



UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

ANALÝZA PODÁVÁNÍ LÉČIV ZDRAVOTNÍMI SESTRAMI VE
ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ XI

ANALYSIS OF DRUG ADMINISTRATION BY NURSES IN HEALTH
FACILITY XI

Diplomová práce

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

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Martin Doseděl

Prohlášení

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

V Hradci Králové

Podpis:

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé diplomové práce PharmDr. Martinu Dosedělovi, Ph.D. za odborné rady, věcné připomínky, a především za trpělivost a ochotu při vedení diplomové práce. Rovněž bych ráda poděkovala Mgr. Alešovi Kuběnovi, Ph.D. za statistickou analýzu dat. Dále bych touto cestou chtěla vyjádřit poděkování své rodině a nejbližším, kteří mě podporovali nejen při tvorbě diplomové práce, ale především v průběhu celého studia.

Abstrakt

Analýza podávání léčiv zdravotními sestrami ve zdravotnickém zařízení XI

Autor: Tereza Altmannová

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

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

Úvod a cíl: Léková pochybení neodmyslitelně souvisí s užíváním léčiv. Vyskytovat se mohou na několika úrovních – předepisování, příprava léčiva, dispenzace a následné užití léčiva pacientem. Cílem této studie bylo detekovat a analyzovat léková pochybení vznikající při podávání léčiv sestrami ve zdravotnickém zařízení v Jihočeském kraji.

Metodika: Studie je součástí několikaletého projektu Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy. Metodologie je založena na podkladu observační studie, která probíhala metodou přímého pozorování. Sběr dat byl uskutečněn v dubnu 2022. Pro observaci byla vyhrazena tři nemocniční oddělení, kde po dobu tří po sobě následujících dnů bylo sledováno ranní, polední a večerní podávání léčiv. Data byla zaznamenávána do předem vygenerovaného formuláře vytvořeného na základě dekurzu pacienta. Pozorován byl celkový systém podávání léčiv zahrnující identifikaci pacienta a podání správného léčiva ve správný čas, síle a dávce. Mezi další zaznamenané údaje patřily správná manipulace s léčivem, časový odstup od potravy, generická substituce a dodržení hygienických principů. Po sběru dat byly zaznamenané údaje diskutovány v rámci multidisciplinárního týmu a následně přepsány do elektronické databáze. Veškerá data byla na závěr analyzována pomocí deskriptivní statistiky. Statistické závislosti byly vyhodnoceny pomocí parametrických a neparametrických testů. V průběhu celkového vyhodnocení byla data porovnána s výsledky z předcházejícího sběru probíhajícího v roce 2021.

Výsledky: V průběhu studie bylo pozorováno 80 pacientů. Léčiva byla podána dohromady 14 sestrami s věkovým průměrem 42,7 let. Pozorováno bylo 1439 podání léčiv, kdy největší zastoupení měly pevné perorální lékové formy, které tvořily 1106 podání. Mezi nejčastěji zaznamenaná léková pochybení patřilo podání léčiva bez identifikace pacienta (74,5 %; oproti r. 2021 vzrůst o 64,4 %) a nedostatečná hygiena v průběhu podávání (31,8 %; oproti r. 2021 pokles o 48,4 %). V rámci lékových pochybení všech lékových forem se nejčastěji jednalo o podání léčiva jinou sestrou (43,4 %) a podání léčiva bez kontroly jeho užití (23,1 %). Ze závažnějších lékových pochybení byly pozorovány podání nesprávné dávky léčiva (2,0 %), nesprávné lékové formy (1,0 %), podání nesprávného léčiva (0,4 %), podání nesprávné síly (4,7 %) a nesprávný čas podání (2,2 %).

Závěr: V této studii byl zaznamenán častý výskyt lékových pochybení. Po ukončení studie proběhla intervence. Jejím cílem bylo popsat konkrétní případy lékových pochybení a upozornit na jejich řešení a prevenci.

Klíčová slova: podání léčiv, zdravotní sestra, lékové pochybení

Abstract

Analysis of drug administration by nurses in health facility XI

Author: Tereza Altmannová

Tutor: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

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

Introduction and aim: Medication errors are intrinsically linked to the practice of the medical profession. They can occur at several levels – prescription, drug preparation, dispensation, administration, and subsequent use of the drug by the patient. Nurses play an important role in the process of the drug administration in a hospital setting. Because of the occurrence of medication errors and the consequent inability to achieve desired health outcomes, efforts are nowadays made to detect and minimize them. The aim of this study was to detect and analyze medication errors occurring during drug administration by nurses in a healthcare facility in South Bohemia.

Methodology: The study is a part of a multi-year project involving the Faculty of Pharmacy of Charles University. The methodology is based on an observational study. The data collection took place in April 2022. Three hospital wards were assigned for the observation, where morning, midday and evening drug administration was monitored for three consecutive days. Data were recorded on a pre-generated form based on the patient's medical records. The recorded data included patient's identification, the administration of the correct drug at the right time, strength and dose. Other data recorded included correct drug manipulation, time distance from food, generic substitution and following hygiene principles. After the data collection, the recorded data were discussed within the multidisciplinary team and then transcribed into an electronic database. All data were finally analysed using the descriptive statistics. Statistical relationships were evaluated using parametric and non-parametric tests. In the course of the overall evaluation, the data were compared with the results from the previous collecting carried out in 2021.

Results: 80 patients were observed during the study. The drugs were administered by a total of 14 nurses at the average age of 42.7. A total of 1,439 drug administrations were observed, with solid oral dosage forms representing for the largest proportion, accounting for 1,106 administrations. The most frequently recorded medication errors included administration of the drug without the patient identification (74.5 %; an increase of 64.4 % from 2021) and the lack of the hygiene during the administration (31.8 %; a decrease of 48.4 %). Regarding the medication errors for all dosage forms, the most common were

the administration of the drug by another nurse (43.4 %) and the administration of the drug without checking its use (23.1 %). Among the more serious medication errors were observed the administration of the wrong drug dose (2.0 %), wrong dosage form (1.0 %), administration of the wrong drug (0.4 %), administration of the wrong strength (4.7 %), and incorrect time of administration (2.2 %).

Conclusion: Frequent medication errors were noted in this study. With the time lapse a post-study intervention was conducted. Its aim was to describe specific cases of medication errors and highlight their management and prevention.

Keywords: drug administration, nurse, medication error

Obsah

1	Úvod a cíl.....	12
2	Teoretická část	13
2.1	Lékové interakce	13
2.1.1	Výskyt lékových interakcí	13
2.1.2	Klinický význam lékových interakcí	14
2.1.3	Klasifikace lékových interakcí.....	14
2.2	Lékové interakce s potravou	20
2.2.1	Cíl.....	21
2.2.2	Metodika řešení	21
2.3	Farmakokinetické interakce léčiv s potravou na úrovni absorpce.....	23
2.3.1	Antibiotika	23
2.3.2	Antidiabetika včetně inzulínu.....	25
2.3.3	Antihistaminika	26
2.3.4	Antimalarika	27
2.3.5	Antimykotika	27
2.3.6	Antineoplastika	28
2.3.7	Antituberkulóza	28
2.3.8	Antivirotika.....	28
2.3.9	Betablokátory.....	29
2.3.10	Bisfosfonáty.....	29
2.3.11	Blokátory kalciových kanálů	30
2.3.12	Digoxin.....	30
2.3.13	Fenofibrát.....	31
2.3.14	Ibuprofen.....	31
2.3.15	Imunosupresiva	31
2.3.16	Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu	32
2.3.17	Inhibitory protonové pumpy	32
2.3.18	Kyselina acetylsalicylová	33
2.3.19	Levodopa	33
2.3.20	Levotyroxin.....	34
2.3.21	Paracetamol	34
2.3.22	Rivaroxaban.....	34
2.3.23	Statiny	35
2.3.24	Teofylin.....	35
2.4	Farmakokinetické interakce léčiv s potravou na úrovni exkrece.....	39

2.4.1	Acetylsalicylová kyselina	39
2.4.2	Lithium	40
2.4.3	Lékové interakce léčiv závislé na hodnotě pH moči.....	40
2.4.4	Metotrexát	41
2.4.5	Fenobarbital	41
2.4.6	Salicyláty.....	42
2.4.7	Sulfonamidové deriváty	42
2.4.8	Memantin.....	43
2.4.9	Amfetamin.....	43
2.5	Závěr.....	45
3	Praktická část	46
3.1	Cíl.....	46
3.2	Metodika	46
3.2.1	Sledované parametry	47
3.2.2	Zpracování a analýza dat.....	50
3.3	Výsledky	50
3.3.1	Základní charakteristika pacientů a podání léčiv	50
3.3.2	Základní charakteristika sester.....	52
3.3.3	Sledovaná léčiva dle lékové formy	53
3.3.4	Sledovaná léčiva dle anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace	54
3.3.5	Identifikace pacienta a dodržování hygienických zásad	55
3.3.6	Sledovaná léková pochybení.....	56
3.3.7	Léková pochybení při podávání pevných lékových forem	61
3.3.8	Léková pochybení sledovaná u injekčních přípravků.....	64
3.3.9	Léková pochybení při podávání očních přípravků, transdermálních náplastí a perorálních roztoků.....	65
3.3.10	Uchovávání léčivých přípravků.....	65
4	Diskuse	66
5	Závěr.....	70
6	Seznam tabulek	71
7	Seznam literatury	72

Seznam zkratk

ASA	acetylsalicylová kyselina
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace
ATPáza	adenosin trifosfatáza
AUC	plocha pod křivkou
Cmax	maximální sérové koncentrace (peak)
CNS	centrální nervová soustava
CYP	cytochrom P450
FDA	Food and Drug administration
GABA	gama-aminomáselná kyselina
GIT	gastrointestinální trakt
GLP	glucagon-like peptide
HDL	high density lipoproteins
IPP	inhibitory protonové pumpy
JIP	jednotka intenzivní péče
LASA	look alike-sound alike
LF	léková forma
LI	lékové interakce
MDD	major depressive disorder
MeSH	medical subject headings
OATP	organic anion transporting polypeptide
ONP	oddělení následné péče
Per. os.	perorální podání
SGLT	sodium-glucose linked transporter
SmPC	souhrn údajů o léčivém přípravku
SR	léková forma s prodlouženým uvolňováním

SUKL	Státní úřad pro kontrolu léčiv
Tmax	doba do dosažení maximální koncentrace

1 Úvod a cíl

Termínem lékové pochybení (medication error) lze definovat jakýkoli jev, který může vést k nevhodnému použití léčiva či poškození pacienta. V některých případech je možné se na nich spolupodílet, přestože zacházení s léčivem je pod dohledem zdravotnického personálu nebo pacienta samotného. Taková pochybení souvisí s výkonem zdravotnické profese. Objevovat se mohou na několika úrovních – v průběhu předepisování, distribuce, označování, přípravy, dále při dispenzaci, podání a následném užití léčiva pacientem.¹ Léková pochybení představují celosvětový problém. V jejich důsledku může docházet k zvýšené frekvenci hospitalizací, zvýšení nákladů na léčbu a zvýšenému riziku úmrtnosti. Neopomenutelnou roli představují v souvislosti s lékovými pochybení také lékové interakce.²

Změnu účinku vzniklou v důsledku lékové interakce lze odhalit nejen na úrovni užití více léčiv, ale také při současném užití léčiva společně s potravou. Výběr adekvátních potravin je jednou z nejdůležitějších součástí zdravého životního stylu a v posledních letech se objevuje stále více studií, které se zaměřují na příznivý vliv potravy na zdraví, především na prevenci maligních a kardiovaskulárních onemocnění. Nejen z tohoto důvodu se tak zvyšuje spotřeba přírodních léčiv a potravinových doplňků.³

Interakce léčiv s potravinami mohou výrazně ovlivňovat farmakoterapii. Je nezbytné vzít v úvahu, že každý příjem potravy nebo nápoje, může určitým způsobem měnit fyziologické poměry v organismu. Některé potraviny mohou interagovat s léčivy, což má za následek vznik vážných vedlejších účinků. V jiných případech mohou vést až k celkovému selhání terapie.⁴ Lékové interakce s potravou mohou být však i žádoucí. Při společném užívání s potravou může docházet k potenciaci účinku léčiva či ke snížení jeho toxicity.⁵

Skutečný podíl nežádoucích účinků vznikajících v důsledku LI (lékové interakce) s potravou není znám, protože často je tomuto jevu věnována pozornost pouze v případech, kdy v důsledku této interakce nastává závažná reakce.⁶ Znalost lékových interakcí s potravou není zcela optimální. Z důvodu absence relevantních dat týkajících se samotného klinického významu či přímo existence interakce lék-potrava, je na místě se ně aktuálně více zaměřit.⁷

Cílem teoretické části předkládané diplomové práce bylo popsat a analyzovat interakce léčiv s potravou se zaměřením na farmakokinetické interakce na úrovni absorpce a exkrece.

Cílem praktické části diplomové práce bylo detekovat a analyzovat pochybení při podávání léčiv sestrami ve zdravotnickém zařízení. Druhotným cílem bylo porovnat získaná data s údaji získanými v předcházejícím sběru v roce 2021.

2 Teoretická část

Úvodní část teoretické části je věnována vymezení základních pojmů týkající se lékových interakcí a obecným informacím zahrnujícím toto téma. Druhá část je zaměřena na konkrétní příklady farmakokinetických interakcí léčiv s potravou na úrovni absorpce a exkrece.

2.1 Lékové interakce

Termín lékové interakce lze definovat jako změnu účinku léčiva, která je způsobena podáním léčiva jiného. Faktorem, který účinek léku změní, může být také potrava včetně nápojů, alkohol, doplňky stravy nebo chemické látky, které se do organismu dostanou z okolního prostředí, např. cigaretový kouř.¹⁰ Tyto lékové změny mohou nastat také po následném podání dvou a více léčiv nebo naopak při jejich vysazení.^{3,8} V důsledku tohoto jevu nastává situace, kdy aktivita daného léčiva je snížena, zvýšena nebo dochází k vyvolání zcela nového účinku. LI lze dle vlivu na pacienta rozdělit na žádoucí, tedy člověku prospěšné (např. kombinace analgetik, antihypertenziv, cytostatik), a nežádoucí, které jsou škodlivé a mají za následek snížený nebo nežádoucí účinek či poškození organismu. S lékovými interakcemi se lze setkat v průběhu užívání celého spektra léčiv.^{3,9}

Mezi základní rizikové faktory ovlivňující vznik LI se řadí celkový počet užívaných léků, zdravotní stav, věk, funkce životně důležitých orgánů pacienta, strava včetně konzumace alkoholu a drog a také genetika.⁸

2.1.1 Výskyt lékových interakcí

V současné době není dostatečné množství dat a informací týkajících se samotného výskytu lékových interakcí. Studie zaměřené na přítomnost LI většinou využívají odlišných přístupů a značná část je prováděna především na pacientech hospitalizovaných ve zdravotnickém zařízení. Nadměrně veliký výskyt LI je zaznamenáván především u geriatrických pacientů.¹⁰

Dle starších údajů se incidence lékových interakcí pohybuje v enormní šíři 4 až 88 %.¹¹ Odhady stanovují, že obecně zhruba 10–20 % hospitalizací je způsobeno událostmi týkajícími se užití léčiv a z toho 1% jev důsledku LI. Jiné průzkumy však uvádějí, že LI jsou zodpovědné za 3 % hospitalizací.¹²

Důvodem nedostatečného, a především nepřesného množství dat ohledně LI je fakt, že ve valné většině případů nedochází k jejich včasnému zachycení. Celá řada interakcí není považována za závažné, nepostřehne se a není tak nikde zaznamenána. Dalším problémem jsou interakce, které se objevují v průběhu samoléčení, a poskytovatelé zdravotní péče (nejen lékaři a

farmaceuti, ale např. také dietologové) tak nemají možnost je zaregistrovat. Značná část LI také není rozpoznána pro nezájem či neznalost zdravotnického personálu. V neposlední řadě představují problém léčiva předepsaná v průběhu ambulantní péče, protože se vyznačují relativně omezenou monitorací ze strany lékařů.^{6,11}

2.1.2 Klinický význam lékových interakcí

Vyjma znalostí týkajících se přímo LI je třeba vzít také v potaz možnost vzniku nežádoucího účinku a jeho klinického významu. Ten závisí především na citlivosti pacienta, velikosti dílčích dávek, frekvenci a způsobu podání a také riziku selhání příslušné terapie.⁵

Příklady větší pravděpodobnosti výskytu klinicky významných LI:

- léčiva s nízkým terapeutickým indexem a strmou křivkou závislosti účinku na dávce
- induktory a inhibitory jaterních enzymů
- látky metabolizované kinetikou nultého řádu
- dlouhodobě užívané látky, u kterých je vyžadována přesná kontrola plazmatické koncentrace
- pacienti s polyfarmakoterapií
- účinnost více léčiv v rámci jednoho onemocnění
- chronicky nemocní pacienti užívající více léčiv
- pacienti s těžkou poruchou hlavních eliminačních orgánů (játra, ledviny)³

2.1.3 Klasifikace lékových interakcí

Lékové Interakce lze rozdělit dle mechanismu vzniku do tří skupin:

- farmaceutické
- farmakokinetické
- farmakodynamické

2.1.3.1 Farmaceutické lékové interakce

Jedná se o interakce, které nejsou v pravém slova smyslu považovány za „pravé“. Termín lze snáze popsat jako fyzikální a fyzikálně-chemické inkompatibility vznikající mimo organismus

člověka. Jedná se o vzájemné reakce léčivých látek (např. v jedné lékové formě), ke kterým dochází například při nevhodně zvolené LF a kombinací nevhodných léčiv. V mnoha případech k nim dochází ještě před aplikací pacientovi (např. v infuzní lahvi).^{11, 13} Farmaceutičtí technologové se již při výrobě hromadně vyráběných léčivých přípravků zabývají prevencí vzniku těchto farmaceutických inkompatibilit. Informace o případných inkompatibilitách lze nalézt kromě SmPC (Souhrn údajů o léčivém přípravku) a tištěné odborné literatury, také na internetu.¹⁰

2.1.3.2 Farmakokinetické lékové interakce

V průběhu farmakokinetických interakcí dochází ke změně koncentrace léčiva. Mezi mechanismy farmakokinetických interakcí léčiva se řadí:

- absorpce
- distribuce v organismu
- metabolismus
- exkrece

V důsledku tohoto jevu se na cílových receptorech mění velikost a doba trvání účinku, nikoli však jeho typ.⁸

a) Interakce během absorpce

Nejběžnější způsob užití léčiv představuje zejména perorální cesta. Preferovaná je díky svým vlastnostem jako je neinvazivní přístup, pacientova adherence a pohodlné užití léků.¹⁴ Absorpci po perorálním podání ovlivňují mnohé vlastnosti, např. charakter lékové formy, rozpustnost léčiva v tucích (ve spojitosti s jeho pKa konstantou), pH a motilita gastrointestinálního traktu, střevní mikroflóra, biotransformační kapacita GIT (gastrointestinální trakt) a krevní průtok v mezenterální oblasti.¹¹

Příhodné podmínky pro vznik lékových interakcí představuje především složitost gastrointestinálního traktu spolu s účinky léčiv vykazujících funkční aktivitu na trávicí trakt. Výsledné LI tak mohou změnit biologickou dostupnost léčiva. Absorpci může ovlivnit několik faktorů. Prvním z nich je změna pH v GIT. Většina léků podávaných perorálně vyžaduje pro rozpuštění a následné vstřebání pH v rozmezí 2,5 až 3. Proto léčiva, která jsou schopná zvýšit pH žaludku (tj. antacida, antagonisté H₂-receptorů nebo inhibitory protonové pumpy), mohou mít vliv na farmakokinetiku jiných současně podaných léčiv.¹⁵

Dalším významným faktorem je tvorba komplexů. Například léčiva ze skupiny tetracyklinů (např. doxycyklin nebo minocyklin) mohou interagovat s vícemocnými ionty (např. vápník, hořčík, hliník, železo) za vzniku špatně vstřebatelných komplexů. V důsledku toho mohou některá léčiva (např. antacida, léčiva obsahující hořečnaté soli) značně snížit jejich absorpci.¹⁵ Na druhou stranu opačným případem může být vytvoření solubilnějšího komplexu, což má za následek rychlejší vstřebávání, např. kofein v kombinaci s ergotaminem.¹¹

V proximálních částech GIT může docházet také k adsorpci, což má za následek tvorbu neabsorbovatelných molekul.¹¹ Tento jev je typický pro cholestyramin nebo kolestipol, které jsou schopné vázat na sebe žlučové kyseliny a zabraňují tak jejich vstřebávání. Mezi další léčiva podléhající adsorpci lze zařadit warfarin, sulfonamidy, fenytoin nebo kyselina acetylsalicylová.¹⁵

Změny motility GIT představují čtvrtý faktor podílející se na absorpci léčiv. Léky schopné zrychlit průchod žaludkem (např. metoklopramid, itoprid, domperidon, sulpirid) mohou zkrátit dobu kontaktu mezi léčivem a sliznicí GIT, což vede ke snížení absorpce léčiv.¹⁵

b) Interakce během distribuce léčiv v organismu

Jedním z mechanismů LI ovlivňujících distribuci léčiva je vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny. Touto vlastností se vyznačují teoreticky všechny léky, které jsou schopny se na bílkoviny vázat. Praktický význam mají například některé interakce warfarinu nebo interakce metotrexátu a co-trimoxazolu.¹¹ Konkrétně na albumin se váží především léčiva charakteru slabých kyselin (např. acetylsalicylová kyselina), slabé baze (např. tricyklická antidepresiva) se na druhou stranu váží na kyselé alfa-1glykoproteiny.¹¹

Druhý mechanismus probíhající během distribuce je inhibice a indukce transportních proteinů.¹¹ Z hlediska lékových interakcí je klíčová inhibice lékových transportérů buněčných membrán, zejména tedy P-glykoproteinu. Jedná se o membránový efluxní transportér z rodiny ABC transportních proteinů nacházejících se v membránách enterocytů, hepatocytech a hematoencefalické bariéře. P-glykoprotein je nejdůležitějším lékovým transportérem pro zamezení vstupu léčiv do centrálního nervového systému. Jako příklad lze uvést volně prodejný loperamid, tedy léčivo řadící se mezi opiáty, které ale v běžných dávkách nevykazuje na CNS opioidní účinky. K tomuto jevu dochází tím, že P-glykoprotein brání transportu přes hematoencefalickou bariéru. Současné užívání azolového antimykotika ketokonazolu, tedy silného inhibitoru P-glykoproteinu, a výše zmíněného loperamidu, má za následek až pětinasobné zvýšení plazmatických hladin loperamidu.^{16, 17, 18}

c) Interakce během metabolismu

Značná část biotransformačních mechanismů je katalyzovaná celou řadou enzymových systémů. Hlavní enzymatický systém představuje cytochrom P-450, který je zodpovědný za přibližně

