

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

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

Diplomová práce

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

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

Prohlášení:

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. 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

Anna Makovyeychuk

Dne

Podpis:

Poděkování

Chtěla bych srdečně poděkovat vedoucímu mé práce PharmDr. Martinu Dosedělovi, Ph.D. za jeho ochotu, cenné rady, trpělivost a pomoc při sběru dat ke praktické části. Poděkovala bych rada také své rodině, obzvlášť svojí mamě za profesní příklad, a kamarádům za podporu během studia.

Abstrakt

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

Autor: Anna Makovyeychuk

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

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

Úvod: Kultura bezpečí pacienta je jedním ze základních principů poskytování zdravotní péče. Jedním z důležitých zaměření je eliminace rizik, a to také problémů spojených s léky. DRP (drug related problem) je podle PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) definovaný jako událost nebo okolnost související s podáním léčiva, která skutečně nebo potencionálně ovlivňuje zamýšlené terapeutické cíle. Role klinického farmaceuta v rámci multidisciplinárních týmů je klíčová pro odhalení zmíněných problémů.

Cíl: Úkolem teoretické části bylo vytvořit přehled lékových problémů spojených se skupinou opioidních analgetik – anodyn (dle Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace (ATC) skupina N20A). Základem pro zpracování a strukturaci byl klasifikační systém PCNE 5.01. Cílem praktické částí byla analýza lékových problémů, které byly objeveny u pacientů během revize farmakoterapie v zařízení zdravotnické péče, jejich klasifikace podle systému PCNE 5.01 a sledování úrovně akceptace doporučení klinického farmaceuta.

Metodika: Sběr dat probíhal v období od 9. října do 27. listopadu 2023 v rámci jedné nemocnice na území České republiky. Výzkum byl uskutečňován formou zpracování zdravotnické dokumentace (včetně záznamů klinického farmaceuta s příslušným hodnocením každého problému a doporučení k úpravě léčby). Pak následovala analýza, přiřazení k jednotlivým kategoriím podle modifikované verze klasifikace PCNE 5.01 a hodnocení přijatelnosti intervence. Data byla interpretována pomocí statistického vyhodnocení.

Výsledky: Bylo analyzováno 68 pacientů, jejichž střední věk byl 78 let ($\pm 10,98$). Ženy činily 61 %, muži 39 %. Průměrný počet léčivých přípravků užívaných jedním pacientem byl 10,82 ($\pm 3,73$). Celkem bylo zaznamenáno 136 DRP. Průměrný počet na jednoho pacienta – 2,00 ($\pm 1,45$). Ve většině případů se jednalo o skupinu „P2“ - problémy spojené s výběrem léčiva (55,13 %), nejvíc konkrétně o chybějící lék při jasné indikaci a nevhodnou indikaci léku. Průměrný počet léků na jeden problém byl 1,04 ($\pm 0,55$). Nejfrekventovanější skupinou léků spojenou s lékovými problémy byla ATC-skupina A „Trávicí trakt a metabolismus“ (26,24 %). Většina DRPs byla hodnocená jako „středně závažné“ (3) - 44,12 %. Mezi „závažné“ (5) byl řazen jenom 1 případ. K přijetí intervence došlo u 91,18 % případů.

Závěr: V současné době se problémy spojené s léčivy vyskytují poměrně často. Ve většině případů se jim dá předcházet včasnou revizí farmakoterapie. Proto je nutno posilovat rozvoj role klinické farmacie ve zdravotnickém systému.

Klíčová slova: lékové problémy, zdravotnická instituce, opioidy, analgetika-anodyna, klinická farmacie.

Abstract

Analysis of drug-related problems in a healthcare facility IX

Author: Anna Makovyeychuk

Supervisor: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

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

Introduction: Patient safety culture is one of the basic principles of healthcare provision. One of important focus is the elimination of risks, including problems associated with medicines. DRP (drug-related problem) is defined according to PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) as an event or circumstance related to drug administration that actually or potentially affects the intended therapeutic goals. Therefore, the role of the clinical pharmacist within the multidisciplinary team is key to uncovering the mentioned problems.

