMC (Uppsala monitoring centre) patří somnolence, rozmazané vidění, bolest hlavy, třes sucho v ústech, zácpa, nauzea a únava.<sup>31</sup>

### *Chyba ve výběru léčiva*

Všechna TCA jsou kontraindikována (KI) při hypersenzitivitě na účinnou látku a při rekonvalescenci po akutním infarktu myokardu. Terapie IMAO musí být podávána s odstupem minimálně čtrnáct dní od ukončení terapie TCA.<sup>32-37</sup> Nejsou vhodná u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (IČS), glaukomem s uzavřeným úhlem, hyperplazií prostaty<sup>24</sup> a obecně u starších pacientů, kde je vyšší riziko výskytu NÚ i při terapeutických dávkách.<sup>38</sup>

Kromě klomipraminu se vyskytují všechna TCA registrovaná v ČR ve formě potahovaných tablet. Dosulepin nalezneme i ve formě tablet obalovaných. V této formě se v ČR vyskytuje i klomipramin, který se dále vyskytuje i ve formě tablet s řízeným uvolňováním.<sup>29</sup>

### Problém v dávkování

TCA se obvykle podávají v jedné denní dávce. Pro své sedativní účinky se preferuje je podávat před spaním. Největší sedativní účinky má amitriptylin, klomipramin a maprotilin. U imipraminu jsou ve srovnání s amitriptylinem tyto účinky nižší. Nejméně se vyskytují u nortriptylinu, který má nižší afinitu k histaminovým receptorům. Pokud pacient jednu denní dávku netoleruje je možné ji rozdělit do dvou až tří dávek, nebo menší dávky přes den a větší na noc.<sup>30</sup> Běžné denní dávky a maximální rozmezí dávek TCA, registrovaných v ČR uvádí *Tabulka 4*.

Imipramin, nortriptylin a amitriptylin se doporučuje v počátku terapie podávat v dávce 25 mg před spaním. U imipraminu se setkáme i s úvodní dávkou 150 mg a u amitriptylinu s dávkou 100 mg u hospitalizovaných pacientů. Dávka se navyšuje o 25-50 mg každé tři až čtyři dny (u amitriptylinu  $\geq 1$  týden) v závislosti na výskytu NÚ. U citlivějších a/nebo starších pacientů začínáme na 10 mg před spaním. Účinek nortriptylinu je téměř dvojnásobný v porovnání s ostatními TCA. Při terapii klomipraminem začínáme dávkou 25 mg před spaním, často se však v počátku terapie podává třikrát denně. Za dva týdny můžeme vystoupat až na dávku 100 mg před spaním a za několik týdnů až na 250-300 mg. Terapii maprotilinem se doporučuje začít 25 mg před spaním, ovšem u hospitalizovaných pacientů, můžeme začít na 150 mg. Dávku navyšujeme o 25 mg na den podle tolerance pacienta.<sup>30</sup> Dosulepin je podáván v dávkách od 75 do 225 mg v jedné nebo třech rozdělených dávkách. Maximální jednotlivá dávka je 150 mg.<sup>32</sup>

*Tabulka 4 Běžné a maximální rozmezí denní dávky TCA registrovaných v ČR<sup>32,39</sup>*

Léčivo	Imipramin	nortriptylin	klomipramin	amitriptylin	maprotilin	dosulepin
Běžná denní dávka [mg]	150-300	50-150	100-200	150-300	100-225	75-225
Maximální rozmezí dávek [mg]	10-300	10-150	25-300	10-300	25-225	75-225

Nemělo by docházet k náhlému vysazení antidepresiv, aby nedošlo k syndromu z vysazení. Ten se projevuje závratí, pocením, nechutenstvím, nauzeou, zvracením, třesem, bolestí hlavy, insomnií a děsivými sny.<sup>24</sup> Ve vzácných případech může vést k rozvoji syndromu neklidných nohou, arytmiím a parkinsonismu. Dávku snižujeme postupně v průběhu dvou až čtyř týdnů, v závislosti na výchozí dávce TCA.<sup>40</sup>

### Problém v užití léčiva

Tricyklická antidepresiva se obvykle díky svému působení na histaminové receptory a s tím spojené sedativní účinky podávají v jedné večerní dávce.<sup>30</sup> Klomipramin je v ČR registrován ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním opatřených půlicí rýhou, tabletu lze dělit na dvě stejné dávky. Užívá se v celku, nezávisle na jídle.<sup>41</sup>

## *Interakce*

Při kombinaci s IMAO hrozí riziko hypertenzní krize, hyperpyrexie a v kombinaci s dalšími serotoninergními léčivy riziko serotoninového syndromu. Pro své anticholinergní účinky je třeba být obezřetní při kombinaci s dalšími anticholinergními léčivy<sup>24</sup> jako jsou např. antihistaminika 1. generace, spasmolytika, antimuskarinika užívaná v terapii hyperaktivního močového měchýře, některá bronchodilatancia či antipsychotika 1. i 2. generace.<sup>42</sup> Jejich antagonistické působení na histaminové receptory je důvodem sedace, z toho důvodu je nevhodná kombinace s dalšími sedativními léčivy, která by mohla tento účinek potencovat. Nejvíce sedativních účinků má dosulepin.<sup>38</sup> Kombinace TCA s léky prodlužujícími QT interval, včetně antiarytmik, některých antihistaminik (terfenadin, astemizol), antipsychotik (sertindol) může vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií. Při kombinaci s antipsychotiky by mohlo nastat snížení záchvatového prahu a nastat zvýšené riziko konvulzí.<sup>24</sup> Amitriptylin se nesmí užívat současně s cisapridem a maprotilin je KI u křečových onemocnění.<sup>34,37</sup>

Interakce na cytochromu P450 (CYP) jsou u TCA v porovnání s SSRI méně významné. Nortriptylin vykazuje nejméně těchto interakcí a je slabým inhibitorem CYP 2D6 a 2C19. Imipramin a dosulepin mírně inhibují CYP 2D6 a 2C9, obě tyto inhibice se ale nejeví, jako klinicky závažné. Imipramin a dosulepin však navíc výrazněji inhibují CYP 2C19 a 1A2. Tato interakce může být závažnější a je proto nutné dávat pozor při kombinaci se substráty těchto enzymů.<sup>38</sup>

### **1.2.3 Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)**

Inhibitory monoaminoxidázy jsou dnes rezervními antidepresivy z důvodu jejich četných interakcí s ostatními léčivy i s jídlem. Tyto látky inhibují degradaci monoaminů inhibicí enzymu monoaminoxidázy (MAO) a tím zvyšují nabídku monoaminů na synapsích. Existují dvě izomerní formy MAO-A a MAO-B. MAO-A metabolizuje DA, NA a 5-HT, zatímco MAO-B metabolizuje jen DA.<sup>43</sup> V léčbě deprese se jedná o látky s ireverzibilní inhibicí MAO (isocarboxazid, fenelzin, trancypromin) a inhibitory MAO-A (moklobemid). IMAO-B (selegilin, rasagilin) mají jen mírné antidepresivní účinky, ale využívaly (dnes se používají spíše výjimečně) se v léčbě Parkinsonovy choroby.<sup>24,43</sup> Starší látky jsou neselektivní a inhibují tak oba typy MAO.<sup>24</sup> Své využití nachází v terapii bulimie, panické poruchy (PP), sociální úzkostné poruchy, deprese, anhedonie.<sup>24,43</sup>

IMAO se rychle vstřebávají z GIT. Moklobemid se metabolizuje především oxidací pomocí CYP 2D6 a 2C9 a trancypromin je silným inhibitorem těchto izoforem cytochromu. Vylučují se převážně močí a částečně stolicí.<sup>24</sup>

#### *Nežádoucí účinky*

Jedním z nejfrekventovanějších nežádoucích účinků je nespavost, posturální hypotenze a závratě.<sup>24,43</sup> Moklobemid je poměrně dobře tolerován a jediným nežádoucím účinkem, který se projevoval ve srovnání s placebem byla nauzea.<sup>43</sup>

### *Chyba ve výběru léčiva*

Moklobemid je KI při hypersenzitivitě k některé z obsažených látek v léčivém přípravku, u akutních stavů zmatenosti. Dále je KI užití u dětí, pro nedostatek informací. Současná terapie s linezolidem, selegilinem, triptany, pethidinem, tramadolem, bupropionem, dextromethorfanem a dalšími serotoninergními léčivy je také kontraindikována, kvůli riziku serotoninového syndromu a hypertenzní krize.<sup>43,44</sup> KI je i jeho užití při srdečním selhávání a onemocnění jater.<sup>43</sup> V České republice je registrován ve formě potahovaných tablet.<sup>29</sup>

### *Problém v dávkování*

Úvodní dávka moklobemidu je 150 mg jednou nebo dvakrát denně. Když pacient dobře toleruje dávku 150 mg jednou denně, navyšuje se do týdne dávka na užití dvakrát denně. Pokud se při dávce 300 mg denně do čtyř týdnů nedostavil klinický efekt a terapie je tolerována, navyšujeme dávku o 150 mg na den každý jeden až čtyři týdny do dosažení účinku, nebo dosažení maximální dávky 600 mg denně. Při navýšení nad 300 mg denně je nutné dávku rozdělit do dvou denních dávek.<sup>43</sup>

Při vysazování je nutné dávku postupně snižovat už čtyři týdny před vysazením. Při náhlém vysazení se objevuje syndrom z vysazení provázený úzkostí, agitací, nespavostí, bolestmi hlavy, podrážděností, malátností a nauzeou. V horších případech může nastat delirium, myoklonické záchvaty nebo psychóza.<sup>40</sup>

### *Problém v užití léčiva*

Při podávání IMAO je doporučována dieta s nižším obsahem tyraminu, jenž může být důvodem vzniku hypertenzní krize. Tato dieta je specifická omezením potravin jako jsou zralé sýry, jogurt, sušené, nakládané nebo fermentované maso...<sup>24,43,45</sup> U moklobemidu se však jedná o malé riziko a dieta není nutná. Užívá se obvykle ve dvou denních dávkách.<sup>43</sup>

### *Interakce*

Závažnou interakcí, kvůli které je potřeba dodržovat dietu je hypertenzní krize. MAO-A metabolizuje monoamin tyramin,<sup>24,43,45</sup> inhibicí tohoto systému dochází k jeho vstřebání a působení na adrenergní receptory, zajištění uvolnění NA s následnou náhlou vazokonstrikcí a prudkým zvýšením krevního tlaku (TK).<sup>43,45</sup> Vzhledem k selektivitě moklobemidu k MAO-A je riziko vzniku hypertenzní krize výrazně nižší než u ostatních zástupců této skupiny.<sup>45</sup> Dále, jak je zmiňováno u většiny následujících skupin, jsou KI pro kombinaci s ostatními léčivy zvyšujícími hladiny serotoninu, pro riziko serotoninového syndromu.<sup>24,43</sup> IMAO na rozdíl od novějších antidepressiv nevykazují významné farmakokinetické interakce.<sup>46</sup>

### 1.2.4 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

SSRI patří mezi dnes nejvíce využívaná antidepresiva díky své vysoké účinnosti, minimálnímu výskytu NÚ a nízkému riziku předávkování.<sup>21,47</sup> SSRI blokují reuptake serotoninu na presynaptické štěrbině, čímž zvyšují nabídku serotoninu. K ostatním receptorům mají téměř nulovou afinitu.<sup>24</sup> Nástup účinku se dostaví až po 3-8 týdenní léčbě a jak již bylo zmíněno dříve (viz. 1.2.1 Základní charakteristika), mechanismem účinku by mohla být down regulace syntézy 5-HT v presynaptickém neuronu a snížení citlivosti postsynaptických receptorů k 5-HT a ne vlastní zvýšení hladin serotoninu léčivem, čímž se vysvětluje pozdější nástup účinku.<sup>20,47</sup> Využití nachází SSRI hlavně u léčby úzkosti a deprese, své využití ovšem mají i u posttraumatické stresové poruchy, obsedantně kompulzivní poruchy (OCD), sociální fobie, sexuální dysfunkce, panické poruchy (PP) či bulimie.<sup>47</sup>

Absorpce probíhá nezávisle na potravě.<sup>24</sup> Významně se váží na plazmatické bílkoviny<sup>47</sup> a jsou metabolizovány v játrech pomocí cytochromového enzymatického systému, kde může docházet k interakcím na CYP P450. Vylučují se pomocí jater a ledvin.<sup>24</sup>

#### *Nežádoucí účinky*

Nejběžněji se vyskytujícím NÚ je neklid a gastrointestinální (GIT) potíže, které však do 2-4 týdnů odezní, nebo se upraví snížením a pomalou titrací dávky, případně podáním léčiva s jídlem.<sup>24</sup> Nejvíce hlášených GIT NÚ mají sertralin, paroxetin a fluoxetin, které mají více jak deset tisíc hlášení těchto účinků v UMC. Nejméně jich je pak hlášeno pro fluvoxamin s necelými dvěma tisíci sedmi sty hlášeními. Nejfrekventovaněji hlášeným NÚ je u všech SSRI nauzea, následně průjem a zvracení.<sup>31</sup> Může docházet ke zhoršení příznaků deprese v počátku terapie, které ovšem může signalizovat jejich účinnost. Dále mohou způsobit sexuální nežádoucí účinky (snížení libida, poruchy ejakulace), nespavost a zejména u escitalopramu a citalopramu prodloužení QT intervalu.<sup>21,24</sup> Nejvyšší počet hlášení (více jak tři tisíce hlášení) sexuálních nežádoucích účinků má opět sertralin, paroxetin a fluoxetin. Nejméně jich je hlášených pro fluvoxamin (necelých tři sta padesát). Tyto NÚ se liší charakterem. Pro sertralin, citalopram, escitalopram a paroxetin patří mezi nejčastěji hlášené erektilní dysfunkce a sexuální dysfunkce. U fluoxetinu a fluvoxaminu je nejfrekventovaněji hlášena galaktorea a erektilní dyfunkce. Nespavost, úzkost a paradoxně i deprese patří mezi poměrně často hlášené NÚ. Nejvyšší počet hlášení těchto účinků má sertralin a paroxetin, nejnižší opět fluvoxamin.

Mezi další poměrně často hlášené NÚ patří účinky na kardiovaskulární systém.<sup>31</sup> Mezi častěji hlášené patří torsade de pointes, u citalopramu téměř sto devadesát hlášení a u escitalopramu téměř osmdesát. Množství těchto hlášení se ale výrazně neliší od hlášení u ostatních SSRI, kdy u sertralinu se počet hlášení blíží k osmdesátce a u fluoxetinu je dokonce sto dvacet pět, jen u fluvoxaminu a paroxetinu je výrazně nižší. Počet hlášení prodloužení QT intervalu u citalopramu a escitalopramu pohybuje kolem čtyřiceti až padesáti. Mnohem častěji je hlášena palpitace, tachykardie, bradykardie náhlá srdeční zástava nebo arytmie.<sup>31</sup>

SSRI mohou zvýšit riziko krvácení v důsledku serotoninové deplece a je zde riziko hyponatremie zapříčiněné nepřiměřenou reakcí antidiuretického hormonu a zvýšeného odvodu natria močí.<sup>24</sup> Serotonin způsobuje při zranění vazokonstrikci a napomáhá agregaci, tato jeho funkce je při podávání SSRI narušena a může tak dojít ke zvýšené krvácivosti.<sup>48</sup> Nejvíce případů krvácení je hlášeno u fluoxetinu a sertralinu, nejméně opět u fluvoxaminu. Co se týče hyponatremie, množství hlášení tohoto NÚ je poměrně vysoké, u téměř všech SSRI se pohybuje kolem jednoho tisíce pětisetý hlášení. Escitalopram má hlášeno o něco méně, kolem jednoho tisíce a nejméně je jich hlášeno u fluvoxaminu, a to necelých stodeset.<sup>31</sup>

### *Chyba ve výběru léčiva*

I ve skupině SSRI se můžeme u jednotlivých účinných látek setkat vedle afinity k 5-HT receptorům s mírnými rozdíly v afinitě k ostatním receptorům.<sup>49</sup> Jednotlivá léčiva se také odlišují svým biologickým poločasem a působením na jaterní enzymy.<sup>50</sup> Tyto rozdíly by nás měly vést ke zvolení správné terapie pro konkrétního pacienta.<sup>49,50</sup> SSRI jsou dnes v mnoha případech léky první volby.

Fluvoxamin má nejvyšší afinitu k  $\sigma_1$  – receptorům a má dobrý efekt v terapii deprese spojené s úzkostí a stresem. Paroxetin má největší anticholinergní působení, ačkoli je v porovnání s tricyklickými antidepresivy téměř nepodstatné, může být důvodem únavy, sedace a zvyšování hmotnosti. Toho se dá využít u pacientů s insomnií, nebo nízkou tělesnou hmotností, je ovšem zároveň nutné dávat pozor a kvůli únavě a sedaci podávat léčivo raději večer. Naopak fluoxetin patří mezi aktivující antidepresiva, může vést ke snižování tělesné hmotnosti a je u něj výhodnější podávat ho ráno, aby nedošlo k lékově navozené insomnii. Může také díky svým aktivačním schopnostem navodit neklid a úzkost. Sertralin má efekt na snížení reuptake dopaminu a ačkoli je tento blok slabý, může se projevit kardiovaskulárními nebo extrapyramidovými nežádoucími účinky. Jeho volba u pacientů trpících Parkinsonovou chorobou by tedy mohla být nevhodná. Naopak jako výhodný se jeví u pacientů s melancholickou depresí. Citalopram má afinitu k histaminovým  $H_1$ -receptorům. Může vést ke zvýšené chuti k jídlu s následným přírůstkem hmotnosti, a tudíž je nevhodnou volbou u obézních pacientů. Escitalopram má výrazně nižší afinitu k  $H_1$ -receptorům, než citalopram.<sup>49</sup>

Pro všechna SSRI platí, že jsou KI při senzitivě na podávanou látku a v kombinaci s IMAO pro riziko serotoninového syndromu. Mezi podáváním SSRI a IMAO musí být alespoň čtrnáct dní odstup, od přerušení podávání fluoxetinu je tato doba dokonce pět týdnů. Současné užívání s linezolidem nebo intravenózní methylenovou modří je kontraindikováno.<sup>51-56</sup>

Většina SSRI je podávána ve formě potahovaných tablet. Citalopram se vyskytuje i ve formě perorálních kapek a koncentrátu pro infuzní roztok, escitalopram jako tablety dispergovatelné v ústech a perorální roztok.<sup>29</sup> Tablety dispergovatelné v ústech mohou být výhodnou alternativou pro pacienty kteří z nějakého důvodu odmítají, nebo mají problém s polykáním běžných tablet.<sup>57</sup> Fluoxetin najdeme i ve formě tvrdých kapslí.<sup>29</sup>



### Problém v dávkování

V terapii deprese se doporučuje začít co nejnižší dávkou a postupnou titrací dosáhnout terapeutického cíle. Můžeme se tak vyhnout podstatné části NÚ. Nalezení správné dávky často probíhá formou pokus omyl. Po nasazení nejnižší dávky se po dobu čtyř týdnů sleduje odpověď pacienta na léčbu, pokud je částečná a nevyskytují se NÚ, pak se dávka postupně navyšuje. Běžné terapeutické dávky a maximální rozmezí dávek jednotlivých účinných látek registrovaných v ČR uvádí *Tabulka 5*.