55 % přeměn cizorodých látek. Mnoho léčiv se metabolizuje v játrech, nicméně cytochrom P-450 se vyskytuje také v gastrointestinálním traktu (především v tenkém střevě), plicích, ledvinách, mozku a minoritně také v dalších tkáních jako je např. nosní sliznice nebo srdeční sval. Chemické reakce, ke kterým během metabolických dějů dochází, jsou založeny téměř vždy na reakci molekuly léčiva s aktivovaným atomem kyslíku. Počet cytochromů P450 nalezených v lidském genomu dosahuje až do výše 59. Prozkoumány jsou především ty formy, které se podílejí na metabolismu cizorodých látek včetně léčiv. Mezi nejdůležitější se řadí CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5 a CYP4F12.^{11, 21}

Během opakovaného podávání některých léčiv se může aktivita příslušného enzymu zvyšovat prostřednictvím jeho indukce. V důsledku tohoto jevu dochází k podpoře metabolické přeměny daného léčiva, ale na druhou stranu indukce může ovlivnit i léčivo jiné, které se metabolizuje pomocí stejného enzymu. Hladiny CYP3A4 se zvyšují po podání enzymatických induktorů v podobě léčiv jako jsou např. barbituráty (dnes užívané prakticky výhradně v epileptologii), griseofulvin, rifampicin, většina antiepileptik. Dále lze mezi induktory zařadit rostlinná léčiva jako je extrakt z třezalky tečkované (*hypericum perforatum*) nebo chemické látky vnějšího prostředí, např. cigaretový kouř. Důsledkem tohoto jevu je pokles hladiny metabolizované látky a vzrůst hladiny metabolitu. Mezi léčiva, jejichž biotransformace je naopak indukovaná, se řadí warfarin nebo perorální kontraceptiva. Opačným případem je enzymatická inhibice, kdy v důsledku blokády příslušného enzymu se jiné léčivo hromadí.^{11, 21} K nejvýznamnějším enzymatickým inhibitorům se řadí blokátory kalciových kanálů (např. diltiazem, verapamil), amiodaron, makrolidová antibiotika (např. erytromycin, klaritromycin), azolová antimykotika (např. itraconazol, vorikonazol) a grapefruitový džus.¹⁰

d) Interakce během exkrece

S farmakokinetickými lékovými interakcemi v průběhu exkrece se lze setkat na úrovni dvou hlavních eliminačních orgánů, tedy ledviny a játra. Mezi další způsoby exkrece se řadí exkrece plicemi. Touto cestou se eliminují těkavé látky a anestetické plyny. Neopomenutelnou formou vylučování je také exkrece do mateřského mléka. Mezi další minoritní formy se řadí exkrece skrze sliny, slzy a pot.⁵

➤ Exkrece ledvinami

Na exkreci léčiv ledvinami se podílí 3 základní mechanismy: glomerulární filtrace, aktivní tubulární sekrece a tubulární reabsorpce. V průběhu glomerulární filtrace dochází k filtraci objemu tekutiny podobné krevní plazmě do renálních tubulů.¹⁹ Glomerulární kapilární bariérou může prostupovat pouze volné léčivo nevázané na plazmatické bílkoviny, tedy volná frakce. Dalším interakčním zásahem v průběhu glomerulární filtrace je snížení nebo zvýšení perfuzních

poměrů ve vas afferens.¹¹ Jako příklad, kdy dochází ke změně průtoku krve v glomerulech, lze uvést kombinaci nesteroidních antiflogistik a lithia, což má za následek celkový pokles glomerulární filtrace a následnou kumulaci lithia.¹¹

V tubulárním systému může docházet ke zpětnému vstřebávání látek do krve, ale stejně tak mohou molekuly daného léčiva pronikat proti koncentračnímu gradientu do lumen tubulů. Mechanismem zpětné reabsorpce je pasivní zpětná difuze, prostřednictvím které mohou farmaka liposolubilního charakteru pronikat zpět z lumen tubulů do krevní cirkulace. Celý proces probíhá dle koncentračního spádu mezi lumen tubulů a extratubulárním prostorem, odkud se látky dostávají do vas efferens. Míra ionizace je závislá na pH prostředí a také konstantě pKa dané látky. Jako příklad možnosti ovlivnění exkrece skrze změny pH, lze uvést podání barbiturátů. Jakmile se barbituráty (slabé kyseliny) dostanou do kontaktu s kyselým prostředím moče, vzroste podíl neionizovaného léčiva a následně dojde k jeho reabsorpci. Pokud však prostředí bude alkalické, daná látka bude více ionizovaná (tedy málo rozpustná v tucích) a bude se následně rychleji vylučovat močí. Léčivo, které naopak bude vykazovat charakter slabé base, se bude chovat obráceným způsobem.¹¹

Takzvané „carrierové“ systémy představují další transtubulární mechanismus. Řada z nich umožňuje prostřednictvím aktivního transportu reabsorpci látek z ultrafiltrátu i proti koncentračnímu gradientu. Jiné mohou také proti koncentračnímu gradientu secernovat látky z krve do lumen tubulů, a tím tak zvyšovat koncentraci dané látky ve vyloučené moči. Léčiva, která podléhají těmto přenašečovým systémům, se vylučují z těla velmi rychle. Pokud dojde k soutěžení o daný typ přenašeče, výsledkem je snížená exkrece většinou obou látek. Příkladem může být kombinace penicilinu s probenecidem, díky kterému dochází k prodloužení plazmatických penicilinových hladin. Dále lze uvést užívání nesteroidních antiflogistik, která při současném užívání metotrexátu mohou zvyšovat jeho toxicitu.¹¹

➤ Hepatobiliární exkrece

Značná část metabolitů utvořených v játrech je pomocí žluči transportovaná do střev. Následně se tyto metabolity vylučují stolicí nebo je možnost, že dojde k reabsorpci do krve a léčiva jsou vylučována močí.³ Vylučovaná látka v průběhu biliární exkrece prochází tedy nejprve krevním a následně žlučovým pólem hepatocytu. Transport uplatňující se v této fázi probíhá jednak pasivní difuzí, ale také aktivním transportem, pomocí kterého se vylučují zejména větší molekuly vykazující značnou rozpustnost ve vodě. Dále po jejich transportu do střeva může dojít k jejich hydrolyze, jejíž výsledkem je molekula lipofilního charakteru. Ta se následně vstřebává do portálního oběhu a podléhá enterohepatální cirkulaci.¹⁰

Interakce na úrovni hepatobiliární exkrece nejsou příliš časté. Jako klinicky závažnou LI lze uvést například kompetici paclitaxelu s doxorubicinem o stejný biliární exkreční mechanismus.

Důsledkem tohoto děje je pokles clearance doxorubicinu o 30 % a zvýšená incidence jeho nežádoucích účinků.¹⁰ Další možností interakce je skrze inhibici transportních proteinů v játrech, kdy jako příklad lze uvést kombinaci bosentanu s glibenklamidem.¹¹

2.1.3.3 Farmakodynamické lékové interakce

Z hlediska klinického významu jsou farmakodynamické lékové interakce jedny z nejzávažnějších. Farmakodynamický efekt vzniká v případě, kdy jeden lék je schopen měnit citlivost a odpověď tkání na lék druhý, a to prostřednictvím příslušné interakce. Farmakodynamické interakce se mohou objevit za situace, kdy účinek jednoho léčiva je ovlivněn léčivem jiným, a to buď v místě působení nebo nepřímým ovlivněním ve smyslu synergismu. Výsledkem tak může být zvýšení účinku, jako tomu je například u kombinace trimethoprimu a sulfamethoxazolu. K potenciálně závažným patří současná preskripce léčiv geriatrickým pacientům ovlivňujících centrální nervový systém. Jako příklad lze uvést zvýšení sedativního účinku při současném podávání alkoholu s benzodiazepiny nebo s jinými tlumivými látkami, např. neuroleptika, sedativa, opioidní analgetika, sedativní antihistaminika. Opačným případem je efekt antagonistický, který nastává v případě, že jedna látka snižuje účinek látky druhé. Ve farmakoterapii se lze často setkat s využitím kompetitivního antagonismu v průběhu léčby intoxikace některými látkami, např. flumazenil u otrav benzodiazepiny nebo naloxon při intoxikaci morfinem. Dle mechanismu působení rozlišujeme také kvalitativně modifikovaný účinek. Ten lze charakterizovat jako současné užití léčiv, který má za následek vznik nežádoucího jevu, který pro člověka může mít být až život ohrožující, např. serotoninový syndrom.^{8, 11, 20, 21}

2.2 Lékové interakce s potravou

Rozhodujícím faktorem z hlediska vzniku LI často bývá nutriční složení stravy, tedy relativní podíl tuků, bílkovin a také sacharidů.²² Větší příjem tuků ve stravě má za následek pokles peristaltiky a s tím spojené snížené vyprazdňování žaludku. Zároveň se zvyšuje množství střevního obsahu. Naopak dieta spojená s větším příjmem bílkovin má vliv na změnu pH žaludku, což může mít za následek snížené vstřebávání léčiv se strukturou aminokyselin např. levodopa, methyldopa. Současně dochází u těchto léčiv ke kompetici mezi aminokyselinami v potravě o přenašečové systémy.²³ Strava bohatá na sacharidy může vést také ke zpomalenému vyprazdňování žaludku např. dochází ke zvyšování hladin teofylinu v těle.²⁴ Vstřebání léčiv ovlivňuje též vláknina. Například pektin a jiná rozpustná vláknina zpomaluje vstřebávání acetaminofenu, podobný účinek vykazují i otruby a nerozpustná vláknina v rámci vstřebání digoxinu. Značný vliv představují také minerály a vitamíny. Například vitamín K, který je obsažen v zelené listové zelenině, může působit proti účinkům léčiv používaných k prevenci srážení, jako jsou warfarin nebo heparin.²

Léčiva užívaná perorálně se stejně jako potrava vstřebávají jednak sliznicí žaludku nebo v tenkém střevě. V důsledku tohoto jevu může přítomnost potravy snížit absorpci daných léčiv. Na druhou stranu se takovým situacím lze vyhnout, pokud je léčivo podáno „nalačno“, tedy alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle.²

V rámci podávání léčiv nelze také opomenout objem a složení tekutin.² Optimální nápoj pro zapití léku by měla být sklenice vody, ideálně čistá chladná, o objemu cca 200 ml. V případě vysoce mineralizovaných vod je třeba být dostatečně obezřetný z důvodu obsahu soli, která může mít vliv na antihypertenzivní léčiva, případně by mohla bránit úspěšné léčbě srdečního selhání. V průběhu užití léčiv je zapotřebí se vyvarovat také některým rizikovým nápojům. Pacienti by měli být obezřetní v případě kofeinu, který je obsažen nejen v kávě, ale také ve tmavých čajích nebo kolových nápojích. V důsledku přítomnosti xantinů může kofein při vysoké konzumaci zvyšovat toxicitu například teofylinu, který xantiny též obsahuje. Je třeba se také vyhnout konzumaci mléka a jiných mléčných nápojů. Ty interagují s celou řadou léčiv a mohou tak snižovat jejich vstřebávání. V neposlední řadě jsou to také džusy, především grapefruitový, který blokuje přeměnu celé řady důležitých léčiv v játrech, a tím zvyšuje jejich účinnost. Důležitou látkou ovlivňující tělesné pochody a interagující s mnoha léky je alkohol. Obecně lze říct, že ze stovky nejčastěji předepisovaných léčiv, přibližně polovina z nich reaguje na přítomnost alkoholu. Při jeho konzumaci je zapotřebí být obezřetný při užívání všech léčiv. Obzvlášť je nutné dát si pozor na léčiva jako jsou antidepresiva či jiná léčiva vykazující vliv na nervovou soustavu a mozek.^{2,25}

2.2.1 Cíl

Cílem teoretické části předkládané diplomové práce bylo popsat a analyzovat interakce léčiv s potravou se zaměřením na farmakokinetické interakce na úrovni absorpce a exkrece.

2.2.2 Metodika rešerše

V rámci zpracování rešerše teoretické části diplomové práce byl kladen důraz především na využití biomedicínských databází. Potenciální léčiva interagující s potravou byla vyhledávána v přehledových člancích faktografických databází UpToDate a Micromedex.

Příklady použitých způsobů vyhledávání:

- „drug food interactions“
- „drugs interaction“
- „drugs food“
- „drug excretion“
- „drug absorption“

K získání rozšířených informací a relevantních studií týkajících se daného léčiva byla využita také bibliografická databáze Pubmed. Zde byly potenciální lékové interakce vyhledávány pomocí tzv. MeSH termínů (Medical Subject Headings).

Příklady zvolených kombinací MeSH termínů:

- „food“ AND „drug excretion“
- „food“ AND „renal excretion“
- „food“ AND „drug interaction“ AND „excretion“
- „food“ OR „nutrients“ AND „drug interaction“ AND „excretion“
- „diet“ AND „drugs interaction“ AND „excretion“

Po veškerém vyhledávání byly následně vyřazeny články, které neodpovídaly zadání na základě přečtení abstraktu. V důsledku nedostatku informací, zejména při vyhledávání farmakokinetických LI na úrovni exkrece, byla použita multioborová databáze Google Scholar a jiné odborné elektronické a literární zdroje. V poslední řadě byly informace ohledně léčiv čerpány také z SmPC, a to prostřednictvím volně dostupné webové stránky SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv).

Práce je rozčleněna na jednotlivá léčiva, případně farmakologické skupiny léčiv. Každému léčivu je v úvodu věnováno několik vět ohledně jeho využití, terapeutického efektu, mechanismu účinku apod. Dále je uvedeno, jakým způsobem léčivo s potravou interaguje.

2.3 Farmakokinetické interakce léčiv s potravou na úrovni absorpce

2.3.1 Antibiotika

Antibiotika se ve zdravotnictví řadí mezi široce předepisovaná léčiva. Mnohá z nich jsou však předmětem LI, které mohou následně snižovat protiinfekční účinnost nebo vyvolat toxické účinky. Účinek antibiotik může být ovlivněn nejen jinými léčivy, ale také příjmem potravy. Například během užití určitých antibiotik (např. tetracyklinová nebo fluorochinolonová antibiotika) je nezbytné, aby se pacienti vyhnuli současnému podávání mléčných výrobků, které jsou bohatým zdrojem dvojmocných iontů jako je vápník nebo hořčík, které jsou zodpovědné za tvorbu špatně vstřebatelného komplexu.⁹

Na základě řady studií bylo stanoveno, že fluorochinolony tvořící slabě rozpustný komplex s kovovými ionty potravy, vykazují sníženou biologickou dostupnost. Kasein a také vápník, které jsou přítomny v mléce, snižují absorpci ciprofloxacinu. Dále bylo zjištěno, že absorpce tablet ciprofloxacinu (500 mg) může být snížena současným požitím grapefruitového džusu. K tomuto jevu dochází v důsledku přítomnosti OATP (organic anion transporting polypeptide). Jedná se o transportní membránové přenašeče, které jsou zodpovědné za transport převážně aniontových sloučenin a vykazují vliv na farmakokinetiku léčiv. Klinické studie navíc prokázaly, že OATP nacházející se ve střevě sehrávají klíčovou roli pro vznik interakcí léčivo-ovocný džus. V případě perorálně podávaného ciprofloxacinu byl zaznamenán významný pokles jeho biologické dostupnosti. Aby se předešlo selhání léčby a následně bakteriální rezistenci vzniklé v důsledku subterapeutické hladiny léčiva v systémovém oběhu, je třeba se vyhnout požití džusu současně s ciprofloxacinem.^{9,26,27}

Absorpce všech tetracyklinů je výrazně snížena při současném podávání multivalentních kationtů (tj. hliník, vápník, železo, hořčík). Tyto ionty mohou následně vytvářet s tetracykliny nerozpustné cheláty, ovlivnit jejich biologickou dostupnost a zhoršit tak celkovou absorpci.³⁶ Z výsledků studií prováděných na zdravých jedincích bylo prokázáno, že i pouze malé množství vápníku (např. mléko v kávě nebo černém čaji) může významně ovlivnit biologickou dostupnost tetracyklinů. V důsledku tohoto jevu je nezbytné vyhnout se současnému podání tetracyklinů (např. doxycyklinu) a léčivých přípravků obsahujících dvojmocné a trojmocné kationty, nebo alespoň dodržovat odstup 2-3 hodin od podání antibiotika.⁹

Také betalaktamová antibiotika jsou závislá na příjmu potravy. Fenoxymetylpenicilin vykazuje stabilitu vůči žaludeční kyselině a po přechodu žaludkem se vstřebává v horní části tenkého střeva. Současný příjem potravy vede ke snížení jeho vstřebávání. Z tohoto důvodu je nezbytné, aby antibiotikum bylo podáváno nalačno tj. 1 hodinu před jídlem, nebo 2 hodiny po jídle. Užívání

s potravou je doporučeno pouze v případě výskytu nežádoucích účinků.²⁸ Na druhou stranu absorpce amoxicilinu, semisyntetického penicilinu se širokým spektrem antibakteriálního účinku, nebyla potravou výrazně ovlivněna.²⁹

Biologická dostupnost cefuroxim axetilu je zvýšena, pokud je podáván s potravou nebo bezprostředně po jídle. Po perorálním podání je cefuroxim absorbován z gastrointestinálního traktu a následně hydrolyzován ve střevní sliznici a krvi, kde dochází k jeho uvolnění do oběhu. Léčiva, která snižují kyselost žaludku, mohou mít za následek nižší biologickou dostupnost cefuroximu a mají tendenci rušit účinek postprandiální absorpce.^{30, 31, 32}

Pro zlepšení vstřebávání nitrofurantoinu a zároveň snížení výskytu jeho nežádoucích účinků je nezbytné podávat nitrofurantoin s jídlem nebo bezprostředně po něm, výrazně na jeho účinnost má vliv především užití s mlékem. Studie prokázaly, že množství absorbovaného nitrofurantoinu v případě užití s jídlem má za následek prodloužení setrvání antibiotika v moči v dostatečné koncentraci. V důsledku tohoto faktu se prodlouží doba trvání celkového terapeutického účinku.^{33, 34} Na základě dostupných informací je na druhou stranu důležité vyhnout se v průběhu užití antibiotika sloučeninám s obsahem hořčnatých iontů, které mohou být zodpovědné za pokles koncentrace, a tedy snížení terapeutického účinku nitrofurantoinu. Během léčby je tak nezbytné se vyvarovat současnému užívání doplňků stravy nebo antacid s obsahem magnezia.^{35, 36}

Absorpce kotrimoxazolu, fixní kombinace trimethoprimu a sulfamethoxazolu, je na příjmu potravy nezávislá.³⁷

Azitromycin a klaritromycin jsou deriváty staršího makrolidového antibiotika erytromycinu. Užívány jsou k léčbě různých infekcí, včetně komunitních infekcí dýchacích cest a mykobakteriálních infekcí. Právě strukturální modifikace erytromycinu jsou zodpovědné za změny v oblasti aktivity a dávkování těchto novějších léčiv.³⁸

Obě léčiva vykazují stabilitu, pokud se ocitnou v kyselém prostředí žaludku (hodnoty pH v rozmezí 1,8 – 4).³⁹ V důsledku tohoto jevu je jejich biologická dostupnost výrazně lepší než u erytromycinu. Enterosolventní úprava také není vyžadována. Tablety s okamžitým uvolňováním a perorální suspenze lze užívat s jídlem i bez jídla. Na druhou stranu absorpce azitromycinu ve formě suspenze je snížena, pokud je užíván s jídlem, což má za následek pokles biologické dostupnosti až o 43 %. Na tablety klaritromycinu s totožnou modifikací okamžitého uvolňování nevykazuje potrava žádný významný vliv. Léčivo tak může být podáno bez ohledu na příjem potravy. Na druhou stranu podání klaritromycinu s prodlouženým uvolňováním nalačno je spojeno až s o 30 % nižší plochou pod křivkou ve srovnání s podáním s jídlem. Z tohoto důvodu by se měl užívat s potravou, aby došlo k maximalizaci biologické dostupnosti.^{9, 38, 40}

2.3.2 Antidiabetika včetně inzulínu

Diabetes mellitus je chronické onemocnění metabolismu provázené absolutním nebo relativním nedostatkem inzulínu. Nastává v případě, kdy pankreas neprodukuje dostatečné množství inzulínu nebo pokud organismus není schopen inzulín efektivně využít.³ V rámci terapie diabetu je kladen důraz zejména na dosažení dlouhodobé normoglykémie nebo je snaha se k ní alespoň co nejvíce přiblížit. Léčba je vždy provázena doporučením nefarmakologických opatření, k nimž se řadí správně nastavená dieta a také fyzická aktivita (vždy s ohledem na věk a hmotnost pacienta, typ diabetu a přítomnost dalších onemocnění). Terapie diabetu mellitu 1. typu je založena již od počátku na podávání inzulínu. Společně s ním je nezbytné dodržovat adekvátní dietní režim a celkově se zaměřit na zdravý životní styl. Inzulín je aplikován v intenzifikovaných režimech nebo pomocí inzulínové pumpy. Léčba diabetu mellitu 2. typu je zahájena dodržováním režimových opatření a podáním metforminu. Pokud není dosaženo požadovaného efektu, léčbu lze podpořit podáním dalších antidiabetik včetně inzulínu. Všechny skupiny antidiabetik s výjimkou gliptinů a GLP-1 analog (glucagon-like peptide) lze vzájemně kombinovat.⁴¹

V České republice je metformin využíván jako jediný zástupce ze skupiny biguanidů.⁴¹ Pro minimalizaci gastrointestinálních nežádoucích účinků jako je nadýmání, plynatost nebo průjem je doporučováno užívat metformin s jídlem.⁴² Analoga GLP-1 (exenatid, liraglutid, lixisenatid, semaglutid, dulaglutid) se řadí mezi účinná injekční antidiabetika podávaná 1x týdně. Liraglutid, semaglutid a dulaglutid snižují mimo jiné riziko kardiovaskulárních příhod. Lixisenatid by měl být podáván 1 hodinu před jídlem; liraglutid, semaglutid per. os. (perorální), exenatid, dulaglutid nezávisle.^{42, 43, 44, 45, 46} Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4-gliptiny (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) vykazují podobný účinek jako analoga GLP-1. Podávány jsou nezávisle na potravě.⁴¹ Inhibitory SGLT2 (sodium-glucose linked transporter) - empagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin a inhibitor SGLT1 a SGLT2 - kanagliflozin se v rámci terapie diabetu začaly využívat v letech 2014-2015. Mezi jejich výhody se řadí komplexní metabolický efekt, kompatibilita prakticky se všemi antidiabetiky, renoprotektivita, působení skrze nový mechanismus bez závislosti na inzulínu a snížení rizika nově vzniklého srdečního selhání. S výjimkou kanagliflozinu, který se podává před prvním jídlem, jsou podávány nezávisle na potravě.^{41, 47} Ze skupiny thiazolidindionů se v dnešní době používá jediný zástupce – pioglitazon v kombináční terapii společně s metforminem. Podáván je také nezávisle na potravě.⁴⁸ Maximální účinnosti akarbozy, inhibitoru alfa-glukosidázy, je dosaženo, pokud se léčivo užije ihned na začátku každého jídla.⁸

Deriváty sulfonylurey (glimepirid, gliklazid, glipizid, gliquidon) jsou v dnešní době spíše obsolentní. Glimepirid by měl být podáván se snídaní nebo alespoň s prvním hlavním jídlem dne.