Aim: The task of the theoretical part was to create a summary of drug problems associated with the group of opioid analgesics-anodynes (according to Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) classification group N20A). The basis for processing and structuring was the PCNE 5.01 classification system. The aim of the practical part was the analysis of drug-related problems that were discovered in patients during the review of pharmacotherapy in a healthcare facility, its classification according to the PCNE 5.01 system and monitoring the level of acceptance of the clinical pharmacist's recommendations.

Methodology: Data were collected between October 9 and November 27, 2023, in one hospital in Czech Republic. The research was carried out in the form of processing the healthcare documentation (including records of the clinical pharmacist with an appropriate assessment of each problem and recommendations for treatment adjustments). This was followed by analysis, assignment to individual categories according to the modified version of the PCNE 5.01 classification, and evaluation of the acceptability of the intervention. Data were interpreted using statistical evaluation.

Results: In total, 68 patients were analysed, their average age was 78 years ($\pm 10,98$). Women accounted for 61%, men – 39 %. The mean number of medicines used by one patient was 10,82 ($\pm 3,73$). A total of 136 DRPs were recorded. Mean number per patient – 2,00 ($\pm 1,45$). In most cases, it was the group "P2" - problems connected with the choice of drugs (55,13 %), most specifically about the missing drug when the indication is clear and inappropriate indication of the drug. The mean number of medicines per problem is 1,04 ($\pm 0,55$). The most frequent group of drugs associated with drug problems was ATC-group A "Alimentary tract and metabolism" (26,24 %). The majority of DRPs was rated as "moderately severe" (3) – 44,12 %. Only 1 case was classified as "severe" (5). Acceptance of the intervention occurred in 91,18 % of cases.

Conclusion: Currently, drug-related problems occur quite often. In most cases, it can be prevented by a timely review of pharmacotherapy, which is why it is necessary to strengthen the role of clinical pharmacy in the healthcare system.

Key words: drug problems, healthcare institution, opioids, analgesics-anodyne, clinical pharmacy.

Obsah

Abstrakt.	4
Abstract.	6
Úvod a cíle.	9
1. Teoretická část.	10
1.1. Lékové problémy.	11
1.2. Úvod. Bolest a její význam.	15
1.3. Opioidní analgetika-anodyna.	17
2. Praktická část	
2.1.1 Metodika.	39
2.1.2 Charakteristika skupiny pacientů.	42
2.1.3 Onemocnění.	43
2.1.4 Léky.	44
2.1.5 Lékové problémy.	45
2.1.6 Léky přiřazené k DRP.	47
2.1.7 Závažnost lékových problémů.	49
2.1.8 Přijetí intervencí.	50
2.2. Management lékových problémů. Kazuistiky.	51
2.3. Diskuse.	63
Závěr.	66
Seznam tabulek.	67
Seznam grafů.	68
Seznam použitých zkratk.	69
Použitá literatura.	71

Úvod a cíle

V současnosti zdravotnická zařízení čelí stále komplexnějším výzvám v oblasti farmakoterapie, která je jednou ze základních součástí péče o pacienty. I přes objektivní benefity, farmakoterapie může mít svá rizika. Pod termínem „lékový problém“ může být představeno velké množství jevů, s rizikem vzniku v jakékoli fázi terapie. (1) PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) definuje lékový problém – DRP (drug related problem) jako „jakýkoli problém spojený s farmakoterapií, a také události nebo okolnosti spojené s medikamentózní léčbou, které skutečně nebo potenciálně brání dosažení zamýšlených zdravotních výsledků.“ (2) Vyvarování se a eliminace těchto potenciálních nebo již vyskytujících se problémů je jedním z kroků k vybudování „kultury bezpečí“ pro pacienta a zlepšení úrovně poskytované péče. Nedílným nástrojem daného procesu je působení klinického farmaceuta a provádění revizí farmakoterapie u pacientů. (3)

Cílem teoretické části této práce bylo vytvoření přehledu lékových problémů vyskytujících se ve skupině opioidních analgetik metodou literární rešerše. Daná léčiva jsou zařazená do ATC (Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace) skupiny N02A „Opioidní analgetika-anodyna“ a jsou neocenitelným nástrojem k mírnění středně-silné a silné bolesti. Na druhou stranu mohou působit řadu závažných problémů a rizik (a jsou řazena mezi tzv. „high-risk medications“). (4)

Cílem praktické části práce byla analýza odhalených lékových problémů klinickým farmaceutem v rámci vybraného oddělení ve zdravotnickém zařízení, jejich klasifikace podle modifikovaného systému PCNE 5.01, třídění podle míry závažnosti a vyhodnocení akceptace doporučení klinického farmaceuta.