Terapie paroxetinem, fluoxetinem a citalopramem začíná běžně na dávce 20 mg denně, obvykle ráno. Následně se dávka každé čtyři týdny může navýšit o 10-20 mg do dosažení terapeutického účinku, nebo maximální dávky. U citlivějších pacientů a/nebo seniorů se může terapie zahájit dávkou 10 mg. Pro citalopram platí, že není vhodné překročit dávku 40 mg denně (u seniorů 20 mg denně). Escitalopram podáváme v počáteční dávce 10 mg ráno. Dávku navyšujeme o 5-10 mg na den jednou za čtyři týdny. Citlivějším pacientům a/nebo seniorům podáváme počáteční dávku 5 mg. Pro fluvoxamin a sertralin je počáteční dávka 50 mg a dávku je možné navýšit o 25-50 mg. U fluvoxaminu jednou za dva týdny, zatímco u sertralinu jednou za čtyři týdny. Pro citlivější a/nebo starší pacienty je počáteční dávka snižena na 25 mg denně. Fluvoxamin má sedativní účinky, a proto je vhodné ho podávat večer. Při dávkách vyšších než 100 mg fluvoxaminu denně je vhodné tuto dávku rozdělit do dvou denních dávek.<sup>47</sup>

Při náhlém vysazení se může objevit syndrom z vysazení, nejčastěji se vyskytuje u paroxetinu. Mezi projevy patří flu-like syndrom, poruchy spánku, třes, závratě, úzkost a neklid. Nejnižší pravděpodobnost syndromu z vysazení je u fluoxetinu (lze ho vysadit i náhle) díky jeho dlouhému biologickému poločasu.<sup>24</sup> Nižší riziko výskytu syndromu z vysazení je také u sertralinu.<sup>52</sup> Abychom tomuto syndromu předešli snižujeme postupně v průběhu dvou až čtyř týdnů dávku až do úplného vysazení.<sup>40</sup>

*Tabulka 5 Běžné dávky a maximální rozmezí dávek SSRI registrovaných v ČR<sup>39</sup>*

Léčivo	fluvoxamin	paroxetin	fluoxetin	sertralin	citalopram	escitalopram
<b>Běžná dávka [mg]</b>	50-200	20-40	20-60	50-200	20-40	10-20
<b>Maximální rozmezí dávky [mg]</b>	25-300	10-50	10-80	25-300	10-40	5-30

### *Problém v užití léčiva*

Díky svému dlouhému poločasu se ve většině případů užívají jednou denně. Aktivující léčiva jako je paroxetin, fluoxetin a o něco méně aktivující sertralin, citalopram a escitalopram se podávají spíše ráno, protože při jejich podání večer může mít pacient problémy s usínáním. Naopak fluvoxamin má sedativní účinky, a proto je vhodnější ho podávat večer. Vyhnete se tak nežádoucím událostem spojených se sedací jako jsou pády.<sup>47</sup>

V terapii je nutné vytrvat i přes možné počáteční zhoršení příznaků (v závislosti na tíži těchto příznaků), protože nástup účinku se dostaví s 3-8týdenním zpožděním.<sup>24,47</sup> Abychom předešli počátečnímu zhoršení depresivních příznaků a úzkosti titrujeme dávku postupně.<sup>26</sup>

### *Interakce*

Nejnámější farmakodynamickou interakcí, která se týká i dalších skupin antidepresiv a může mít závažné dopady, je serotoninový syndrom. Ten je charakteristický vysokou aktivitou serotoninu a projevuje se třesem, křečmi, dezorientací, úzkostí, tachykardií, hypertermií, hypertenzí, nevolností a průjmy.<sup>58</sup> Riziko serotoninového syndromu se zvyšuje kombinací s dalšími serotoninergními léčivy jako jsou další antidepresiva (SNRI, trazodon...), ale i s dalšími léčivy jako tramadol, rasagilin, selegilin, triptany a setrony...<sup>59</sup>

K nežádoucí interakci může také dojít mezi citalopramem a escitalopramem a dalšími léčivy prodlužujícími QT interval,<sup>24</sup> jako je např. klarithromycin, methadon, amiodaron či haloperidol.<sup>60</sup> Obezřetnost je také na místě u kombinace SSRI s antikoagulancii, protidestičkovými léčivy, nesteroidními antiflogistiky nebo kyselinou acetylsalicylovou pro zvyšující se riziko krvácení.<sup>24</sup>

Všechna SSRI se metabolizují pomocí cytochromu P450 a alespoň mírně inhibují některý z cytochromů, ale mírná inhibice se neukazuje jako klinicky významná.<sup>47</sup> Interakce na cytochrech mohou vést k nedostatečné účinnosti léčby až úplnému selhání terapie, nebo naopak ke zvýšenému výskytu nežádoucích reakcí. Nežádoucí účinky a vedlejší reakce jsou jedním z častých důvodů vysazení léčby a při novém nasazení antidepresivní terapie by se na ně měl brát ohled.<sup>61</sup> Metabolizace v ČR registrovaných SSRI pomocí CYP P450 shrnuje *Tabulka 6*. Mezi závažné interakce patří inhibice CYP 2D6 fluoxetinem a paroxetinem s léčivy, metabolizujícími se přes tento cytochrom. Příkladem může být tamoxifen nebo kodein, ty se pomocí CYP 2D6 metabolizují na aktivní metabolit. Mohlo by tak dojít ke snížení hladin aktivního metabolitu v organismu a selhání terapie.<sup>59</sup>

Tabulka 6 Metabolizace a vliv SSRI registrovaných v ČR na CYP450<sup>47,51-56</sup>

	Substrát	Inhibitor
<b>CYP 1A2</b>	fluvoxamin, fluoxetin	Fluvoxamin
<b>CYP 2C19</b>	sertralin, citalopram, escitalopram, fluoxetin	fluvoxetin, fluoxamin
<b>CYP 2C9</b>	fluoxetin, sertralin	Fluvoxamin
<b>CYP 2D6</b>	fluoxetin, fluvoxamin, citalopram, paroxetin, sertralin	fluvoxamin, sertralin, fluoxetin, citalopram, escitalopram, paroxetin
<b>CYP 3A4</b>	sertralin, citalopram, escitalopram, fluoxetin	Fluvoxamin
<b>CYP 2E1</b>	fluoxetin	
<b>CYP 2B6</b>	fluoxetin, sertralin	

silný, střední, slabý

### 1.2.5 Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)

SNRI jsou duální antidepresiva a jak již z jejich názvu vyplývá, inhibují navíc oproti SSRI i reuptake NA, čímž zvyšují koncentrace obou neuromediátorů na synaptické štěrbině. K ostatním receptorům mají minimální afinitu.<sup>24</sup> V ČR jsou registrovaní jen dva zástupci, a to duloxetin a venlafaxin,<sup>29</sup> kteří mají vyšší afinitu k 5-HT receptorům, než k NA, nicméně inhibice těchto receptorů je závislá na podané dávce.<sup>62</sup> Využití nachází v léčbě deprese, panické poruchy, obsedantně kompulzivní nemoci, sociální fobie, posttraumatické stresové poruchy. Zejména duloxetin je používán v léčbě chronické bolesti včetně diabetické periferní neuropatie a fibromyalgie a také u močové inkontinence.<sup>24,62</sup> SNRI mají v léčbě deprese vyšší účinnost než SSRI, ale tento rozdíl není nijak diametrální.<sup>62,63</sup>

Podání s potravou může prodloužit dobu absorpce (v případě duloxetinu ji mírně snížit), zároveň však může snížit výskyt NÚ.<sup>24,62</sup> Venlafaxin i duloxetin jsou metabolizovány v játrech a následně vyloučeny z organismu ledvinami. Venlafaxin je metabolizován přes CYP 2D6 na aktivní metabolit, zatímco metabolity duloxetinu aktivní nejsou.<sup>24</sup>

#### Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou podobné jako u SSRI. Nejčastěji se jedná o GIT potíže, které často odezní, nespavost, závrať, průjem.<sup>24</sup> Dále se může objevit bolest hlavy, která se ovšem často vyskytuje běžně u deprese a je proto obtížné odlišit, zda se jedná o nežádoucí účinek léčby nebo symptom choroby.<sup>62</sup> Mezi poměrně často hlášené NÚ dle UMC dále patří rozmazané vidění, parestezie, třes, úzkost a paradoxně deprese.<sup>31</sup> U pacientů může dojít ke zvýšení TK, které je

způsobené u SNRI vyšší afinitou k NA receptorům. Je možné, že SNRI zvyšují riziko krvácení a kostní resorpci, toto riziko se zdá malé, ale nesmí se na něj zapomínat zejména u pacientů s komorbiditami. Stejně jako u SSRI se i u SNRI může vyskytnout hyponatremie.<sup>62</sup>

### *Chyba ve výběru léčiva*

I zde platí KI při senzitivitě na obsahovou látku a při podávání s IMAO. Mezi podáváním SSRI a IMAO by měla být alespoň čtrnáctidenní pauza. Duloxetin je kontraindikován při vážném renálním selhávání (clearance <30ml/min) a při omezené funkci jater. Venlafaxin by v těchto případech měl být podáván v redukováných dávkách a se zvýšenou opatrností.<sup>64,65</sup> S venlafaxinem se můžeme setkat ve formě tablet, tablet s prodlouženým uvolňováním nebo tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním. Duloxetin je dostupný ve formě enterosolventních tobolek.<sup>29</sup>

### *Problém v dávkování*

U SNRI se stejně jako u SSRI doporučuje začít co nejnižší dávkou a pokud je třeba, postupně ji navyšovat. Počáteční dávka, maximální dávka a postup zvyšování dávky se odvíjí od diagnózy.<sup>62</sup> U venlafaxinu se dávka může pohybovat mezi 75–375 mg na den,<sup>39</sup> podávané v jedné dávce většinou ráno.<sup>62</sup> Pro duloxetin to je 30–60 mg na den,<sup>39</sup> u pacientů, kteří po šesti týdnech nereagují na dávky 60 mg duloxetinu je možné tuto dávku zvýšit na 120 mg po dobu osmi týdnů. Výběr dávky a léčiva probíhá formou pokus omyl. Po nasazení terapie pacienta minimálně dva týdny pozorujeme, a pokud je léčba tolerována a dosahuje účinku s navyšováním vyčkáme. Je-li tolerována, ale účinek se zatím nedostavil, navyšujeme dávku.<sup>39,62</sup> Odpověď na terapii lze většinou pozorovat za dva až čtyři týdny.<sup>66</sup> Případy předávkování venlafaxinem a duloxetinem jsou vzácné. Je znám jeden případ předávkování venlafaxinem a duloxetinem zároveň v kombinaci s jinými antidepresivy a benzodiazepiny a jeden případ předávkování kombinací duloxetin, venlafaxin.<sup>67</sup>

Při náhlém vysazení se může vyskytnout syndrom z vysazení charakteristický závratí, únavou, bolestmi hlavy, zmateností, zvoněním v uších, suchem v ústech, nervozitou, průjmem a nevolností, méně často flu-like syndromem, pocením a slabostí.<sup>24,66</sup> Vysazení se doporučuje postupným snižováním dávky. U duloxetinu v průběhu dvou až čtyř týdnů,<sup>40</sup> nebo podáváním léčiva obden.<sup>66</sup> U venlafaxinu se doporučuje snižovat denní dávky o 37,5-75 mg za týden, případně přechod na fluoxetin 10-20mg denně.<sup>40</sup>

### *Problém v užití léčiva*

Nejčastějším důvodem vysazení terapie duloxetinem je nauzea. Duloxetin má dlouhý biologický poločas, a proto se podává v jedné denní dávce. Jeho podání s potravou vede k pomalejšímu nástupu maximální plazmatické koncentrace, což je při dlouhodobé terapii bezvýznamné.<sup>66</sup> Podává se ve formě enterosolventních tobolek nezávisle na jídle, tobolky se nesmí drtit ani žvýkat.<sup>68</sup> Venlafaxin má kratší biologický poločas, ale metabolizuje se na aktivní

metabolit, jehož poločas je dvakrát tak dlouhý. Podává se proto také jednou denně.<sup>69</sup> Tablety i tobolky s prodlouženým uvolňováním se nesmějí drtit ani žvýkat, polykají se v celku ideálně s jídlem.<sup>70</sup>

### *Interakce*

Ačkoli prodloužení QT intervalu je u SNRI výrazně nižší, než u SSRI je i zde potřeba brát na toto riziko ohled a pokud je to možné vyhnout se kombinaci s dalšími léčivými prodlužujícími tento interval. Při kombinaci s dalšími serotoninergními léčivými, zejména pak v kombinaci s IMAO i zde hrozí riziko serotoninového syndromu.<sup>24</sup>

Z hlediska jejich metabolizace přes cytochrom je duloxetin substrátem CYP 1A2 a 2D6 a zároveň středně silným inhibítorem CYP 2D6.<sup>64</sup> Venlafaxin je mírným substrátem CYP 2C19, 2C9, 2D6, 3A4 a slabým inhibítorem CYP 2D6.<sup>65</sup> Oba tedy mohou zvyšovat hladiny léčiv metabolizujících se přes CYP 2D6, jako je risperidon, tricyklická antidepresiva, propafenon či metoprolol. Zároveň zejména u duloxetinu je důležitá opatrnost při kombinaci s léčivými inhibujícími, nebo indukujícími CYP 1A2 (fluoxamin) a 2D6.<sup>24</sup>

### **1.2.6 Noradrenergní a specifické serotoninergní antidepresiva (NaSSa)**

NaSSa blokuje presynaptické  $\alpha_2$  receptory na noradrenergních a serotoninergních neuronech, čímž zvyšují nabídku obou neuromediátorů, 5-HT i NA a zároveň zvyšují syntézu NA.<sup>24,71</sup> Tento mechanismus účinku je společný pro mirtazapin a mianserin. Oba svou strukturou odpovídají tetracyklickým antidepresivům. Mirtazapin je derivátem mianserinu,<sup>71</sup> který je v mnoha zdrojích stále uváděn jako tetracyklické antidepresivum.<sup>24,72,73</sup> Mirtazapin postsynapticky blokuje 5-HT<sub>2</sub> a 5-HT<sub>3</sub> a zvyšuje stimulaci 5-HT<sub>1A</sub> receptorů. Zároveň blokuje presynaptické  $\alpha_2$ -receptory.<sup>74</sup> Dále má mirtazapin poměrně vysokou afinitu k histaminovým receptorům, čímž se vysvětluje sedace, které se v mnoha případech využívá pro léčbu nespavosti. Jeho afinita k muskarinovým a dopaminovým receptorům je nízká.<sup>71</sup> Své využití nachází v léčbě depresivní poruchy, úzkostných poruch a v léčbě nespavosti. Může se také využít v léčbě stavů spojených se zhoršením pohybových schopností, jako je syndrom neklidných nohou nebo parkinsonismus navozených neuroleptickými léčivými.<sup>75</sup> Dále také u poruch chování, negativních symptomů schizofrenie, autismu, či abstinčních příznaků a závislosti.<sup>24</sup>

Mianserin je antagonist serotoninových a histaminových H<sub>1</sub> receptorů s mírnými anticholinergními účinky.<sup>75,76</sup> Ukazuje se, že mianserin má schopnost přímo aktivovat opioidní receptory. Také bylo objeveno, že významně snižuje projevy abstinčního syndromu a délku lékově podpořeného odvykání u opioid-závislých jedinců.<sup>75</sup>

Mirtazapin se velmi dobře absorbuje, potrava absorpci prakticky neovlivňuje. Váže se až z 85 % na plazmatické bílkoviny. Metabolizace probíhá v játrech přes CYP1A2, 2D6 a zejména 3A4,<sup>24,71,72</sup> zdá se ale, že ani úplná inhibice některé izoformy cytochromu nevede ke klinicky významným interakcím.<sup>71,74</sup> Vylučován je primárně močí, částečně stolicí.<sup>72</sup> Mianserin je velmi dobře absorbován po perorálním podání, dochází u něj ale k poměrně velkému first pass efektu

a v organismu tak zůstává jen 30 %. Váže se až z 90 % na plazmatické bílkoviny. Metabolizován je pomocí N-oxidace a N-demethylace na dva aktivní a jeden neaktivní metabolit<sup>76</sup> za pomoci CYP 2D6, 2B6, 1A2, 3A4.<sup>75</sup>

### *Nežádoucí účinky*

V důsledku blokace H1 histaminových receptorů dochází po podání mirtazapinu k ospalosti a sedaci, k těmto účinkům dochází častěji u dávek 15 mg, než při 30 mg denně. Vysvětluje se to zvýšením NA transmise při zvýšení dávky.<sup>74</sup> Může se objevit zvýšení chuti k jídlu a přírůstek váhy. Všech těchto NÚ se v praxi využívá. Dále se vyskytuje sucho v ústech, zácpa, nauzea, zvracení a hypotenze. Může se objevit agranulocytóza nebo útlum kostní dřeně.<sup>24,71</sup> Mezi NÚ mianserinu v terapeutické dávce patří ospalost, krevní dyskrázie, bolesti kloubů, edém a syndrom neklidných nohou.<sup>76</sup>

### *Chyba ve výběru léčiva*

Mirtazapin je KI v kombinaci s IMAO.<sup>72</sup> Oba jsou v ČR obchodovány ve formě potahovaných tablet, mirtazapin je obchodován i ve formě tablet dispergovatelných v ústech.<sup>29</sup>

### *Problém v dávkování*

Běžná dávka mirtazapinu se pohybuje mezi 15-45 mg denně před spaním.<sup>39</sup> Začíná se opět nízkou dávkou, kterou při nedostatečné odpovědi do dvou až čtyř týdnů navyšujeme. Pokud to vyžaduje situace, je možné navýšit dávku o 15 mg každý týden.<sup>74</sup> Náhlé vysazení se nedoporučuje. Je vhodné dávku postupně snižovat v průběhu dvou až čtyř týdnů, abychom se vyvarovali symptomům jako je úzkost až panické záchvaty, rozmazané vidění, nespavost, nevolnost a parestesie.<sup>40</sup>

Mianserin se podává v dávkách 30-160 mg denně v rozdělené dávce. Obvykle se začíná na 30 mg a dávka se dále upravuje dle odpovědi pacienta, většina pacientů reaguje na dávku 40-80 mg denně, může být podán i v jedné denní dávce před spaním.<sup>74,76</sup>

### *Problém v užití léčiva*

Mirtazapin způsobuje ospalost, a proto je podáván v jedné denní dávce před spaním.<sup>76</sup> Mianserin může být rozdělen do dvou dávek, nebo se podává stejně jako mirtazapin v jedné dávce, opět pro sedativní účinky nejlépe před spaním.<sup>76</sup>

### *Interakce*

Oba prohlubují sedativní účinky ostatních sedativních léčiv (např. benzodiazepiny, antihistaminika) a při kombinaci s léčivy prodlužujícími QT interval (např. haloperidol, citalopram, escitalopram) se zvyšuje riziko jeho prodloužení a ventrikulárních arytmií. I zde hrozí u obou léčiv při kombinaci s IMAO, nebo jinými serotoninergními léčivy, riziko serotoninového syndromu.<sup>24</sup> Při kombinaci mirtazapinu a  $\alpha_2$ -agonistů může dojít ke snížení antihypertenzního

efektu.<sup>72</sup> Kombinace mirtazapinu s inhibitory především CYP 3A4, ale i 1A2 a 2D6 by mohla vést ke zvýšení hladin léčiva v organismu a zvýšení toxicity, naopak s jejich induktory by mohlo dojít ke snížení hladin pod terapeutickou hodnotu.<sup>24</sup> Jak už jsem ale v této kapitole zmiňovala, toto riziko se zde nejeví jako významné,<sup>71,72</sup> byly ovšem prokázány interakce s atypickými antipsychotiky typu klozapin, risperidon, olanzapin a s antidepresivy jako je venlafaxin.<sup>75</sup>

### **1.2.7 Serotoninový antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání (SARI)**

SARI jsou antagonisté postsynaptických 5-HT<sub>2A</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> receptorů a zároveň slabě inhibují reuptake serotoninu. Působí také antagonisticky na adrenergní  $\alpha_1$ -receptory (čímž se vysvětluje ortostatická hypotenze jako nežádoucí účinek) a histaminové H<sub>1</sub> receptory.<sup>24,77</sup> V ČR je jediným registrovaným zástupcem této skupiny trazodon.<sup>29</sup> Oproti SSRI nezpůsobuje některé NÚ spojené se zvýšenou nabídkou serotoninu, jako je sexuální dysfunkce, a díky svému antihistaminovému působení má sedativní účinky, které se využívají při dlouhodobé terapii nespavosti spojené s depresí. Dále se využívá v léčbě anxiety a funkční dyspepsie.<sup>24,77</sup> Zdá se, že efekt je závislý na dávce, při nižších dávkách se trazodon chová jako antagonist a při vyšších jako agonista 5-HT receptorů.<sup>77</sup>

Při podání trazodonu s potravou dochází ke zvýšení a zrychlení jeho absorpce. Z 89-95 % je vázán na plazmatické bílkoviny. Metabolizován je v játrech na aktivní a neaktivní metabolit za pomoci CYP 3A4, minoritně CYP2D6. Méně než 1% je vyloučeno v nezměněné podobě, zbytek je z větší části vyloučen močí.<sup>24,78</sup>

#### *Nežádoucí účinky*

NÚ způsobené trazodonem jsou nejčastěji sedace, ospalost, ortostatická hypotenze, závrať, bolest hlavy a nauzea.<sup>24,79</sup> Nejčastěji hlášeným NÚ v UMC je spáchání sebevraždy, pokud toto bereme jako nežádoucí účinek a ne jako selhání terapie, následně rozmazané vidění, nauzea a priapismus.<sup>31</sup> V běžných dávkách byla v některých případech zaznamenána arytmie a ve vyšších plazmatických koncentracích se může vyskytnout prodloužení QT intervalu a torsade de pointes.<sup>79</sup>