Charakterizován je absolutní biologickou dostupností a absencí potravinových interakcí zaručuje vysoce reprodukovatelnou farmakokinetiku.⁸ Pokud by došlo k nepravidelnému příjmu potravy nebo vynechání jídla, mohlo by dojít k hypoglykémii.⁴² Na druhou stranu glipizid s okamžitým uvolňováním by se měl pro předejití hypoglykémie užívat minimálně 30 minut před jídlem, tablety s prodlužovaným uvolňováním však se snídaní.⁸ Glinidy (nesulfonylureová sekretagoga – repaglinid, nateglinid) vyžadují podání před hlavními jídly. V dnešní době již také nejsou preferovány a ani nejsou doporučovány v základním algoritmu kombinační terapie.⁴¹

V dnešní době je aplikace inzulínu možná pouze skrze injekční lékovou formu (inzulinová pera, injekční stříkačky). Dávkování a jejich aplikace vzhledem k potravě je závislá na konkrétním typu inzulínu. Rychle působící inzulín je nutno užívat společně s jídlem, ideálně těsně před ním. Nástup účinku je zaznamenán do 15 minut po aplikaci. Často bývá podáván společně s dlouhodobě působícím inzulínem. Krátkodobě působící inzulín se užívá zpravidla 30 až 60 minut před jídlem a účinek nastupuje za 30 minut. Smíšené inzuliny se aplikují dvakrát denně, obvykle 10 až 30 minut před snídaní a večeří.⁴⁹

Z novějších typů inzulínů je možné zmínit rekombinantní lidský inzulín tregopil. Ten je díky rychlému nástupu účinku a krátkodobě působícímu profilu bezpečný a dobře tolerovaný. Z výsledků kohortové studie vyplývá, že inzulín tregopil by měl být podáván perorálně 10 až 20 minut před jídlem. Pětihodinový interval mezi jídly navíc minimalizuje dopad jídla na absorpci následné dávky. Mimo jiné bylo také prokázáno, že složení jídla nemá vliv na účinnost inzulínu.⁵⁰

2.3.3 Antihistaminika

Histamin je mediátorem mnoha fyziologických procesů. Důležitou roli sehrává v modulaci reakcí týkajících se imunitního systému a také alergických reakcí. H1-antihistaminika vykazují různé chemické struktury, farmakokinetiku a určitý potenciál pro lékové a potravinové interakce.⁵¹

Bilastin se řadí mezi léčiva, která podléhají rychlému vstřebání ve stavu nalačno a na opačnou stranu jeho absorpce má tendenci zpomalovat, pokud je užit s potravou. Perorální biologická dostupnost byla na základě studie snížena o 30 % u potravin s vysokým obsahem tuku. Proto se doporučuje toto léčivo podat alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po něm.⁵¹

U desloratadinu studie prokázaly, že jeho současné podávání s jídlem nemá významný vliv ani na biologickou dostupnost, ani na absorpci. Stejně vlastnosti vykazuje také fexofenadin, u kterého příjmem potravy nebyly výrazně změněny žádné farmakokinetické parametry. Dále lze nezávisle na potravě podat také léčiva ebastin nebo například levocetirizin.⁵¹

Z výsledků randomizované otevřené studie vyplývá, že plazmatické koncentrace rupatadinu v čase byly po jídle významně vyšší než za stavu nalačno. Farmakokinetika desloratadinu a

3-hydroxydesloratadinu, dvou aktivních metabolitů rupatadinu, nebyla významně přítomností potravy ovlivněna. Na závěr také bylo stanoveno, že interakce s potravou má poměrně malý klinický význam.⁵¹

2.3.4 Antimalarika

Antimalarika lze podle mechanismu účinku rozdělit do několika lékových skupin: deriváty 4-aminochinolinu, deriváty 8-aminochinolinu, látky interferující s kyselinou listovou, chinin a látky podobně účinné, antibiotika, látky odvozené od artemisininu a aminoalkoholy. Důležitým faktorem při léčbě malárie je eliminace parazitické formy, která je zodpovědná za klinické symptomy provázející toto onemocnění.³

Absorpce artemeteru (derivát artemisininu) a lumefantrinu (aminoalkohol) je značně zvyšována v přítomnosti potravy. Na základě randomizované studie prováděné na kojencích a dětech s akutní nekomplikovanou malárií bylo zjištěno, že kombinace těchto dvou léčiv je vysoce účinná a v kombinaci s potravou (nebo mlékem) dochází ke zvýšení perorální biologické dostupnosti. U artemeteru se dostupnost zvýšila dvakrát až třikrát a u lumefantrinu až šestnáctkrát, zejména pokud se jednalo o jídlo s vysokým obsahem tuku.^{52, 53}

Další antimalarikum, které je závislé na příjmu potravy, je piperachin. Jeho vysoká rozpustnost v lipidech naznačuje, že jeho absorpci lze zvýšit potravou s vysokým obsahem tuku. Pomocí randomizované zkřížené studie byla zkoumána na dobrovolnících farmakokinetika daného léčiva podávaného nalačno a s jídlem s vysokým obsahem tuku. Do studie byly přijaty 4 zdravé ženy a 4 zdraví muži, kteří v předchozích třech měsících neužívali antimalarika. Perorální biologická dostupnost byla o 121 % vyšší po jídle oproti stavu nalačno. Hodnoty C_{max} se značně zvýšily, hodnoty T_{max} zůstaly nezměněny.⁵⁴

2.3.5 Antimykotika

K léčbě mykotických infekcí se používají léčiva ze skupiny antimykotik, která se vyskytují v nejrůznějších lékových formách, a která jsou určena jak k lokálnímu, tak i systémovému podání. Mechanismus účinku jednotlivých léčiv je odvozen na základě dané podskupiny; léčiva lze rozdělit na azoly, polyeny, echinokandiny, allylaminy, morfoliny, hydroxy-pyridony a nenasycené mastné kyseliny.⁵⁵

Jak již bylo zmíněno, biologická dostupnost může být obecně zvýšena příjmem potravy. Ta má například vliv na absorpci griseofulvinu, kdy značné zvýšení je zaznamenáno, pokud je léčivo podáno s potravou bohatou na tuky. Pro antimykotika ze skupiny je nezbytná přítomnost kyselého prostředí. Absorpce perorálních lékových forem se mezi jednotlivými zástupci liší.

Tablety ketokonazolu, roztok posakonazolu a tobolky itraconazolu vyžadují kyselé pH žaludku. Jejich absorpci lze zvýšit současným požitím colových nápojů nebo například brusinkové šťávy.^{2,56} Vorikonazol se řadí mezi léčiva užívaná nalačno.⁵⁷

2.3.6 Antineoplastika

Protinádorová léčiva představují velkou a různorodou skupinu léčiv. Obecně lze říct, že mají omezené, ale nepostradatelné využití. Klasifikovat je lze na základě indikace, mechanismu účinku, chemické struktury nebo na cytotoxické nescifické a necytotoxické cílené.⁵⁸

Merkaptopurin řadí se mezi antimetabolity je purinový analog používaný k terapii akutní lymfoblastické leukémie a chronické myeloidní leukémie. Současný příjem látek obsahujících xantiny může potenciálně snížit biologickou dostupnost merkaptopurinu. Klinicky významná je například interakce s kravským mlékem, které obsahuje právě vysokou hladinu xantinů. Pacienti by v průběhu konzumace mléka a mléčných výrobků měli být obezřetní, ideálně se pokusit oddělit načasování užívání.^{9,59}

2.3.7 Antituberkulotika

Antituberkulotika představují specifickou skupinu léčiv užívanou proti původci *Mycobacterium tuberculosis*. Skupinu antituberkulotik rozdělujeme na skupinu antibiotik a skupinu chemoterapeutik.³

Potrava s vysokým obsahem tuku může způsobit pokles sérové koncentrace cykloserinu, bakteriostatického antituberkulárního léčiva. Důsledkem této interakce je neúplná eradikace bakterií.⁹

2.3.8 Antivirotika

Antivirová chemoterapeutika se řadí mezi léčiva vykazující účinek proti virovým infekcím, které se vyskytují na různých úrovních, tedy od vstupu virionu do buňky přes replikaci až k tvorbě nových virionů, které jsou z buňky vyplavovány.³

Mezi léčiva užívaná k léčbě HIV se řadí atazanavir. Pro jeho optimální absorpci je nezbytná přítomnost žaludeční kyseliny a klíčovou roli také sehrává složení stravy. Současné užívání atazanaviru a potravy nebo léčiv ovlivňující pH žaludku může v důsledku tohoto jevu vést ke zhoršené absorpci. Stejně podmínky platí také pro rilpivirin.⁶⁰

Dalším léčivem z této skupiny je efavirenz. Je doporučováno toto léčivo užívat nalačno. Zvýšené koncentrace efavirentu pozorované následně po podání efavirentu spolu s jídlem mohou vést

ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků. Mezi nejčastěji pozorované vedlejší účinky lze zahrnout živé sny, zmatenost, závratě a pocit „kocoviny“ následující den.⁶⁰ Mezi další léčiva, která by měla být užívána nalačno, patří: didanosin, zalcitabin, zidovudin, amprenavir, fosamprenavir a indinavir.^{61, 62}

2.3.9 Betablokátory

Jedná se o léčiva, která hrají ústřední roli v terapii mnoha kardiovaskulárních onemocnění. Mechanismus účinku je dán blokací beta-1 receptorů vyskytujících se postsynapticky především v srdci, gastrointestinálním traktu, ledvinách a tukových buňkách, nebo beta-2 receptorů, které se vyskytují zejména v bronchiálním traktu, cévách, děloze, pankreatu, játrech a také žlázách s vnitřní sekrecí.⁶³

Potrava může hrát v užití betablokátorů významnou roli. Střevní absorpce celiprololu je inhibována, pokud je užíván společně s pomerančovým džusem. Na základě studií zaměřujících se na farmakokinetické interakce mezi celiprololem a pomerančovým džusem bylo zjištěno, že za tento jev jsou zodpovědné zejména prvky obsažené v pomerančové šťávě. V průběhu současného podávání pomerančového džusu nebo hesperidinu společně s celiprololem došlo k významnému snížení plochy pod křivkou o 74 %, respektive 75 %. Toto zjištění tedy naznačuje, že hesperidin je odpovědný za sníženou absorpci celiprololu. Z důvodu snížení biologické dostupnosti je nutné celiprolol užívat alespoň půl hodiny před nebo dvě hodiny po jídle.^{64, 65}

Podobné interakce byly hlášeny také u jiných léčiv ze skupiny beta blokátorů – talinolol⁶⁶, acebutolol⁶⁷, atenolol⁶⁸.

Z novějších léčiv je nezbytné zmínit metoprolol a karvedilol s prodlouženým uvolňováním, dále bisoprolol, nebo nebivolol.⁶⁹ Betaloc SR (léková forma s prodlouženým uvolňováním) se například řadí mezi léčiva, která je nezbytné užívat nalačno. Ve srovnání s klasickou tabletou je absorpční fáze v tomto případě prodloužena, a v důsledku toho je prodloužena také délka účinku.⁷⁰ Pokud by byl užíván s jídlem, mohlo by dojít k nečekanému vzrůstu C_{max} (maximální sérové koncentrace) o 30-40 %. Karvedilol by měl být naopak užit s jídlem nebo po jídle, protože v důsledku zpomalené absorpce se snižuje riziko příliš rychlého nástupu účinku a případných komplikací, např. hypotenze.⁷¹

2.3.10 Bisfosfonáty

Bisfosfonáty se v současné farmakoterapii řadí mezi primární léčiva užívaná z důvodu úbytku kostní hmoty způsobené osteoklasty v důsledku osteoporózy, Pagetovy choroby, hyperkalcemie

a malignit metastazujících do kostí.⁷² Mechanismus účinku spočívá v inhibici aktivity osteoklastů, omezení vstupu osteoklastů do kosti a navození jejich apoptozy.³

Obecně se jedná o skupinu léčiv, které se po perorálním podání špatně vstřebávají, a proto je nutné pro dosažení maximální absorpce užití je nalačno. Důvodem tohoto způsobu užití je fakt, že jeho biologická dostupnost může být vážně narušena požitím jiných tekutin, než je voda, např. minerální voda, ovocné šťávy nebo džus.⁷³ Klíčovou roli také sehrává káva, která mimo jiné snižuje účinnost léků, jejichž vstřebávání je vysoce ovlivněno vitamínem D, vápníkem nebo zinkem. Užívání alendronátu s kávou může snížit jeho vstřebávání až o 60 %.⁷⁴

2.3.11 Blokátory kalciových kanálů

Kalciové ionty hrají rozhodující úlohu při průchodu buněčnou membránou v kontraktlních a vodivých procesech v myokardu a cévách. Jejich koncentrace může záviset na jednom z následujících mechanismů: výměna za sodíkové ionty, vápníková pumpa, napětově a receptory řízené kalciové kanály. Mezi základní indikace blokátorů kalciových kanálů se řadí angina pectoris, arteriální hypertenze a srdeční arytmie. Jedná se o heterogenní skupinu látek skládajících se ze tří generací. Mechanismus účinku je založen na blokaci kalciového kanálu, který snižuje arteriální krevní tlak snížením systémové cévní rezistence.^{3, 75}

Absorpce felodipinu (2. generace) může být ovlivněna konzumací kofeinu. Ze studie probíhající v Kanadě vyplývá, že plazmatická koncentrace tohoto antihypertenziva byla významně zvýšena, pokud bylo užíváno právě s kofeinem. K takto zvýšené absorpci dochází z důvodu rychlého vyprazdňování žaludku způsobeného užitím kofeinu, což má za následek rychlejší absorpci.^{51, 76}

2.3.12 Digoxin

Digoxin je léčivo užívané v rámci srdečního selhání u hypertrofických a dilatovaných srdcí při chronickém tlakovém a objemovém přetížení (arteriální hypertenze, aortální nebo mitrální insuficience, chronická ischemická choroba srdeční), zvláště je-li přítomna fibrilace síní s rychlou odpovědí komor. Mezi jeho další indikace se řadí chronické srdeční selhání a také již zmíněná fibrilace síní. Mechanismus účinku je založen na vazbě digoxinu na Na^+/K^+ ATPázu (adenosin trifosfatázu) v buněčné membráně.⁷⁷

Pacienti, kteří užívají digoxin, by se měli vyvarovat současného užívání otrubové vlákniny a potravin obsahujících pektin (např. jablka, hrušky), protože právě tyto látky mají schopnost vázat se na toto léčivo a mohou tak snižovat jeho absorpci. Tato interakce by ve výsledku mohla vést ke snížení sérové koncentrace a terapeutické účinnosti digoxinu.²

2.3.13 Fenofibrát

Fenofibrát je indikován jako doplněk k dietě a jiné nefarmakologické léčbě při terapii závažné hypertriglyceridémie s nízkou hladinou HDL (high density lipoproteins) cholesterolu, smíšené hyperlipidémie. Mechanismus účinku spočívá v aktivaci receptoru typu alfa aktivovaného peroxisomovým proliferátorem (PPAR alfa).⁷⁸

Do randomizované otevřené studie bylo zařazeno 24 korejských dobrovolníků. Celá studie probíhala třisekvenčně, kdy jedna dávka fenofibrátu (250mg tobolka s prodlouženým uvolňováním) byla podána po celonočním lačnění, druhá po konzumaci standardní snídani a poslední po snídani s vysokým obsahem tuku. Farmakokinetické parametry byly významně ovlivněny příjmem potravy. Nejvyšší hodnoty AUC (plochy pod křivkou) a C_{max} se objevily v případě, kdy tobolky byly podány po jídle s vysokým obsahem tuku.⁷⁹ Také z jiných provedených farmakokinetických studií vyplývá, že absorpce kyseliny fenofibrové byla zvýšena o zhruba 35 % při sytém stavu v porovnání se stavem nalačno.⁸⁰

2.3.14 Ibuprofen

Ibuprofen je derivátem kyseliny propionové s analgetickým, antipyretickým a protizánětlivým účinkem. Mezi jeho indikace se řadí léčba bolesti svalů a kloubů, poranění měkkých tkání, bolestivé menstruace, bolesti zubů, zad a zmírnění bolestí hlavy. Terapeutický účinek je dán snížením syntézy prostaglandinů na podkladě inhibice cyklooxygenázy.⁸¹

Zpožděná absorpce léčiva nemusí ve všech případech vykazovat vliv na celkovou expozici léku. AUC může být po celou dobu ekvivalentní bez ohledu na to, jak je léčivo užíváno. Ibuprofen je možné užít nalačno, pokud pacient vyžaduje rychlejší úlevu od bolesti. Potrava pouze prodlouží dobu, za kterou se léčivo vstřebá, ale neovlivní jeho množství. V současné době nejsou jednoznačné důkazy ohledně užívání ibuprofenu s jídlem z důvodu zamezení podráždění žaludku, tedy snížení jeho vedlejších účinků. Riziko podráždění spíše souvisí s dalšími rizikovými faktory (např. vyšší věk, alkohol, podávání vysokých dávek, polyfarmakoterapie).^{4, 82}

2.3.15 Imunosupresiva

Imunitní systém napomáhá tělu s infekcemi a záněty, které způsobují onemocnění. V některých případech však imunitní systém napadne také zdravé buňky a tkáně. Imunosupresiva mohou tuto reakci následně zastavit nebo alespoň zpomalit. Jedná se o léčiva, která se běžně využívají v rámci nefrologie v průběhu léčby autoimunitních onemocnění a také transplantací. Mechanismus účinku jednotlivých léčiv je odlišný.⁸³

Současný příjem potravy může mít značný vliv na absorpci sirolimu a také everolimu. V průběhu studie, které se účastnilo 22 zdravých dobrovolníků, bylo prokázáno, že podávání sirolimu společně s potravou (konkrétně snídaní) s vyšším obsahem tuku má za následek pokles C_{max} o 34 %. T_{max} (doba do dosažení maximální koncentrace) se prodloužila o téměř čtyřnásobek a AUC se též u sirolimu zvýšila o 35 % ve srovnání se stavem nalačno. V důsledku minimalizace variability sirolimu způsobenou jídlem, je nezbytné, aby pacienti sirolimem užívali ráno ve stejnou hodinu přibližně jednu až dvě hodiny po požití potravy. Everolimus by měl být užíván pravidelně s jídlem nebo bez jídla.⁸⁴

2.3.16 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

Jedná se o léčiva blokuující jeden z kroků tvorby angiotenzinu II. Konvertující enzym umožňuje přeměnu z angiotenzinu I na angiotenzin II a zároveň způsobuje degradaci vazodilatační látky bradykininu. Léčiva jsou užívána v terapii arteriální hypertenze, srdečního selhání a ischemické choroby srdeční.⁸⁵

U léčiv této skupiny obecně nebyly popsány žádné relevantní interakce mezi potravinami a léčivy. Na biologickou dostupnost lisinoprilu nemá jídlo žádný vliv. Co se týče kaptoprilu, bylo prokázáno, že současné podávání potravy má za následek sníženou biologickou dostupnost, nicméně klinická odpověď na lék se významně nemění. Stejně podmínky platí také pro enalapril. Výjimku z této skupiny tvoří perindopril. Jeho absorpce je rychlá a maximální koncentrace je dosaženo během 1 hodiny. Jedná se o proléčivo; dvacet sedm procent podané dávky se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilátu. Ostatní metabolity jsou neúčinné. Požití potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát a v důsledku toho také biologickou dostupnost. Proto by měl být podáván ráno před jídlem.⁸⁶

2.3.17 Inhibitory protonové pumpy

Inhibitory protonové pumpy jsou léčiva první volby užívanými k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity. Mezi jejich indikace se řadí terapie a prevence relapsu žaludečních vředů, terapie a prevence relapsu duodenálních vředů, eradikace *Helicobacter pylori*, prevence vředů spojených s užíváním nesteroidních antiflogistik u rizikových pacientů, léčba gastroezofageálního refluxu, léčba symptomatické refluxní choroby jícnu a léčba Zollinger-Ellisonova syndromu. Mechanismus účinku je založen na inhibici protonové pumpy v parietálních buňkách.^{87,88}

Pro optimální účinnost léčby je rozhodující adekvátní dávkovací režim a podávání léčiv s potravou. Inhibitory protonové pumpy jsou proléčiva, která vyžadují aktivaci v sekrečním

kanálku parietálních buněk. Z tohoto důvodu je nezbytné jejich požití alespoň 30–60 minut před jídlem pro zajištění vhodné koncentrace léčiva.⁸⁸