Teoretická část

Metodika rešerše teoretické části

Pro vypracování teoretické části byla použita metodika literární rešerše – vytvoření kritického přehledu současných znalostí v textovém formátu. (5) Cílem bylo nastítnit problematiku drug-related problems a vytvořit přehled vyskytujících se problémů v ATC-skupině N02A „Opioidní analgetika-anodyna“.

Pro vyhledávání informací byly zvoleny zdroje elektronické a knižní. Zejména byly využity různé databáze: bibliografické (PubMed) s použitím plnotextových (PubMed Central, Science direct, Willey Online Library, Springer), citační (Scopus) a faktografické (AISLP, UpToDate, SUKL databáze léčiv). Také byla použita funkce pokročilého hledání „Google Scholar“.

V části zaměřené na lékové problémy jako vyhledávací dotaz byl zvolen termín „drug-related problems“ s alternativy „adverse drug reaction“, „drug-related side effect“ a použitím MeSH termínů pro upřesnění „Pharmacoepidemiology“, „Classification“. Byly vybrány články v anglickém jazyce s dostupností plného textu.

Druhá část teoretické části je věnovaná lékovým problémům ve skupině opioidních analgetik-anodyn. Rešeršní práce začínala vytvořením obecné charakteristiky skupiny na základě učebnice z Farmakologie. Hledání informace bylo uskutečněno s použitím termínů „Drug-related problems opioids“, „Opioid-related problems“, „Opioid-related disorders“, „Opioid analgesics“ s upřesňujícími MeSH termíny „adverse effects“, „toxicity“, „opioid-use disorder“..

Drug-related problems – Problémy spojené s léky

Léky jsou základním kamenem moderní medicíny a zdravotní péče. Jejich důležitost v současných léčebných postupech nelze přehlédnout. Slouží k léčbě akutních a chronických stavů, prevenci nemoci, a dokonce i léčbě duševních poruch. O jejich významu a výhodách lze mluvit nekonečně dlouho, ale nelze opomíjet, že správnost používání je klíčem k dosažení maximálních zdravotních výsledků a minimalizaci rizik spojených s léčbou. (6) Světová zdravotnická organizace uvádí, že 1 z 10 pacientů je poškozen během poskytování zdravotních služeb. (7) Přičemž poškození související s léčivými postihuje 1 z každých 30 pacientů a více než čtvrtina z těchto poškození je považována za závažná nebo život ohrožující. Lékové problémy činí 50 % z případů škod, kterým lze předejít. (8) Jelikož otázka bezpečnosti léčby pacienta je považována za prioritu, proto se v současnosti více rozvíjí tzv. „patient safety“ – kultura bezpečí. Ta je definována jako ochrana od náhodného poškození při poskytování zdravotní péče. Jsou zde zahrnuty i aktivity zaměřené na zabránění nebo zmírnění negativních dopadů na zdraví pacienta, které vzniknou ve zdravotnictví. (6)

Jakékoli problémy s farmakoterapií jsou označovány za DRPs – drug-related problems. Jedná se nejenom o problém, ale také o události nebo okolnosti spojené s medikamentózní léčbou pacienta, která skutečně nebo potenciálně brání v dosažení zamýšlených zdravotních výsledků. (2) Daný pojem zahrnuje hodně prvků, např. nežádoucí reakce léku, nesprávné dávkování, problém s výběrem léčiva, lékové interakce, noncompliance pacienta nebo selhání terapie.

Dále jsou rozlišovány léková pochybení, nežádoucí účinky léku, nežádoucí lékové jevy/ události a nežádoucí události.