#### *Chyba ve výběru léčiva*

Užití trazodonu je KI v kombinaci s IMAO.<sup>78</sup> S opatrností by se měl užívat u pacientů trpících kardiovaskulárním onemocněním a to zejména u těch se sklony k arytmiím.<sup>77</sup> Opatrnost by měla být i u dalších sedativně působících léčiv.<sup>24</sup> Trazodon se v ČR obchoduje ve formě tablet a tablet s prodlouženým uvolňováním.<sup>29</sup> Prodlouženým uvolňováním se snížilo množství NÚ způsobovaných trazodonem s okamžitým uvolňováním, které omezovaly jeho užití.<sup>79</sup>

#### *Problém v dávkování*

Běžná terapeutická dávka trazodonu je 200-400 mg denně.<sup>39</sup> Trazodon s okamžitým uvolňováním je podáván nejčastěji dvakrát denně. Terapie se začíná dávkou 50 mg dvakrát denně a postupně se navyšuje, a to až na 600mg denně. Dávka nad 400 mg vyžaduje monitoring, a to

obzvlášť u starších pacientů a pacientů s rizikem kardiovaskulárních příhod. V některých případech je možné trazodon podávat v jedné večerní dávce. Zde se jedná především o terapii insomnie a zřídka kdy se setkáme s dávkou vyšší než 200 mg.<sup>77</sup> V ČR se používá trazodon s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním, který je možné podávat v jedné denní dávce.<sup>27,29</sup> Terapie je v tomto případě začínána jednou, obvykle večerní, dávkou 75-150 mg a po třech dnech může být navýšena na 300 mg denně, podávané v jedné nebo dvou dávkách.<sup>79</sup> Tablety jsou opatřeny dvěma dělicími rýhami a je možné je dělit na tři stejné dávky.<sup>80</sup>

Vysazení se doporučuje provádět postupně v průběhu dvou až čtyř týdnů. Při náhlém vysazení se stejně jako u předchozích skupin můžeme setkat se syndromem z vysazení provázeným GIT potížemi, úzkostmi, poruchami spánku, slabostí, bolestmi hlavy a svalů.<sup>40</sup>

### *Problém v užití léčiva*

Trazodon s okamžitým uvolňováním má poměrně krátký biologický poločas. Jeho podávání ve více denních dávkách vytváří prostor pro vynechání dávky, a tak nedostatečné účinnosti terapie. Formy s prodlouženým uvolňováním je možné podávat v jedné denní dávce, ideálně večer, kvůli sedativním účinkům trazodonu.<sup>79</sup>

### *Interakce*

Trazodon má sedativní účinky, a tudíž může potencovat sedativní účinky ostatních látek, jako jsou benzodiazepiny, antihistaminika a alkohol. Se sedací se pojí riziko pádů, které mohou mít závažné důsledky. Opět se jedná o látku ovlivňující serotonin, a tak se i zde vyskytuje riziko serotoninového syndromu v kombinaci s IMAO a serotoninergními léčivy. Riziková je také kombinace s léčivy prodlužujícími QT interval.<sup>24</sup>

Vzhledem k metabolizaci přes CYP 3A4 je třeba brát ohled na inhibitory (erythromycin, itrakonazol, amiodaron, verapamil...) a induktory (karbamazepin, fenytoin) tohoto enzymu, které mohou významně ovlivnit hladiny trazodonu a tak i výsledek terapie.<sup>24,79</sup> Dále se ukázalo, že při kombinaci trazodon – warfarin může dojít ke snížení trombinového času. Mechanismus této interakce není jasný a doporučuje se monitorování hladin INR (international normalized ratio).<sup>24,81</sup>

### **1.2.8 Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI)**

Jediným v ČR registrovaným zástupcem NDRI je bupropion.<sup>29</sup> Inhibuje presynapticky reuptake NA a DA a neurotransmisi 5-HT téměř neovlivňuje.<sup>24</sup> Využívá se v léčbě deprese, sezónní afektivní poruchy, panické poruchy, odvykání kouření a závislosti na tabáku a v kombinaci s naltrexonem k terapii obezity.<sup>24,74</sup> Nesmí se užívat u pacientů s poruchou příjmu potravy a abstinenčními příznaky po užití alkoholu, benzodiazepinů nebo jiných sedativ.<sup>74</sup>

Bupropion je velmi dobře absorbován z GIT. Až z 84 % se váže na plazmatické bílkoviny. Metabolizuje se hepatálně, zejména pomocí CYP 2B6 a oxidací, minoritně se na jeho metabolizaci podílí i další izoformy cytochromu. Vylučován je až z 87 % močí a asi z 10 % stolicí.<sup>82</sup>



### *Nežádoucí účinky*

Bupropion v závislosti na dávce snižuje záchvatovitý práh, proto může vést k epileptickým záchvatům. Z NÚ se může objevit sucho v ústech, nauzea, nespavost, bolest hlavy, anorexie, poruchy vidění, úzkost, třes a dypepsie.<sup>24,74</sup>

### *Chyba ve výběru léčiva*

Bupropion je KI při senzitivitě k některé z látek obsažených v dané lékové formě.<sup>82</sup> Dále je kontraindikován u pacientů, u kterých se v minulost vyskytla některá z poruch příjmu potravy (bulimie, anorexie),<sup>82,83</sup> u pacientů léčících se se závislostí na alkoholu, a dalších sedativních látkách, jako jsou benzodiazepiny, barbituráty a antiepileptika.<sup>82</sup> Mezi relativní KI patří záchvatovitá onemocnění, akutní i v anamnéze.<sup>83</sup> Léčba IMAO by neměla být podávána dříve jak čtrnáct dní po skončení terapie bupropionem a stejně tak naopak.<sup>82</sup>

Přípravky s obsahem bupropionu se dnes v České republice vyskytují ve formě tablet s řízeným uvolňováním.<sup>29</sup> Tato forma snížila nutnost častého podávání bupropionu, snížily se i výkyvy hladin léčiva v plazmě a výskyt nežádoucích účinků.<sup>83</sup>

### *Problém v dávkování*

Bupropion se v ČR obchoduje jen ve formě tablet s řízeným uvolňováním, viz. předchozí odstavec. Registrován je ve dvou silách 150 mg a 300 mg, momentálně je však obchodována jen nižší síla.<sup>29</sup> Doporučuje se jej podávat v jedné denní dávce, zpočátku 150 mg a pokud není účinek dostatečný navýšit po čtyřech týdnech na 300 mg jednou denně, nejlépe ráno.<sup>83</sup>

Syndrom z vysazení se u bupropionu nevyskytuje. I přesto se doporučuje snižovat dávku v průběhu jednoho až dvou týdnů před vysazením.<sup>74</sup> Při předávkování bupropionem může dojít k sinusové tachykardii a křečím, pro tento stav nemáme žádné dostupné antidotum. Většina těchto stavů je řešena symptomatickou terapií a kontrolou životních funkcí pacienta.<sup>84</sup>

### *Problém v užití léčiva*

Bupropion s řízeným uvolňováním se podává v jedné denní dávce, ideálně ráno. Řízeným uvolňováním se zjednodušilo podávání a snížila frekvence nežádoucích účinků, čímž by se měla zvýšit adherence pacientů k terapii.<sup>83</sup> Tablety se nesmí lámat ani drtit, užívají se v celku nezávisle na jídle.<sup>85</sup>

### *Interakce*

Kombinace Bupropionu s nikotinovými transdermálními náplastmi může zvyšovat krevní tlak.<sup>24,82</sup> Bupropion i jeho aktivní metabolit hydroxybupropion jsou slabými inhibitory CYP 2D6 a mohou tak zvyšovat hladiny léčiv, které se přes tento izoenzym metabolizují, jako je karvediol, metoprolol, clozapin, duloxetin, haloperidol...<sup>24,82</sup> Bupropion se metabolizuje přes CYP2B6 a jeho

inhibitory (mifepristone) a induktory (dabrafenib) tak mohou ovlivnit jeho hladiny. Zejména inhibitory mohou vést ke zvýšení hladin bupropionu a snížení hladin jeho aktivního metabolitu.<sup>82</sup>

### **1.2.9 Agonisté melatoninu (MASSA)**

Mezi agonisty melatoninu patří agomelatin. Je antagonistou 5-HT<sub>2C</sub> receptorů (tím se zvyšuje aktivita NA a DA) a agonistou melatoninových MT1 a MT2 receptorů a pomáhá tak obnovit cirkadiální rytmus a zlepšovat kvalitu spánku, zkracuje dobu usínání a snižuje počet probouzení. Proto se s výhodou používá u deprese spojené s insomnií.<sup>24,74</sup> Neovlivňuje extracelulární hladiny serotoninu ani reuptake monoaminů a nemá vliv na ostatní receptorové systémy.<sup>74</sup> Agomelatin je rychle absorbován z GIT. Metabolizuje se v játrech, především pomocí CYP 1A2, většinou na neaktivní metabolity, které se následně vylučují močí.<sup>24</sup>

#### *Nežádoucí účinky*

Nejčastějšími popisovanými NÚ jsou závrať, rozmazané vidění, insomnie, parestezie. Vyskytuje se u něj hepatotoxicita.<sup>74</sup>

#### *Chyba ve výběru léčiva*

Agomelatin je KI u pacientů s poškozením jater a u pacientů užívajících medikaci, která by mohla inhibovat CYP 1A2.<sup>74</sup> V České republice se vyskytuje ve formě potahovaných tablet.<sup>29</sup>

#### *Problém v dávkování*

Běžně podávané dávky agomelatinu jsou 25-50 mg denně.<sup>39</sup> Začíná se dávkou 25 mg před spaním a při nedostatečném účinku do dvou až čtyř týdnů se tato dávka zvyšuje na 50 mg. Při náhlém vysazení se u pacientů užívajících 25 mg denně nevyskytly příznaky syndromu z vysazení. U těch, kteří užívají 50 mg denně se ovšem doporučuje dávku postupně během jednoho týdne snižovat.<sup>74</sup>

#### *Problém v užití léčiva*

Agomelatin je podáván jednou denně, ideálně večer před spaním.<sup>74</sup>

#### *Interakce*

V kombinaci agomelatin – duloxetin byl zaznamenán případ hyperhidrózy a syndrom neklidných nohou, pravděpodobně v důsledku výrazné NA stimulace.<sup>75</sup> Agomelatin se metabolizuje přes CYP 1A2, proto je třeba dbát opatrnosti při kombinaci s inhibitory (fluvoxamin, estrogeny, propranolol) a induktory (kouření) tohoto izoenzymu. Samotný agomelatin se neukázal jako induktor nebo inhibitor CYP 450.<sup>24,75</sup>

## 1.2.10 Ostatní antidepresiva

### VORTIOXETIN

Vortioxetin je multimodálním antidepresivem, inhibujícím reuptake serotoninu. Působí antagonisticky na 5-HT<sub>3A</sub>, slaběji na 5-HT<sub>7</sub> a 5-HT<sub>1D</sub>. Zároveň je parciálním agonistou 5-HT<sub>1B</sub> a plným agonistou 5-HT<sub>1A</sub>. Význam selektivity k jednotlivým typům serotoninových receptorů je dosud neznámý.<sup>77,86</sup> Vortioxetin je dobře tolerován staršími pacienty. Využívá se pro léčbu deprese, zlepšení kognitivních funkcí. Je absorbován pomalu nezávisle na stravě.<sup>24</sup> 99 % vortioxetinu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Metabolizuje se v játrech pomocí CYP 2D6, 3A4/5, 2A6, 2C9 a 2C19,<sup>86</sup> následně dochází ke konjugaci s kyselinou glukuronovou a vyloučení močí a stolicí.<sup>24</sup>

#### *Nežádoucí účinky*

NÚ bývají mírné a často přechodné. Jedná se o nauzeu, bolest hlavy či závratě.<sup>24</sup>

#### *Chyba ve výběru léčiva*

Jako u ostatních serotoninergních léčiv se i u vortioxetinu vyskytuje riziko vzniku serotoninového syndromu, a proto je KI v kombinaci s IMAO.<sup>87,88</sup> Opatrnost je ale nutná i s ostatními serotoninergními léčivy, dále je opatrnost na místě v kombinaci s antikoagulancii a antitrombotiky pro zvýšené riziko krvácení vlivem serotoninové deplece.<sup>87</sup> Kontraindikován je také v kombinaci s intravenózním linezolidem a methylenovou modří a při hypersenzitivitě k některé z obsahových látek.<sup>88</sup> V ČR se vyskytuje ve formě potahovaných tablet.<sup>29</sup>

#### *Problém v dávkování*

Vortioxetin je podáván v terapeutické dávce 5-20 mg jednou denně.<sup>86,87</sup> Obvykle se doporučuje začít dávkou 10 mg a u pacientů, kteří dávku dobře tolerují do jednoho týdne dávku navýšit na 20 mg denně. Možností je také začít na 5 mg, po týdnu dávku titrovat na 10 mg a po dvou týdnech na 20 mg, nebo po dvou týdnech navýšit dávku na 15 mg a po třech týdnech na 20 mg denně.<sup>77</sup>

Léčbu lze ukončit okamžitě, pokud pacient bere dávku 10 mg denně. Pro pacienty na vyšších dávkách se doporučuje nejprve dávku snížit na 10 mg a po jednom týdnu vortioxetin vysadit. Abstinenční syndrom se projevuje rozmazaným viděním, bolestí hlavy, nestabilitou nálad, napětím svalů a výtokem z nosu.<sup>40</sup>

#### *Problém v užití léčiva*

Vortioxetin má málo NÚ a nízký potenciál k lékovým interakcím. Zřejmě i proto je dobře snášen. Dávkuje se jednou denně, což přináší jednoduchost v jeho užívání pro pacienta.<sup>87</sup>

## *Interakce*

Kombinace vortioxetinu s látkami inhibujícími nebo indukujícími kteroukoli izofornu cytochromu může vést k ovlivnění hladin v plazmě. Například při kombinaci s bupropionem, jehož metabolit je inhibítoem CYP 2D6 dochází ke zvýšení hladiny vortioxetinu. Při současném podávání vortioxetinu s inhibitory CYP 2C19, např. ethanolom, aspirinem a omeprazolom nebyl pozorován efekt na hladiny vortioxetinu. V kombinaci s IMAO a ostatními serotoninergními látkami se i zde může objevit serotoninový syndrom.<sup>86</sup>

## ESKETAMIN

Esketamin je levotočivým enantiomerem anestetika ketamin. Antidepresivní účinek se dostavuje velmi rychle (často v řádu několika hodin), což je jeho výhodou oproti ostatním antidepresivům.<sup>75</sup> Jeho antidepresivní účinek je pravděpodobně způsoben antagonismem NMDA (N-methyl-D-aspartát) glutamátergních receptorů, léčivo je ovšem i agonistou k AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionová kyselina) glutamátergním a k opioidním receptorům. Afinita k opioidním receptorům vysvětluje jeho dobrou účinnost při akutní bolesti.<sup>89</sup> Je metabolizován pomocí CYP 2B6 a 3A4 a pravděpodobně i pomocí CYP 2C9 a 2C19 na hlavní metabolit noresketamin, který má výrazné antidepresivní účinky.<sup>75</sup>

## *Nežádoucí účinky*

Nemáme studie, které by porovnávali přímo ketamin a esketamin, nicméně u esketaminu by se neměli vyskytovat psychotomimetické účinky (ztráta kontaktu s realitou, halucinace) v takové míře jako u ketaminu.<sup>75,89</sup> Z NÚ se můžeme setkat s úzkostí, zvýšením TK, rozmazaným viděním, ztrátou spojení se světem i sami se sebou, ztrátou citu v některé části těla, únavou, nauzeou, zvracením, sedací, narušením rovnováhy a pocitu opilosti.<sup>89</sup>

## *Chyba ve výběru léčiva*

Esketamin se využívá především v kombinaci s jinými antidepresivy pro léčbu obtížně léčitelné deprese.<sup>90</sup> KI pro jeho podání je hypersenzitivita k esketaminu, ketaminu nebo jakékoli jiné složce léčivého přípravku. Je kontraindikován i u pacientů s aneurysmaty a intracerebrálním krvácením.<sup>91</sup> V České republice je dostupný ve formě nosního spreje.<sup>29</sup>

## *Problém v dávkování*

Obvykle je podáván ve formě nasálního spreje v počáteční dávce 56 mg první den. Následně je dávku možné zvýšit na 84 mg v závislosti na účinnosti a toleranci pacienta. Esketamin se doporučuje podávat dvakrát týdně v prvním až čtvrtém týdnu, poté snížit na jednu týdně v pátém až osmém týdnu a následně podávat dávku vždy jednou za dva týdny.<sup>89</sup>

## *Problém v užití léčiva*

Esketamin v intranasální formě se podává dvě hodiny po jídle a alespoň třicet minut před jídlem. U pacientů, kteří užívají další intranasální přípravky je nutný odstup mezi podáním

přípravků alespoň jednu hodinu. Před aplikací je nutné nos pořádně vyčistit, následně se vloží nástavec do nosní dírky, druhá se ucpe a při nádechu se vstříkne dávka esketaminu. Mezi jednotlivými aplikacemi by měl být alespoň pěti minutový rozestup aby se zajistila dostatečná absorpce.<sup>91</sup>

### *Interakce*

Esketamin není vhodné kombinovat s dalšími léčivými tlumícími centrální nervový systém a způsobujícími sedaci (alkohol, benzodiazepiny...). Při kombinaci s dalšími nasálně podávanými léčivými, jako jsou dekongestiva nebo kortikosteroidy, by podání těchto léčiv mělo proběhnout s dostatečným odstupem, a to alespoň jednu hodinu před podáním esketaminu. Opatrnosti bychom měli dbát i při kombinaci s léčivými inhibujícími NMDA receptory (memantin), pro možné navýšení nežádoucích účinků.<sup>91</sup> Hlavní cestou metabolismu esketaminu je CYP 2B6, proto inhibitory tohoto izoenzymu jako je tiklopidin mohou výrazně zvýšit jeho hladinu. Třezalka naopak může jeho hladiny snížit jakožto induktor CYP 3A4, ale vzhledem k parenterální cestě podání není jasná závažnost této interakce.<sup>89</sup>

### TIANEPTIN

Tianeptin urychluje zpětné vychytávání serotoninu na synapsi, normalizuje glutamatergní neurotransmisi a brání strukturálním a buněčným změnám vyvolaným stresem a regeneruje je. Svě využití má v terapii deprese, poruch nálad u alkoholiků a při somatických příznacích deprese.<sup>24</sup> Má dobré účinky při úzkostech.<sup>75</sup> Vstřebává se rychle a úplně s minimálním vlivem potravy.<sup>24</sup> Až z 95 % je vázán na plazmatické bílkoviny.<sup>75</sup> Metabolizuje se především  $\beta$ -oxidací a vylučuje se močí.