Na základě studií, které byly prováděny, bylo zjištěno, že současný příjem IPP s jídlem může ovlivnit jejich zejména biologickou dostupnost a také účinnost. Obecně jsou omeprazol, esomeprazol a lansoprazol náchylnější na LI s potravou než dexlansoprazol, pantoprazol nebo rabeprazol. Tobolky dexlansoprazolu s prodlouženým uvolňováním vykazují největší odolnost vůči potravě, a proto mohou být podávány jak s potravou, tak i nalačno a měly by být první volbou u pacientů se špatnou compliance. Podle výsledků studií a vlastností jednotlivých léčiv lze tablety s prodlouženým uvolňováním všech IPP užívat bez ohledu na potravu. S výjimkou pantoprazolu lze všechny IPP podávat jak ráno, tak i večer, nicméně ranní podávání obecně poskytuje lepší denní kontrolu žaludeční kyselosti.⁸⁸

2.3.18 Kyselina acetylsalicylová

Jedná se o léčivo ze skupiny analgetik a antipyretik užívané pro bolesti mírné a střední intenzity (bolest hlavy, kloubů a svalů), snižování horečky při onemocněních chřipkového charakteru a také při zánětech kloubů a svalů zejména revmatického původu. Mechanismus účinku probíhá skrze inhibici enzymu cyklooxygenázy, jejíž důsledkem je snížená syntéza prostaglandinů.⁸⁹

V případě tohoto léčiva je jeho absorpce ovlivněna skrze konzumaci kofeinu. Kyselina acetylsalicylová obsažena například v Aspirinu poskytuje svůj analgetický účinek rychleji a efektivněji, pokud je podávána s kávou. V důsledku rychlejšího vyprazdňování žaludku je léčivo k dispozici pro absorpci mnohem dříve. Navíc kyselina acetylsalicylová prochází v žaludku rychlou hydrolýzou na kyselinu salicylovou a kyselinu octovou, a tak kratší doba setrvání v žaludku snižuje množství hydrolýzy, ke které před absorpcí dochází.⁷⁴

2.3.19 Levodopa

Levodopa (L-dopa) se řadí mezi dopaminergní léčiva a své využití nachází v léčbě Parkinsonovy nemoci. Oproti dopaminu prochází hematoencefalickou bariérou, nicméně centrálních účinků dosahuje pouze asi 1% léčiva, jelikož na periférii dochází k jeho biotransformaci. V dnešní době je levodopa kombinovaná s léčivem jako je karbidopa nebo benserazid, která se řadí mezi periferní inhibitory DOPA-dekarboxylázy.³

Vychytávání levodopy urychluje kofein, což významně přispívá ke zkrácení latence k motorické odpovědi. Zdroj uvádí, že možný mechanismus poklesu T_{max} by nejspíše mohl být způsoben sníženým žaludečním pH, které může zlepšit vyprazdňování žaludku a následně vést k rychlejší

absorpci levodopy. Během studie zaměřující se na farmakokinetiku tohoto jevu došlo ke zkrácení Tmax u kofeinu oproti placebo, hodnoty Cmax a AUC zůstaly naopak srovnatelné.⁷⁴

Pro zlepšení vstřebávání by pacienti měli užívat levodopu jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle obsahujícím bílkoviny. Vyhýbat by se měli potravě s vysokým obsahem tuku a také kalorií, jelikož v důsledku toho může nastat zpožděná absorpce, a to v řádu hodin.⁹⁰

Tento jev lze pozorovat také u dalších léčiv konkurujících v rámci absorpce s určitými aminokyselinami, například metyldopa.²

2.3.20 Levotyroxin

Levotyroxin je lékem volby v terapii primární hypotyreózy, která se vyskytuje v rozvojových zemích především v důsledku Hashimotovy tyreoiditidy, tyreoidiektomie nebo nedostatku jodu. Účinek levotyroxinu je totožný jako přirozený hormon štítné žlázy. Interakce mezi levotyroxinem a potravou mohou v dnešní době značně ovlivnit bezpečnost a účinnost léčby.⁹¹

Při užití nalačno se perorálně podaný levotyroxin absorbuje maximálně z 80 %, a to převážně v horní části tenkého střeva. Je-li přípravek podáván s jídlem, absorpce se výrazně snižuje.⁹²

Vstřebávání levotyroxinu může mírně zpomalit grapefruitová šťáva, ale na druhou stranu tento jev vykazuje pouze malý vliv na jeho biologickou dostupnost. V souladu s provedenými studiemi je klinický význam LI grapefruitu a levotyroxinu téměř zanedbatelný.^{9,93}

2.3.21 Paracetamol

Paracetamol je účinné analgetikum a antipyretikum s absencí protizánětlivého účinku. Léčivo je užíváno k léčbě mírné až středně silné bolesti nebo horečky. Mechanismus účinku spočívá v inhibici cyklooxygenázy, která je nezbytná pro syntézu prostaglandinů.⁹⁴

Na základě studie prováděné na dobrovolnících v Malajsii bylo zjištěno, že při současném užití paracetamolu společně s kofeinem došlo ke zvýšení rychlosti a rozsahu absorpce paracetamolu. Hodnota Tmax byla v průběhu podávání kofeinu snížena o přibližně 48 % a hodnota Cmax paracetamolu byla naopak zvýšena o 7,6 % (při dávce 65 mg kofeinu) a 10,6 % (při dávce 195 mg kofeinu). AUC se zvýšila o 6,92 % a 43,33 %.⁷⁴

2.3.22 Rivaroxaban

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa. Inhibicí faktoru Xa dochází k blokaci koagulační kaskády a inhibici tvorby trombinu a vzniku trombu. Mezi jeho indikace se řadí prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace, léčba hluboké žilní trombózy a plicní

embolie.⁹⁵ Rivaroxaban 2,5 mg je indikován s kyselinou acetylsalicylovou k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční nebo symptomatické onemocnění periferních tepen.⁹⁶

Rivaroxaban se poměrně rychle absorbuje. Při podání 2,5 mg a 10 mg rivaroxabanu bylo dosahováno stejných hodnot AUC a Cmax při podání jak nalačno, tak po jídle. Tyto dávky lze podávat tedy nezávisle na potravě. Předmětem studií byly zejména dávky nad 15 mg, kde bylo prokázáno, že při podání s jídlem došlo ke zvýšení AUC o 39 % a Cmax o 76 %. Proto rivaroxaban 15 mg a 20 mg by měly být podány s jídlem.⁷¹

2.3.23 Statiny

Statiny, inhibitory 3-hydroxy-3methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy se v praxi řadí mezi nejčastěji předepisovaná léčiva užívaná pro pokles endogenní syntézy cholesterolu a jejich výhoda mimo jiné spočívá v jejich dobré toleranci a snášenlivosti ve většině případů. Angiografické studie prokázaly, že tyto sloučeniny snižují progresi a následně mohou vyvolat regresi aterosklerózy.⁹⁷

Na základě výsledků studií z dřívějších let bylo prokázáno, že diety s vyšším obsahem vlákniny mohou u všech léčiv z této skupiny snižovat jejich účinnost.⁸ Pozorovací studie však ukázaly, že příjem vlákniny ve stravě souvisí se snížením rizika kardiovaskulárního onemocnění. Bylo prokázáno, že rozpustná vláknina (např. pektin, gumy, sliz, fruktany) snižuje hladinu cholesterolu v krvi. V poslední době je tak doporučováno zařadit dietní vlákninu do nefarmakologické léčby zvýšené hladiny cholesterolu a umožnit tak zvýšení účinnosti statinové terapie a zároveň snížit jejich předepsanou dávku. Nedávná metaanalýza tří randomizovaných kontrolovaných studií odhalila, že přidání dietní viskozní rozpustné vlákniny zdvojnásobilo účinnost statinů.⁹⁸

Pro cholesterol snižující lovastatin platí, že pro zvýšení gastrointestinální absorpce a také biologické dostupnosti by měl podáván s jídlem. Simvastatin, pravastatin, rosuvastatin nebo fluvastatin lze užívat bez ohledu na jídlo.⁷

2.3.24 Teofylin

Jedná se o antiastmatikum patřící do skupiny metylxantinů (derivátů purinu). Teofylin je určen k léčbě nebo prevenci symptomů astmatu (při bronchokonstrikci, zánětu a edému), chronické obstrukci plic a emfyzému. Mechanismus účinku není zcela objasněn.⁹⁹

Pokud je teofylin s prodlouženým uvolňováním užíván s potravinami obsahujícími vysoké množství tuku, může tento efekt způsobit náhlé uvolnění dávky teofylinu, což má za následek

zvýšení jeho koncentrace, a tedy i vyšší riziko výskytu toxicity. K této interakci jsou náchylní především dětští pacienti.²

Mimo jiné toxicita teofylinu může být způsobena také konzumací kofeinu.²

Tabulka 1 Souhrn výše zmíněných léčiv a jejich užití ve vztahu k jídlu

Léčivo	Nalačno	Před jídlm	S jídlm	Nezávisle	Poznámky
Acebutulol				•	
Akarboza			•		
Alendronát	•				po celonočním lačnění, 30 min poté neležat
Alogliptin				•	
Amoxicilin			•		pro minimalizaci GIT nesnášenlivosti
Artemeter			•		
Atazanavir				•	
Atenolol		•			
Azitromycin				•	
Bilastin	•				
Bisoprolol				•	
Cefuroxim axetil			•		z důvodu optimalizace absorpce
Celiprolol	•				biologická dostupnost při podání s potravou zhoršena
Ciprofloxacín				•	pokud užit nalačno, léčivo se vstřebává rychleji
Cykloserin				•	
Dapagliflozin				•	
Desloratadin				•	
Dexlansoprazol	•				
Digoxin		•			při nevolnosti po jídlu
Doxycyklin			•		

nalačno – 1 hodinu před jídlm nebo 2 hodiny po jídlu, před jídlm – do 30 minut před jídlm, s jídlm – současně s jídlm/po jídlu, nezávisle – nezávisle ve vztahu k jídlu

Tabulka 2 Souhrn výše zmíněných léčiv a jejich užití ve vztahu k jídlu – pokračování

Léčivo	Nalačno	Před jídlm	S jídlm	Nezávisle	Poznámky
Dulaglutid				•	
Ebastin				•	
Empagliflozin				•	
Efavirenz	•				
Enalapril				•	
Ertugliflozin				•	
Esomeprazol	•				
Everolimus				•	
Exenatid				•	
Felodipin	•				užít mimo jídlo/po lehkém jídlu
Fenofibrát			•		
Fenoxymetylpenicilin	•				
Fexofenadin				•	
Fluvastatin				•	
Glimepirid			•		
Glipizid			•		záleží na modifikaci lékové formy (30 min před jídlm)
Griseofulvin			•		
Ibuprofen			•		snížení incidence GIT obtíží
Inzulin tregopil		•			
Itrakonazol			•		platí pro tobolky
Kanagliglozin		•			
Kaptopril		•			užít 1 hodinu před jídlm
Karvedilol			•		
Ketokonazol			•		platí pro tablety
Klaritromycin				•	
Kotrimoxazol			•		

nalačno – 1 hodinu před jídlm nebo 2 hodiny po jídlu, před jídlm – do 30 minut před jídlm, s jídlm – současně s jídlm/po jídlu, nezávisle – nezávisle ve vztahu k jídlu

Tabulka 3 Souhrn výše zmíněných léčiv a jejich užití ve vztahu k jídlu – pokračování

Léčivo	Nalačno	Před jídlm	S jídlm	Nezávisle	Poznámky
Kyselina acetylsalicylová			•		snížení incidence GIT obtíží
Lansoprazol	•				
Levocetirizin				•	
Levodopa	•				v současné době pouze kombinované přípravky – ty se užívají nezávisle na jídle
Levotyroxin	•				užití nalačno (30 min před snídaní)
Linagliptin				•	
Liraglutid				•	
Lixisenatid	•				
Lovastatin			•		optimálně užít na večer s trochou jídla
Lumefantrin			•		
Merkaptopurin				•	
Metformin				•	
Metoprolol	•				platí pro SR lékové formy
Nateglinid			•		před hlavním jídlm
Nebivolol				•	
Nitrofurantoin			•		
Omeprazol	•				
Pantoprazol	•				
Paracetamol				•	
Perindopril	•				
Pioglitazon				•	
Piperachin	•				
Posakonazol			•		platí pro roztok

nalačno – 1 hodinu před jídlm nebo 2 hodiny po jídlu, před jídlm – do 30 minut před jídlm, s jídlm – současně s jídlm/po jídlu, nezávisle – nezávisle ve vztahu k jídlu

Tabulka 4 Souhrn výše zmíněných léčiv a jejich užití ve vztahu k jídlu – pokračování

Léčivo	Nalačno	Před jídlm	S jídlm	Nezávisle	Poznámky
Pravastatin			•		kombinační terapie s fenofibrátem
Rabeprazol	•				
Repaglinid			•		před hlavním jídlm
Rilpivirin			•		
Rosuvastatinu				•	
Rupatadin				•	
Saxagliptin				•	
Semaglutid				•	per. os.
Simvastatin				•	
Sirolimus				•	
Sitagliptin				•	
Talinolol				•	
Teofylin				•	
Vildagliptin				•	
Vorikonazol	•				

nalačno – 1 hodinu před jídlm nebo 2 hodiny po jídlu, před jídlm – do 30 minut před jídlm, s jídlm – současně s jídlm/po jídlu, nezávisle – nezávisle ve vztahu k jídlu

2.4 Farmakokinetické interakce léčiv s potravou na úrovni exkrece

Interakce mezi potravinami a léky mohou být do jisté míry značně složité a v celé řadě případů mohou vést k závažným důsledkům. Mechanismy lékových interakcí se uplatňují při vylučování, zejména se jedná o exkreci renální.

Níže je uveden výčet příkladů léčiv, které se vyznačují po interakci s potravou nebo určitými živinami změnou účinku.

2.4.1 Acetylsalicylová kyselina

V analyzovaných záznamech byla často detekována LI mezi kyselinou acetylsalicylovou a vitamínem C.¹⁰⁰ Celá řada léčiv představuje charakter slabé kyseliny nebo slabé báze. Pokud hodnoty pH moči budou blíže hodnotě pKa daného léčiva, jejich molekuly budou méně

disociované, což urychluje průnik přes lipidové membrány. Pokud je ASA podávána s vysokými dávkami kyseliny askorbové, výsledkem je zvýšená reabsorpce léčiva z primární moči. Mimo jiné, snížené vylučování kyseliny při současném podávání velmi vysokých dávek vitamínu C může také vést až k vyvolání střevního krvácení.^{100, 101, 102}

2.4.2 Lithium

Jedná se o antipsychotikum, které se používá k léčbě akutní manické fáze afektivní nebo schizoafektivní poruchy. Dále také potencuje účinek antidepresiv v léčbě depresivních epizod, posiluje abstinenci u chronického alkoholismu, užívá se u některých forem sexuálních deviací a v rámci profylaxe bipolární afektivní poruchy. Mechanismus účinku není přesně znám. Předpokládá se, že ionty lithia konkurují spolu s jinými ionty alkalických kovů. Dochází k ovlivnění různých neurohormonů a neurotransmiterů skrze membránový transport, syntézu a metabolismus.¹⁰³

Chlorid sodný (kuchyňská sůl) může značně ovlivnit hladinu lithia v organismu a také jeho vylučování. Pokud pacient přijímá stravu s vysokým obsahem soli, bude v důsledku tohoto jevu vylučováno mnohem více lithia. Pokud však dieta bude obsahovat pouze malé množství soli, vylučování ledvinami bude sníženo, ale zároveň dojde ke zvýšení hladin lithia v séru.^{2, 15, 104} Tento jev je typický i pro další sloučeniny například bikarbonát sodný (jedlá soda).^{105, 106}

2.4.3 Lékové interakce léčiv závislé na hodnotě pH moči

Změny acidobazické rovnováhy mají značný vliv na mnoho aspektů týkajících se působení léčiv. To je dáno údaji zahrnujícími data o absorpci léčiv ze žaludku a střev, dále o změnách v distribuci mezi plazmou a buňkami a v poslední řadě také o změnách pH moči.¹⁰⁷ Exkrece celé řady léčiv je závislá na pH okolního prostředí, tedy moči, jejíž hodnoty se pohybují v rozmezí 5 až 8. Mnoho léčiv je slabými elektrolyty s hodnotami pKa právě v této oblasti. Jejich vylučování může být náchylné ke změnám pH, protože jak již bylo zmíněno výše, pouze neionizovaná frakce může proniknout lipidovou tubulární membránou a znovu se vstřebat.¹⁰⁸ Obecně platí, že slabé kyseliny, které jsou rozpustné v tucích, jsou více vylučovány v alkalické moči, a naopak slabé zásady v moči kyselé.^{15, 107} Léčiva, která jsou vylučována do moči v nezměněné podobě, obvykle vykazují vysokou rozpustnost ve vodě, omezený metabolismus a střední až vysokou perorální biologickou dostupnost. Jedním z mechanismů zahrnující interakci potravy s renální exkrecí je fakt, že čistě vegetariánská strava může moč alkalizovat, a naopak strava bohatá na bílkoviny, tedy obsahující maso, ryby, sýry nebo vejce, má možnost moč okyselit.^{2, 109}

Léčiva charakteru slabých kyselin

2.4.4 Metotrexát

Jedná se o imunosupresivum vykazující antirevmatické, antipsoriatické a cytostatické účinky. Metotrexát se řadí do skupiny cytostatik označovaných jako antimetabolity a jedná se o antagonistu kyseliny listové.¹¹⁰

Problematika LI s potravou je u metotrexátu spojena s živinami, které okyselují prostředí moči a důsledkem tohoto jevu je jeho opožděná clearance.¹¹¹

Nápoje obsahující colu mohou zvýšit v séru celkovou koncentraci metotrexátu. Obecně je známo jen malé množství potravin nebo nápojů, které mohou ovlivnit clearance nebo jeho toxicitu. Nicméně některé důkazy naznačují, že příjem colových nápojů v současné terapii metotrexátu může vést k okyselení moči. Z důvodu obsahu anorganických kyselin, zejména kyseliny fosforečné dochází k poklesu pH, a tedy sníženému vylučování metotrexátu.^{112, 113} Tento efekt vykazují nejen cola, ale také jiné kyselé potraviny jako je pomerančový džus nebo rajčatové produkty.¹¹¹ Opožděná eliminace metotrexátu byla zaznamenána u pediatrické populace s akutní lymfoblastickou leukémií. Do studie probíhající mezi lety 2008 až 2010 bylo zahrnuto 26 dětských pacientů. V průběhu prvního a druhého dne konzumace colových nápojů bylo zaznamenáno významné zvýšení sérové koncentrace metotrexátu.¹¹⁴

V současné době jsou k dispozici pouze zdroje odkazující na léčiva charakteru slabých kyselin, jejichž exkrece je určitým způsobem závislá na hodnotách pH okolního prostředí. V důsledku absence informací týkajících se LI spojené s potravou, jsou dále uvedeny příklady, jakým způsobem dané léčivo na změnu pH reaguje a jakým způsobem se tohoto jevu využívá. Na závěr je uvedena tabulka obsahující léčiva, u kterých se tak dá předpokládat, že na tyto změny budou reagovat stejným nebo podobným způsobem jako léčiva výše uvedená.

2.4.5 Fenobarbital

Jedná se o antiepileptikum ze skupiny barbiturátů. Mechanismus účinku není zcela znám, ale předpokládá se, že dochází k posílení inhibice synaptického přenosu skrze GABA (gama-aminomáselná kyselina) vazbu na komplex receptoru a chloridového kanálu.¹¹⁵

V případě přítomnosti zásaditějšího agens (např. již výše zmíněný bikarbonát sodný), bude větší množství fenobarbitalu následně ionizováno a v důsledku tohoto jevu bude docházet ke zvýšenému vylučování.^{108, 116, 117}

2.4.6 Salicyláty

Salicyláty jsou skupinou léků nacházející se v mnoha volně prodejných lécích, ale také lécích na předpis. Jedná se o skupinu nesteroidních léčiv, které jsou buď deriváty salicylátu nebo se na něj metabolizují. Salicyláty jsou nejčastěji užívány pro snižování bolesti, horečky nebo zánětu. Účinná jsou také jako antiagregancia.^{118, 119}

Salicyláty jsou další skupinou řadící se mezi slabé kyseliny.¹⁰⁸ Klinické a experimentální studie potvrzují, že alkalizace moči u salicylátů je spojena s klinickými známkami toxicity. Základní složkou léčby u pacientů s otravou aspirinem je alkalizace pomocí hydrogenuhličitanu sodného. Studie uvádějí, že zvýšení pH moči z 6,1 na 8,1 mělo za následek změnu renální clearance z 0.08 ± 0.08 L/h na 1.41 ± 0.82 L/h.^{120, 121}

2.4.7 Sulfonamidové deriváty

Sulfonamidy se řadí mezi léčiva užívaná zejména k terapii močových infekcí. Mezi další indikace se řadí těžké průjemové infekce a respirační infekce. Mechanismus účinku je založen na kompetitivní inhibici syntézy kyseliny listové, která je růstovým faktorem bakterií.⁵ Mezi zástupce se řadí např.: sulfadimidin, sulfisoxazol, sulfathiazol, sulfamethoxazol, co-trimoxazol (trimethoprim a sulfamethoxazol).³

Současné podávání léčiv z této skupiny antibiotik je spojené s tvorbou krystalurie. Kyselá moč riziko krystalizace značně zvyšuje. Během léčby by se pacienti měli vyhýbat konzumaci okyselujících potravin a nápojů.⁵

Tabulka 5 Přehled dalších léčiv charakteru slabých kyselin s jejich hodnotou pKa

Léčivo	Hodnota pKa	Léčivo	Hodnota pKa
Acetaminofen	9,5	Levodopa	2,3
Acetazolamid	7,2	Metotrexát	4,8
Acetylsalicylová kyselina	3,5	Methyldopa	2,2; 9,2*
Ampicilin	2,5	Penicilamin	1,8
Ciprofloxacin	6,1; 8,7*	Pentobarbital	8,1
Fenobarbital	7,4	Propylthiouracil	8,3
Fenytoin	8,3	Salicylová kyselina	3,0
Furosemid	3,9	Sulfapyridin	8,4
Chlorpropamid	5,0	Teofylin	8,8
Chlorothiazid	6,8; 9,4*	Tolbutamid	5,3
Ibuprofen	4,4; 5,2*	Warfarin	5,0

^{127*} více než jedna ionizovatelná skupina

Léčiva charakteru slabých zásad

2.4.8 Memantin

Jedná se o léčivo užívané k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou Alzheimerovy choroby. Memantin je nekompetitivní antagonist NMDA (N-methyl-D-asparagová kyselina) receptorů, závislý na napětí se středně silnou afinitou. Upravuje účinky patologicky zvýšené hladiny glutamátu, která může vést k dysfunkci neuronů.¹²²

Memantin je slabou zásadou s hodnotou pKa 10,27 a vylučován je převážně v nezměněné podobě ledvinami. Jeho farmakokinetika je značně ovlivněna jak nízkými, tak i vysokými hodnotami pH okolního prostředí. Obecně platí, že zásadité podmínky lze nalézt při výše zmíněné čistě vegetariánské stravě nebo při změně stravovacích návyků během přechodu z masité stravy na vegetariánskou. Stejného efektu je možno také dosáhnout například při požití většího množství alkalizujících pufrů, činidel např. citrát draselný, citrát sodný.^{122, 123} V důsledku tohoto jevu dochází následně k poklesu renální clearance.