Ovšem, přesné definice a souvislost mezi nimi se liší podle názoru jednotlivých autorů a autorit. (6, 1) Za lékové pochybení (Medication error) považujeme „Jakýkoliv jev (neúmyslný), který může vést k nevhodnému použití LČ (léčiva) nebo poškození pacienta nebo se na nich může spolupodílet, ačkoliv je zacházení s LČ pod kontrolou zdravotníka nebo pacienta“. Při popisování nežádoucí lékové události/ jevu (Adverse drug event) hovoříme o „nepříznivé změně zdravotního stavu, resp. poškození pacienta, které vzniká jako následek farmakoterapie nebo je důsledkem nesprávně poskytnuté zdravotní péče při používání LČ“. (6) Nežádoucí účinek léčiva (NÚ) je „nepříjemná nebo nezamýšlená odezva na podání léku.“ (9) Posledním pojmem je nežádoucí jev (Adverse event) – „Jakákoli nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt klinického hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem.“ (6)

Efektivní strategie detekce DRP u pacienta zahrnuje vyhodnocení rizikových faktorů vzniku, a to např. skupiny LP (léčivých přípravků) s větším potenciálem interakcí (např. antiepileptika, antikoagulancia, opioidy, benzodiazepiny, diuretika), některá onemocnění pacienta (demence), nedostatečné znalosti o pacientovi, LP s úzkým terapeutickým

indexem, renální insuficiencí, jazykovou bariérou, non-adherence pacienta, vyšší věk a s ním rostoucí polymorbidita a předchozí výskyt nežádoucího jevu. (10) Důležité je také zmínit vliv polyfarmakoterapie. Riziko vzniku problému roste s množstvím užívaných léků. Polypragmatie, definovaná jako užívání více než 4-5 LP, se vyskytuje ve 40 % případů pacientů nad 65 let a vzrůstá na 90 % u věku nad 75 let. Kromě toho hospitalizace a preskripce nových léků je také spojená s vyšším rizikem negativních zdravotních následků. (11)

Nedostatečný management lékových problémů může vést k odpovídajícím negativním důsledkům: prodlouženému pobytu v nemocnici, poškození pacienta (až ke smrtelnému) a zvýšení nákladů ve zdravotnictví, zvláště vynaložených na léčbu komplikací. (12,13)

Jednotlivé studie uvádí, že většině (50-80 %) DRP lze předejít. Jedním z možných klíčů je zásah klinického farmaceuta. Přičemž větší benefit byl prokázán u proaktivní účasti, například při začlenění farmaceuta do multidisciplinárního týmu a podílu na diskusi během preskripce léčiv. Navíc přibývá důkazů, že intervence klinických farmaceutů napomáhá nejenom minimalizovat problémy, ale i zlepšit klinické výsledky. (3)

Nezbytnou podmínkou provádění a hodnocení revizí farmakoterapie a řešení lékových problémů je jejich zařazení do jednotlivých kategorií. K tomu slouží velké množství existujících klasifikací DRP's, ale v současnosti ještě neexistuje žádná „ideální“ a univerzálně používaná klasifikace. Ke zmíněným systémům nebo klasifikacím patří např. DOCUMENT classification, ABC nástroj (rozděluje problémy na související a nesouvisející s dávkou a nežádoucí efekty na 3 typy A (drug actions), B (patient reactions) a C (statistical)), ASHP (American Society of Health-System Pharmacists), PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe). Při výběru klasifikací se jednotlivá zdravotnická zařízení řídí různými kritérii: možnost identifikace všech problémů, doporučení výzkumníků, používání jinými zdravotníky, absencí dalších přijatelných systémů, konkretizované definice v základě. Velmi rozšířenou je situace, kdy zdravotnické zařízení používá modifikovanou verzi již existující klasifikace. (14)

PCNE klasifikace

Organizace PCNE, která působí v oblasti farmaceutické péče, byla založena řadou evropských výzkumníků v roce 1994. Oficiálního statutu sdružení nabyta v roce 2004. Cílem dané instituce je usilovat o rozvoj farmacie v evropských zemích prostřednictvím stimulace výzkumu a vývoje, hodnocení a implementace farmaceutické péče, pořádání konferencí atd. (15)