### *Nežádoucí účinky*

Pokud se vyskytnou NÚ jedná se o suchost sliznic, závrať, zácpu, plynatost, hořkou pachuť v ústech, nauzeu, zvracení, anorexii.<sup>24</sup>

### *Chyba ve výběru léčiva*

Kl tianeptinu je zvýšená senzitivita k němu, nebo kterékoli z obsahových látek léčivého přípravku.<sup>92</sup> V ČR se vyskytuje ve dvou formách, a to jako tableta obalovaná či potahovaná.<sup>29</sup>

### *Problém v dávkování*

Tianeptin je běžně podáván v dávce 12,5 mg třikrát denně před jídlem. U pacientů starších 70 let se dávka sníží na podání dvakrát denně.<sup>93</sup>

### *Problém v užití léčiva*

Tianeptin se doporučuje podávat před nebo během jídla, ve třech denních dávkách.<sup>92,93</sup>

## *Interakce*

Interakce, farmakokinetické ani farmakodynamické, se zřejmě u tianeptinu neobjevují. Alkohol může hladiny tianeptinu snížit až o 30 %, ovšem nezdá se, že by tato interakce byla klinicky významná.<sup>75</sup>

## HYPERICUM PERFORATUM

Třezalka (*Hypericum perforatum*) inhibuje reuptake NA, 5-HT,  $\gamma$ -aminomáselné kyseliny (GABA) a glutamátu a způsobuje down-regulaci  $\beta$ -receptorů frontální kůry.<sup>24</sup> Mezi účinky přiřazované třezalce patří anxiolytické, sedativní, nootropické, antischizofrenické, antikonvulzivní, antidiabetické a analgetické účinky. Ukazuje se také, že by mohla mít dobrý vliv při léčbě závislosti na alkoholu, nikotinu a kofeinu. Dále se kromě léčby mírné a středně těžké deprese užívá v terapii generalizované úzkostné poruchy, somatologických poruch, poruch spánku, obsedantně kompulzivní nemoci a sezónní afektivní poruchy. Látkami zodpovědnými za účinky třezalky jsou hypericin, pseudohypericin, hyperforin a adhyperforin.<sup>94</sup>

### *Nežádoucí účinky*

Mohou se vyskytnout mírné GIT potíže, kožní alergické reakce, únava, neklid a fotosenzitivita. Z dalších NÚ se vyskytla zmatenost, letargie, sucho v ústech a vzácně byly zaznamenány psychotické příhody.<sup>94</sup>

### *Chyba ve výběru léčiva*

Pro léčbu deprese pomocí třezalky existují sporné doklady. Pro nedostatek standardizovaných přípravků s obsahem třezalky a množství interakcí s ostatními antidepresivy a jinými léčivy není běžně pro léčbu deprese doporučována. Pokud je podávána podává se ve třech denních dávkách. Neměla by být užívána v těhotenství a laktaci a doporučuje se vysadit ji pět dní před plánovaným chirurgickým zákrokem.<sup>95</sup>

### *Problém v dávkování*

Stanovit optimální terapeutickou dávku je obtížné, pro různé koncentrace používané v jednotlivých klinických studiích, a protože nebyla provedena žádná studie, speciálně za tímto účelem. Běžně se podává 900 mg suchého extraktu rozděleného do třech denních dávek. Ve většině studií se dávka hypericinu pohybovala mezi 400-900 mg denně.<sup>94</sup>

### *Problém v užití léčiva*

Jak již bylo zmíněno v předchozích odstavcích, není doporučeno užívání třezalky pro terapii deprese, právě pro nedostatek důkazů o její účinnosti a velkém množství interakcí.<sup>95</sup>

## *Interakce*

Třezalka je známým induktorem jaterních enzymů, především CYP 3A4, 1A2 a 2C9.<sup>24</sup> Zároveň je induktorem P-glykoproteinu. Touto indukcí snižuje třezalka plazmatické koncentrace

ostatních léčiv a vede tak ke snížení efektu až selhání terapie. Seznam léčiv, která může touto interakcí ovlivnit je dlouhý, jedná se například o warfarin, simvastatin, digoxin, theofylin, verapamil, omeprazol, orální kontraceptiva, ibuprofen, kortikosteroidy, methadon, erythromycin, cyklosporin, takrolimus, gliklazid... I třezalka ovlivňuje, jako většina dříve zmiňovaných léčiv, hladinu serotoninu a může tak vést v kombinaci s ostatními serotoninergními léčivy k serotoninovému syndromu.<sup>94</sup>

## 2. PRAKTICKÁ ČÁST

### *Metodika sběru dat*

Veškerá data byla získána v nemocnici na ošetrovatelském úseku A a B. Data byla sbírána v období od 7. 2. 2022 do 7. 3. 2022, celkem po dobu šesti dní. Data byla zaznamenávána při příjmu pacienta na oddělení. Jako hlavní zdroj informací sloužily záznamy provedené klinickým farmaceutem, vycházející vždy z aktuální medikace a stavu pacienta. Pro získání informací o stavu pacienta sloužila většinou propouštěcí zpráva z oddělení, ze kterého byl pacient přeložen, případně rozhovor s lékařem. Pomocí fakultní online aplikace, která byla vyvinuta za tímto účelem, byly jednotlivé lékové problémy odhalené klinickým farmaceutem klasifikovány. Tato aplikace využívá modifikovanou klasifikaci PCNE V5.01 (*Tabulka 7*).

Do databáze bylo zaznamenáváno pohlaví, jméno, příjmení, rok narození pacienta a údaj, na kterém z oddělení se nachází. Do auditu o pacientovi byly zapisovány informace o diagnózách, aktuální terapii při příjmu na oddělení, laboratorní hodnoty a lékové problémy, které zde vyhodnotil klinický farmaceut s návrhem jejich řešení (intervence) a hodnocením závažnosti problému 1 (nevýznamný) – 5 (zásadní). Toto hodnocení je značně subjektivní a může se lišit v závislosti na rizikovosti léčiva, farmakoterapie a komorbiditách pacienta. Dokument se zaznamenaným lékovým problémem byl v elektronické i tištěné podobě připojen k dokumentaci pacienta a doporučené intervence probrány s ošetřujícím lékařem.

Jednotlivé lékové problémy byly zařazeny do kategorií klasifikace. Ke každému problému byla přiřazena léčiva (LČ), kterých se problém týká. U zbytného či chybějícího léku se ve většině případů jednalo o jeden konkrétní lék. Pokud šlo o případy, kdy bylo chybějící LČ indikováno jako prevence NÚ navozených ostatními léčivy, nebo byla například zhoršená funkce ledvin, chybějící monitoring TK, nebo se jednalo o lékovou interakci, bylo k DRP přiřazeno více LČ. V některých případech nebylo přiřazeno k problému LČ, a to například jednalo-li se o monitoring jaterních funkcí, chybějící krevní obraz nebo rehabilitace.

Z pacientovy dokumentace a laboratorních výsledků bylo následně hodnoceno přijetí intervence, a to buď jako přijata nebo nepřijata. Jako přijata byla hodnocena intervence, pokud již došlo k akceptování doporučení nebo pokud byl proveden záznam do dokumentace pacienta o řešení dané intervence (např. o plánovaném monitoringu). Nasbíraná data byla exportována do Microsoft Excel a byla z nich vytvořena statistika pomocí deskriptivní statistiky za využití Tabulkového programu Google.



## *Nemocnice*

Nemocnice, ve které probíhal sběr dat, poskytuje lůžkovou a ambulantní péči pro spádovou oblast čítající až 200 000 obyvatel. Dnes má nemocnice 25 oddělení, je držitelem certifikátu České společnosti pro akreditaci ve zdravotnictví v oblasti kvality a bezpečí poskytované péče a titulu Baby Friendly hospital. V roce 2019 byla vyhodnocena konferencí *Kvalita zdravotní péče a akreditace* jako absolutní vítěz projektu „Kvalitní a bezpečná nemocnice 2019“.

Ošetrovatelský úsek se skládá ze tří lůžkových oddělení (A, B a C). Účelem je doléčení a rehabilitace pacientů před propuštěním do domácí péče. Jsou zde ovšem i dlouhodobě hospitalizovaní pacienti a chronicky nemocní. Toto oddělení spolupracuje s oddělením rehabilitačním, ambulantním, chirurgickým, kožním, onkologickým, ortopedickým nebo hospicem. Počet lůžek na odděleních A a B, kde probíhal sběr dat je 65.<sup>96</sup>

Tabulka 7 Modifikovaná klasifikace PCNE V5.01

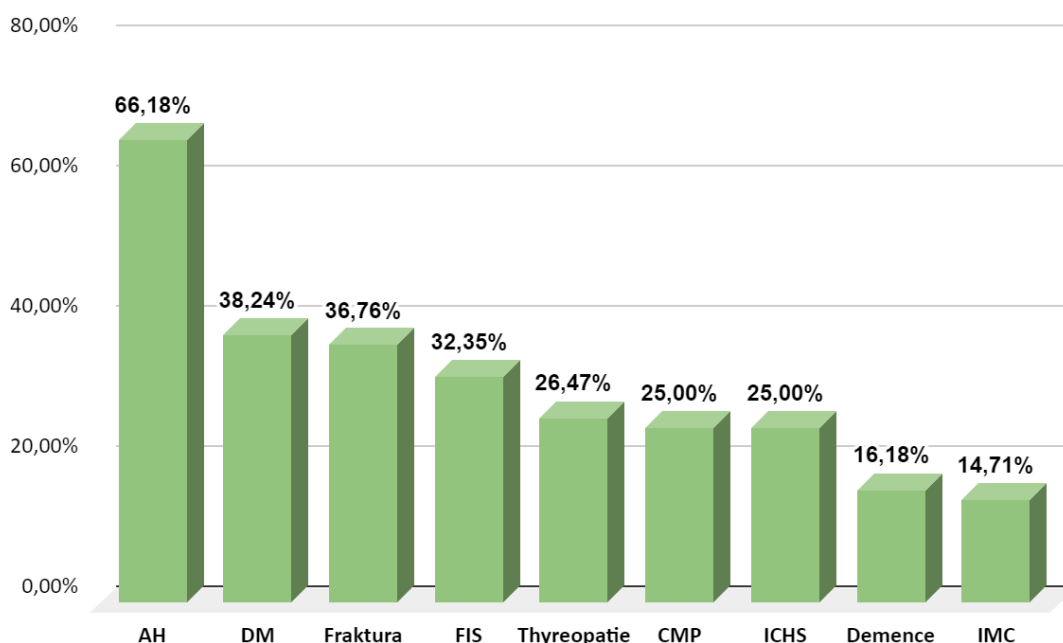
Primární doména	Code V5.01	Problém
Nežádoucí účinek	P1.1	Nežádoucí účinky (nealergické)
	P1.2	Nežádoucí účinky (alergické)
	P1.3	Toxický projev
Problém s výběrem léčiva	P2.1	Nevhodné indikace léčiva
	P2.2	Nevhodná léková forma
	P2.3	Duplicita v terapii
	P2.4	Kontraindikace léčiva
	P2.5	Nejasná indikace pro užití léčiva
	P2.6	Léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci
Problém s dávkováním	P3.1	Nízká dávka
	P3.2	Vysoká dávka
	P3.3	Nevhodné dávkové schéma, časování léčiva
	P3.4	Příliš krátká doba léčby
	P3.5	Příliš dlouhá doba léčby
	P3.6	Jiný problém s dávkováním
Problém s užitím léčiva	P4.1	Léčivo není vůbec užíváno či podáváno
	P4.2	Léčivo je špatně užíváno nebo podáváno
	P4.3	Problém s obalem, polykáním, aplikací léčiva
	P4.4	Pacient/ošetřující osoba nebyli poučeni
	P4.5	Dispenzační chyba
	P4.6	Jiný problém s výdejem či dávkováním
Interakce	P5.1	Potenciální interakce (lék-lék)
	P5.2	Manifestované interakce (lék-lék)
	P5.3	Léková interakce (potrava-lék)
Ostatní	P6.1	Pacient nespokojen s terapií, i když jsou léčiva indikována i používána správně
	P6.2	Nedostatečné povědomí o zdraví a nemoci
	P6.3	Nejasné stížnosti (potíže). Nezbytné budoucí objasnění
	P6.4	Selhání terapie (neznámý důvod)
	P6.5	Chybí monitoring parametrů (TK, laboratoř, ...)
	P6.6	Jiné, uveďte do poznámky

## 2.1 Výsledky

### 2.1.1 Charakteristika pacientů

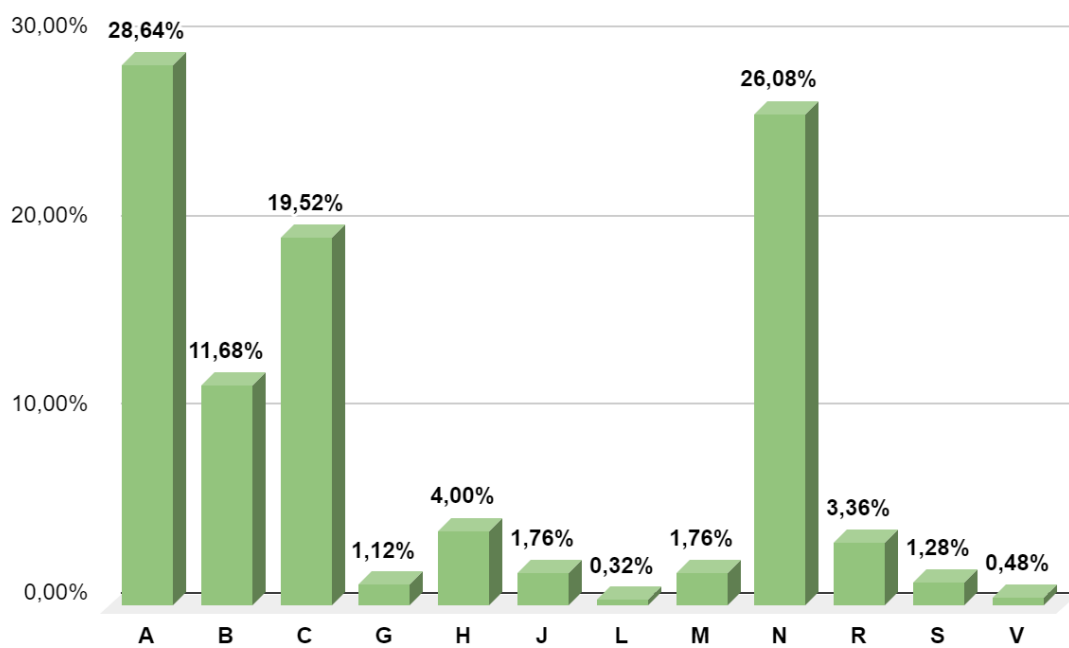
Celkem jsme získali data od 68 pacientů, 49 žen a 19 mužů. Celkem u 11 pacientů jsme neidentifikovali žádný lékový problém, tedy alespoň jeden problém byl nalezen u 83,82 % pacientů. Průměrný věk pacientů byl  $79,54 \pm 7,73$  let, nejstaršímu bylo 95 a nejmladšímu 56 let. Celkem měli pacienti v diagnózách v nemocničním systému uvedeno 647 onemocnění, z nichž nejčastěji se jednalo o arteriální hypertenzi (AH), diabetes mellitus (DM), frakturu, fibrilaci síní (FIS), onemocnění štítné žlázy, stav po, nebo akutní cévní mozkovou příhodu (CMP), ischemickou chorobu srdeční (ICHS), demenci nebo infekci močových cest (IMC). Zastoupení onemocnění v procentech uvádí *Graf 1*.

*Graf 1 Zastoupení nejčastěji se vyskytujících onemocnění (100 % = 68)*



Dohromady pacienti užívali 625 léčiv, což v průměru dělá  $9,2 \pm 2,9$  léčiva na jednoho pacienta. Nejvíce užívaných léčiv bylo 17 na jednoho pacienta, minimum bylo 1 LČ na pacienta. Pacienti užívali léčiva z 12 ATC (anatomicko-terapeuticko-chemická) skupin, ve 28,64 % se jednalo o LČ ze skupiny A *trávicí trakt a metabolismus*, ve 26,08 % šlo o LČ skupiny N *nervový systém*. Velkou měrou byla také zastoupena léčiva ze skupiny C *kardiovaskulární systém* (19,52 %) a B *krev a krevtovorné orgány* (11,68 %). Mezi další skupiny ATC, které byly zastoupeny, patří skupina G *urogenitální trakt a pohlavní hormony*, H *systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a insulinu*, J *antiinfektiva pro systémovou aplikaci*, L *cytostatika a imunomodulační léčiva*, M *muskuloskeletární systém*, R *respirační systém*, S *smyslové orgány* a V *různé přípravky*. Viz. *Graf 2*.

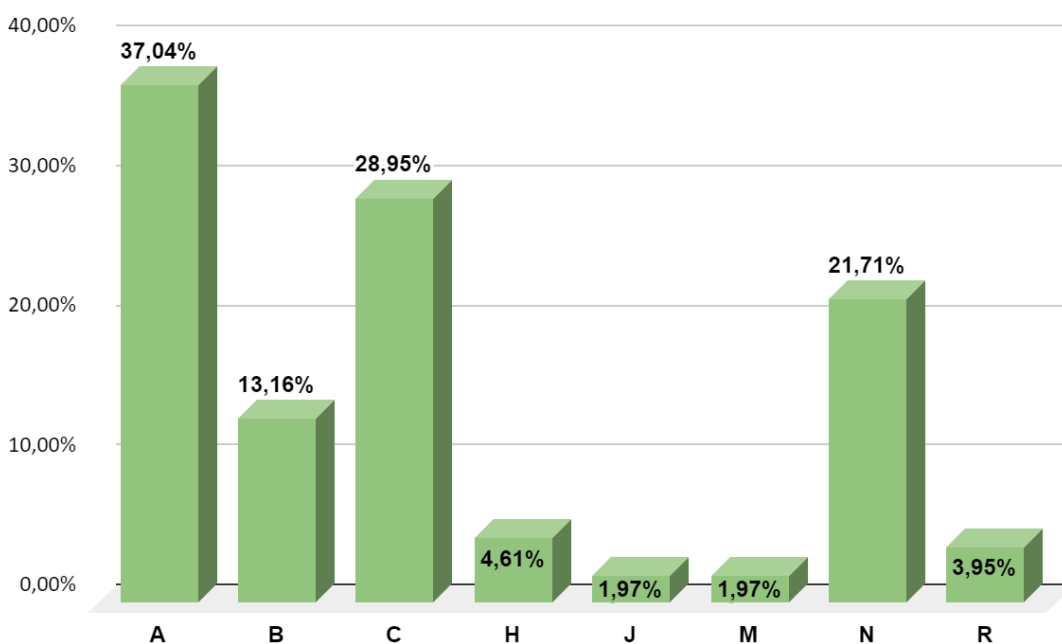
Graf 2 Zařazení léčiv užívaných pacienty do skupin ATC klasifikace (100 % = 625)



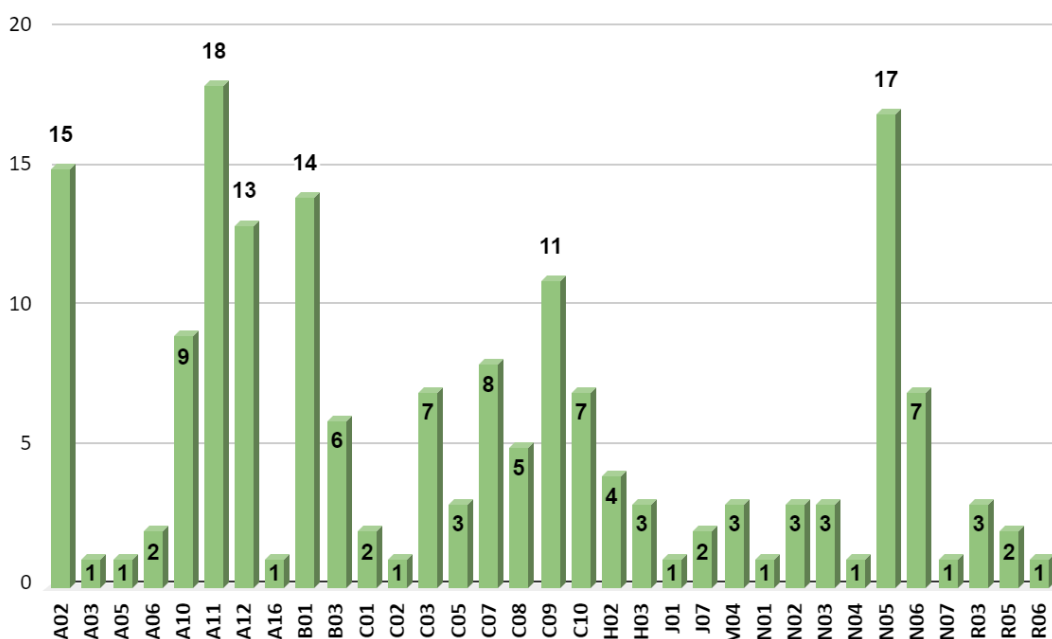
## 2.1.2 Analýza lékových problémů

Celkem bylo identifikováno 162 lékových problémů a další jeden problém týkající se rehabilitace v rámci obnovy hybnosti, který nebyl do přehledu zahrnut. V průměru se vyskytlo  $2,4 \pm 1,2$  problému na jednoho pacienta. Maximum bylo 6 problémů u jednoho pacienta. Lékové problémy se týkaly celkem 176 léčiv. Nejvíce problémů bylo spojeno s LČ z ATC skupiny A (37,04 %), konkrétně A11 vitaminy (celkem 18, ve všech případech se jednalo o chybějící substituci vitamínu D u pacientů se zvýšeným rizikem, případně již manifestovanou osteoporózou), A02 léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity (15) a A12 minerální doplňky (celkem 13). Významně zastoupenou skupinou byla také skupina C (28,95 %), nejvíce C09 léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (11). Dalšími skupinami, které byly významněji zastoupeny, jsou skupina N (21,71 %), především N05 psycholeptika (17) a B (13,16 %), zejména B01 antikoagulantia, antitrombotika (14). V neposlední řadě se nalezené problémy týkaly také léčiv ze skupiny H systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a insulinu (4,61 %), R (3,95 %), J antiinfektiva pro systémovou aplikaci (1,97 %) a M muskuloskeletární systém (3,97 %). Viz. Graf 3 a Graf 4

Graf 3 Výskyt DRPs v jednotlivých skupinách ATC klasifikace (100 % = 162)



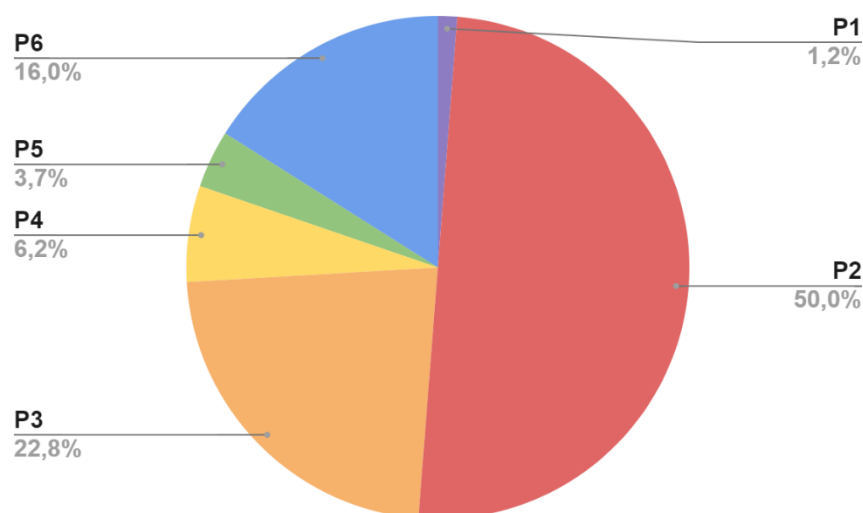
Graf 4 Bližší ATC kategorizace LČ spojených s nalezenými DRPs (celkem 176 LČ)



Z celkem 176 LČ souvisejících s DRPs se ve 43 případech jednalo o léčivo chybějící a ve 2 případech o doporučení k vakcinaci, tedy 131 užívaných léčiv na odděleních z celkem užívaných 625 souviselo s DRPs. Odhalené lékové problémy se tedy týkají jedné pětiny užívaných léčiv (20,96 %). Maximálně se k jednomu problému vázala 4 LČ, ve většině případů šlo o LČ jedno. Vyšší počet LČ než problémů lze vysvětlit například chybějícím monitoringem glykémie či TK, kdy se ve většině případů jednalo o pacienty s kombinovanou terapií a k danému problému byla přiřazena všechna užívaná léčiva související s touto terapií. Vyskytly se naopak i případy chybějícího monitoringu, ke kterým nebylo přiřazeno žádné léčivo.