2.4.9 Amfetamin

Amfetaminy jsou léčiva, která jsou legální pouze v případě, kdy je lékař předepíše k léčbě zdravotních důvodů jako narkolepsie, obezita nebo porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou (ADHD). Jejich užívání může vést k závislosti.¹²⁴ Mechanismus účinku spočívá ve stimulaci centrálního nervového systému a následně zvyšuje množství dopaminu, noradrenalinu a serotoninu (v menší míře) v synaptické štěrbině prostřednictvím odlišných mechanismů.¹²⁵

Amfetamin je dalším léčivem, které se řadí mezi slabé zásady.¹⁰⁸ Jeho exkrece je ovlivněna stejným způsobem jako memantin. Protože alkalizace výrazně zhoršuje vylučování amfetaminů ledvinami, lékaři by měli zvážit alternativy v rámci kombinace amfetaminů s alkalizujícími agens (bikarbonát sodný apod.). Pokud jsou užívány látky mající vliv na tvorbu zásaditého prostředí, pacienti by měli být sledováni v důsledku nadměrného působení amfetaminu.¹²⁶

Stejně jako tomu bylo v případě slabých kyselin, i v tomto případě je značná absence studií popisující užití léčiva přímo ke vztahu k jídlu. Proto i v tomto případě nelze podrobně rozebrat dané interakce. U některých dalších léčiv však lze alespoň dohledat interakce s alkalizujícími agens – citrát draselný, hydrogenuhličitan sodný, citrát sodný, laktát sodný. Tento jev se týká zejména alfa/beta nepřímo působících agonistů jako je efedrin či pseudoefedrin, u kterých byly nalezeny dvě studie uvádějící zdvojnásobení sérového poločasu pseudoefedrinu po alkalizaci moči hydrogenuhličitanem sodným.¹²⁶

U zbylých léčiv charakteru slabých zásad lze pouze předpokládat, že účinek bude podobný nebo totožný jako u výše zmíněných léčiv. Také zde je uvedena tabulka dalších léčiv ze skupiny právě těchto léčiv.

Tabulka 6 Přehled léčiv charakteru slabých zásad s jejich hodnotou pKa

Léčivo	Hodnota pKa	Léčivo	Hodnota pKa
Albuterol (salbutamol)	9,3	Efedrin	9,6
Alopurinol	9,4; 12,3*	Epinefrin	8,7
Alprenolol	9,6	Ergotamin	6,3
Amilorid	8,7	Imipramin	9,5
Amiodaron	6,6	Lidokain	7,9
Amfetamin	9,8	Methadon	8,4
Atropin	9,7	Metamfetamin	10,0
Bupivakain	8,1	Methyldopa	8,6
Chlorfeniramin	9,2	Metoprolol	9,8
Chlorpromazin	9,3	Morfin	7,9
Klonidin	8,3	Nikotin	7,9; 3,1*
Kokain	8,5	Norepinefrin	8,6
Kodein	8,2	Fenylefrin	9,8
Diazepam	3,0	Pseudoefedrin	9,8
Difenhydramin	8,8	Terbutalin	10,1

¹²⁷ * více než jedna ionizovatelná skupina

2.5 Závěr

Interakce léčiv s potravinami vykazují značný vliv na bezpečnost a účinnost farmakoterapie. Se zvyšujícím se počtem nových léčiv dochází každoročně k současnému nárůstu nově vznikajících lékových interakcí, včetně LI s potravou. Na základě informací vyplývajících z přehledových článků a studií je zřejmé, že některé lékové interakce s potravou mohou být člověku prospěšné, ale na druhou stranu se mohou projevit neočekávaným zvýšením nebo snížením účinku. Pro eliminaci rizik plynoucích z lékových interakcí s potravou a pro současnou maximalizaci jejich účinku je nutná správná edukace pacienta. Je nezbytné pacienta informovat o vhodnosti nápojů a potravy týkajících se užívaného léčiva a upozornit na složení a na případný časový odstup. V současné době je kladen důraz na fakt, aby poskytovatelé zdravotní péče (lékaři, farmaceuti, dietologové) pracovali ve vzájemné spolupráci, byli vzájemně informováni ohledně farmakoterapie pacienta a mohli snížit riziko potenciálních lékových interakcí.⁶

3 Praktická část

3.1 Cíl

Cílem praktické části diplomové práce byla detekce a analýza lékových pochybení vzniklých během podávání léčiv sestrami ve zdravotnickém zařízení. Druhotným cílem bylo porovnat získaná data s údaji získanými v předcházejícím sběru v roce 2021.

3.2 Metodika

Tato diplomová práce je součástí několikaletého projektu, na jehož realizaci se podílí Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy. Ta současně kooperuje se Zdravotně sociální fakultou Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích. Jeho podstatou je detekovat a analyzovat léková pochybení způsobené sestrami v jedné z jihočeských nemocnic.

Studie má charakter observačně – intervenční studie a probíhá ve čtyřech fázích:

1. fáze – tvorba elektronické databáze, příprava výzkumu
2. fáze – 1. sběr dat, analýza výsledků a intervence
3. fáze – 2. sběr dat, analýza výsledků a intervence
4. fáze – 3. sběr dat, hodnocení udržitelnosti intervencí

Praktická část diplomové práce pojednává o třetí fázi projektu a představuje již druhý sběr dat (první se uskutečnil v roce 2021). Během zpracování došlo k porovnání výsledků s údaji získanými v předchozím sběru ve stejné jihočeské nemocnici.

Projekt byl schválen Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Sběr dat probíhal v termínu od 25. dubna do 28. dubna 2022. Metodologie pro sběr dat diplomové práce byla založena na podkladu observační (pozorovací) studie a probíhala metodou přímého pozorování. V jejím průběhu, až na výjimečné situace (ohrožení pacientova zdravotního stavu), nebylo zasazeno do chodu událostí a pouze došlo k zaznamenávání a následně statistickému vyhodnocení onoho pasivního pozorování. Pro observaci byla vyhrazena tři nemocniční oddělení – interní, chirurgické a následně péče. Po dobu tří po sobě následujících dnů bylo pozorováno ranní, polední a večerní podávání léčiv. Na sběru dat se podílel multidisciplinární tým, který byl tvořen sestrou a farmaceutem. Zaznamenávány byly veškeré údaje týkající se léčiv – samotná příprava léčiva sestrou, podání a užití léčiva pacientem. Den před sběrem dat došlo k zapůjčení dekurzů a následnému přepsání kompletního dekurzu jednotlivých pacientů do webového systému Pharma Portal. Na základě toho byl vygenerován

a vytištěn formulář, do kterého si pozorovatel zaznamenával potřebné informace týkající se podávání léčiv. Formulář byl členěn do několika sekcí obsahujících iniciály pacienta, pohlaví, rok narození, číslo pokoje a lůžka a jeho kompletní medikaci (název léčiva, jeho síla, dávkovací schéma a časování). Případné změny v medikaci byly dle chorobopisu opraveny v průběhu podávání léčiv. Od staniční sestry byl také vyžádán seznam a charakteristika sester, které se podílely na manipulaci léků. Poznamenán byl čtyřmístný kód, který byl každé sestře přidělen. Dále byl zaznamenán věk zdravotní sestry, celková délka odborné praxe, délka praxe na oddělení a její nejvyšší dosažené vzdělání.

Sledována byla všechna léčiva kromě intravenózně podávaných.

Veškerá data získána v průběhu pozorování byla chráněna a anonymizována.

3.2.1 Sledované parametry

Parametry pozorované před zahájením podání léčiv

- příprava pojízdné lékárny
- dezinfekce ploch vozíku a pomůcek pro podání léčiv (např. pinzeta, kalíšek, emitní miska)

Parametry sledované před vlastním podáním léčiv

- dodržení hygienických zásad – bylo zaznamenáno, zda si sestra před podáním vydezinfikovala ruce, případně zda si vzala rukavice a vydezinfikovala je, pokud se dotkla znečištěného prostředí (např. pacient, klika, konvice, kelímek s nápojem, madlo u postele)
- identifikace pacienta – bylo zaznamenáno, zda se sestra před podáním optala pacienta na jméno a zkontrolovala ID dle náramku
- ponechání vozíku s léčivý bez dozoru – bylo zaznamenáno, zda sestra ponechala v době podání vozík bez dozoru (ponechání na chodbě nebo v pokoji pacientů, resp. nezamčený)
- podání léčiva jinou sestrou – bylo pozorováno, pokud sestra podala lék, který jí byl donesen a přichystán jinou sestrou

Parametry sledované v průběhu vlastního podání

- správný pacient – léčivo bylo podáno správnému pacientovi
- správné léčivo – léčivo bylo podáno o správné účinné látce

- správná dávka a síla – léčivo bylo podáno ve správné dávce a síle
- správný čas – léčivo bylo podáno ve stanovenou denní dobu (ráno, v poledne, večer) a v předepsaný čas dle dekurzu, tolerováno bylo rozmezí ± 15 minut
- užití léčiva pacientem – bylo sledováno, zda sestra zkontrolovala užití léčiva a poznačila podání léku v dekurzu
- generická substituce – bylo sledováno, zda sestra provedla generickou substituci, bylo zaznamenáno, jaké generikum, v jaké síle a dávce použila
- opomenuté léčivo – bylo sledováno, pokud sestra vynechala podání léčiva, jako opomenutí se nepovažovalo odmítnutí pacientem nebo nepodání z objektivních důvodů
- léčivo podané navíc – sestra podala léčivo, které pacient neměl v dekurzu
- podání ve vztahu k potravě
 - nalačno – užití 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle
 - před jídlem – užití do 30 minut před jídlem
 - s jídlem – užití s jídlem, po jídle
- nápoj na zapití léku – bylo sledováno, jaký nápoj pacient měl na zapití daného léku (případně zjištěno od sestry nebo pacienta)

Parametry související s podáním jednotlivých lékových forem:

Pevné lékové formy

- hygienická manipulace – dotek tablety/ kapsle rukou, likvidace tablety při spadnutí
- použité pomůcky pro přípravu (např. pinzeta, půlička, kalíšek, třecí miska), správné zacházení s nimi (očištění gázou/čtvercem, použití nových nástrojů)
- půlení LF – použití půličky, likvidace nepoužité části tablety do odpadní nádoby, použití dříve připravené poloviny
- drcení LF

Injekční lékové formy

- identifikace injekce – uvedeno složení LF (pokud nebylo stanoveno od výrobce), označení jménem pacienta
- transport LF k pacientovi (např. emitní miska, vozík, podnos)
- dezinfekce místa vpichu před aplikací

- edukace pacienta – poučení pacienta před podáním, komunikace během podání
- správná příprava – protřepání, správný diluent, natažení asepsy
- správná aplikace – sklon injekce, aspirace, správně připravená kožní řasa
- správná likvidace pomůcek – vyhození jehel a injekcí do přenosného kontejneru

Tekuté lékové formy

- protřepání před podáním
- poklep na lékovku při kapání

Transdermální lékové formy

- neporušené místo aplikace, střídání míst
- dezinfekce či holení místa aplikace
- dělení náplasti
- správná likvidace – slepení náplasti po jejím odejmutí

Oční přípravky

- dodržení správného časového rozestupu mezi jednotlivými léčivými přípravky (minimálně 5 minut), mast aplikována jako poslední
- případný dotyk oka aplikátorem a aplikace masti prstem
- protřepání očních kapek
- odtlačení první části masti po otevření nové

Pozorované parametry týkající se uchování LP

- doba expirace LP včetně kontroly primárních obalů, důraz kladen na léky donesené pacientem
- označení data otevření u vícedávkových LP (např. kapky, sirupy, oční přípravky, masti)
- rozlišená a oddělená „LASA“ (look alike-sound alike) a „riziková léčiva“
- teplota uchování LP, zvýšená opatrnost u snížené teploty
- ochrana LP před světlem – zvýšená pozornost u průhledných blistrů bez sekundárního obalu a lékovek z průhledného skla

3.2.2 Zpracování a analýza dat

Po sběru dat byly zaznamenané údaje diskutovány v rámci pozorovacího týmu. Veškerá data získána v průběhu pozorování byla přenesena do webové databáze. S odstupem času bylo provedeno čištění a také jejich kontrola. Následně byla data exportována z elektronické databáze a poté zpracována v programu Microsoft Excel. Data byla na závěr analyzována pomocí deskriptivní statistiky (absolutní a relativní četnost, denominátor, medián apod.). Statistické závislosti byly vyhodnoceny pomocí parametrických a neparametrických testů. V průběhu celkového vyhodnocení byla data porovnána s výsledky z předcházejícího sběru probíhajícího v roce 2021.

Po sběru dat v roce 2021 proběhla s managementem nemocnice intervence prostřednictvím edukačního semináře zvláště pro sestry a lékaře. Důraz byl kladen na úpravu vnitřních směrnic. Prostřednictvím tabulek bylo upozorněno například na užívání léčiv ve vztahu k potravě a také na problematiku dezinfekce a dodržování hygienických zásad.

3.3 Výsledky

Během studie probíhající na jedné z jihočeských nemocnic bylo zaznamenáno 1439 podání léčiv, která byla podána celkem 80 pacientům. Do studie bylo zahrnuto 14 zdravotních sester.

3.3.1 Základní charakteristika pacientů a podání léčiv

Z celkového počtu pacientů bylo nejvíce pozorováno na interním oddělení. Do studie byl zahrnutý srovnatelný počet mužů i žen. V porovnání se sběrem probíhajícím v roce 2021 byl počet pacientů téměř srovnatelný (rozdíl činilo pouze 5 pacientů, obě pohlaví měla téměř totožné zastoupení). Deskriptivní charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 5.

Tabulka 7 Počet pacientů a charakteristika pohlaví (N=80)

	Interná		Chirurgie		ONP		Celkem
	n	%	n	%	n	%	N
Počet pacientů	34	42,5	29	36,3	17	21,3	80
Počet mužů	14	41,2	17	52,6	8	52,9	40
Počet žen	20	58,8	12	47,4	8	47,1	40

n – absolutní četnost, % - relativní četnost, N – denominátor, ONP – oddělení následné péče

Věkový průměr pacientů byl na oddělení následné péče a interním oddělením téměř shodný, na všech odděleních dosahoval v průměru 73,4 let (medián 74). Průměrný věk byl na jednotlivých odděleních následující:

- interní oddělení – 77,3 (medián 80)
- chirurgické oddělení – 66,7 (medián 71)
- oddělení následné péče – 76,9 (medián 78)

Ve srovnání s rokem 2021 se věkový průměr zvýšil, rozdíl tvořilo 5,96 %. Dřívější věkový průměr činil 67,4 let. ($p < 0,001$)

Co se týče počtu podání, z celkových 1439 byl největší počet zaznamenán na interním oddělení, který tvořil necelých 50 % všech podání. Nejnižší byl zachycen naopak na oddělení chirurgie. V předcházejícím sběru se uskutečnilo 1518 podání léčiv. Největší počet byl zaznamenán taktéž na interním oddělení. Tabulka 6 zachycuje přesný popis absolutní a relativní četnosti podání léčiv na jednotlivých odděleních.

Tabulka 8 Charakteristika počtu podání na jednotlivých odděleních (N=1439)

	Interna		Chirurgie		ONP		Celkem
	n	%	n	%	n	%	N
Počet podání	705	49,0	173	12,0	561	39,0	1439
Podání muži	359	50,9	91	52,6	311	55,4	761
Podání ženy	346	49,1	82	47,4	250	44,6	678

n – absolutní četnost, % - relativní četnost, N – denominátor, ONP – oddělení následné péče

Tabulka 7 uvádí četnost jednotlivých dávek a léčiv na jednoho pacienta za jediný den. Průměrná hodnota četnosti dávek dosahovala hodnoty 7,9, průměrná hodnota četnosti léčiv 5,6. Hodnoty se od předcházejícího sběru lišily. V roce 2021 činila průměrná hodnota četnosti dávek 8,6 ($p=0,204$), četnost léčiv byla 5,9 ($p=0,103$).

Tabulka 9 Četnost jednotlivých dávek a léčiv pro pacienta za jeden den (N=1439)

	Interna		Chirurgie		ONP		Celkem	
	medián	průměr	medián	průměr	medián	průměr	medián	průměr
Četnost dávek	7	8,3	3	3,3	12,5	12,2	6	7,9
Četnost léčiv	6	5,8	3	3,2	8	7,9	5	5,6

ONP – oddělení následné péče

3.3.2 Základní charakteristika sester

V průběhu podávání bylo pozorováno 14 sester - 13 žen (92,7 %) a 1 muž (7,1 %). Průměrný věk sester byl 34,3 let (medián 34) na interním oddělení, 52,3 let (medián 52,5) na chirurgii a 36,8 let na ONP (medián 36). Co se týče vzdělání, nejvíce sester (51,7 %) dosahovalo vzdělání střední škola – obor zdravotní nebo všeobecná sestra. Srovnatelné zastoupení měly následně sestry s vystudovanou vyšší odbornou školou – obor diplomovaná sestra a s vystudovanou vysokou školou s magisterským titulem – 14,3 %. Sestry s vystudovaným oborem praktická sestra – střední škola, a z vysoké školy s bakalářským titulem byly zastoupeny v 7,1 %. U 8 ze 14 pozorovaných sester přesahovala délka praxe 16 let. Tři čtvrtiny z nich pracovaly na oddělení chirurgie. Na druhou stranu celková praxe nižší, než jeden rok byla zaznamenána u jedné sestry z interního oddělení. Podrobný přehled sester s celkovou praxí a jejich vytížeností na jednotlivých odděleních je uveden v tabulce 8.

Tabulka 10 Celková délka praxe sester v letech (N=13)

	Interna		Chirurgie		ONP		Celkem	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Praxe celková <1	1	25,0	0	0,0	0	0,0	1	7,1
Praxe celková 2–5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Praxe celková 6–15	2	50,0	0	0,0	3	75,0	5	35,7
Praxe celková > 16	1	25,0	6	100,0	1	25,0	8	57,1

n – absolutní četnost, % - relativní četnost, N – denominátor, ONP – oddělení následné péče

Co se týče vytížení sestry, průměrná hodnota počtu podání na sestru za jeden den je 68,5. Oproti předchozímu roku je znatelný pokles. Ten byl zaznamenán na všech odděleních.

Tabulka 9 popisuje vytížení sester v současném pozorování. Průměrné hodnoty z předcházejícího sběru jsou uvedeny níže.

Tabulka 11 Vytížení sester

	Interna		Chirurgie		ONP		Celkem	
	medián	průměr	medián	průměr	medián	průměr	medián	průměr
Počet podání/ sestru/ den	109	100,7	6	21,6	88,5	93,5	66	68,5
Počet pacientů/ sestru/ den (N=80)	14	13,9	5,5	7,4	14	12,2	14	10,9

ONP – oddělení následné péče

Průměrný počet podání na sestru ze jeden den v roce 2021:

- interní oddělení – 91,4
- chirurgické oddělení – 57,3
- oddělení následné péče – 186
- celkem – 101,2

3.3.3 Sledovaná léčiva dle lékové formy

Během sběru dat byly sledovány všechny lékové formy kromě infuzních. V rámci pozorování byly nejvíce zastoupeny pevné perorální lékové formy (76,9 %) a perorální roztoky (14,4 %). V průběhu studie nebyly zaznamenány žádné transdermální, nosní, rektální ani intramuskulární a intravenózní lékové formy. Podrobnější informace jsou uvedeny tabulce 10.

Tabulka 12 Sledovaná podání léčiv dle lékové formy (N=1439)

	Interna		Chirurgie		ONP		Celkem	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Pevné perorální	540	76,6	134	77,5	432	77,0	1106	76,9
Perorální roztoky	113	16,0	5	2,9	89	15,9	207	14,4
Injekční*	0	0	2	1,2	0	0,0	2	0,1
Inhalační	9	1,3	0	0,0	15	2,7	24	1,7
Oční	19	2,7	0	0,0	0	0,0	19	1,3
Inzulíny	8	1,1	0	0,0	18	3,2	26	1,8
Nízkomolekulární heparíny	16	2,3	32	18,5	7	1,3	55	3,8

*n – absolutní četnost, % - relativní četnost, N – denominátor, ONP – oddělení následné péče, *kromě infuzních přípravků a nízkomolekulárních heparinů*

3.3.4 Sledovaná léčiva dle anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace

V průběhu studie byla kompletní medikace rozřazena dle přidělených kódů do ATC klasifikace (anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace). Nejvíce léčiv bylo pozorováno ze skupiny A, tedy trávicího traktu a metabolismu. V předcházejícím sběru měla též tato skupina největší zastoupení. Větší počet zastoupení měla také léčiva ze skupiny C (kardiovaskulární systém). Skupina B (krev a krve tvorné orgány) a skupina N (nervový systém) měla téměř srovnatelné zastoupení. V rámci pozorování nebyla zaznamenána, stejně jako v roce 2021, žádná podání léčiv spadající do skupiny P (antiparazitika, insekticidy a repelenty) a V (různé přípravky). Bez ATC bylo sledováno celkem 51 podání (3,54 %). Kompletní počet zastoupení jednotlivých léčiv dle ATC klasifikace je vyznačen v tabulce 11.