Vektorem působení jedné z pracovních skupin jsou problémy spojené s léky. V roce 1999 byl poprvé vytvořen koncept klasifikace DRP, který prošel různými korekturami a testováním v následujících letech. Tak v roce 2006 vznikla verze 5.01, která je základem zpracování dané práce. Primární role by měla plnit jako procesní indikátor v experimentálních studiích PCNE, nástroj ve výzkumu při hodnocení prevalence/incidence DRP a dokumentace v procesu farmaceutické péče. Obsahuje 6

primárních domén pro problémy, 6 - pro příčiny a 5 – pro intervence. Detailněji je znázorněná na tabulce č.1, s upřesněním klasifikace podle typu problému (tab. č. 2) (2):

Tab. č. 1 – Základní klasifikace PCNE (verze 5.01)

	Kód V5.01	Primární doména
Problémy	P1	Nežádoucí reakce (Pacient trpí nežádoucím účinkem léku)
	P2	Problém s výběrem léku Pacient dostane nevhodný/žádný lék pro jeho/její onemocnění a/nebo stav
	P3	Problém s dávkováním (Pacient dostane vyšší/menší množství, než je vyžadované)
	P4	Problém s užíváním (Nevhodně podaný lék/ neužívaný žádný lék)
	P5	Interakce (Existuje potenciální/manifestovaná interakce lék-lék/ lék-potravina)
	P6	Jiné
Příčiny	C1	Výběr léku/dávky
	C2	Proces užívání léku Příčina souvisí se způsobem užívání léku pacientem (nevhodné navzdory instrukcím).
	C3	Informace Příčina souvisí s nedostatkem informací/ nesprávnou interpretací.
	C4	Pacient/ psychologický faktor Příčina souvisí s osobností nebo chováním pacienta.
	C5	Logistika Příčina souvisí s logistikou preskripce nebo dispence.
	C6	Jiné
Intervence	I0	Žádná intervence
	I1	Na úrovni předepisujícího lékaře
	I2	Na úrovni pacienta (pečovatele)
	I3	Na úrovni léku
	I4	Jiné
Výsledek intervenci	O0	Neznámý výsledek
	O1	Problém kompletně vyřešen
	O2	Problém částečně vyřešen
	O3	Problém nevyřešen

Tab. č. 2 – Doména „Problém“ v klasifikaci PCNE 5.01

Problém	Kód V5.01	Primární domény	Kód V5.01	Problém
	P1	Nežádoucí reakce	P1.1	Nežádoucí účinek (nealergický)
			P1.2	Nežádoucí účinek (alergický)
			P1.3	Toxický efekt
	P2	Problém s výběrem léku	P2.1	Nevhodný lék (pro danou indikaci)
			P2.2	Nevhodná léková forma (pro danou indikaci)
			P2.3	Duplicita v terapii
			P2.4	Kontraindikace (vč. těhotenství/ laktace)
			P2.5	Nejasná indikace pro užití léku
			P2.6	Chybějící lék s jasnou indikací
	P3	Problém s dávkováním	P3.1	Příliš nízká dávka léku/ nedostatečný dávkovací režim
			P3.2	Příliš vysoká dávka léku/ příliš častý režim dávkování
			P3.3	Příliš krátká délka terapie
			P3.4	Příliš dlouhá délka terapie
	P4	Problém s užíváním	P4.1	Léčivo nebylo podáno
			P4.2	Bylo podáno nesprávné léčivo
	P5	Interakce	P5.1	Potenciální interakce
			P5.2	Manifestovaná interakce
	P6	Jiné	P6.1	Nespokojenost pacienta s terapií (i při správném užití léku)
			P6.2	Nedostatečné vědomí pacienta o zdraví a nemocech (vedoucí k budoucím problémům).
			P6.3	Nejasné stížnosti. Nutnost další klasifikaci.
P6.4			Selhaní terapií (neznámý důvod)	

Úvod. Bolest a její význam.