Většina odhalených lékových problémů byla kategorizována jako P2 (problém ve výběru léčiva) a to 50,0 %. Ve 22,8 % se jednalo o P3 (problém v dávkování), 16 % tvořil P6 (ostatní), 6,2 % P4 (problém v užití léčiva), 3,7 % tvořil problém P5 (interakce) a 1,2 % P1 (nežádoucí účinek) viz. Graf 5. Problémy P2 a P3 tvoří dohromady téměř tři čtvrtiny všech identifikovaných problémů, a proto jim bude věnována větší pozornost.

Graf 5 Typy odhalených DRPs dle modifikované PCNE V5.01 klasifikace (100 % = 162)

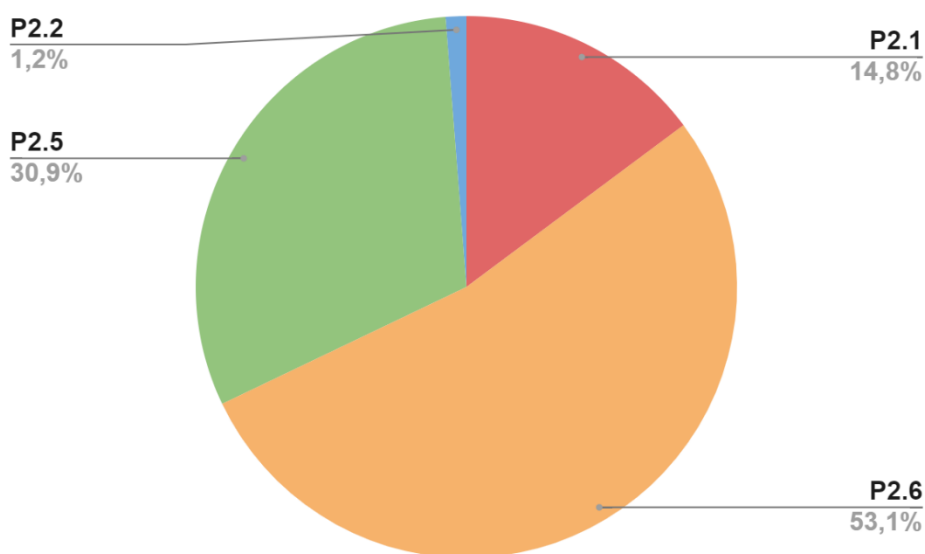


U problému P6 se ve většině případů jednalo o chybějící monitoring parametrů, chybějící monitoring krevního tlaku (TK), glykémie či hladiny hormonů štítné žlázy. Ve dvou případech šlo o doporučení vakcinace. Problém P4 se nejčastěji týkal problémů P4.2 léčivo je špatně podáváno či užíváno (například podávání Pradaxa do nasogastrické sondy) a P4.3 problém s obalem, polykáním, aplikací léčiva (například užívání Magnesii lacticii pacientkou s omezenou polykací schopností a pacientka z léčiva nijak významně neprofituje). Problém P5 se týkal zejména interakcí mezi alprazolamem a melperonem a jinými sedativně působícími léčivy. Jednalo se většinou o problém P5.1 potenciální interakce lék-lék. Nežádoucí účinek P1 byl zaznamenán jen ve 2 případech, jednalo se o NÚ nealergické, tedy problém P1.1. V jednom případě šlo o potenciální nežádoucí účinky furolinu, ve druhém pak o výraznou somnolenci při podávání alprazolamu.

## P2 problém ve výběru léčiva

Celkem jsme identifikovali 81 problémů souvisejících s chybou ve výběru LČ, týkajících se celkem 81 LČ. Více jak polovinu mezi problémy ze skupiny P2 představoval problém P2.6 léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci (53,1 %), tedy pacient nedostává LČ, ze kterého by pro něj plynul jistý benefit. Příkladem může být chybějící substituce vitamínem D a kalcium u pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje osteoporózy nebo již manifestovaným onemocněním nebo chybějící gastroprotektice pomocí inhibitorů protonové pumpy (PPI) u pacientů se zvýšeným rizikem GIT krvácení. Druhou významně zastoupenou podskupinou problému je P2.5 (30,9 %) nejasná indikace pro užití léčiva, to znamená, že pacient užívá LČ ačkoli z dostupné dokumentace není pro toto podávání jasný důvod (např. substituce kalium u pacientů s normokaliemi). V menší míře se jednalo o problém P2.1 nevhodná indikace léčiva (14,8 %), v případě pacientů užívajících LČ, které můžeme z dostupné dokumentace vyhodnotit jako pro ně nevhodné (např. alprazolam u pacientky trpící zmateností). Nejméně problémů bylo z podskupiny P2.2 nevhodná léková forma (1,2 %). Z podskupiny P2.3 duplicita v terapii nebyl identifikován žádný lékový problém. Viz. Graf 6

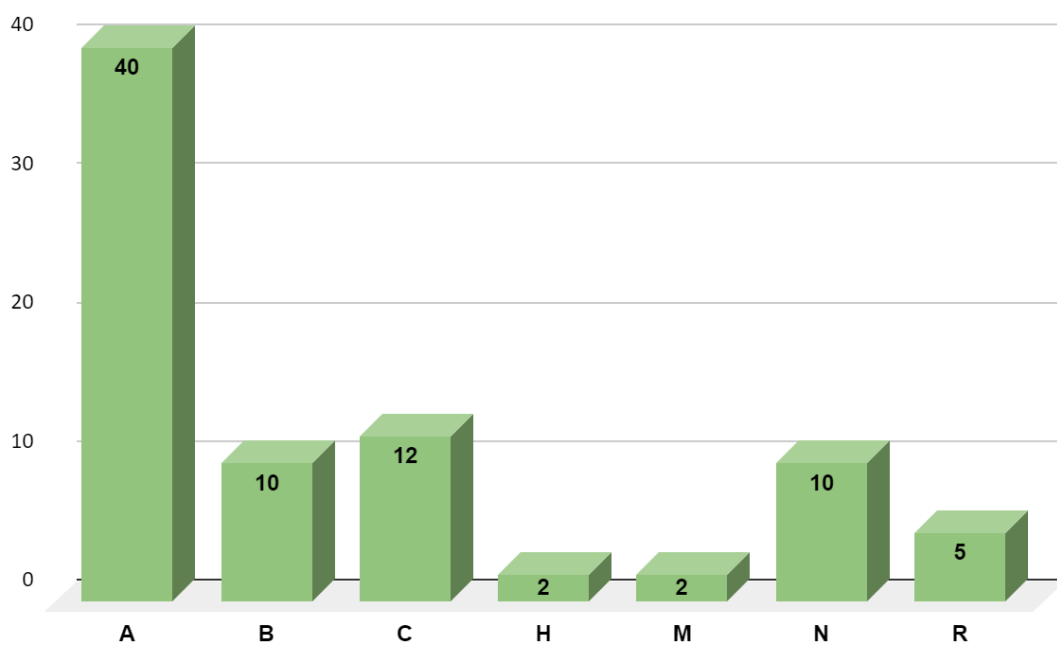
Graf 6 Zařazení DRPs skupiny P2 do podskupin dle modifikované PCNE V5.01 (100 % = 81)



Nejvíce chyb ve výběru léčiva bylo odhaleno ve skupinách A, B, C a N ATC klasifikace. Ve skupině A *trávicí trakt a metabolismus* se jednalo zejména o chybějící substituci vitamínu D, jak bylo zmíněno v předchozím odstavci. Dále se jednalo o chybějící terapii inhibitory protonové pumpy (PPI), nebo naopak o terapii zbytečnou, pro kterou nebyla v dostupné dokumentaci zřejmá indikace. Druhými nejvíce zastoupenými LČ byla léčiva skupiny C *kardiovaskulární systém*, např. chybějící terapie inhibitory HMG-CoA reduktázy (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoenzymA reduktáza). Stejnou měrou byla zastoupena LČ skupiny B *krev a krevetvorné orgány* (chybějící antiagregace či antikoagulace) a N *nervový systém* (nevhodně podávaná hypnotika nebo kombinovaná léčiva se sedativními účinky jako jsou benzodiazepiny a zolpidem). Viz. Graf 7



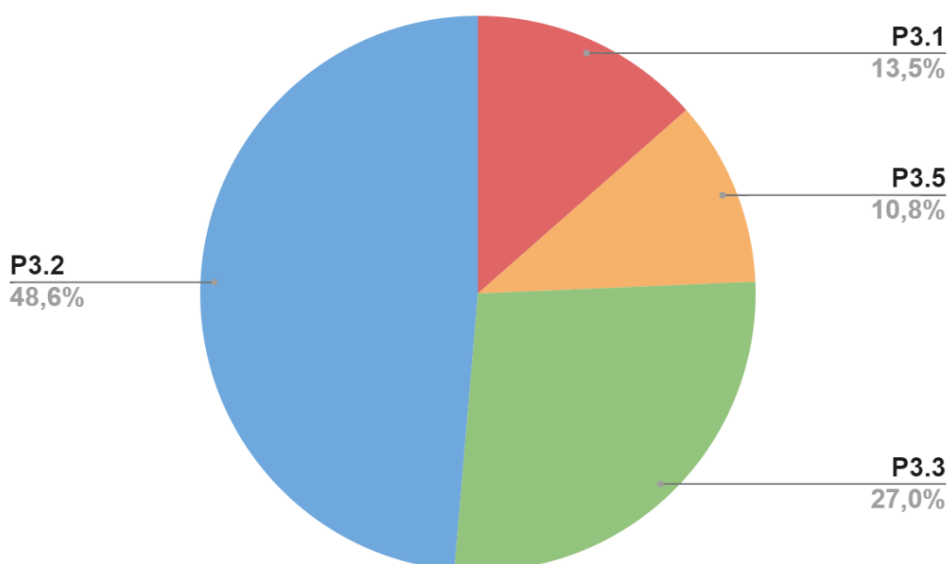
Graf 7 Zařazení LČ přiřazených k DRPs P2 do skupin ATC klasifikace (celkem 81)



### P3 problém v dávkování

Ve skupině P3 modifikované PCNE V5.01 klasifikace jsme identifikovali 37 problémů týkající se celkem 41 LČ. Nejvíce problémů v dávkování LČ jsme našli v podskupině P3.2 vysoká dávka (48,6 %). Jednalo se například o vysoké dávky inhibitoru HMG-CoA reduktázy (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoenzymA reduktáza) vzhledem k věku pacienta, vysoké dávky theofylinu nebo o vysoké dávky PPI. Poměrně vysoké zastoupení měl také problém P3.3 nevhodné dávkové schéma, časování léčiva (27,0 %), například furosemid podávaný ve večerních hodinách či inhibitor HMG-CoA reduktázy jako jediný lék podávaný večer (je vhodnější podat ho ráno pro zjednodušení dávkového schématu). Dále se vyskytly problémy P3.1 nízká dávka (13,5 %), například podávání nadroparinu v neterapeutických dávkách jednou denně namísto dvakrát nebo náhradu za forte formu, a P3.5 příliš dlouhá doba léčby (10,8 %), například dlouhodobé podávání metoklopramidu. Problémy P3.4 příliš krátká doba léčby a P3.6 jiný problém s dávkováním nebyly identifikovány. Viz. Graf 8

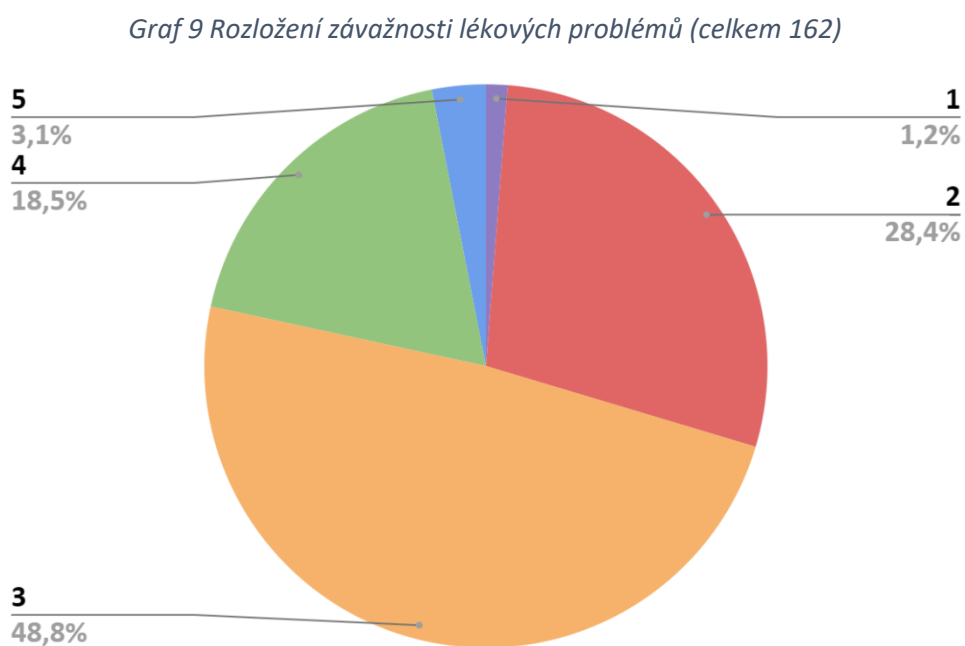
Graf 8 Zařazení DRPs skupiny P3 do podskupin dle modifikované PCNE V5.01 (100 % = 37)



Nejvíce problémů bylo spojeno s léčivy ze skupin A, C a N. Ve skupině A *trávicí trakt a metabolismus* se jednalo např. o nízké dávky inzulínu, nepodávání humánních rychle působících inzulínů cca 30 minut před jídlem, vysoká dávka metforminu u pacienta se sníženou funkcí ledvin nebo o nepravdivelné užívání laktulózy s následnou nutností podání glycerinového čípku. Ve skupině C *kardiovaskulární systém* převládal problém s nevhodným časem podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy. U léčiv skupiny N *nervový systém* byl např. problém v nevhodném časování podání mirtazapinu či podávání zolpidemu ve vysokých dávkách.

### 2.1.3 Závažnost DRPs

Lékové problémy byly hodnoceny dle jejich závažnosti číslicemi 1 až 5 (nevýznamný až zásadní). Závažnost se pro stejný DRP mohla lišit u 2 různých pacientů vzhledem ke konkrétnímu stavu pacienta. Například chybějící substituce vápníku a vitamínu D, byla hodnocena jako středně významná (3) u pacientky s diagnostikovanou, ale zatím neléčenou osteoporózou a opakovanými frakturami v anamnéze. Jako velmi významný (4) byl stejný problém hodnocen u pacientky s diagnostikovanou osteoporózou užívající alendronát. Téměř polovina problémů (48,8 %) byla hodnocena jako středně významná (3), o něco méně (28,4 %) pak jako málo významná (2). Rozložení závažnosti lékových problémů uvádí *Graf 9*. Příklady některých problémů, jejich hodnocení a výskyt dle závažnosti uvádí *Tabulka 8*.



Tabulka 8 Hodnocení závažnosti DRPs, četnost výskytu daného hodnocení a příklady DRPs

Číselné hodnocení (četnost výskytu v %)	Slovní hodnocení	Příklad
1 (1,2 %)	nevýznamný	Podávání atorvastatinu jako jediného léčiva ve večerní dávce.
2 (28,4 %)	málo významný	Podávání substituce železa s chybějícím monitoringem hladin.
		Poměrně vysoká dávka PPI s nejasnou indikací pro jejich užití.
3 (48,8 %)	středně významný	Podávání alprazolamu u výrazně somnolentní pacientky s Parkinsonovým syndromem.
		Chybějící monitoring glykémie u pacientky užívající 3 g metforminu denně.
		Podávání nízkých dávek memantinu.
		Kombinace alprazolamu a melperonu.
		Drcení Betaloc ZOK.
4 (18,5 %)	velmi významný	Dlouhodobé podávání metoklopramidu.
		Vysoké dávky metforminu u pacientky se zhoršenou funkcí ledvin.
5 (3,1 %)	zásadní	Vysypání dabigatranu z tobolky.

#### 2.1.4 Přijetí intervencí

U 162 lékových problémů bylo provedeno 162 intervencí. Klinický farmaceut provedl zápis o každé revizi farmakoterapie s návrhem intervencí a v tištěné i elektronické podobě ho připojil k dokumentaci pacienta. Intervence byla hodnocena jako přijata a nepřijata. Ve 151 případech byla intervence přijata, to je v 93,21 %. Nepřijata byla intervence v 10 případech. Příkladem je vysazení dlouhodobě užívaného nadroparinu, který byl užíván jako prevence tromboembolické nemoci u Covid19 pozitivního pacienta, pacient je nyní imobilní a nezvládá rehabilitace. V 1 případě došlo k úmrtí pacientky dříve, než mohlo dojít k přijetí intervence.

## 2.1.5 Kazuistiky

### *Kazuistika 1*

Žena, narozena 1924

Výška: 167 cm

Váha: 62 kg

**Rodinná anamnéza:** Otec zemřel v 64 letech na infarkt myokardu, matka v 81 letech na cévní mozkovou příhodu.

**Sociální anamnéza:** Vdova, žije s rodinou.

**Epidemiologická anamnéza:** Očkovaná proti COVID-19

#### **Osobní anamnéza:**

Smíšené astma bronchiale

Fibrilace síní (FIS)

Arteriální hypertenze

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Stav po fraktuře obou ramének stydké kosti vlevo po pádu 8/2020

Stav po fraktuře krčku femuru vlevo

Stav po appendektomii a abdominální hysterektomii 1966

Dynamický kyčelní kloub 2015

Stav po TIA (tranzitorní ischemická ataka) 2021

#### **Akutní diagnóza:**

Kardiální subkompensace

Zhoršení komunikace a per os příjmu při stařecké demenci

**Současný stav:**

Pacientka přivezena rychlou záchrannou službou (RZP). Dle rodiny již dva dny nekomunikuje, odmítá jíst a brát léky, je apatická. Pacientka mluví, ale jen jednoslovně odpoví na otázku. Na některé otázky odpovídá bez dysartrie. Dále syn uvádí zhoršení otoků dolních končetin pacientky.