Tabulka 13 Přehled léčiv dle ATC klasifikace (první úroveň) - (N=1439)

ATC klasifikace	Interna		Chirurgie		ONP		Celkem	
	n	%	n	%	n	%	N	%
A	220	31,2	21	12,1	211	37,6	452	31,4
B	68	9,7	47	27,2	50	8,9	165	11,5
C	177	25,1	88	50,9	100	17,8	365	25,4
D	3	0,4	-	-	-	-	3	0,2
G	15	2,1	1	0,6	-	-	16	1,1
H	1	0,1	1	-	9	1,6	11	0,8
J	25	3,6	-	0,6	4	0,7	29	2,0
L	4	0,6	1	1,7	-	-	5	0,4
M	29	4,1	3	3,5	5	0,9	37	2,6
N.	79	11,2	6	2,3	99	17,7	184	12,8
R	46	6,5	4	-	52	9,3	102	7,1
S	19	2,7	-	-	-	-	19	1,3

n – absolutní četnost, % - relativní četnost, N – denominátor, ONP – oddělení následné péče, A – trávicí trakt a metabolismus, B – krev a krvetvorné orgány, C – kardiovaskulární systém, D – dermatologika, G – urogenitální trakt a pohlavní hormony, H – systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a insulinů, J – antiinfektiva, L – cytostatika a imunomodulační léčiva, M – muskuloskeletární systém, N. – nervový systém, R – respirační systém, S – smyslové orgány

3.3.5 Identifikace pacienta a dodržování hygienických zásad

Před samotným podáním léčiva pacientovi byla pozorována identifikace pacienta a hygiena rukou sestry. Identifikace probíhala ve většině případů pouze oslovením jménem pacienta nebo pouze kontrolou ID dle náramku. Nejlépe si vedlo oddělení chirurgie, kde z celkových 81 počtu návštěv u lůžka proběhlo alespoň jedním způsobem 77 identifikací pacienta. Celkový počet návštěv u lůžka na všech odděleních dosahoval hodnoty 412 (interní oddělení 207, chirurgie – 81, oddělení následné péče 124). V dodržování hygienických předpisů si naopak nejhůře vedlo oddělení interní – 36,2 % podání. Podrobnější popis je uveden v tabulce 12.

Tabulka 14 Identifikace pacienta a dodržování hygienických požadavků (N=412)

Událost	Interna		Chirurgie		ONP		Celkem	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Identifikace náramkem	32	15,5	49	60,5	1	0,8	82	19,9
Identifikace jménem	30	14,5	28	34,6	1	0,8	59	14,3
Bez identifikace	168	81,2	16	19,8	123	99,2	307	74,5
Bez dezinfekce rukou	75	36,2	22	27,2	34	27,4	131	31,8

n – absolutní četnost, % - relativní četnost, N – denominátor, ONP – oddělení následné péče

Oproti předcházejícímu sběru byl zaznamenán značný pokrok v oblasti dezinfekce rukou sestry. V roce 2021 bylo z celkového počtu návštěv u lůžka 80,2 % podání bez dezinfekce rukou (r. 2021; pokles o 48,4 %). V dodržování hygienických zásad se zlepšila všechna oddělení. Identifikace pacienta naopak zaznamenala značné zhoršení (r. 2021; vzrůst o 64,4 %).

3.3.6 Sledovaná léková pochybení

Před samotným podáváním léčiv byla hodnocena jejich příprava. Příprava léčiv pro pacienty probíhala nejčastěji u lůžka pacienta – 52,6 %. Tento způsob dominoval na oddělení následné péče, kde bylo sledováno 526 příprav léčiv pro pacienty. Příprava na chodbě byla pozorována zejména na interním oddělení – 91,7 %. V průběhu sledování nebyla zaznamenána žádná příprava na sesterně pro více pacientů najednou. Mimo jiné bylo také pozorováno ponechání pojízdné lékárny bez dozoru. K tomuto pochybení ale během sledování nedošlo. Příprava léčiv na sesterně byla s předcházejícím sběrem téměř srovnatelná.

V průběhu sledování byl pozorován velký počet lékových pochybení - 1367. Nejvyšší chybovost byla zaznamenána na oddělení následné péče (412 pochybení). Během pozorování nebylo zaznamenáno žádné pochybení v zápisu do dekurzu. Mezi nejčastější léková pochybení patřilo podání léčiva jinou sestrou, žádná kontrola užití léčiva a generická substituce. Kompletní výčet lékových pochybení je uveden v tabulce 13.

Tabulka 15 Pozorovaná léková pochybení zahrnující všechny lékové formy (N=1367)

	Interna		Chirurgie		ONP		Celkem	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Záměna léčiv	5	0,7	0	0,0	1	0,2	6	0,4
Špatná dávka	20	2,8	1	0,6	8	1,4	29	2,0
Nesprávný čas podání	11	1,6	20	11,6	0	0,0	31	2,2
Nesprávný pacient	0	0,0	1	0,6	0	0,0	1	0,1
Nesprávný způsob užití	11	1,6	1	0,6	15	2,7	27	1,9
Záměna lékové formy	5	0,7	2	1,2	7	1,3	14	1,0
Lék podaný navíc	0	0,0	1	0,6	1	0,2	2	0,1
Opomenutý lék	31	4,4	0	0,0	7	1,3	38	2,6
Generická substituce	21	3,0	56	32,4	43	7,7	120	8,3
Použití jiné síly	30	4,3	12	6,9	26	4,6	68	4,7
Nejasnost v preskripci	5	0,7	2	1,2	46	8,2	53	3,7
Bez kontroly užití léčiva	64	9,1	20	11,6	248	44,2	332	23,1
Vyrušení sestry	6	0,9	6	3,5	10	1,8	22	1,5
Podání jinou sestrou	621	88,1	3	1,7	0	0,0	624	43,4

n – absolutní četnost, % - relativní četnost, N – denominátor, ONP – oddělení následné péče

Níže jsou uvedeny konkrétní příklady jednotlivých lékových pochybení. V závorce je zaznamenáno procentuální srovnání s předcházejícím sběrem.

Záměna léčiva byla provedena v 6 případech. Jako příklad lze uvést:

- předepsáno Prestarium Neo Combi 5mg/1,25mg (perindopril – arginin/indapamid)
 - podáno Prestance 5mg/5mg (perindopril – arginin/amlodipin)

- předepsáno Magnesii lactici 0,5 tbl. (magnesii lactas dihydricus)
 - podáno Lactobacillus
- předepsán Controloc (pantoprazol)
 - podán Furon
- předepsáno NaCl (chlorid sodný, kuchyňská sůl)
 - podáno NaHCO₃ (hydrogenuhličitan sodný, jedlá soda)

Ve srovnání s rokem 2021 došlo k poklesu o 0,4 %. (p=0,152)

Špatná dávka léčiva byla podána v 29 případech. Jako příklad lze uvést:

- předepsán roztok Ambrobene
 - podán sirup Ambrobene (z důvodu nižší koncentrace podána nízká dávka)
- předepsán Hylak forte v dávkách až 10 ml
 - dle SmPC je jednotlivá dávka 1-2 ml
Sestra by měla rozpoznat, že dávkování je překročeno – chyba v preskripci.
- předepsán Kalnormin 500mg
 - podán Kalnormin 1 g (Kalnormin 500 mg neexistuje), (1 případ)
- předepsán Verospiron 50 mg
 - podán Verospiron 25 mg ½ tablety (1 případ)

Oproti předcházejícímu sběru byl zaznamenán signifikantní rozdíl, pokles o 1,8 %. (p=0,003)

K podání léčiva ve špatný čas došlo v 31 případech. Jako příklad lze uvést:

- předepsán Kotrimoxazol
 - podán 70 minut před (1 případ)
- předepsán Ciplox
 - podán 40-90 minut před (3 případy)
- předepsán Klacid
 - podán 60 minut před (1 případ)

- předepsán Furolin
 - podán 40 minut před (1 případ)

Při komparaci dat s rokem 2021 byl zaznamenán významný vzrůst o 2,1 %. ($p < 0,001$)

Podání léčiva nesprávnému pacientovi bylo zaznamenáno v jednom případě a jednalo se o Detralex. V předcházejícím sběru nebylo zaznamenáno žádné pochybení tohoto typu.

Nesprávný způsob užití byl pozorován ve 27 případech. Jako příklad lze uvést:

- předepsáno Calchicew
 - nepoučení o cucání tablety (5 případů)
- předepsán Maltofer
 - nepoučení o cucání tablety (3 případy)
- předepsán Hylak forte
 - 3x Hylak nenaředen nápojem (dle ordinace)
- předepsán Magnosolv
 - při podání nasypán do čaje (8 případů)
- předepsán Arufil
 - při kapání došlo k otření oka ubrouskem od oběda (1 případ)

Při komparaci s předcházejícími údaji došlo k signifikantnímu vzrůstu o 1,8 %. ($p < 0,001$)

Nesprávná léková forma byla podána ve 14 případech. Jako příklad lze uvést:

- předepsán Venlafaxin 75 mg
 - podán Velaxin 50 mg 1½ tablety (prodloužené vs. okamžité uvolňování, v preskripci nespecifikováno)
- předepsán Betaloc SR
 - podán Egilok (prodloužené vs. okamžité uvolňování)

Ve srovnání s rokem 2021 byl zaznamenán vzrůst o 0,31 %. ($p=0,213$)

Podání léčiva navíc bylo zaznamenáno ve 2 případech. Jako příklad lze uvést:

- předepsán Stadamet
 - nepřehledná preskripce

➤ předepsán Prestance (večer)

- podán ráno

Oproti předcházejícímu roku situace zůstala beze změny.

Sestra opomenula podat léčivo v 38 případech. Jako příklad lze uvést Bisoprolol (1 případ), Euthyrox, Furolin, Kalnormin, Kapidin, Tiapridal, Vankomycin (2 případy), Hylak forte, Ophthamo Septonex. V tomto případě byl zaznamenán signifikantní vzrůst o 1,8 %. ($p < 0,001$)

K provedení generické substituce došlo ve 120 případech. Jako příklad lze uvést:

➤ předepsán Venlafaxin 75 mg

- podán Velaxin 50 mg 1½ tablety (prodloužené vs. okamžité uvolňování, v preskripci nespecifikováno)

➤ předepsán Prenewel

- podáno Prestarium Neo Combi

➤ předepsán Betaloc SR

- podán Egilok (prodloužené vs. okamžité uvolňování)

Ve srovnání s předcházejícím sběrem byl zaznamenán statisticky významný pokles o 2,4 %. ($p=0,024$)

Nejasnosti v preskripci byly zaznamenány v 53 případech. Jako příklad lze uvést nedostupnost léku (Alopurinol Sandoz), cucání tablety, která se polyká (Caltrate), kousání Espumisanu, dávkování Duphalacu v odměrkách, nespecifikovaná léková forma (Ambrobene), neexistující lék Rozet 40 mg (podán Rosuvastatin), neuveden čas podání (Clexane, Ciplox). Při komparaci s údaji 2021 nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl.

Dalším významným faktorem zasahujícím do vzniku lékových pochybení bylo vyrušení sestry. Z celkových 22 pozorovaných vyrušení, bylo nejvíce zaznamenáno na oddělení následné péče. Mezi nejčastější vyrušení se řadila pracovní komunikace. K vyrušení sestry nedošlo z důvodu alarmu, pomoci ošetřovatelskému týmu a konverzace nesouvisející s péčí. Oproti roku 2021 se počet vyrušení sestry rapidně zvýšil. Za tento fakt je zodpovědná zvýšená pracovní komunikace na všech odděleních. Kompletní výčet vyrušení sestry je uveden v tabulce 14.

Tabulka 16 Vyrušení sestry (N=22)

	Interná		Chirurgie		ONP		Celkem	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Dotazy pacientů	0	0,0	1	16,7	1	10,0	2	9,1
Pracovní komunikace	2	33,3	1	16,7	4	40,0	7	31,8
Doplnění léků nebo materiálu	2	33,3	0	0,0	0	0,0	2	9,1
Telefony	0	0,0	1	16,7	1	10,0	2	9,1
Nouze pacienta	1	16,7	3	50,0	1	10,0	5	22,7
Jiné	1	16,7	0	0,0	3	30,0	4	18,2

n – absolutní četnost, % - relativní četnost, N – denominátor, ONP – oddělení následné péče

3.3.7 Léková pochybení při podávání pevných lékových forem

Celkový počet podaných pevných lékových forem byl 1106 (interní oddělení – 540, chirurgické oddělení – 134, oddělení následné péče – 432). Během podání léčiv sestry používaly především pinzetu (38) a půličku (55). Nejčastější pochybení během podání léčiv bylo použití neotřené pinzety (34,6 %). Nehygienická manipulace byla zaznamenána pouze ve třech případech na interním oddělení. Nejvíce pochybení týkajících se manipulace s léčivem bylo pozorováno na oddělení následné péče. Jednalo se o použití neotřené pinzety (18,2 %) a použití neotřené půličky (2,0 %). Oproti předcházejícímu sběru došlo k poklesu případů souvisejících s nehygienickou manipulací pevných lékových forem (pokles o 23,7 %). Při zacházení s léky nebyly v žádném případě použity třecí miska, drtička ani jiné pomůcky.

Dělení pevných perorálních lékových forem bylo pozorováno převážně pomocí půličky. Pouze ve třech případech došlo k pūlení pomocí rukou. Zde žádná pochybení nenastala. Pochybení s pomocí půličky nastalo ve 42,3 % (r. 2021; 1,2 %), nejvíce zaznamenáno na oddělení následné péče. V žádném z případů nedošlo k drcení ani k použití dříve připravené části tablety. Ve srovnání s předcházejícím sběrem došlo k častějšímu používání pinzety i půličky a v obou případech bylo dbáno na jejich očištění. Tabulka 15 popisuje detailnější popis dělení pevných perorálních lékových forem.

Tabulka 17 Dělení pevných perorálních lékových forem

	Interna		Chirurgie		ONP		Celkem	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Dělení v ruce	1	3,3	2	40,0	0	0,0	3	7,9
Pochybení při dělení v ruce	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Použití půličky	26	4,8	3	0,6	26	4,8	55	10,2
Pochybení při dělení půličkou	12	41,4	3	60,0	15	40,5	30	42,3

n – absolutní četnost, % - relativní četnost, N – denominátor, ONP – oddělení následné péče

Jako příklady lékových pochybení při dělení léčiv půličkou lze uvést: Diaprel (řízené uvolňování, 1 případ), Eliquis (2 případy), Betaloc SR (6 případů), Aulin (5 případů), Donepezil (16 případů), Entersto (čtvrcení, 5 případů), Januvia (6 případů), Kalnormin (1 případ), Zaldiar (7 případů), Velaxin (potahovaná tableta, okamžité uvolňování, 3 případy).

3.3.7.1 Léková pochybení při užití pevných lékových forem s potravou

Podání léčiv s potravou je rozděleno do tří kategorií: podání nalačno (užití 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle), podání před jídlem (užití do 30 minut před jídlem) a podání s jídlem (užití s jídlem, po jídle). Z 1439 podání léčiv bylo zaznamenáno 95 chybných podání ve vztahu k potravě, chybný nápoj byl použit v jednom případě. Kompletní výčet chybných podání na jednotlivých odděleních je uveden v tabulce 16. Dále v porovnání s předchozím sběrem došlo k celkovému zlepšení v chybném užívání léčiv s potravou (pokles o 2,3 %). Na zapíjení léčiv byl v roce 2021 užíván výhradně čaj. V současném sběru pacienti na zapíjení měli také vodu, bílou kávu a jiné nápoje.

Tabulka 18 Rozestup léků od potravy a nápojů

	Interná		Chirurgie		ONP		Celkem	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Chybný rozestup od potravy	55	10,2	14	10,5	26	6,0	95	8,6
Chybný nápoj	0	0,0	1	0,8	0	0,0	1	0,1
Čaj	344	63,7	106	79,1	230	53,2	680	61,5
Voda	89	16,5	5	3,7	79	18,3	173	15,6
Bílá káva	40	7,4	14	10,5	41	9,5	95	8,6
Jiné	58	10,7	9	6,7	79	18,3	146	13,2

n – absolutní četnost, % - relativní četnost, N – denominátor, ONP – oddělení následné péče

Podání chybného nápoje bylo zaznamenáno pouze v jednom případě a jednalo se o podání Letroxu. Pacient na zapití použil kakao. Dle SmPC musí být léčivo podáno nalačno, 30 min před jídlem a zapito vodou.¹²⁸

Nesprávný rozestup léčiv od potravy byl zaznamenán v 95 případech. Jako příklad lze uvést:

- předepsán Betaloc SR – podán s jídlem (1 případ)
 - užití dle SmPC: léčivo by mělo být užito nalačno a zapíjejí se vodou⁷⁰
- předepsán Pantoprazol – podán s jídlem (7 případů)
 - užití dle SmPC: tablety by měly být užity 1 hodinu před jídlem a zapíjejí se vodou¹²⁹
- předepsán Cosyrel – podán s jídlem (3 případy)
 - užití dle SmPC: tablety by měly být užity nejlépe ráno před jídlem¹³⁰
- předepsán Letrox – podán s jídlem (1 případ)
 - užití dle SmPC: léčivo by mělo být užito nalačno a zapíjí se vodou¹²⁸
- předepsáno Magnesii lactici – podáno s jídlem (11 případů)
 - užití dle SmPC: léčivo by mělo být užito mezi jídly¹³¹
- předepsán Noclaud – podáno s jídlem (6 případů)
 - užití dle SmPC: cilostazol by měl být užit 30 minut před snídaní a večeří¹³²

- předepsán Felodipin – podán s jídlem (4 případy)
 - užití dle SmPC: tablety by měly být užity mimo jídlo nebo po lehkém jídle, které není bohaté na tuky nebo cukry¹³³
- předepsán Perindopril – podán s jídlem (21 případů)
 - užití dle SmPC: tablety by měly být užity ráno před jídlem¹³⁴
- předepsán Bilastin – podán s jídlem (6 případů, z toho 1x před jídlem)
 - užití dle SmPC: tablety by měly být užity jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle¹³⁵
- předepsán Kreon – podán nalačno (6 případů)
 - užití dle SmPC: léčivo by mělo být užito během jídla nebo těsně po něm¹³⁶
- předepsán Detralex – podán před jídlem (2 případy)
 - užití dle SmPC: tablety by měly být užity v průběhu jídla¹³⁷
- předepsán Dexamethason – podán před jídlem (1 případ)
 - užití dle SmPC: tablety by měly být užity s jídlem nebo po jídle¹³⁸

Při komparaci s předcházejícím sběrem byl zaznamenán signifikantní pokles o 2,3 %. ($p=0,007$)

3.3.8 Léková pochybení sledovaná u injekčních přípravků

Během pozorování bylo zaznamenáno 83 podání injekčních přípravků – na interním oddělení 24 (28,9 %), na chirurgickém oddělení 34 (41,0 %) a na oddělení následné péče 25 (30,1 %). Pro transport léčiv byl použit výhradně vozík nebo podnos. V průběhu aplikace injekčních přípravků značně převažovalo pochybení v oblasti nesprávné dezinfekce kůže před podáním. Pochybení naopak nebyla zaznamenána při identifikování podávané injekce, při komunikaci s pacientem při podání, při vytvoření kožní řasy, provedení aspirace a dodržení sklonu injekce. Chybné podání nebylo provedeno žádné. Všechna léková pochybení týkající se této lékové formy jsou popsána v tabulce 17. Ve srovnání s předcházejícím sběrem došlo k poklesu o 38,0 % transportu léčiv na podnose, a naopak se upřednostnil transport na vozíku. Také v chybném rozestupu inzulínů od jídla došlo ke snížení lékových pochybení o 18,1 %. Na druhou stranu došlo ke zvýšení procenta lékových pochybení v oblasti žádné/nesprávné dezinfekce kůže před podáním z původních 1,6 % na 66,7 %.

Tabulka 19 Léková pochybení při podávání injekčních přípravků (N=81)

	Interna		Chirurgie		ONP		Celkem	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Bez edukace pacienta o výkonu	3	12,5	0	0,0	0	0,0	3	3,6
Žádná/nesprávná dezinfekce kůže před podáním	16	66,7	0	0,0	4	16,0	20	24,1
Nesprávně kožní řasa	1	4,2	0	0,0	0	0,0	1	1,2
Nesprávné ošetření místa po aplikaci	1	4,2	1	2,9	0	0,0	2	2,4
Nesprávný postup úklidu pomůcek	0	0,0	0	0,0	1	4,0	1	1,2
Chybný rozestup inzulínu od jídla	1	4,2	0	0,0	1	4,0	2	2,4

n – absolutní četnost, % - relativní četnost, N – denominátor, ONP – oddělení následné péče

3.3.9 Léková pochybení při podávání očních přípravků, transdermálních náplastí a perorálních roztoků

V průběhu pozorování nebyly pozorovány žádné transdermální náplasti. U očních přípravků (N=11) a perorálních roztoků (N=135) nebylo zaznamenáno žádné pochybení.

3.3.10 Uchovávání léčivých přípravků

V průběhu uchovávání léčiv nebyl zaznamenán velký počet lékových pochybení. Špatnou teplotu uchovávání představovalo 0,28 % léčiv (interní oddělení). Ve dvou případech nebylo léčivo správně chráněno před světlem. V jednom případě si pacient donesl vlastní léky.

4 Diskuse

Léková pochybení jsou bohužel nedílnou součástí zdravotnického systému a celkového procesu podání léčiv. Řadí se mezi nejčastější chyby, za které jsou zdravotníci včetně sester zodpovědní. Studie, na jejímž podkladě je diplomová práce založena, byla uskutečněna na jedné z jihočeských nemocnic. Sběr byl proveden na třech vymezených nemocničních odděleních. V jejím průběhu bylo celkově pozorováno 80 pacientů a 14 sester. Během studie bylo zaznamenáno 1439 podání léčiv.

Při porovnání metodologie se zahraničními studii, je zřejmé, že naše studie byla v rámci pozorování podrobnější a zaměřovala se nejen na léková pochybení, ale také na celkový proces identifikace pacienta a dodržování hygienických zásad sestrou. Metodologie zahraničních studií se též odlišují způsobem získání informací; řada studií je založena pouze na dotazníkovém šetření. Metoda přímého pozorování umožňuje sběr dat realizovat v přirozených podmínkách, zaznamenávat emocionální reakce pozorovaných subjektů a získat tak o celé situaci širší pohled.