Bolest je jedním z prvních vjemů, se kterými se člověk setkává a který ho bude doprovázet po celý život. Bolest podle aktuálního znění WHO (World Health Organisation) a IASP (International Association for the Study of Pain) je definovaná jako „Nepříjemný smyslový a emocionální zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo podobný zážitku spojeným se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně“. (16) Jedná se o osobní zkušenost, která je v různé míře ovlivněná biologickými, psychologickými a sociálními faktory. I když by primárně měla sloužit jako ochranný mechanismus a plnit adaptivní roli, neléčená bolest může mít nepříznivé dopady na funkční, sociální a psychologickou rovnováhu pacienta. Může vést ke vznikům dalších zdravotních komplikací (snížení mobility, svalová slabost a ztráta soběstačnosti), sociální izolaci, zhoršení kvality života, vypuknutí deprese a úzkosti, zvětšení nákladů na léčbu a ke ztrátě adherence pacienta). (16,17)

Bolest lze dělit podle řady různých parametrů. Podle délky trvání může být klasifikována jako akutní nebo chronická, akutní trvá sekundy až týdny, ale maximálně tři měsíce. Nejčastěji vzniká pooperačně, po traumatu, po porodu nebo při onemocnění vnitřních orgánů. Ve většině případů je jasně lokalizovatelná, při vyšší intenzitě může ovlivňovat psychiku a vyvolávat pocit strachu. Jedním z největších rizik je chronifikace akutní bolesti. Za chronickou je označováno trápení trávající déle než tři měsíce a k úlevě nedochází i po odstranění vyvolávajících faktorů nebo zhojení poškození. Dále rozlišujeme povrchovou, hlubokou somatickou a viscerální bolest, kořenovou, fantomovou, kauzalgii a neuralgii. Vždy je důležité správně určit typ, protože v závislosti na tom se liší jednotlivé terapeutické postupy. (17)

Prevalence chronické bolesti u pacientů s každým rokem narůstá. V současné době činí přibližně 20 % v Evropě. Frekvence výskytu v jednotlivých státech Evropské unie se liší jenom mírně. Jedna z českých studií dokonce naznačuje, že v 20 % případů je příčinou návštěvy praktického lékaře bolest. (18) Stojí také za zmínku, že tento symptom častěji doprovází nemocné staršího věku, zvláště hospitalizované pacienty. Daný stav může být vyvolán nejenom degenerativními změnami organismu, ale i různými bolestivými onemocněními (revmatické nemoci, ischemické bolesti, diabetické neuropatie atd). Prevalence u hospitalizovaných seniorů dosahuje podle některých studií až 82,9 % a významně ovlivňuje jejich kvalitu života. (19).

Základní strategie mírnění bolesti

Strategie pro tlumení bolesti jsou různé a zahrnují medikamentózní a nefarmakologickou léčbu. K nefarmakologické patří např. invazivní analgetické metody (spinální stimulace, neurolytické blokady, nervové bloky), rehabilitační postupy, psychoterapie, sociální podpora nebo postupy alternativní medicíny.

Základem pro volbu farmakoterapie je čtyřstupňový analgetický žebříček WHO, který byl původně vytvořen pro zvládnutí nádorové bolesti. Definiuje postupy při mírnění akutní

bolesti – uplatňuje se strategie „shora dolů“, tj. iniciálně by měla být zvolená silnější a rychleji působící terapie, s postupným uplatněním slabších analgetik. Tato metodika umožňuje předejít chronifikaci. Opačným případem je plán terapie chronické bolesti – postup „zdola nahoru“ od nejslabších analgetických léčiv k silnějším.

Nezávisle na tom, která skupina látek se používá, strategie terapie bolestí má určitá shodná pravidla. Analgetická léčba vždy musí být individualizovaná (jak při výběru léku, tak i při volbě dávky). Při výběru optimálního terapeutického postupu je rozhodujícím kritériem intenzita, ne původ obtíží. Volba lékové formy je také závislá na míře potíží.

Podle modifikovaného žebříčku WHO je nasazení opioidů druhým a třetím krokem v terapii chronické bolesti nebo první medikamentózní volbou při středně-těžké/ těžké akutní bolesti/ nádorové bolesti. (17)

Opioidní analgetika-anodyna

Opioidní analgetika jsou jedny z nejstarších léčivých látek, jelikož jsou používány již tisíce let. První známky o používání opia z vypěstovaného máku jsou datované před více než 5000 lety. Jako opium je označovaná zaschlá šťáva z nezralých makovic rostliny *Papaver somniferum* (mák setý). Zmíněný extrakt obsahuje kolem 12 % alkaloidů: morfin (jako nejvýznamnější složku), kodein, noskamin, papaverin, thebain. Jako opioidy se označují látky, které mají morfinu blízkou chemickou strukturu a váží se na stejné receptory.