**Vybraná fyzikální a laboratorní vyšetření:**

S_Na (v séru)	147 mmol/l
Kreatinin	119 μmol/l
Glomerulární filtrace (GF)	0,646 ml/s
NTproBNP	2325 ng/l

Ostatní hodnoty v normě.

**Další vyšetření:**

Na CT patrné postischemické změny supratentoriálně (starší).

Na RTG plic rozšířený srdeční stín.

Dle EKG fibrilace síní 80 tepů/min s převodním časem v normě bez repolarizačních změn.

**Terapie:**

Název léku	Účinná látka	Síla	Dávkování	Poznámka
Betaloc ZOK	Metoprolol	100 mg	1-0-0	
Furon	Furosemid	40 mg	1-0-0	
Tritace	Ramipril	1,25 mg	1-0-0	
Helicid	Omeprazol	20 mg	1-0-0	
Loradur	Hydrochlorothiazid/amilorid	5 mg/50 mg	1-0-0	
Pradaxa	Dabigatran-etexilát	110 mg	1-0-1	
Metamizol	Metamizol	500 mg	1-1-1	
Neurol	Alprazolam	0,25 mg	Při neklidu	1 tableta po 8 h
Duphalac	Laktulóza	667 mg/ml	Při obstipaci třetí den	15 ml 1-1-0
Glycerinové čípky	Glycerol	1,81 g	Čtvrtý den při neúčinnosti laktulózy	
Kalnormin	Chlorid draselný	1 g	1-0-0	

**Lékové problémy:***Vysypávání Pradaxa*

P4 – problém s užitím léčiva

P4.3 – problém s obalem, polykáním, aplikací léčiva

Hodnocení: 5 – zásadní

Komentář: Pradaxa by se neměla z tobolek vysypávat.<sup>97</sup> Zvyšuje se tak riziko krvácení. Vhodnou náhradou by byl Eliquis (apixaban), Xarelto (rivaroxaban), nízkomolekulární hepariny (LMWH) nebo warfarin. Eliquis, Xarelto a warfarin je možné rozdrtit v třecí misce, rozpustit v převařené vodě a podávat po natažení a protřepání injekční stříkačkou do nasogastrické sondy.<sup>98-100</sup> S podáváním warfarinu se váže nutnost monitorování INR (international normalized ratio), s cílovou hodnotou 2-3. Do dosažení dostatečné hodnoty INR není terapie dostatečně účinná a v jejím začátku může dojít dokonce k prokoagulačnímu stavu. Proto je počátek terapie vhodné překlenout podáváním LMWH. Proto se Eliquis nebo Xarelto jeví jako lepší volba. LMWH se podávají subkutánně a není zde proto problém s podáním při neschopnosti polykání.<sup>101</sup>

Intervence: přijata

### *Drcení Betaloc ZOK*

P4 – problém s užitím léčiva

P4.3 – problém s obalem, polykáním, aplikací léčiva

Hodnocení: 4 – velmi významný

Komentář: Tablety Betaloc ZOK se nesmí se drtit ani kousat.<sup>102</sup> Tabletě je ovšem možné samovolně rozpustit ve vodě. Případně při drcení tablet (čímž dojde k narušení retardace tablety) rozdělit denní dávku do 2-3 dílčích dávek.<sup>103</sup>

Intervence: přijata

### *Nejasná indikace pro Helicid 20 mg*

P2 – chyba ve výběru léčiva

P2.5 – nejasná indikace užívaného léčiva

Hodnocení: 3 – středně významný

Komentář: Pacientka špatně polyká léky. Helicid lze vysypat z tobolek a enterosolventní pelety spolknout či rozmíchat v mírně kyselé tekutině (ovocná šťáva) nebo ve vodě bez oxidu uhličitého.<sup>104</sup> Nicméně pacientka odmítá i stravu, navíc z dostupné dokumentace zde pro něj není jasná indikace ani v léčbě ani v prevenci, proto by bylo vhodné jej vysadit.

Intervence: přijata

### *Chybějící vitamín D v terapii*

P2 – chyba ve výběru léčiva

P2.6 – nepředepsané léčivo s jasnou indikací

Hodnocení: 3 – středně významný

Komentář: Vzhledem k několika frakturám, které pacientka utrpěla, vysokému věku a ženskému pohlaví je zde vysoké riziko osteoporózy. Vitamin D spolu s vápníkem je důležitou součástí terapie osteoporózy a často jsou doporučovány i v rámci její prevence, zároveň se ve společnosti často vyskytuje hypovitaminóza vitaminu D.<sup>105,106</sup> Suplementace vitaminem D vede také ke zvýšení svalové síly a snížení rizika pádů.<sup>107</sup> Proto by bylo vhodné podávat Vigantol gtt. 15 kapek jednou týdně.

Intervence: přijata



## Kazuistika 2

Žena, narozena 1939

**Rodinná anamnéza:** Matka zemřela v 64 letech na onemocnění srdce, otec v 69 na rakovinu plic.

**Sociální anamnéza:** Pacientka žije sama, ale syn je každý den s ní.

**Epidemiologická anamnéza:** Očkovaná proti onemocnění COVID-19

### **Osobní anamnéza:**

Ischemická choroba srdeční

Stav po STEMI infarktu myokardu (IM) 4/2020, řešen perkutánní koronární intervencí, toho času prakticky imobilní, zhoršení stavu po IM

Anémie z nedostatku železa

Arteriální hypertenze

Dyslipidémie

Diabetes mellitus na perorálních antidiabetikách

Diabetická neuropatie

Zelený zákal

Šedý zákal, operován před dvěma lety

**Akutní diagnóza:** Kardiální dekompenzace

### **Současný stav:**

Pacientka přivezena RZP. Měla přijít k plánovanému vyšetření pro zhoršující se otoky dolních končetin. Zhruba dva týdny dochází k progresi stavu, zhoršuje se dušnost, otoky. Příbytek na váze je asi 6 kg. Praktický lékař navýšil dávku diuretik, ovšem bez výraznějšího efektu. Pacientka doma jen leží, ráno zhoršená řeč a zvýšené pocení. RZP naměřila glykémii 3,3 mmol/l. Dále byl podán Furosemid 60 mg. V minulém týdnu prodělala pacientka infekci močových cest, která byla řešena podáním Amoksiklavu. Syn uvádí, že má pacientka opakované pocity na zvracení, u pacientky si nevšiml žádného krvácení. Má podanou žádost na umístění pacientky do domova pro seniory. Pacientka občas po jídle trochu zvrací, cítí se dušná. Při příjmu hypertenze, hyposaturace, pomalejší psychomotorické tempo, těstovité otoky dolních končetin.

**Vybraná fyzikální a laboratorní vyšetření:**

Kreatinin	158 $\mu\text{mol/l}$
GF	0,480 ml/s
CRP	67 mg/ml
NTproBNP	39038 ng/l
Železo	2,2 $\mu\text{mol/l}$
D-dimery	2,230 ng/ml
Kyselina močová	318 $\mu\text{mol/l}$

Ostatní hodnoty v normě.

**Další vyšetření:**

Provedena transthorakální echokardiografie, kde byla nalezena koncentrická hypertrofie levé i pravé komory, lehká systolická dysfunkce obou komor, ejekční frakce levé komory byla 45-50 %. Dále byla u pacientky zjištěna malá mitrální i trikuspidální regurgitace a malá stenóza aorty. Byly zaznamenány známky středně těžké plicní hypertenze a fluidothorax vlevo vhodný k punkci, při které nebyly prokázány mikroorganismy.

Kontrolní RTG plic bez známek pneumothoraxu. Pacientce se po zákroku hůře dýchá a má bolesti. Proto byla nasazena analgetika a antitusika s postupným zlepšením stavu. Na rentgenu viditelný rozšířený srdeční stín oboustranně.

Gastroskopie, z důvodu anémie, prokázala insuficienci žaludeční kardie a hákovitý tvar žaludku. Jinak jícen, žaludek i duodenum BPN (bez patologického nálezu).

Na SONO břicha hraniční ductus pankreaticus, zvětšený žlučník a dilatace žlučových cest.

**Terapie:**

Název léku	Účinná látka	Síla	Dávkování	Poznámka
Stadamet	Metformin	500 mg	1-1-1/2	
Godasal	Kyselina acetylsalicylová	100/50 mg	0-1-0	
Betaloc ZOK	Metoprolol	50 mg	0-1-0	
Citalec	Citalopram	10 mg	1-0-0	
Furorese	Furosemid	125 mg	1-0-0	
Milurit	Alopurinol	100 mg	0-1-0	
Torvacard NEO	Atorvastatin	40 mg	0-0-1	
Neurol	Alprazolam	0,25 mg	0-0-1	
Triplixam	Perindopril/amlodipin/indapamid	10/2,5/10 mg	1-0-0	
Verospiron	Spironolakton	25 mg	0-1-0	
Metamizol	Metamizol	500 mg	Při bolesti VAS nad 3	1 tableta maximálně po 8h
Helicid	Omeprazol	20 mg	1-0-0	
Duphalac	Laktulóza	667 mg/ml	Při obstipaci třetí den	15 ml 1-1-0
Thyrozol	Thiamazol	10 mg	1-0-0	
Toujeo	Inzulín glargin	100 IU/ml	0-0-0-10	
Maltofer	Dextriferon	50 mg/ml	5 ml -0-0	

**Lékové problémy:**

*Nevhodné podávání metforminu*

P3 – problém v dávkováním

P3.2 – vysoká dávka nebo nadměrně časté podání léčiva

Hodnocení: 5 – zásadní

Komentář: GF pacientky se dlouhodobě pohybuje kolem 0,5 ml/s, při této GF je metformin KI v dávkách vyšších než 500 mg, a i při této dávce by měl být podáván s vyšší opatrností a měly by být prováděny častější kontroly ledvinných funkcí. Proto by bylo vhodné jeho dávku snížit na 500 mg 1-0-0, případně ho úplně vysadit a častěji měřit glykémii, kdyby byla vysoká navýšit dávky inzulínu.<sup>108</sup>

Intervence: přijata

### *Nadměrná antihypertenzní terapie*

P2 – problém s výběrem léčiva

P2.1 – nevhodné léčivo

Hodnocení: 4 – velmi významný

Komentář: Pacientka má při měření na oddělení nízký TK (110/60 mmHg). Indapamid a jiná thiazidová diuretika nemají při poškození ledvin plný diuretický efekt<sup>109</sup> a při GF nižší než 0,5 ml/s je indapamid v některých zemích KI.<sup>110</sup> Navíc v terapii je jako diuretikum furosemid, proto by bylo vhodné indapamid vysadit, vhodná je záměna Triplixam (perindopril/indapamid/amlodipin) 10/2,5/10 mg za Prestance (perindopril/amlodipin) 10/5 mg a častější monitorace TK s cílovým TK kolem 130-140/80-90.

Intervence: přijata

### *Nadbytečný Milurit*

P2 – problém s výběrem léčiva

P2.5 – nejasná indikace pro užití léčiva

Hodnocení: 3 – středně významný

Komentář: Cílová hodnota kyseliny močové v terapii DNA je pod 360  $\mu\text{mol/l}$ .<sup>111</sup> Kyselina močová je u pacientky v normě, kolem 300  $\mu\text{mol/l}$  a v anamnéze není diagnostikována DNA. Proto by bylo vhodné vysazení zbytečného léku.

Intervence: přijata

### *Chybějící monitoring funkce štítné žlázy*

P6 – ostatní

P6.5 – chybějící monitoring parametrů

Hodnocení: 3 – středně významný

Komentář: Pacientka užívá tyreostatikum, ale poslední dostupná hodnota funkce štítné žlázy je stará dva roky. Pro kontrolu terapie by bylo vhodné zjistit hladiny hormonů štítné žlázy.

Intervence: přijata

### *Kazuistika 3*

Žena, narozena 1942

**Rodinná anamnéza:** Otec zemřel v 76 letech na srdeční selhání, matka v 82 letech věkem. V rodině se vyskytla onemocnění srdce a Alzheimerova choroba.

**Sociální anamnéza:** Žije v domě se synem.

**Osobní anamnéza:**

Permanentní FIS

Arteriální hypertenze

Středně významná mitrální regurgitace

Diabetes mellitus II. typu na dietě

Chronická venózní insuficience

Incontinentio urinae

Stav po cévní mozkové příhodě s levostrannou hemiparézou 2006

Stav po kolapsovém stavu při bakteriální infekci nejasného původu v červnu 2006, se současnou hypokalémií

Stav po operaci katarakty v červnu 2006

Spastická monoparéza levé horní končetiny po ischemické cévní příhodě staršího data

Anxiózně-depresivní syndrom

**Akutní diagnóza:** recidiva ischemické cévní mozkové příhody

**Současný stav:**

Pacientka přivezena pro poruchu vědomí RZP, kterou zavolal syn poté, co se mu zdálo, že maminka dlouho spí a našel ji nekontaktní, stácela bulby vlevo. Krevní tlak měla 160/100, při manipulaci se bránila pravými končetinami, glykémie 10,2 mmol/l. RZP konzultovala stav s iktovým centrem, nebyla indikována trombolýza a byl doporučen převoz do spádu. Pacientka neindikována na ARO a byla převezena na interní jednotku intenzivní péče. Je nekomunikující, spontánně ventilující, hypertenzní, na EKG eufrekvenční FIS. Pacientce byla zavedena nasogastrická sonda vzhledem k nemožnosti per os příjmu stravy a léků.

**Vybraná fyzikální a laboratorní vyšetření:**

Kyselina močová	343 µmol/l
Kreatinin	83 µmol/l
Močovina	11,2 mmol/l
GF	1,02 ml/s
CRP	14,6 mg/l

Ostatní hodnoty v normě.

**Další vyšetření:**

Na CT mozku nalezeny nové ischemické změny vlevo bez známek intracelulární hemorrhagie. Atrofie mozku, status lacunaris, starší postmalatické změny vpravo a známky aterosklerotické encefalopatie.

**Terapie:**

Název léku	Účinná látka	Síla	Dávkování	Poznámka
Euthyrox	Levothyroxin	50 mg	2-0-0	
Loradur	Hydrochlorothiazid/ amilorid	5/50 mg	2-0-0	
Betaloc ZOK	Metoprolol	25 mg	1-0-0	
Pradaxa	Dabigatran-etexilát	110 mg	1-0-1	
Duphalac	Laktulóza	667 mg/ml	Při obstipaci třetí den	15 ml 1-1-0
Glycerinové čípky	Glycerol	1,81 g	Při neúčinnosti Duphalac	
Zolpinox	Zolpidem	10 mg	Při nespavosti	0-0-1/2
Milurit	Alopurinol	100 mg	1-0-0	
Torvacard NEO	Atorvastatin	20 mg	0-0-1	

### **Lékové problémy:**

*Pradaxa nevhodná pro podávání do sondy*

P4 – chyba ve výběru léčiva

P4.2 – léčivo je špatně užíváno nebo podáváno

Hodnocení: 5 – zásadní

Komentář: Pradaxa není vhodná pro podávání do nasogastrické sondy.<sup>97</sup> Jak již bylo zmíněno v Kazuistika 1 není možné otevřít a vysypat tobolku a vhodnou náhradou by byl Eliquis (apixaban), Xarelto (rivaroxaban) nebo warfarin, které je možné po rozdrcení rozpustit v převařené vodě a podat nasogastrickou sondou.<sup>98-100</sup> U warfarinu je nutnost monitoringu INR a delší doba nástupu účinku. Proto je i zde vhodnější Eliquis nebo Xarelto. U LMWH by díky jejich subkutánnímu podání neměl být problém s podáním při neschopnosti polykat.<sup>101</sup> Antikoagulace je zde jasně indikovaná (pro fibrilaci síní, stav po cévní mozkové příhodě).

Intervence: přijata

*Betaloc ZOK drcen do sondy*

P4 – problém s užitím léčiva

P4.2 – léčivo je špatně užíváno nebo podáváno

Hodnocení: 3 – středně významný

Komentář: Tablety Betaloc ZOK není možné drtit.<sup>102</sup> Tabletě je však možné samovolně dispergovat v převařené vodě pokojové teploty. Druhou variantou je podávání drceného Betaloc ZOK rozděleného do 2-3 denních dávek.<sup>103</sup>

Intervence: přijata

*Nevhodné užívání léčiva Loradur*

P2 – chyba ve výběru léčiva

P2.1 – nevhodné léčivo (ne nejvíce vhodné pro danou indikaci)

Hodnocení: 3 – středně významný

Komentář: Loradur je zde nevhodný pro vysokou dávku hydrochlorothiazidu, jedná se o starší pacientku s mírně zvýšenou hladinou kyseliny močové, na kterou může mít hydrochlorothiazid vliv.<sup>112</sup> Navíc je zde možnost, že se jedná o zbytečný lék vzhledem k nasogastrické sondě a neznámé hodnotě TK. Po jeho vysazení by bylo vhodné měřit častěji TK s cílovou hodnotou 130-140/80-90 a pokud bude vyšší zvážit nasazení inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu či inhibitoru AT<sub>1</sub> receptorů.

Intervence: přijata

*Nadbytečný alopurinol*

P2 – chyba ve výběru léčiva

P2.5. – nejasná indikace užívaného léčiva

Hodnocení: 3 – středně významný

Komentář: Pacientka nemá diagnostikovanou DNA v anamnéze. Hladina kyseliny močové je pod 360  $\mu\text{mol/l}$ ,<sup>111</sup> kterých se v terapii snažíme dosáhnout, navíc nyní vysazen hydrochlorothiazid, který mohl mít vliv na její zvýšení.<sup>112</sup> Pacientka dostává léčiva pomocí nasogastrické sondy a i proto, by bylo vhodné tento lék s nejasnou indikací vysadit.

Intervence: přijata



## 2.2 DISKUSE

Sběr dat pro předkládanou práci proběhl v nemocnici na ošetrovatelském úseku v České republice, celkem během 6 dní. Data byla zaznamenávána pomocí online aplikace, vytvořené za tímto účelem pro potřeby farmaceutické fakulty.

V průměru bylo odhaleno 2,4 problému na jednoho pacienta, což je srovnatelné s předchozími studii (2,1-3,2 DRPs na pacienta,<sup>113-118</sup> kromě jedné studie, kde byl výskyt DRPs mírně vyšší 3,6<sup>119</sup>). Průměrný věk pacientů v této studii je až o 10 let vyšší než nejvyšší průměrný věk v předchozích studiích (57,6-69 let) a průměrný počet léčiv je až o 0,6 léčiva vyšší než nejvyšší počet léčiv v předchozích studiích (6,1-8,6 léčiv na 1 pacienta).<sup>113-119</sup>

Mezi odhalenými problémy dominoval problém ve výběru léčiva (50,0 %), druhým nejvíce zastoupeným (22,8 %) byl problém v dávkování což se shoduje s předchozími studii<sup>113-119</sup> až na 1 studii kde byla více zastoupen problém v dávkování.<sup>118</sup> Ve většině případů se u problému ve výběru léčiva shodovala i převažující subkategorie problému, léčivo chybí i přes jeho jasnou indikaci<sup>113-116,119</sup> (kromě jedné studie, kde převažovala subkategorie nejasná indikace pro užívání léčiva).<sup>117,118</sup> U problému v dávkování převažovala v této studii subkategorie vysoká dávka léčiva (48,6 %). Zde se nachází rozdíl od předchozích studií, kde až na 1 výjimku<sup>114</sup> převažovalo nevhodné dávkové schéma, časování léčiva,<sup>113,115-119</sup> tato subkategorie byla v předkládané práci druhou nejčastější v dané kategorii.

Převládající výskyt problému s výběrem léčiva a problémem s dávkováním je jistě ovlivněn zdrojem dat, kterým byla především aktuální dokumentace a medikace pacienta. Tyto problémy byly z dostupné dokumentace nejlépe hodnotitelné. Další problémy jako je např. problém s užitím léčiva (6,2 %) jsou touto prací hůře hodnotitelné, zejména proto, že jsme se neúčastnili podávání léčiv pacientovi. Data byla získávána při příjmu pacienta na oddělení, i to má vliv na vyšší míru výskytu těchto problémů. Většina léčiv, která pacienti užívali byla užívána chronicky, to je pravděpodobně důvodem nižšího výskytu nežádoucích účinků (1,2 %) a lékových interakcí (3,7 %). Zároveň se jednalo o pacienty hospitalizované, kterým byla medikace podávána zdravotním personálem, a proto by se problémy související s aplikací léčiva samotným pacientem neměly vyskytovat. Vyšší výskyt byl i u problému ostatní (16 %), kde se většinou jednalo o chybějící monitoring. Tato informace byla z dostupné dokumentace a výsledků laboratorních vyšetření snadno přístupná.