Mezi základní pozorované parametry byla zahrnuta identifikace pacienta. V naší studii identifikace pacienta pomocí náramku proběhla v 19,9 % a tázáním na jméno ve 14,3 % z celkového počtu návštěv u lůžka. Studie *Llapa Rodriguez a kol. (2017)*¹³⁹ byla zaměřena na pacienty hospitalizované na oddělení JIP (jednotka intenzivní péče). Identifikace tázáním pacienta skrze otevřené otázky u pacientů při vědomí u 19,7 % případů. Jméno v dokumentaci bylo zkontrolováno sestrou v 97,9 % a identifikace u lůžka pouze u 1,6 %. Na základě jiné studie *Philip L. Henneman a kol. (2010)*¹⁴⁰ zaměřující se speciálně na proces identifikace nebyl zaznamán žádný případ bez provedení identifikace. Bylo zjištěno, že zhruba polovina se dotázala otázkou: „Jak se jmenujete?“ a druhá polovina se zeptala: „Jmenujete se pan/paní X?“. Provedení identifikace je nepostradatelným krokem nejen při podávání léků, ale také při odebírání anamnézy nebo provádění zákroků. Identifikací pacienta lze předejít podání léčiva nesprávnému pacientovi. Mezi pozorovaná další procesní pochybení patřilo dodržování hygienických zásad. V našem případě bylo provedeno 31,8 % bez dezinfekce rukou. Ve studii *Llapa Rodriguez a kol. (2017)*¹³⁹ nebyla hygiena rukou provedena v 98,8 % případů. Studie *J. K. Albuquerque de Oliveira a kol. (2018)* byla prováděna na jednotce intenzivní péče se zaměřením na dodržování hygienických zásad při podávání intravenózních léčiv. Před samotnou aplikací léčiva byla hygiena rukou zaznamenána v 5 případech z celkových 378. Vyrušení sestry bylo v této studii téměř zanedbatelné; 1,5 % z celkového počtu podání. Mezi důvody se řadila pracovní komunikace, nouze pacienta a doplnění léků a materiálu. I toto nízké číslo však může mít za následek některé z pochybení. V případě, kdy dojde k rozptýlení sestry z jakéhokoliv důvodu uprostřed podání, vzniká tak prostor pro chyby. Ve studii *B. F. Manzo a kol. (2019)*¹⁴¹ bylo vyrušení sestry zaznamenáno v 88,9 % případů. Mezi další parametry z procesních

pochybení lze zařadit provedení generické substituce. V této studii byla generická substituce provedena ve 120 případech. Mezi zaměněná léčiva patřila Venlafaxin, Betaloc SR nebo Renewel. Na základě předpisů a standardů je nemožné, aby sestra prováděla bez vědomí lékaře generickou substituci, jelikož k tomu nemá kompetenci. Tato oprávnění však neplatí pro všechny státy. Studie *R. Johansen (2019)*¹⁴² byla zaměřena na provádění generických substitucí, ke kterým mají sestry kompetenci na základě seznamu substituovaných léčiv Norské lékové agentury. Bylo zjištěno, že generickou substituci prováděla více jak polovina sester. Výše zmíněný seznam nepoužila sestra ani v jenom případě.

V průběhu studie byla sledována vybraná hlavní léková pochybení. Mimo proces identifikace a dodržování hygienických zásad byl sledován celkový proces podání léčiva, tedy od přípravy až po samotné užití léčiva pacientem. Mezi nejčastěji zaznamenaná pochybení v rámci pochybení všech lékových forem se řadilo podání léčiva jinou sestrou (43,4 %) a podání léčiva bez kontroly jeho užití (23,1 %). Ve studii *Labib JR a kol. (2017)*¹⁴³ patřila mezi nejčastější léková pochybení podání nesprávné dávky, záměna léčiva a opomenutí léčiva. Na druhou stranu studie *Isadpanah F. a kol. (2018)*¹⁴⁴ zaznamenala ve svém průběhu nejčastěji špatný čas podání, nesprávný způsob podání a nesprávné dávkování. Záměna léčiva byla v naší studii celkově zaznamenána v 6 případech (0,4 %). Mezi příklady nesprávně podaného léčiva lze zařadit podání Prestarium Neo Combi za předepsaný Prestance, a podaný Controloc za předepsaný Furon. V případě podání Controlocu bylo podání zastaveno, sestra byla na pochybení upozorněna. Záměna léčiva byla nejčastěji provedena z důvodu nejasné preskripce. Mezi další hlavní pozorovaná léková pochybení patřilo podání v nesprávné dávce (2 %) a také v nesprávném časovém rozpětí (2,2 %). Studie *B. F. Manzo a kol. (2019)*¹⁴¹ popisuje, že k podání v nesprávné dávce došlo v 61,3 % a podání v nesprávném čase v 21,1 % případů. Podání léčiva nesprávnému pacientovi bylo v našem případě zaznamenáno v pouhém jednom případě a jednalo se o podání Detralexu. Léčivo bylo opomenuto v 38 případech, a navíc podáno ve dvou případech. Ve studii *Lindemberg Assunção-Costa (2022)*¹⁴⁵ bylo zjištěno, že léčivo bylo opomenuto v 50 případech, a navíc podáno v 8 případech.

Ve srovnání dat s předcházejícím sběrem z roku 2021 byl počet pozorovaných pacientů téměř totožný jako nyní. Rovněž počet pozorovaných podání léčiv byl srovnatelný se současným sběrem. Počty zaznamenaných podání na jednotlivých odděleních byly ve stejném poměru jako v roce 2021. Největší počet podání na interním oddělení lze přisuzovat nejvyššímu počtu hospitalizovaných pacientů. Na oddělení následné péče lze tento fakt přisuzovat pacientům s vyšším věkovým průměrem a z toho plynoucí rozsáhlé polyfarmakoterapie. Počet pozorovaných sester byl rovněž při obou sběrech srovnatelný. Při komparaci vytíženosti sester již bylo možné zaznamenat značné rozdíly. Průměrná hodnota na všech odděleních dosahovala v roce 2021 hodnoty 101,2 podání/sestru/den; v současném sběru došlo

k poklesu o 32,7 podání/sestru/den. Snížení bylo zaznamenáno jak na oddělení následné péče (o 92,5 podání/sestru/den), tak i na oddělení chirurgie (o 35,7 podání/sestru/den). Naopak počet podání léčiv na sestru na oddělení interním zaznamenal vzrůst o 9,3 podání/sestru/den. Počet podávajících sester na ONP byl srovnatelný s interním oddělením, nicméně počet hospitalizovaných pacientů byl o polovinu nižší. V budoucnu by bylo vhodné tuto situaci zhodnotit a případně navrhnout nějaká opatření v podobě lépe organizovaného podání, případně zapojení více sester. Při kontrole bezpečnosti pacienta byl kladen důraz na dodržování hygienických zásad a celkový proces identifikace. V průběhu komparace s předcházejícím sběrem došlo ke statisticky významným změnám. V rámci hygieny rukou byl zaznamenán pokles o 48,4 %. Tento problém byl vytčen managementu nemocnice již v předcházející intervenci a je tedy zjevné, že sestry na tento fakt kladly v tomto případě větší důraz. V průběhu pozorování bylo zaznamenána snaha sester vydezinfikovat si před každým podáním ruce nebo použít alespoň rukavice. Rovněž se snažily co nejvíce omezit kontakt se znečištěným prostředím, např. madla postele, klika u dveří. Na druhou stranu značný procentuální nárůst byl zaznamenán při kontrole identifikace pacienta. V 74,5 % proběhlo podání bez identifikace; procentuální zvýšení o 64,4 %. Sestra se v těchto případech netázala na jméno ani nezkontrolovala identifikaci pacienta dle náramku. Tento fakt lze přisuzovat vysokému počtu hospitalizovaných pacientů, kteří byli na oddělení již delší dobu nebo se na oddělení opakovaně ze zdravotních důvodů vraceli. V důsledku delší hospitalizace sestry většinu z nich dobře znaly a bylo pro ně nepříjemné se opakovaně tázat na jméno. Na druhou stranu je kontrola pacienta náplní jejich pracovních povinností a je to klíčový předpoklad, aby v budoucnu nedošlo k podání léčiva nesprávnému pacientovi, jako tomu bylo v našem případě. Zásadní převrat by mohla v budoucnu představovat elektronická kontrola pacienta dle náramku, např. na základě načtení QR kódu. Příprava léků před podáním probíhala stejným způsobem jako dříve. V rámci porovnávání výsledků injekčního podání lze vidět určité rozdíly. V našem pozorování nebyla zaznamenána žádná aplikace s nesprávným sklonem injekce, v r. 2021 zaznamenáno 7 případů. Zlepšení bylo zaznamenáno v časovém rozestupu podání od jídla. Na druhou stranu oproti předcházejícímu roku byla ve 20 případech provedena nesprávná dezinfekce místa před aplikací a u 2 případů nedošlo ke správnému ošetření místa aplikace. V rámci lékových pochybení všech lékových forem byly zaznamenány určité signifikantní rozdíly. Statisticky významné hodnoty byly zaznamenány mimo jiné u generické substituce (pokles o 2,4 %) a nesprávný rozestup od potravy (pokles 2,3 %). Tato procentuální snížení lze připisovat důkladnosti a pečlivosti podávajících sester a rovněž přínosu předcházející intervence, kde byla vybraná léková pochybení představena. U generické substituce bylo možné zaznamenat značné omezení. Bylo zjevné, že sestry se snažily mít neustále v pojízdné lékárně dostatek léčiv a nemusely tak provádět záměnu. Svou roli mohlo hrát také uvědomění sester po předešlé intervenci, že nemají v kompetenci provádět generickou substituci bez vědomí lékaře. U podání léčiv ve vztahu k potravě byl zaznamenán určitý pokrok,

v budoucnu by mohlo napomoci více se zaměřit na podávání jednotlivých jídel během dne a dodržovat jejich podávání v daný čas a vyvarovat se tak například podání léčiv nalačno 30 minut po jídle apod. Statisticky významné zhoršení bylo zaznamenáno u následujících parametrů: vyrušení sestry (nejčastěji z důvodu pracovní komunikace; vzrůst o 1,3 %), nesprávný čas podání (zaznamenáno především u podání léčiv z řad antibiotik a rovněž léků ovlivňujících krevní srážlivost; vzrůst o 2,1 %), nesprávný způsob užití (vzrůst o 1,8 %) a opomenutí léku (vzrůst o 1,8 %). Pro eliminaci nesprávného podání v čase by pomohla organizace celého procesu podávání léčiv. V řadě případů došlo k nejasnostem v průběhu podávání, v některých případech až opomenutí, a to pouze z nedostatečné organizace. Pro eliminaci lékových pochybení je rovněž nezbytné omezit zásah do lékové formy, omezit drcení a půlení tablet. Přestože půličky i pinzety byly použity častěji než v předcházejícím sběru, došlo alespoň k částečné eliminaci používání neotřených nástrojů (půlička – pokles o 30,8 %, pinzeta – pokles o 6,3 %).

Mezi další navržené intervence lze zařadit elektronizaci preskripce. Pro předepisující lékaře by se zjednodušil celkový proces a rovněž pro sestry by byl tento způsob předepisování účelný. Elektronická preskripce by napomohla nastavení adekvátnímu rozestupu léčiv od jídla a celkového rozestupu od jiných léčiv. S elektronickou preskripcí úzce souvisí elektronická kontrola podaných léčiv. Po každém podání by sestra provedla záznam do „elektronického“ dekuru pacienta a informace o podání by tak byla zaznamenána. Sestra by si tak zpětně mohla ověřit, že daný lék podala a zároveň by o podání léčiva věděl také lékař. Pro zamezení lékových pochybení by rovněž napomohlo zamezení generické substituce. Sestra dle předepsaných standardů nemá právo provádět generickou substituci bez konzultace s lékařem. Pokud by však nejzastřížích případech muselo k substituci dojít, pro sestru by bylo jednodušší, kdyby si u předepsaného léčiva v elektronické podobě mohla dohledat, jaká jiná léčiva může podat, všechna by ale byla stanovena lékařem.

Mezi základní limity mající vliv na průběh a výsledky studie patřil omezený počet sledovaných oddělení; do studie byla zahrnuta pouze tři vymezená oddělení. Pozorován byl rovněž limitující počet sester a podaných léčiv. Navíc počet podaných léčiv na jednotlivých odděleních se značně lišil a vznikla tak obtížnost při jejich porovnávání. Rovněž způsob podání léčiv sestrami na jednotlivých odděleních byl také odlišný. Během sledování také nebyly pozorovány všechny lékové formy, sledovány byly pouze vybrané léčivé přípravky. Pozorování probíhalo pouze tři po sobě následující dny. V neposlední řadě jako limitní faktor lze považovat náročnost samotné metody přímého pozorování. V případě, kdy se pozorování účastní větší počet lidí, vzniká prostor pro nesrovnalosti při sjednocování a diskutování dat. Klíčovou roli mohl také sehrát fakt, že sestry byly předem ohledně studie informovány a je tedy možné, že se snažily být více obezřetné a pečlivé a více se zaměřovaly na dodržování předpisů.

5 Závěr

Předkládaná diplomová práce pojednává o lékových pochybeních vyskytujících se v jedné z jihočeských nemocnic. V průběhu studie bylo celkově pozorováno 80 pacientů a 14 sester, zaznamenáno bylo 1439 podání léčiv.

Zachycen byl častý výskyt lékových pochybení, včetně několika závažných – špatná dávka léčiva (2,0 %), záměna léčiva (0,4 %), podání léčiva nesprávnému pacientovi (0,01 %). Ve srovnání s předchozím sběrem dat z roku 2021 byl zaznamenán výrazný pokles některých lékových pochybení – nedostatečná kontrola originality léku (pokles o 75,2 %), kontrola užití léčiva (pokles o 14,3 %), špatná dezinfekce rukou (pokles o 48,4 %), nesprávný rozestup od potravy (pokles o 2,3 %). Na druhou stranu procentuální nárůst byl zaznamenán u parametrů, jako je nesprávný čas podání (vzrůst o 2,2 %), opomenutí léku (vzrůst o 1,8 %) nebo žádná identifikace pacienta (vzrůst o 64,4 %).

Pro minimalizaci všech těchto lékových pochybení je třeba provést jejich včasnou identifikaci, odhalit příčiny a faktory, které podmiňují jejich vznik. Pro zvýšení bezpečnosti je nezbytné zavést preventivní opatření, např. výše navrhovaná elektronizace preskripce.

Vzhledem k dostupnosti dat z předcházejícího sběru bylo možné porovnat, zda intervence měla dopad na manipulaci a podávání léčiv.

6 Seznam tabulek

Tabulka 1 Souhrn výše zmíněných léčiv a jejich užití ve vztahu k jídlu	36
Tabulka 1 Souhrn výše zmíněných léčiv a jejich užití ve vztahu k jídlu - pokračování	37
Tabulka 1 Souhrn výše zmíněných léčiv a jejich užití ve vztahu k jídlu - pokračování	38
Tabulka 1 Souhrn výše zmíněných léčiv a jejich užití ve vztahu k jídlu - pokračování	39
Tabulka 2 Přehled dalších léčiv charakteru slabých kyselin s jejich hodnotou pKa	42
Tabulka 3 Přehled léčiv charakteru slabých zásad s jejich hodnotou pKa	44
Tabulka 5 Počet pacientů a charakteristika pohlaví (N=80).....	50
Tabulka 6 Charakteristika počtu podání na jednotlivých odděleních (N=1439)	51
Tabulka 7 Četnost jednotlivých dávek a léčiv pro pacienta za jeden den (N=1439).....	52
Tabulka 8 Celková délka praxe sester v letech (N=13).....	52
Tabulka 9 Vytížení sester	53
Tabulka 10 Sledovaná podání léčiv dle lékové formy (N=1439)	54
Tabulka 11 Přehled léčiv dle ATC klasifikace (první úroveň) - (N=1439).....	55
Tabulka 12 Identifikace pacienta a dodržování hygienických požadavků (N=412).....	56
Tabulka 13 Pozorovaná léková pochybení zahrnující všechny lékové formy (N=1367)	57
Tabulka 14 Vyrušení sestry (N=22).....	61
Tabulka 15 Dělení pevných perorálních lékových forem	62
Tabulka 16 Rozestup léků od potravy a nápojů	63
Tabulka 17 Léková pochybení při podávání injekčních přípravků (N=81)	65

7 Seznam literatury

- ¹ Malý J, Hojný M, Vlček J. Léková pochybení a zkušenosti s jejich monitorováním I. Prakt. lékáren. [online] 2009, 5(6), 290-293
- ² Rasool MF, Rehman AU, Imran I, Abbas S, Shah S, Abbas G, Khan I, Shakeel S, Ahmad Hassali MA, Hayat K. Risk Factors Associated With Medication Errors Among Patients Suffering From Chronic Disorders. *Front Public Health*. 2020 Nov 19;8:531038. doi: 10.3389/fpubh.2020.531038. PMID: 33330300; PMCID: PMC7710866.
- ³ Choi JH, Ko CM. Food and Drug Interactions. *J Lifestyle Med*. 2017 Jan;7(1):1-9. doi: 10.15280/jlm.2017.7.1.1. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28261555; PMCID: PMC5332115.
- ⁴ Yaheya, Mohammad & Ismail, Mohammad & Lecturer, In. (2009). Drug-food interactions and role of pharmacist. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2.
- ⁵ Lincová D., Farghali H. Základní a aplikovaná farmakologie. Praha: Galén, 2002. ISBN 80-246-0538-4
- ⁶ San Miguel MT, Martínez JA, Vargas E. Food-drug interactions in the summary of product characteristics of proprietary medicinal products. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;61(2):77-83. doi: 10.1007/s00228-004-0846-9. Epub 2005 Mar 11. PMID: 15761758
- ⁷ Vlček J. Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta. *Practicus [online]*. 2009, 1, 10-15
- ⁸ Petric D. Drug Interactions and Drug Interaction Checkers. *Academia Letters [online]*. ISSN 2771-9359. Citováno 26.10.2022. Dostupné z: <https://doi.org/10.20935/AL3530>
- ⁹ Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Med J*. 2011 Mar;26(2):77-83. doi: 10.5001/omj.2011.21. PMID: 22043389; PMCID: PMC3191675.
- ¹⁰ Holý J, Pešková M. Lékové interakce – aktuálně a prakticky. *Kardiol Rev Int Med [online]*. 2020, 22(3), 103-107
- ¹¹ Květina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farm [online]*. 2003, 31. prosinec 2003, 17(1), 17-21
- ¹² Bjerrum L, Gonzales Lopez-Valcarcel LB, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. *European Journal of General Practice [online]*. 2009, 14(1), 23-29
- ¹³ Bytešník J. Lékové a léčebné interakce při antiarytmické terapii. *Remedia [online]*. 2007 May, 17(3), 274-278

-
- ¹⁴ Alqahtani MS, Kazi M, Alsenaidy MA, Ahmad MZ. Advances in Oral Drug Delivery. *Front Pharmacol.* 2021 Feb 19; 12:618411. doi: 10.3389/fphar.2021.618411. PMID: 33679401; PMCID: PMC7933596.
- ¹⁵ Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, De Sarro G, Gallelli L. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 2013 Jul;18(7):601-10. PMID: 24516494; PMCID: PMC3897029.
- ¹⁶ Krausová L., Grim J., Pávek P. Azolová antimykotika: mechanismy lékových interakcí. *Klin Farmakol Farm* [online]. 2009, 23(2), 86-89
- ¹⁷ Finch A, Pillans P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Aust Prescr* 2014; 37:137-9. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2014.050>
- ¹⁸ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Loperamid Dr. Max. Citováno 25.1.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0233035>
- ¹⁹ Guyton A. C., Hall J.E. Textbook of medical physiology. 10th ed. Philadelphia: Saunders, c2000. ISBN 0-7216-8677-X
- ²⁰ Malý J. Farmaceutická péče při řešení lékových interakcí 1 [přednáška k předmětu Farmaceutická péče 2, obor Farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy]. Hradec Králové. Citováno 7. 3. 2022
- ²¹ Perlík F., Martínková J. Lékové interakce [online]. Univerzita Karlova v Praze, 1. LF, VFN, Oddělení klinické farmakologie, IPVZ, Subkatedra klinické farmakologie, 2002
- ²² Neuvonen PJ, Kivistö KT. The clinical significance of food-drug interactions: a review. *Med J Aust.* 1989 Jan 2;150(1):36-40. doi: 10.5694/j.1326-5377.1989.tb136321.x. PMID: 2642594.
- ²³ Rektorová I. Terapie idiopatické Parkinsonovy nemoci. *Interní Med* [online]. 2001, (1), 25-30
- ²⁴ Malý J. Vliv potravy a doplnků stravy na farmakoterapii [přednáška k předmětu Farmaceutická péče 2, obor Farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy]. Hradec Králové. Citováno 21. 2. 2022
- ²⁵ Piňha J. Čím zapíjet léky? Informační centrum bezpečnosti potravin [online]. 2018. Citováno 28.1. 2023. Dostupné z: <https://www.bezpecnostpotravin.cz/cim-zapijet-leky.asp>
- ²⁶ Hooper DC. Fluoroquinolones. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. Citováno 17.12.2022. Dostupné z: https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/fluoroquinolones?search=Fluoroquinolones&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=1

-
- ²⁷ Arakawa H, Shirasaka Y, Haga M, Nakanishi T, Tamai I. Active intestinal absorption of fluoroquinolone antibacterial agent ciprofloxacin by organic anion transporting polypeptide, Oatp1a5. *Biopharm Drug Dispos.* 2012 Sep;33(6):332-41. doi: 10.1002/bdd.1809. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22899169.
- ²⁸ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; V-penicilin BBP. Citováno 27.12.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0233173>
- ²⁹ Sutherland R, Croydon EA, Rolinson GN. Amoxycillin: a new semi-synthetic penicillin. *Br Med J.* 1972 Jul 1;3(5817):13-6. doi: 10.1136/bmj.3.5817.13. PMID: 4402672; PMCID: PMC1788503.
- ³⁰ Lexicomp. (n.d.). Cefuroxime: Drug information. UpToDate. Citováno 22.12.2022. Dostupné z: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/cefuroxime-drug-information?search=cefuroxime&source=panel_search_result&selectedTitle=1~74&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
- ³¹ Sommers DK, van Wyk M, Moncrieff J, Schoeman HS. Influence of food and reduced gastric acidity on the bioavailability of bacampicillin and cefuroxime axetil. *Br J Clin Pharmacol.* 1984 Oct;18(4):535-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb02501.x. PMID: 6091711; PMCID: PMC1463630.
- ³² Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; CEFUROXIM MYLAN. Citováno 27.12.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0231321>
- ³³ Rychlíčková J., Gregorová J. Nitrofurantoin a ovlivnění jeho účinnosti. *Remedia [online].* 2015, 25(5), 373-374
- ³⁴ Munoz-Davila MJ. Role of Old Antibiotics in the Era of Antibiotic Resistance. Highlighted Nitrofurantoin for the Treatment of Lower Urinary Tract Infections. *Antibiotics (Basel).* 2014 Feb 10;3(1):39-48. doi: 10.3390/antibiotics3010039. PMID: 27025732; PMCID: PMC4790343.
- ³⁵ Lexicomp. (n.d.). Nitrofurantoin: Drug information. UpToDate. Citováno 20.10.2022. Dostupné z: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/nitrofurantoin-drug-information?search=nitrofurantoin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~67&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
- ³⁶ Lüllmann H., Mohr K., Wehling M. *Farmakologie a toxikologie.* Vyd. 2. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0836-1.
- ³⁷ May DB. Trimethoprim-sulfamethoxazole: An overview. *Post TW, ed. UpToDate.* Waltham, MA. Citováno 17.12.2022. Dostupné z: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/trimethoprim-sulfamethoxazole-an->

[overview?search=.%20Trimethoprim-sulfamethoxazole:%20An%20overwiev&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#)

³⁸ Graziani AL. Azithromycin and clarithromycin. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. Citováno 17.12.2022. Dostupné z: https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/azithromycin-and-clarithromycin?search=Azithromycin%20and%20clarithromycin&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

³⁹ Kittnar O. et al. Lékařská fyziologie. 1. vydání. Praha : Grada, 2011. 790 s. ISBN 978-80-247-3068-4.