Významným krokem v historii použití se stala studie publikovaná v roce 1973, která ukázala, že opioidy mají v CNS (centrálním nervovém systému) vlastní vazebné místo. Daná událost vedla k objevu vlastních receptorů a endogenních opioidů. (20)

Spotřeba dané skupiny analgetik v ČR (České republiky) v posledních letech roste. Pro srovnání, u silných opioidů (např. morfin, fentanyl) v roce 2007 činila 1,82 DDD na 1000 obyvatel na den, ale v roce 2018 se přiblížila k číslu 3,23 (o 77 % více). Prakticky stejně vzrostla i spotřeba slabých opioidů (jako jsou kodein a tramadol) z 5,54 DDD na 1000 obyvatel (2007 rok) na 9,82 dávky (2018 rok) – totiž také o 77 %. (21)

I když daná skupina látek má dlouhou historii a byla vždy podrobena zkoumání, tzv. „opioid fobie“ přetrvává částečně i dnes. A to nejenom mezi pacienty, ale i mezi lékaři. Česká republika, i přes patrný růst spotřeby, ji má ve srovnání s dalšími státy spíše podprůměrnou. (21) Při zahájení terapie se vždy postupuje s opatrností a dodržuje se řada pravidel. Za podmínky, že společnost (jak odborná, tak i laická) bude seznámena nejen s úskalími léčby opioidy, ale i s managementem řešení problémů, může být dosaženo přechodu do tzv. „opioid realismu“ a zbavení současných obav. (17)

Základní charakteristika skupiny

Každý ze zástupců této skupiny působí agonisticky na opioidní receptory, lokalizované jak v CNS, tak i na periférii. Obecně rozlišujeme 3 skupiny receptorů: μ (též MOR – mi-opioidní receptor), δ (DOR – delta-opioidní receptor), κ (KOR – kappa-opioidní receptor). Všechny jsou spřízněné s G_i -proteinem, kde při působení nastává inhibice adenylatcyklasy a následné snížení otevření napěťově závislých Ca-kanálů a aktivaci K-kanálů. Ve výsledku dochází k redukci neurotransmise. Zastoupení jednotlivých receptorů v organismu není jednotné: MOR se nacházejí zejména v mozkovém kmenu a thalamu. Ovlivnění μ -receptorů vyvolává typické účinky opioidů: analgezií (supraspinální), respirační depresi, euforii, snížení gastrointestinální motility, sedaci a fyzickou závislost. KOR jsou lokalizované v limbickém systému, míše a mozkovém kmeni a jsou zodpovědné za analgezií (spinální), sedaci, respirační depresi. Působení na DOR vyvolává především dysforické a psychomimetické účinky. Výsledný efekt látky na organismus pacienta bude dán rozdíly v afinitě k receptorům. Následující tabulka závislosti efektů na afinitě k receptoru slouží pro další lepší pochopení vzniku rozdílů v lékových problémech zdánlivě jedné skupiny látek podobné struktury (tab. č.3):

Tab. č. 3 – Souvislost mezi výsledným efektem a mírou afinity opioidního analgetika k receptoru.

	M	κ	δ
Analgezie			
a) supraspinální	+++	-	-
b) spinální	++	++	+
c) periferní	++	-	++
Dechová deprese	+++	++	-
Zúžení zorniček	++	-	+
Snížená motilita GIT	++	++	+
Euforie	+++	-	-
Dysforie	-	-	+++
Sedace	++	-	++
Obstipace	+++	++	-
Tělesná závislost	+++	-	+

(GIT – gastrointestinální trakt)

Na klasifikaci opioidních analgetik-anodyn lze pohlížet na základě různých parametrů. Z pohledu účinnosti na receptory se můžeme setkat s rozdělením na slabé a silné opioidy. První skupina léčiv vykazuje „stropový efekt“ a představují ji kodein, tramadol, dyhydrokodein, pentazocin, nalbufin. Naopak, skupina silných opioidů dovoluje pokračující zvýšení dávky. K ní patří morfin, pethidin, hydromorfon, oxykodon, buprenorfin, metadon a piritramid. Toto rozdělení je velmi důležité z klinického hlediska, protože umožňuje provést výběr správného analgetika podle míry bolesti.