Vzhledem k tomu že neexistuje jednotný mezinárodně uznávaný systém klasifikace DRPs je porovnání výsledků předkládané práce s výsledky zahraničních prací poměrně obtížné. Tyto studie mohou využívat úplně jiné klasifikace, nebo novější verze klasifikace PCNE. Příkladem může být studie provedená na Taiwanu. Studie odhalila 427 DRPs u 193 ambulantních pacientů užívajících 1713 léčiv a 331 doplňků stravy. Průměrně se vyskytlo  $2,2 \pm 1,6$  problému na pacienta. Průměrný věk pacientů byl 76,2 let, trpěli průměrně 9,0 onemocněními a užívali 8,9 léčiva. Věkovou kategorií a množstvím užívaných léčiv je tedy studie podobná předkládané práci.

Nejvíce problémů odhalených touto studií se týkalo problému s užitím léčiva (35 %). Vyšší výskyt tohoto problému pravděpodobně souvisí se skutečností, že se nejednalo, na rozdíl od předkládané studie, o pacienty hospitalizované. Druhým nejčastějším problémem pak byl problém ve výběru léčiva (30 %).<sup>120</sup>

Švýcarská studie, využívající modifikovanou PCNE V 5.01 klasifikaci hodnotila výskyt lékových problémů u pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním nebo nově předepsanou farmakoterapií, kdy v počátku terapie může být výskyt DRPs vyšší. U celkem 616 pacientů bylo odhaleno 141 lékových problémů u 121 z nich. Nejčastěji odhaleným lékovým problémem byl potenciální interakce lék-lék (37,6 %), problém ve výběru léčiva (24,8 %) a chyba v dávkování (15,6 %).<sup>121</sup> Vyšší výskyt lékových interakcí v této studii může souviset s nedostatečnou informovaností lékaře o stávající terapii pacienta při novém nasazování léčby. Tato studie se ovšem od překládané práce liší zaměřením na záchyt lékových problémů ve veřejné lékárně. Dalším příkladem může být studie prováděná v Číně na oddělení neurologie. Pro klasifikaci lékových problémů byla využita novější PCNE V9.00 klasifikace. V této studii bylo identifikováno 242 lékových problémů u 974 pacientů, v průměru tedy 0,25 problému na pacienta. Mezi hlavní identifikované problémy patřila chyba ve výběru léčiva a problém v dávkování.<sup>122</sup>

Nejvíce lékových problémů (37,04 %) se týkalo léčiv ze skupiny A *trávicí trakt a metabolismus*. Nejčastěji se jednalo o chybějící suplementaci vitamínu D a kalcia. Vliv na vysoký výskyt tohoto problému je pravděpodobně dán vysokým věkem pacientů, kdy s vyšším věkem roste riziko hypovitaminózy vitamínem D, snižuje se svalová síla (což vede k riziku pádu a fraktur) a roste riziko rozvoje osteoporózy,<sup>107</sup> a také s poměrně vysokým výskytem fraktur u těchto pacientů (36,76 %). Dalšími významněji zastoupenými skupinami pak byly skupina C *kardiovaskulární systém* (28,95 %), N *nervový systém* (21,71 %) a B *krev a krevtovorné orgány* (13,16 %). Vyšší výskyt problémů v těchto skupinách léčiv je pravděpodobně určen vysokým výskytem arteriální hypertenze (66,18 %), fibrilace síní (32,35 %), cévní mozkové příhody a fibrilace síní (25,0 %) u pacientů a zároveň vysokým věkem pacientů.

Příčina vzniku lékového problému nebyla v této práci hodnocena. Většina předchozích prací neuvádí přijetí intervencí. U této práce byla intervence přijatá v 93,21 %. Jedná se o velké přijetí v porovnání s předchozí prací, kde bylo přijato 18 % intervencí.<sup>119</sup> Takto velké procento přijetí je pravděpodobně dáno stálou a pravidelnou spoluprací klinického farmaceuta s lékařem na tomto oddělení. Vysoké akceptaci intervencí přispívá i probrání problému a jeho řešení mluveným slovem mezi farmaceutem a lékařem. Zajistí se tím větší povědomí lékaře o problému, vyšší míra porozumění, možnost o daném problému diskutovat a nalézt nejlepší možné řešení. To se podepisuje na důvěře mezi farmaceutem a lékařem. Ačkoli tato práce hodnotí přijetí intervence, nejedná se o hodnocení podle PCNE klasifikace. PCNE V5.01 hodnotí zvláště intervenci, komu je intervence mířena a zvláště výstup intervence. Přijetí bylo hodnoceno na základě změny v medikačním listu pacienta, zápisu o provedení monitoringu do dokumentace pacienta nebo záznamu o laboratorních vyšetřeních.

Téměř polovina identifikovaných DRPs byla hodnocena jako středně významná. Hodnocení závažnosti lékového problému bylo prováděno klinickým farmaceutem. Toto hodnocení je značně subjektivní a může se lišit v závislosti na stavu pacienta, užívané farmakoterapii a komorbiditách. Hodnocení závisí i na uvážení, znalostech a zkušenostech hodnotící osoby.

Většina informací byla získávána ze zdravotnické dokumentace, případně při nejasnosti konzultovány s ošetřujícím lékařem či zdravotní sestrou, v některých případech byl zdrojem informací i samotný pacient. Výhodou pro odhalení lékových problémů je jistě účast klinického farmaceuta na velké vizitě v rámci oddělení. Farmaceut se tak dostává do bližšího kontaktu s pacientem, má větší prostor pro odhalení lékového problému a zároveň jakožto odborník na léčiva ví, kde problém hledat nebo jak se na možný problém tázat. Podrobnější seznámení se s pacientem a jeho aktuálním stavem a dobrá komunikace s ostatními zdravotníky, kteří jsou s pacientem v kontaktu může určitě přispět ke zvýšení kvality a bezpečnosti terapie a snížení incidence DRP.

Tato práce má hned několik limitů. Jedním z nich je čerpání informací z dokumentace pacienta, kdy se musíme spoléhat na její správnost, přesnost, úplnost a aktuálnost. Dalším limitem je také zařazení DRPs do kategorií modifikované PCNE V5.01 klasifikace, které bylo prováděno autorkou (případně bylo konzultováno s klinickým farmaceutem) a probíhalo na základě získaných informací. Zařazení do kategorií tedy bylo subjektivní a mohlo by se lišit v závislosti na pojetí, znalostech a zkušenostech hodnotícího. Limitem v tomto zařazování je také nedostatek zkušeností autorky. Pohled dalšího odborníka a diskuse nad danými problémy by přinesly vyšší objektivitu studie. Dalším omezením je množství času, které autorka, vzhledem k obtížné dostupnosti nemocnice ze svého bydliště, mohla na oddělení strávit a nemohla tak data sbírat v delším časovém úseku a sledovat vývoj pacientů. To je spojeno s dalším limitem, kterým je zaměření práce na jedno zdravotnické zařízení. Limitem také může být vysoký věk pacientů, kdy nejmladšímu pacientovi zahrnutému do studie bylo 56 let a jednalo se spíše o výjimku, jen dalším 4 pacientům bylo méně než 70 let.

Alespoň 1 lékový problém jsme odhalili u 83,82 % pacientů. Přítomnost klinického farmaceuta na oddělení a revize farmakoterapie je významným přínosem a vhodným nástrojem pro zvýšení kvality a bezpečnosti ve zdravotnickém zařízení. Farmaceut je odborníkem na léčiva a může významně přispět k odbornosti zařízení. Jeho přínos může být jak v radě či doporučení při preskripci léčiv, tak při jejich administraci, revizi farmakoterapie, odhalení interakcí či nežádoucích účinků. Na oddělení jsem viděla, že i lékaři jsou za konzultaci terapie pacientů s klinickým farmaceutem a za jeho doporučení vděční a sami si pro rady chodí. V tomto procesu je určitě důležitá důvěra mezi farmaceutem a lékařem nebo zdravotní sestrou a jejich vzájemné porozumění.

## ZÁVĚR

V předkládané práci byla hodnocena data získaná celkem od 68 pacientů a bylo identifikováno 162 lékových problémů. Alespoň jeden lékový problém byl identifikován u 83,82 % pacientů. Nejvíce zastoupenými kategoriemi problému byly problém ve výběru léčiva (zejména léčivo chybějící i přes jeho jasnou indikaci a nejasná indikace pro užití léčiva) a problém v dávkování (vysoká dávka a nevhodné dávkové schéma, časování léčiva), poměrně často se vyskytoval i chybějící monitoring. Nejvíce problémů se týkalo léčiv ze skupin ATC klasifikace *A trávicí trakt a metabolismus, C kardiovaskulární systém, N nervový systém a B krev a krve tvorné orgány*. Téměř polovina problémů byla středně závažného charakteru, jako zásadní bylo vyhodnoceno 3,1 % problému. Míra přijetí intervencí byla 93,21 %. DRPs se vyskytují poměrně často. Farmaceuti jsou odborníci na léčiva a mají proto předpoklady k odhalování a řešení těchto problémů. Zapojení klinického farmaceuta do procesu rozhodování o pacientově farmakoterapii a jejích úpravách by mohlo vést k jejich minimalizaci a tím zvýšení účinnosti, bezpečnosti a kvality péče poskytované daným zdravotnickým zařízením.

Cíl práce, kterým byla analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení, jejich zařazení do kategorií modifikované PCNE V 5.01 klasifikace, zhodnocení jejich závažnosti a míry akceptace intervencí provedených klinickým farmaceutem, byl splněn. Výsledek práce je limitován zdrojem dat o pacientech, subjektivním hodnocením a klasifikací, poměrně malým počtem pacientů a krátkým časem stráveným na oddělení.

Do budoucna by bylo vhodné provádět podobné studie v týmu odborníků, aby byla eliminována subjektivita hodnocení. Bylo by také vhodné zahrnout početnější skupinu pacientů a provádět studii ve více zdravotnických zařízeních. V budoucích studiích by dále bylo vhodné zaměřit se i na jiné věkové kategorie pacientů.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

5-HT = serotonin

ADE = vedlejší léková událost

AH = arteriální hypertenze

AMPA =  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionová kyselina

APS-Doc = Arzneimittelbezogene Probleme im stationären Bereich

ARO = oddělení akutní péče

ATC = anatomicko-terapeuticko-chemická (klasifikace)

BPN = bez patologického nálezu

CMP = cévní mozková příhoda

CRP = C-reaktivní protein

CT = počítačová tomografie

CYP = cytochrom

ČR = Česká republika

DA = dopamin

DM = diabetes mellitus

DOCUMENT = drug selection, over or underdose, compliance, undertreatment, monitoring, education or information)

DRP = lékový problém

ECT = extracelulární tekutina

EKG = elektrokardiograf

FIS = fibrilace síní

G5W = 5 % roztok glukózy ve vodě

GF = glomerulární filtrace

GIT = gastrointestinální trakt

gtt. = kapka

HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymA

MAO = inhibitory monoaminoxidázy

IMC = infekce močových cest

INR = international normalized ratio

KI = kontraindikace

LČ = léčivo

MAO = monoaminoxidáza

MASSA = agonisté melatoninu

ME = lékové pochybení

NA = noradrenalin

NaSSA = noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva

NDRI = inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu

NMDA = N-methyl-D-aspartát

NÚ = nežádoucí účinek

NÚL = nežádoucí účinek léčiva

OCD = obsedantně kompulzivní porucha

PCNE = Pharmaceutical Care Network of Europe

PI-Doc = Problem-intervention documentation

PP = panická porucha

PPI = inhibitory protonové pumpy

RTG = rentgen

RZP = rychlá záchranná služba

SARI = serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání

SNRI = inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SSRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

TCA = tricyklická antidepresiva

TIA = tranzitorní ischemická ataka

TK = krevní tlak

UMC = Uppsala monitoring centre

## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Základní klasifikace PCNE V5.01 <sup>7</sup> .....	13
Tabulka 2 Klasifikace problému dle PCNE V5.01 <sup>7</sup> .....	14
Tabulka 3 Registrovaná a obchodovaná antidepressiva v ČR <sup>29</sup> .....	18
Tabulka 4 Běžné a maximální rozmezí denní dávky TCA registrovaných v ČR <sup>32,39</sup> .....	20
Tabulka 5 Běžné dávky a maximální rozmezí dávek SSRI registrovaných v ČR <sup>39</sup> .....	25
Tabulka 6 Metabolizace a vliv SSRI registrovaných v ČR na CYP450 <sup>47,51-56</sup> .....	27
Tabulka 7 Modifikovaná klasifikace PCNE V5.01 .....	42
Tabulka 8 Hodnocení závažnosti DRPs, četnost výskytu daného hodnocení a příklady DRPs....	52

## SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Zastoupení nejčastěji se vyskytujících onemocnění (100 % = 68).....	43
Graf 2 Zařazení léčiv užívaných pacienty do skupin ATC klasifikace (100 % = 625) .....	44
Graf 3 Výskyt DRPs v jednotlivých skupinách ATC klasifikace (100 % = 162).....	45
Graf 4 Bližší ATC kategorizace LČ spojených s nalezenými DRPs (celkem 176 LČ).....	46
Graf 5 Typy odhalených DRPs dle modifikované PCNE V5.01 klasifikace (100 % = 162) .....	47
Graf 6 Zařazení DRPs skupiny P2 do podskupin dle modifikované PCNE V5.01 (100 % = 81) ....	48
Graf 7 Zařazení LČ přiřazených k DRPs P2 do skupin ATC klasifikace (celkem 81).....	49
Graf 8 Zařazení DRPs skupiny P3 do podskupin dle modifikované PCNE V5.01 (100 % = 37) ....	50
Graf 9 Rozložení závažnosti lékových problémů (celkem 162).....	51

## POUŽITÁ LITERATURA

1. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(3):275-280.
2. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):187-195.
3. The PCNE Classification V5.01. 2006; [https://www.pcne.org/upload/files/16\\_PCNE\\_classification\\_V5.01.pdf](https://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf). Accessed 19.3., 2021.
4. Alzahrani AA, Alwhaibi MM, Asiri YA, Kamal KM, Alhawassi TM. Description of pharmacists' reported interventions to prevent prescribing errors among in hospital inpatients: a cross sectional retrospective study. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):432.
5. Vlček J, Fialová D. *Klinická farmacie I*: Grada Publishing a.s.; 2011.
6. Garin N, Sole N, Lucas B, et al. Drug related problems in clinical practice: a cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions. *Sci Rep*. 2021;11(1):883.
7. Maly J. Lekove problémy v teorii a příkladech v podmínkách České republiky. *Klin Farmakol Farm* 2020; 34(33) : 116-121. Available at: [https://www.solen.cz/artkey/far-202003-0003\\_lekove\\_problemy\\_v\\_teorii\\_a\\_prikladech\\_v\\_podminkach\\_ceske\\_republiky.php](https://www.solen.cz/artkey/far-202003-0003_lekove_problemy_v_teorii_a_prikladech_v_podminkach_ceske_republiky.php). Accessed 18.6., 2021.
8. Šustková L. SÚKL. Nežádoucí účinky léčiv 2016; <https://www.sukl.cz/nezadouci-ucinky-leciv-1?highlightWords=nežádoucí+účinek>. Accessed 18.6., 2021.
9. Wang T, Benedict N, Olsen KM, et al. Effect of critical care pharmacist's intervention on medication errors: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Crit Care*. 2015;30(5):1101-1106.
10. Byrne A, Byrne S, Dalton K. A pharmacist's unique opportunity within a multidisciplinary team to reduce drug-related problems for older adults in an intermediate care setting. *Res Social Adm Pharm*. 2021.
11. Basger BJ, Moles RJ, Chen TF. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(7):799-815.
12. Williams M, Peterson GM, Tenni PC, Bindoff IK, Stafford AC. DOCUMENT: a system for classifying drug-related problems in community pharmacy. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2012;34(1):43-52.
13. Westerlund T, Gelin U, Pettersson E, Skärlund F, Wågström K, Ringbom C. A retrospective analysis of drug-related problems documented in a national database. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(2):202-209.
14. Hohmann C, Eickhoff C, Klotz JM, Schulz M, Radziwill R. Development of a classification system for drug-related problems in the hospital setting (APS-Doc) and assessment of the inter-rater reliability. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(3):276-281.
15. Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc®. *Pharmacy World and Science*. 2002;24(4):120-127.
16. The PCNE Classification V9.1. 2020; [https://www.pcne.org/upload/files/417\\_PCNE\\_classification\\_V9-1\\_final.pdf](https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf). Accessed 18.6., 2021.
17. Orel M, kolektiv a. *Psychopatologie*. Vol 1174. Praha 7: Grada; 2012.
18. Thom R, Silbersweig DA, Boland RJ. Major Depressive Disorder in Medical Illness: A Review of Assessment, Prevalence, and Treatment Options. *Psychosom Med*. 2019;81(3):246-255.



19. Lyness JM. UpToDate. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis 2020; 28.12.2020:[https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=Major%20depression&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H71005967](https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=Major%20depression&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H71005967). Accessed 16.6., 2021.
20. Blackburn TP. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(3):e00472.
21. Dreher J. *Psychofarmakoterapie*. Vol 729. Praha: Grada Publishing a.s.; 2017.
22. Diniz LRL, Souza MTS, Barboza JN, Almeida RN, Sousa DP. Antidepressant Potential of Cinnamic Acids: Mechanisms of Action and Perspectives in Drug Development. *Molecules.* 2019;24(24).
23. Hollon SD, Cohen ZD, Singla DR, Andrews PW. Recent Developments in the Treatment of Depression. *Behavior Therapy.* 2019;50(2):257-269.
24. Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, et al. *Farmakologie*. Praha 7: Grada Publishing a.s.; 2018.
25. Bayes A, Parker G. How to choose an antidepressant medication. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139(3):280-291.
26. Češková E. Volba antidepressiva. *Remedia* 2003; 13:426–436. Available at: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Volba-antidepressiva/6-F-e2.magarticle.aspx>. Accessed 30.9., 2021.
27. Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020;35(3):137-146.
28. MV-AISLP - Spotřeby léčiv 2019. 1.11.2020 ed. Praha 5: INPHARMEX, spol. s r.o.; 2021.
29. SÚKL. Databáze léků SÚKL, ATC N06A 2021; [https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch\\_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batk\\_group%5D=n06a&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=R&data%5Bradio%5D=none&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=marketability&data%5Brc%5D=&data%5Bwith\\_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=100](https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batk_group%5D=n06a&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=R&data%5Bradio%5D=none&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=marketability&data%5Brc%5D=&data%5Bwith_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=100). Accessed 03.09.2021, 2021.
30. Hirsch M, Birnbaum RJ. UpToDate. Tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects 2020; 3.12.2020:[https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/tricyclic-and-tetracyclic-drugs-pharmacology-administration-and-side-effects?search=tetracyclic%20antidepressant&source=search\\_result&selectedTitle=1~25&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H15](https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/tricyclic-and-tetracyclic-drugs-pharmacology-administration-and-side-effects?search=tetracyclic%20antidepressant&source=search_result&selectedTitle=1~25&usage_type=default&display_rank=1#H15). Accessed 1.7., 2021.
31. UMC. Vigibase. 2021; <http://www.vigiaccess.org>. Accessed 24.9., 2021.
32. UpToDate. Dosulepin: International drug information (concise) 2021; [https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/dosulepin-international-drug-information-concise?search=dosulepin&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~7&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_international&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/dosulepin-international-drug-information-concise?search=dosulepin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~7&usage_type=panel&kp_tab=drug_international&display_rank=1). Accessed 2.9., 2021.
33. UpToDate. Nortriptyline: Drug information 2021; [https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/nortriptyline-drug-information?search=tricyclic%20antidepressants&topicRef=1717&source=see\\_link#F202697](https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/nortriptyline-drug-information?search=tricyclic%20antidepressants&topicRef=1717&source=see_link#F202697). Accessed 9.11., 2021.
34. UpToDate. Amitriptyline: Drug information 2021; [https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/amitriptyline-drug-information?search=tricyclic%20antidepressants&topicRef=1717&source=see\\_link#F133721](https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/amitriptyline-drug-information?search=tricyclic%20antidepressants&topicRef=1717&source=see_link#F133721). Accessed 9.11., 2021.
35. UpToDate. Clomipramine: Drug information 2021; <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/clomipramine-drug->