⁴⁰ Zhou Q, Zhu LL, Yan XF, Pan WS, Zeng S. Drug utilization of clarithromycin for gastrointestinal disease treatment. World J Gastroenterol. 2008 Oct 21;14(39):6065-71. doi: 10.3748/wjg.14.6065. PMID: 18932287; PMCID: PMC2760198.

⁴¹ Karen I, Svačina Š. Diabetes mellitus: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2020. Druhé, aktualizované vydání. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, 2020. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-88280-16-3.

⁴² Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet. 2011 Feb;50(2):81-98. doi: 10.2165/11534750-000000000-00000. PMID: 21241070.

⁴³ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Trulicity. Citováno 22.2.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0210231>

⁴⁴ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Bydureon. Citováno 22.2.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0210231>

⁴⁵ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Ozempic. Citováno 22.2.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0223052>

⁴⁶ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Victoza. Citováno 22.2.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0149308>

⁴⁷ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Invokana. Citováno 22.2.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0194605>

-
- ⁴⁸ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Novapio. Citováno 22.2.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0221793>
- ⁴⁹ Široká P. Inzulin stabilizuje hladinu cukru v krvi. jak se dávákuje při diabetu? [online]. 2022 Citováno 3.5.2023. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanky/inzulin-ucinky-davkovani/>
- ⁵⁰ Khedkar A, Lebovitz H, Fleming A, Cherrington A, Jose V, Athalye SN, Vishweswaramurthy A. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Insulin Tregopil in Relation to Premeal Dosing Time, Between Meal Interval, and Meal Composition in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020 Jan;9(1):74-86. doi: 10.1002/cpdd.730. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31392840; PMCID: PMC7004075.
- ⁵¹ Paško P, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Palimonka K, Marcinkowska M, Owczarek D. Second generation H1 – antihistamines interaction with food and alcohol-A systematic review. Biomed Pharmacother. 2017 Sep; 93:27-39. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.008. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28622592.
- ⁵² Lexicomp. (n.d.). Artemeter and lumefantrine: Drug information. UpToDate. Citováno 15.12.2022. Dostupné z: https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/artemether-and-lumefantrine-drug-information?search=artemether%20lumefantrine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~13&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
- ⁵³ Borrmann S, Sallas WM, Machevo S, González R, Björkman A, Mårtensson A, Hamel M, Juma E, Peshu J, Ogutu B, Djimdé A, D'Alessandro U, Marrast AC, Lefèvre G, Kern SE. The effect of food consumption on lumefantrine bioavailability in African children receiving artemether-lumefantrine crushed or dispersible tablets (Coartem) for acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Trop Med Int Health. 2010 Apr;15(4):434-41. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02477.x. Epub 2010 Feb 17. PMID: 20180933.
- ⁵⁴ Sim IK, Davis TM, Ilett KF. Effects of a high-fat meal on the relative oral bioavailability of piperazine. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jun;49(6):2407-11. doi: 10.1128/AAC.49.6.2407-2411.2005. PMID: 15917540; PMCID: PMC1140540.
- ⁵⁵ Hamal P., Svobodová L. Mykózy a antimykotika. Interní Med [online]. 2011, 13(11), 445-449
- ⁵⁶ Ashley ED, Perfect JR, MD. Pharmacology of azoles. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. Citováno 23.2.2023. Dostupné z: https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/pharmacology-of-azoles?search=pharmacology%20of%20azoles&source=search_result&selectedTitle=2~144&usage_type=default&display_rank=1

-
- ⁵⁷ Horák P. Terapeutické využití specifických antimykotik. *Pediatr. praxi* [online] 2011, 12(4), 242–246
- ⁵⁸ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [online]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Antineoplastic Agents. 2022 Sep 1. PMID: 31643354.
- ⁵⁹ De Lemos ML, Hamata L, Jennings S, Leduc T. Interaction between mercaptopurine and milk. *J Oncol Pharm Pract*. 2007 Dec;13(4):237-40. doi: 10.1177/1078155207080802. PMID: 1804578
- ⁶⁰ Fletcher CV. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. Citováno 17.12.2022 Dostupné z: https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv?search=Overview%20of%20antiretroviral%20agents%20used%20to%20treat%20HIV&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- ⁶¹ Wiesner A, Skrońska M, Gawlik G, Marcinkowska M, Zagrodzki P, Paško P. Interactions of Antiretroviral Drugs with Food, Beverages, Dietary Supplements, and Alcohol: A Systematic Review and Meta-analyses. *AIDS Behav*. 2022 Nov 1. doi: 10.1007/s10461-022-03880-6. Epub ahead of print. PMID: 36318429
- ⁶² Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Efavirenz Teva. Citováno 24.2.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0168910>
- ⁶³ Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Betablokátory u kardiovaskulárních onemocnění – pro a proti. *Kardiol Rev Int Med* [online]. 2019, 21(2), 86-89
- ⁶⁴ Uesawa Y, Mohri K. Hesperidin in orange juice reduces the absorption of celirolol in rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2008 Apr;29(3):185-8. doi: 10.1002/bdd.603. PMID: 18344215.
- ⁶⁵ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Celirolol vitabalans. Citováno 24.2.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0153502>
- ⁶⁶ Schwarz UI, Seemann D, Oertel R, Miehke S, Kuhlisch E, Fromm MF, Kim RB, Bailey DG, Kirch W. Grapefruit juice ingestion significantly reduces talinolol bioavailability. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Apr;77(4):291-301. doi: 10.1016/j.clpt.2004.11.111. PMID: 15903127.
- ⁶⁷ Lilja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of acebutolol. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Dec;60(6):659-63. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02489.x. PMID: 16305592; PMCID: PMC1884877.

-
- ⁶⁸ Lilja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Jul;61(5-6):337-40. doi: 10.1007/s00228-005-0930-9. Epub 2005 Jun 28. PMID: 15983823.
- ⁶⁹ Vrablik M, Corsini A, Tůmová E. Beta-blockers for Atherosclerosis Prevention: a Missed Opportunity? *Curr Atheroscler Rep.* 2022 Mar;24(3):161-169. doi: 10.1007/s11883-022-00983-2. Epub 2022 Feb 16. Erratum in: *Curr Atheroscler Rep.* 2022 Mar 11;: PMID: 35174437.
- ⁷⁰ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Betaloc SR. Citováno 24.2.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0231687>
- ⁷¹ Tesař O, Měrková V, Doseděl M, Malý J. Potrava jako důležitá součást maximalizace účinku a minimalizace rizik farmakoterapie – absorpce a gastrointestinální tolerance. *Klin Farmakol Farm* [online]. 2020, 34(3), 108-115
- ⁷² Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008 Sep;83(9):1032-45. doi: 10.4065/83.9.1032. PMID: 18775204; PMCID: PMC2667901.
- ⁷³ Rosen HN. Bisphosphonate Therapy for the treatment of osteoporosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. Citováno 12.12.2022. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/bisphosphonate-therapy-for-the-treatment-of-osteoporosis>
- ⁷⁴ Belayneh A, Molla F. The Effect of Coffee on Pharmacokinetic Properties of Drugs: A Review. *Biomed Res Int.* 2020 Jul 24; 2020:7909703. doi: 10.1155/2020/7909703. PMID: 32775441; PMCID: PMC7397437.
- ⁷⁵ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Plendil. Citováno 20.12.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0237532>
- ⁷⁶ Bailey D G, Dresser G K, Urquhart B L, Freeman D J, Arnold J M. (2016). Coffee—antihypertensive drug interaction: a hemodynamic and pharmacokinetic study with felodipine. *American journal of hypertension*, 29(12), 1386-1393.
- ⁷⁷ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Digoxin Léčiva. Citováno 8.12.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0003542>
- ⁷⁸ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Fenofix. 8.12.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0218875>
- ⁷⁹ Yun HY, Joo Lee E, Youn Chung S, Choi SO, Kee Kim H, Kwon JT, Kang W, Kwon KI. The effects of food on the bioavailability of fenofibrate administered orally in healthy volunteers via

sustained-release capsule. Clin Pharmacokinet. 2006;45(4):425-32. doi: 10.2165/00003088-200645040-00007. PMID: 16584288.

⁸⁰ Back HM, Song B, Pradhan S, Chae JW, Han N, Kang W, Chang MJ, Zheng J, Kwon KI, Karlsson MO, Yun HY. A mechanism-based pharmacokinetic model of fenofibrate for explaining increased drug absorption after food consumption. BMC Pharmacol Toxicol. 2018 Jan 25;19(1):4. doi: 10.1186/s40360-018-0194-5. PMID: 29370865; PMCID: PMC5785874.

⁸¹ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku (online); Brufen. Citováno 20.12.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0266746>

⁸² Pope C. Can you take ibuprofen on an empty stomach?. Drugs.com [online]. 2022. Citováno 24.2.2023. Dostupné z: <https://www.drugs.com/medical-answers/you-ibuprofen-empty-stomach-3572019/>

⁸³ Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Feb 5;11(2):332-43. doi: 10.2215/CJN.08570814. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26170177; PMCID: PMC4741049.

⁸⁴ Hardinger K., Brennan DC. Pharmacology of mammalian (mechanistic) target of rapamycin (mTOR). Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. Citováno 22.11.2022. Dostupné z: [https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-mammalian-mechanistic-target-of-
rapamycin-mtor-
inhibitors?search=Pharmacology%20of%20mammalian%20\(mechanistic\)%20target%20of%20r
apamycin%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank
=1](https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-mammalian-mechanistic-target-of-rapamycin-mtor-inhibitors?search=Pharmacology%20of%20mammalian%20(mechanistic)%20target%20of%20rapamycin%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

⁸⁵ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Perindopril ratiopharm. Citováno 17.3.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0104546>

⁸⁶ Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antihypertensive drugs and food. Nutr Hosp. 2012 Nov-Dec;27(6):1866-75. doi: 10.3305/nh.2012.27.6.6127. PMID: 23588433.

⁸⁷ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Omeprazol Aurobindo. Citováno 14.1.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0265100>

⁸⁸ Wiesner A, Zwolińska-Wcisło M, Paško P. Effect of Food and Dosing Regimen on Safety and Efficacy of Proton Pump Inhibitors Therapy-A Literature Review. Int J Environ Res Public

Health. 2021 Mar 29;18(7):3527. doi: 10.3390/ijerph18073527. PMID: 33805341; PMCID: PMC8036504.

⁸⁹ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Anopyrin. Citováno 12.11.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0084256>

⁹⁰ Gandhi KR, Saadabadi A. Levodopa (L-Dopa). 2022 May 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 29489269.

⁹¹ Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements-A Systematic Review. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Mar 2;14(3):206. doi: 10.3390/ph14030206. PMID: 33801406; PMCID: PMC8002057.

⁹² Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Letrox. Citováno 3.5.2023. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0187427

⁹³ Lilja JJ., Laitinen K., Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. Br J Clin Pharmacol. 2005 Sep;60(3):337-41. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02433.x. PMID: 16120075; PMCID: PMC1884777.

⁹⁴ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Paracetamol Aurovitas. Citováno 19.12.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0232544>

⁹⁵ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Xarelto. Citováno 18.3.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0168904>

⁹⁶ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Kardatuxan. Citováno 3.5.2023. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0258818

⁹⁷ Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. J Cell Mol Med. 2001 Oct-Dec;5(4):378-87. doi: 10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x. PMID: 12067471; PMCID: PMC6740083.

⁹⁸ Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. Nutrients. 2019 May 23;11(5):1155. doi: 10.3390/nu11051155. PMID: 31126110; PMCID: PMC6566984.

⁹⁹ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online].; Euphyllin CR N. Citováno 18.12.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0253478>

¹⁰⁰ Lopes EM, Carvalho RB, Freitas RM. Analysis of possible food/nutrient and drug interactions in hospitalized patients. Einstein (Sao Paulo). 2010 Sep;8(3):298-302. English, Portuguese. doi: 10.1590/S1679-45082010AO1672. PMID: 26760143.

-
- ¹⁰¹ Schümann K. Interactions between drugs and vitamins at advanced age. *Int J Vitam Nutr Res.* 1999 May;69(3):173-8. doi: 10.1024/0300-9831.69.3.173. PMID: 10389024.
- ¹⁰² Hronek M, Kovařík M. Interakce vitamínů s léčivy. *Interní Med [online].* 2012, 14(6-7), 275-280
- ¹⁰³ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Lithium Carbonicum Slovafarma. Citováno 3.11.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0207946>
- ¹⁰⁴ Axelson D. Pediatric bipolar disorder: Overview of choosing treatment. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. Citováno 17.10.2022. Dostupné z: https://www.uptodate.com/contents/pediatric-bipolar-disorder-overview-of-choosing-treatment?search=Overview%20of%20choosing%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- ¹⁰⁵ Okusa, M. D., Crystal L.J.T., Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication, *The American Journal of Medicine*, Volume 97, Issue 4, 1994, Pages 383-389, ISSN 0002-9343, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90308-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90308-5).
- ¹⁰⁶ Drug Interactions with Lithium and Therapeutic Drug Monitoring. Medsafe [online]. September 2017, 38(3), 36-38. Citováno 22.11.2022. Dostupné z: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2017/Lithium.htm>
- ¹⁰⁷ Milne MD. Influence of acid-base balance on efficacy and toxicity of drugs. *Proc R Soc Med.* 1965 Nov;58(11 Part 2):961-3. PMID: 5854429; PMCID: PMC1898658.
- ¹⁰⁸ Regårdh CG. Factors contributing to variability in drug pharmacokinetics. IV. Renal excretion. *J Clin Hosp Pharm.* 1985 Dec;10(4):337-49. doi: 10.1111/j.1365-2710.1985.tb00932.x. PMID: 3912409.
- ¹⁰⁹ Zhang T, Zou P. Assessing Food Effects on Oral Drug Absorption Based on the Degree of Renal Excretion. *AAPS J.* 2021 Mar 21;23(3):47. doi: 10.1208/s12248-021-00570-4. PMID: 33744999.
- ¹¹⁰ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Methotrexat Ebewe. Citováno 12.11.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0157119>
- ¹¹¹ LaCasce AS. Therapeutic use and toxicity of high dose methotrexate. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. Citováno 17.10.2022. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-toxicity-of-high-dose->

[methotrexate?search=Therapeutic%20use%20and%20toxicity%20of%20high%20dose%20methotrexate&source=search_result&selectedTitle=1~74&usage_type=default&display_rank=1](#)

¹¹² IBM Micromedex Drug interaction checking [online]. Methotrexate. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Citováno 12.11.2022. Dostupné z https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/79048B/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C4C93A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true

¹¹³ Santucci R, Levêque D, Herbrecht R. Cola beverage and delayed elimination of methotrexate. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;70(5):762-4. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03744.x. PMID: 21545633; PMCID: PMC2997317.

¹¹⁴ Bauters T, Lammens T, Belin P, Benoit Y, Robays H, de Moerloose B. Delayed elimination of methotrexate by cola beverages in a pediatric acute lymphoblastic leukemia population. *Leuk Lymphoma*. 2013 May;54(5):1094-6. doi: 10.3109/10428194.2012.737918. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23061529.

¹¹⁵ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku (online); Phenaemal. Citováno 12.11.2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0203215>

¹¹⁶ Birnabaum A K, Prasittion B. Taking a closer look at AED drug interactions. *Practical Neurology* September 2005, 44-51 [online]. Citováno 20.3. 2023. Dostupné z: <https://practicalneurology.com/articles/2005-sept/PN0905%20AED%20Interactions-pdf>

¹¹⁷ Waddel WJ, Butler TC. The distribution and excretion of phenobarbital. *J Clin Invest*. 1957 Aug;36(8):1217-26. doi: 10.1172/JCI103518. PMID: 13463084; PMCID: PMC1072713.

¹¹⁸ MedlinePlus [Internet]. Salicylates Level. National Library of Medicine (US). Citováno 23.10.2022. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/lab-tests/salicylates-level/>

¹¹⁹ Graham, G.G., Day, R.O. Salicylates. In: Parnham, M. (eds) *Compendium of Inflammatory Diseases*. Birkhäuser, Basel. 2016 https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0620-6_62-3

¹²⁰ Boyer EW, Weibrecht KW. Salicylate (aspirin) poisoning in adults. Post TW, ed. Waltham, MA. Citováno 28.10. 2022. Dostupné z: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/salicylate-aspirin-poisoning-in-adults?search=Salicylate%20\(aspirin\)%20poisoning%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/salicylate-aspirin-poisoning-in-adults?search=Salicylate%20(aspirin)%20poisoning%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

¹²¹ Minich DM, Bland JS. Acid-alkaline balance: role in chronic disease and detoxification. *Altern Ther Health Med*. 2007 Jul-Aug;13(4):62-5. PMID: 17658124.

¹²² Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Memantin Apotex. Citováno 12.11.2022. Dostupné z:

<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0195129>

¹²³ Freudenthaler S, Meineke I, Schreeb KH, Boakye E, Gundert-Remy U, Gleiter CH. Influence of urine pH and urinary flow on the renal excretion of memantine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Dec;46(6):541-6. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00819.x. PMID: 9862242; PMCID: PMC1873797.

¹²⁴ MedlinePlus [Internet]. Substance use – amphetamines. National Library of Medicine (US). Citováno 23.10.2022. Dostupné z:

<https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000792.htm>

¹²⁵ Martin D, Le JK. Amphetamine. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32310563.

¹²⁶ Lexicomp. (n.d.). Amphetamine: Drug information. UpToDate. Citováno 20.10.2022.

Dostupné z: https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/dextroamphetamine-and-amphetamine-drug-information?search=amphetamine%20drug%20information&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

¹²⁷ Katzung B G, Trevor A J. Basic and clinical pharmacology. 13th Edition. San Francisco: McGraw-Hill Education, 2015. ISBN 978-0-07-182641-9.

¹²⁸ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Letrox. Citováno 13.3.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0184245>

¹²⁹ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Pantoprazol Zentiva. Citováno 13.3.2023. Dostupné z:

<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0254127>

¹³⁰ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Cosyrel. Citováno 13.3.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0213264>

¹³¹ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Magnesii Lactici 0,5tbl. MEDICAMENTA. Citováno 13.3.2023. Dostupné z:

<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0086393>

-
- ¹³² Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Noclud. Citováno 13.3.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0185513>
- ¹³³ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Presid. Citováno 13.3.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0235780>
- ¹³⁴ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Perindopril PMCS. Citováno 13.3.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0185513>
- ¹³⁵ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Nestibil. Citováno 13.3.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0247775>
- ¹³⁶ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Kreon. Citováno 13.3.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0221734>
- ¹³⁷ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Detralex. Citováno 13.3.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0201992>
- ¹³⁸ Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku [online]; Dexamethasone Krka. Citováno 13.3.2023. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0214084>
- ¹³⁹ Llapa-Rodriguez EO, Silva LSL, Menezes MO, Oliveira JKA, Currie LM. Safe patient care in the preparation and administration of medicines. *Rev Gaucha Enferm.* 2017;38(4):e2017-29. English, Portuguese. doi: 10.1590/1983-1447.2017.04.2017-0029. Epub 2018 May 21. PMID: 29791535.
- ¹⁴⁰ Henneman PL, Fisher DL, Henneman EA, Pham TA, Campbell MM, Nathanson BH. Patient identification errors are common in a simulated setting. *Ann Emerg Med.* 2010 Jun;55(6):503-9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.11.017. Epub 2009 Dec 23. PMID: 20031263
- ¹⁴¹ Manzo BF, Brasil CLGB, Reis FFT, Correa A dos R, Simão DA da Silva, Costa ACL. Safety in drug administration: Research on nursing practice and circumstances of errors. *Enferm. Glob.* 2019; 18(56): 19-56. Epub 2019 Dec 23
- ¹⁴² Johansen R, Andersson Y. Generisk bytte av legemidler i sykehus [Generic substitution of drugs in hospitals]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2019 Jan 4;139(1). Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.17.0722. PMID: 30644679.
- ¹⁴³ Labib JR, Labib-Youssef MR, Fatah S. High alert medications administration errors in neonatal intensive care unit: A pediatric tertiary hospital experience. *Turk J Pediatr.* 2018;60(3):277-285. doi: 10.24953/turkjped.2018.03.007. PMID: 30511540.

¹⁴⁴ Izadpanah F, Nikfar S, Bakhshi Imcheg F, Amini M, Zargaran M. Assessment of Frequency and Causes of Medication Errors in Pediatrics and Emergency Wards of Teaching Hospitals Affiliated to Tehran University of Medical Sciences (24 Hospitals). *J Med Life*. 2018 Oct-Dec;11(4):299-305. doi: 10.25122/jml-2018-0046. PMID: 30894886; PMCID: PMC6418340.

¹⁴⁵ Assunção-Costa L, de Sousa IC, Silva RKR, do Vale AC, Pinto CR, Machado JFF, Valli CG, de Souza LEFF. Observational study on medication administration errors at a University Hospital in Brazil: incidence, nature and associated factors. *J Pharm Policy Pract*. 2022 Aug 22;15(1):51. doi: 10.1186/s40545-022-00443-x. PMID: 35996122; PMCID: PMC9396806.