- [information?search=tricyclic%20antidepressants&topicRef=1717&source=see\\_link#F153265](#). Accessed 9.11., 2021.
36. UpToDate. Imipramine: Drug information 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/imipramine-drug-information?search=tricyclic%20antidepressants&topicRef=1717&source=see\\_link#F182123](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/imipramine-drug-information?search=tricyclic%20antidepressants&topicRef=1717&source=see_link#F182123). Accessed 9.11., 2021.
37. UpToDate. Maprotiline: Drug information 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/maprotiline-drug-information?search=tricyclic%20antidepressants&topicRef=1717&source=see\\_link#F191349](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/maprotiline-drug-information?search=tricyclic%20antidepressants&topicRef=1717&source=see_link#F191349). Accessed 9.11., 2021.
38. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol.* 2007;151(6):737-748.
39. UpToDate. Unipolar depression in adults: Antidepressant doses 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/image/print?imageKey=PC%2F53818&topicKey=PSYCH%2F1713&search=snri&rank=2~139&source=see\\_link](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/image/print?imageKey=PC%2F53818&topicKey=PSYCH%2F1713&search=snri&rank=2~139&source=see_link). Accessed 30.8., 2021.
40. Hirsch M, Birnbaum RJ. UpToDate. Discontinuing antidepressant medications in adults 2020; 09. 2020:[https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/discontinuing-antidepressant-medications-in-adults?search=trazodon&topicRef=86265&source=see\\_link#H211595](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/discontinuing-antidepressant-medications-in-adults?search=trazodon&topicRef=86265&source=see_link#H211595). Accessed 31.8., 2021.
41. Souhrn údajů o přípravku. Anafranil SR 2021; SÚKL:<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0252487&tab=texts>. Accessed 4.5., 2022.
42. UpToDate. Medications and other substances with anticholinergic properties that may be involved in acute poisoning 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/image/print?topicKey=EM%2F305&view=machineLearning&search=anticholinergic%20drugs&sectionRank=1&usage\\_type=default&imageKey=EM%2F110058&rank=1~150&source=machineLearning&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/image/print?topicKey=EM%2F305&view=machineLearning&search=anticholinergic%20drugs&sectionRank=1&usage_type=default&imageKey=EM%2F110058&rank=1~150&source=machineLearning&display_rank=1). Accessed 2.9., 2021.
43. Hirsch M, Birnbaum RJ. UpToDate. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs): Pharmacology, administration, safety, and side effects 2021; 8.7.2021:[https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/monoamine-oxidase-inhibitors-maois-pharmacology-administration-safety-and-side-effects?search=monoamine%20oxidase%20inhibitors&source=search\\_result&selectedTitle=2~144&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/monoamine-oxidase-inhibitors-maois-pharmacology-administration-safety-and-side-effects?search=monoamine%20oxidase%20inhibitors&source=search_result&selectedTitle=2~144&usage_type=default&display_rank=1). Accessed 13.7., 2021.
44. Souhrn údajů o přípravku. Aurorix 150mg, Aurorix 300mg 2020; SÚKL:<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0232881&tab=texts>. Accessed 15.11., 2021.
45. Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. *J Clin Psychiatry.* 2012;73 Suppl 1:17-24.
46. Gillman K. "Much ado about nothing": monoamine oxidase inhibitors, drug interactions, and dietary tyramine. *CNS Spectr.* Vol 22. United States 2017.
47. Hirsch M, Birnbaum RJ. UpToDate. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects 2020; 16.05.2020:[https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitors-pharmacology-administration-and-side-effects?search=sertraline%20cytochrome&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitors-pharmacology-administration-and-side-effects?search=sertraline%20cytochrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed 16.5., 2021.
48. Paton C, Ferrier IN. SSRIs and gastrointestinal bleeding. *Bmj.* Vol 3312005.
49. Carrasco JL, Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview.

50. Koenig AM, Thase ME. First-line pharmacotherapies for depression - what is the best choice? *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(7-8):478-486.
51. UpToDate. Paroxetine: Drug information 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/paroxetine-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see\\_link#F206630](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/paroxetine-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see_link#F206630). Accessed 29.6., 2021.
52. UpToDate. Sertraline: Drug information 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/sertraline-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see\\_link](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/sertraline-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see_link). Accessed 29.6., 2021.
53. UpToDate. Fluvoxamine: Drug information 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/fluvoxamine-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see\\_link#F173570](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/fluvoxamine-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see_link#F173570). Accessed 29.6., 2021.
54. UpToDate. Escitalopram: Drug information 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/escitalopram-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see\\_link](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/escitalopram-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see_link). Accessed 26.6., 2021.
55. UpToDate. Fluoxetine: Drug information 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/escitalopram-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see\\_link#F166826](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/escitalopram-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see_link#F166826). Accessed 29.6., 2021.
56. UpToDate. Citalopram: Drug information 2021; 29.6.2021:[https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/citalopram-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see\\_link#F152019](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/citalopram-drug-information?search=sertraline%20cytochrome&topicRef=14675&source=see_link#F152019). Accessed 29.6., 2021.
57. Nilausen D, Zuiker RG, van Gerven J. The perception and pharmacokinetics of a 20-mg dose of escitalopram orodispersible tablets in a relative bioavailability study in healthy men. *Clin Ther.* 2011;33(10):1492-1502.
58. Boyer EW. UpToDate. Serotonin syndrome (serotonin toxicity) 2021; 05.2021:[https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity?search=ssri&topicRef=14675&source=see\\_link#H20](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity?search=ssri&topicRef=14675&source=see_link#H20). Accessed 15.8., 2021.
59. Micromedex. Paroxetin - medication safety 2021; 30.07.2021:[https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/61CBF4/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/14624F/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=paroxetine+interactions#](https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/61CBF4/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/14624F/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=paroxetine+interactions#). Accessed 15.8., 2021.
60. Berul CI. UpToDate. Acquired long QT syndrome: Definitions, causes, and pathophysiology 2020; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/acquired-long-qt-syndrome-definitions-causes-and-pathophysiology?search=qt%20interval%20prolongation&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/acquired-long-qt-syndrome-definitions-causes-and-pathophysiology?search=qt%20interval%20prolongation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed 15.8., 2021.
61. Hodgson K, Tansey KE, Uher R, et al. Exploring the role of drug-metabolising enzymes in antidepressant side effects. *Psychopharmacology.* 2015;232(14):2609-2617.
62. Nelson C. UpToDate. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs): Pharmacology, administration, and side effects 2020; 2.10.2020:<https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-snr-is-pharmacology-administration-and-side-effects?search=serotonin%20norepinephrine%20reuptake%20inhibitors&source=search>

- [h\\_result&selectedTitle=2~142&usage\\_type=default&display\\_rank=1](#). Accessed 29.6., 2021.
63. Stahl SM. Are two antidepressant mechanisms better than one? *J Clin Psychiatry*. 1997;58(8):339-340.
  64. UpToDate. Duloxetine: Drug information 2021; [https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/duloxetine-drug-information?search=serotonin%20norepinephrine%20reuptake%20inhibitors&topicRef=1713&source=see\\_link#F163748](https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/duloxetine-drug-information?search=serotonin%20norepinephrine%20reuptake%20inhibitors&topicRef=1713&source=see_link#F163748). Accessed 29.6., 2021.
  65. UpToDate. Venlafaxine: Drug information 2021; [https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/venlafaxine-drug-information?search=serotonin%20norepinephrine%20reuptake%20inhibitors&topicRef=1713&source=see\\_link#F233795](https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/venlafaxine-drug-information?search=serotonin%20norepinephrine%20reuptake%20inhibitors&topicRef=1713&source=see_link#F233795). Accessed 29.6., 2021.
  66. Tůma I. Duloxetin - třetí antidepressivum skupiny SNRI. *Remedia* 2005; 15: 559–562. Available at: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2005/6-2005/Duloxetin-treti-antidepressivum-skupiny-SNRI/e-9n-9O-by.magarticle.aspx>. Accessed 16.10., 2021.
  67. Alibegović A, Kariž S, Volavšek M. Fatal overdose with a combination of SNRIs venlafaxine and duloxetine. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019;15(2):258-261.
  68. Souhrn údajů o přípravku. Dolyxan 2021; SÚKL:<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0246454&tab=texts>. Accessed 4.5., 2022.
  69. Briley M. Specific Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRIs). A Review of their Pharmacology, Clinical Efficacy and Tolerability. *Human Psychopharmacology*. 1998;13.
  70. Souhrn údajů o přípravku. Elify 2021; SÚKL:<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0112153&tab=texts>. Accessed 4.5., 2022.
  71. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249-264.
  72. UpToDate. Mirtazapine: Drug information 2021; [https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/mirtazapine-drug-information?search=NaSSA&source=search\\_result&selectedTitle=1~1&usage\\_type=default&display\\_rank=1#F197073](https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/mirtazapine-drug-information?search=NaSSA&source=search_result&selectedTitle=1~1&usage_type=default&display_rank=1#F197073). Accessed 1.7., 2021.
  73. Fujáková M, Kopeček M. Antidepressiva – od teorie ke klinické praxi. *Klin Farmakol Farm* 2012; 23.3.2012:26(21): 29–37. Available at: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2012/01/06.pdf>. Accessed 1.7., 2021.
  74. Hirsh M, Birnbaum RJ. UpToDate. Atypical antidepressants: Pharmacology, administration, and side effects 2020; 4.12.2020:[https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/atypical-antidepressants-pharmacology-administration-and-side-effects?search=noradrenergic%20and%20specific%20serotonergic%20antidepressant&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H20531453](https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/atypical-antidepressants-pharmacology-administration-and-side-effects?search=noradrenergic%20and%20specific%20serotonergic%20antidepressant&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H20531453). Accessed 1.7., 2021.
  75. Protti M, Mandrioli R, Marasca C, Cavalli A, Serretti A, Mercolini L. New-generation, non-SSRI antidepressants: Drug-drug interactions and therapeutic drug monitoring. Part 2: NaSSAs, NRIs, SNDRIs, MASSAs, NDRIs, and others. *Med Res Rev*. 2020;40(5):1794-1832.
  76. Micromedex. Mianserine 2021; <https://www.micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegrateSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>. Accessed 1.9., 2021.
  77. Hirsch M, Birnbaum RJ. UpToDate. Serotonin modulators: Pharmacology, administration, and side effects 2020; 3.12.2020:<https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/serotonin-modulators-pharmacology-administration-and-side->

- [effects?search=serotonin%20agonist&source=search\\_result&selectedTitle=1~86&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H664457](#). Accessed 30.6., 2021.
78. UpToDate. Trazodone: Drug information 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/trazodone-drug-information?search=serotonin%20agonist&topicRef=86265&source=see\\_link#F230311](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/trazodone-drug-information?search=serotonin%20agonist&topicRef=86265&source=see_link#F230311). Accessed 30.6., 2021.
79. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(12):1033-1049.
80. Souhrn údajů o přípravku. Trittico AC 2020; SÚKL:<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0250994>. Accessed 4.5., 2022.
81. Lexicomp® Drug Interactions. Trazodon-warfarin interaction 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-document](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document). Accessed 31.8., 2021.
82. UpToDate. Bupropion: drug information 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/bupropion-drug-information?search=noradrenergic%20and%20specific%20serotonergic%20antidepressant&topicRef=85816&source=see\\_link#F143235](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/bupropion-drug-information?search=noradrenergic%20and%20specific%20serotonergic%20antidepressant&topicRef=85816&source=see_link#F143235). Accessed 1.7., 2021.
83. Češková E. Bupropion s řízeným uvolňováním. 2011; 21: 420–423. Available at: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2011/5-2011/Bupropion-s-rozenym-uvolnovanim/e-ZK-1ab-1aE.magarticle.aspx>. Accessed 4.11., 2021.
84. Sathe AR, Thiemann A, Toulouie S, Durant E. A 19-Year-Old Woman with a History of Depression and Fatal Cardiorespiratory Failure Following an Overdose of Prescribed Bupropion. *Am J Case Rep*. 2021;22:e931783.
85. Souhrn údajů o přípravku. Bupropion +Pharma 2020; SÚKL:<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0236801>. Accessed 4.5., 2022.
86. Salagre E, Grande I, Solé B, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Vortioxetine: A new alternative for the treatment of major depressive disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2018;11(1):48-59.
87. Látalová K. Vortioxetin – nové antidepresivum. *Remedia* 2014; 226–228. Available at: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2014/3-2014/Vortioxetin-nove-antidepresivum/e-1AD-1Gb-1Gs.magarticle.aspx>. Accessed 5.12., 2021.
88. UpToDate. Vortioxetine: Drug information 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/vortioxetine-drug-information?search=vortioxetine&topicRef=86265&source=see\\_link#F21988328](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/vortioxetine-drug-information?search=vortioxetine&topicRef=86265&source=see_link#F21988328). Accessed 5.12., 2021.
89. Thase M, Connolly KR. UpToDate. Ketamine and esketamine for treating unipolar depression in adults: Administration, efficacy, and adverse effects 2021; 26. 08. 2020:[https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/ketamine-and-esketamine-for-treating-unipolar-depression-in-adults-administration-efficacy-and-adverse-effects?search=esketamin&source=search\\_result&selectedTitle=2~6&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3843792352](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/ketamine-and-esketamine-for-treating-unipolar-depression-in-adults-administration-efficacy-and-adverse-effects?search=esketamin&source=search_result&selectedTitle=2~6&usage_type=default&display_rank=1#H3843792352). Accessed 6.9., 2021.
90. Katz EG, McNulty P, Levitan B, Treichler P, Martynowicz J, Jamieson C. U.S. Food and Drug Administration's Patient-Focused Drug Development Initiative: Experience with Integration of Patient-Experience Data in a New Drug Application for Esketamine Nasal Spray Plus a Newly Initiated Oral Antidepressant for Treatment-Resistant Depression. *Ther Innov Regul Sci*. 2022;56(1):38-46.
91. UpToDate. Esketamine (intranasal): Drug information 2021; <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/esketamine-intranasal-drug->



- [information?search=esketamin&topicRef=119992&source=see\\_link#F52905192](#). Accessed 6.9., 2021.
92. Souhrn údajů o přípravku. Coaxil 2019; SÚKL:<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0014808&tab=texts>. Accessed 10.1., 2022.
  93. UpToDate. Tianeptine: International drug information (concise) 2021; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/tianeptine-international-drug-information-concise?search=tianeptin&source=search\\_result&selectedTitle=1~1&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_international&display\\_rank=1#F2523538](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/tianeptine-international-drug-information-concise?search=tianeptin&source=search_result&selectedTitle=1~1&usage_type=panel&kp_tab=drug_international&display_rank=1#F2523538). Accessed 6.9., 2021.
  94. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res*. 2014;28(5):643-655.
  95. Saper RB. UpToDate. Clinical use of St. John's wort 2021; 8.7.2021:[https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/clinical-use-of-st-johns-wort?search=hypericum%20perforatum&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H7](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/clinical-use-of-st-johns-wort?search=hypericum%20perforatum&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H7). Accessed 13.7., 2021.
  96. Nemocnice Šumperk. <https://www.nemocnicesumperk.cz>. Accessed 31.3., 2022.
  97. Souhrn údajů o přípravku. Pradaxa 2022; EMA:[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_cs.pdf). Accessed 1.4., 2022.
  98. Kováčová B. Doporučení pro podání léčiv sondou. Apixaban 2019; <https://www.coskf.cz/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/doporuceni-coskf-pro-podani-leciv-sondou>. Accessed 5.5., 2022.
  99. Kováčová B, Červeňová J. Doporučení pro podání léčiv sondou. Rivaroxaban 2019; <https://www.coskf.cz/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/doporuceni-coskf-pro-podani-leciv-sondou>. Accessed 5.5., 2022.
  100. Linhartová A. Doporučení pro podání léčiv sondou. Warfarin 2019; <https://www.coskf.cz/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/doporuceni-coskf-pro-podani-leciv-sondou>. Accessed 5.5., 2022.
  101. Hirmerová J. Antikoagulační léčba - co by měl vědět farmaceut. *Prakt. Lékáren*. 2021; 15.4.2021:17(11) : 14-21. Available at: [https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-202101-0002\\_antikoagulacni\\_lecba\\_-\\_co\\_by\\_mel\\_vedet\\_farmaceut.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dwarfarin%26sfr om%3D0%26page%3D30](https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-202101-0002_antikoagulacni_lecba_-_co_by_mel_vedet_farmaceut.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dwarfarin%26sfr om%3D0%26page%3D30). Accessed 5.5., 2022.
  102. Souhrn údajů o přípravku. Betaloc ZOK 2020; SÚKL. Available at: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0231695&tab=texts>. Accessed 2.4., 2022.
  103. Šťastná Koblihová H. Doporučení pro podání léčiv sondou. Metoprolol 2017; <https://www.coskf.cz/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/doporuceni-coskf-pro-podani-leciv-sondou>. Accessed 2.4., 2022.
  104. Souhrn údajů o přípravku. Helicid 2020; SÚKL. Available at: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0025366&tab=texts>. Accessed 2022, 1.4.
  105. Jehle-Kunz S, Häuselmann HJ, Keschawarzi M, et al. Risk Factors, Manifestation, and Awareness of Osteoporosis among Patients of Various Specialists in Switzerland: Results of a National Survey. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(2).
  106. Palička V. Osteoporóza v ordinaci praktického lékaře. *Med. praxi* 2019; 15.4.2019:16(12) : 73-78. Available at: [https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201902-0002\\_osteoporoz\\_a\\_v\\_ordinaci\\_praktickeho\\_lekare.php?l=en](https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201902-0002_osteoporoz_a_v_ordinaci_praktickeho_lekare.php?l=en). Accessed 1.4., 2022.
  107. Hrdý P, Novosad P. Nové poznatky o funkci vitamínu D. *Prakt. Lékáren*. 2015; 22.4.2015:11(12) : 54-57. Available at: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201502->

[0003 Nove poznatky o funkci vitaminu D.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DNov%25E9%2Bpoznatky%2Bo%2Bfunkci%2Bvitaminu%2BD%26sfrom%3D0%26spage%3D30](https://www.svl.cz/doporucene-postupy/doporucene-postupy-pro-pl-zpracovane-od-2020/). Accessed 5.5., 2022.

108. Karen I, Svačina Š, kol. a. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Diabetes mellitus 2020; <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/doporucene-postupy-pro-pl-zpracovane-od-2020/>. Accessed 2.4., 2022.
109. Souhrn údajů o přípravku. Indap 2021; SÚKL. Available at: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0151949&tab=texts>. Accessed 2.4., 2022.
110. UpToDate. Indapamide: Drug information 2022; [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/indapamide-drug-information?search=indapamide&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~26&u\\_sage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/indapamide-drug-information?search=indapamide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~26&u_sage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1). Accessed 2.4., 2022.
111. Šenolt L, Mann H, Závada J, Michal T. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Revmatologie 2021; <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/doporucene-postupy-pro-pl-zpracovane-od-2020/>. Accessed 2.4., 2022.
112. Souhrn údajů o přípravku. Loradur 2021; SÚKL. Available at: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0047476&tab=texts>. Accessed 2.4., 2022.
113. Mudrová M. *Analýza lékových problémů v lůžkovém zdravotnickém zařízení II*. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie 2015, Rigorózní práce.
114. Nováková K. *Analýza lékových problémů v lůžkovém zdravotnickém zařízení I*. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie 2016, Rigorózní práce.
115. Bahnerová M. *Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení I*. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie 2014, Diplomová práce.
116. Ornstová E. *Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení II*. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie 2013, Diplomová práce.
117. Šubrtová L. *Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení IV*. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie 2018, Diplomová práce.
118. Gajdošová V. *Analýza liekových problémov ("drug-related problems") v zdravotníckom zariadení IV*. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie 2017, Diplomová práce.
119. Záleská K. *Analýza liekových problémov ("drug-related problems") v zdravotníckom zariadení VI*. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie 2021, Diplomová práce.
120. Chan DC, Chen JH, Kuo HK, et al. Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. Arch Gerontol Geriatr. 2012;54(1):168-174.
121. Eichenberger PM, Lampert ML, Kahmann IV, van Mil JW, Hersberger KE. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system. Pharm World Sci. 2010;32(3):362-372.
122. Liu P, Li G, Han M, Zhang C. Identification and solution of drug-related problems in the neurology unit of a tertiary hospital in China. BMC Pharmacol Toxicol. 2021;22(1):65.