Dále je možné dělit opioidy podle farmakologických účinků na skupiny: a) agonistů (afinita ke všem třem typům receptorů s vnitřní aktivitou); b) parciálních agonistů (vysoká afinita k μ -receptorům s nižší vnitřní aktivitou); c) agonistů-antagonistů (vykazují afinitu k receptoru κ a δ s vnitřní aktivitou a afinitu k receptoru μ bez vnitřní aktivity); d) antagonistů (afinita ke třem typům receptorů).

Podle původu mohou být látky rozdělené na přírodní, polysyntetické a syntetické. Ke přírodním patří například morfin a kodein, extrahované z opiového máku. Polysyntetické jsou jenom částečně syntetizované od přírodních opiátů. Do této skupiny patří heroin a oxykodon. Poslední skupinu, syntetických látek zcela vytvořených v laboratoři, představují např. fentanyl, pethidin nebo metadon. (20)

Dle ATC-klasifikace skupina opioidních analgetik patří do kategorie N02A – „Nervový systém. Analgetika. Opioidní analgetika-anodyna“. Klasifikace podle daného systému představuje rozšířené zařazení podle původu a struktury látek, což demonstruje následující tabulka*:

Tab. č. 4 – Rozdělení opioidních analgetik-anodyn podle ATC-klasifikace (jsou uvedeni zástupci, vyskytující se na trhu České republiky k 23.01.2024). (22)

Kód skupiny	Název	Zástupci
N02AA	Přírodní opiové alkaloidy	Morfin, hydromorfon, oxykodon, dihydrokodein, oxykodon v kombinaci s naloxonem.
N02AB	Deriváty fenylpiperidinu	Pethidin, fentanyl.
N02AC	Deriváty difenylpropylaminu	Piritamid.
N02AD	Deriváty benzomorfanu	
N02AE	Deriváty oripavinu	Buprenorfin.
N02AF	Deriváty morfinanu	Nalbufin.
N02AG	Opioidní analgetika v kombinaci se spasmolytiky	
N02AJ	Opioidní analgetika v kombinaci s neopioidními analgetiky	Kodein a paracetamol, tramadol a paracetamol, tramadol a dexketoprofen.
N02AX	Jiná opioidní analgetika	Tramadol, tapentadol.

Metabolismus. Mnoho vedlejších účinků opioidů, stejně jako i terapeutických, může souviset s vytvořenými metabolity. Obecně se předpokládá, že většina metabolismu je zprostředkována v játrech. Dalšími faktory ovlivňujícími metabolismus může být pohlaví, věk, prostředí pacienta (vč. stravování), současná medikace, celkový stav pacienta a jeho jater. Je známo, že ledviny se nepodílí na metabolismu, ale jejich snížená funkce může být důvodem kumulace toxických metabolitů. Většina opioidů je metabolizovaná systémem cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2D6) s fází glukuronidace, nebo bez ní. Výjimečně, Morfin a hydromorfon prochází jenom procesem glukuronidace. Signifikantní rozdíly se vyskytují v plazmatickém poločasu léčiv. Například, morfin, hydromorfon, oxycodon jsou řazeny mezi látky s krátkým poločasem (2-3 hodiny) a musí být podávány častěji nebo má být zvolená leková forma s prodlouženým uvolňováním. Mezi tím, methadon (24 hodiny) a levopropoxyfen (12-16) jsou řazeny mezi dlouhodobé opiody. (23,24)

Klinické použití. Opioidní analgetika jsou indikovaná ke tlumení bolesti v případech, kdy se neopioidní protibolestivá léčiva jeví jako neúčinná. Může se jednat o těžké akutní bolesti (pooperační, poúrazové, na základě ischemie myokardu nebo infarktu). Další oblastí použití je analgezie během celkové anestezie (např. fentanyl, sulfentanyl). Indikacemi k dlouhodobé terapii je chronická nádorová a nenádorová bolest, přídatná léčba neuropatické bolesti nebo degenerativních onemocnění a substituční léčba závislých jedinců (v případě buprenorfinu). (20)

V následujících kapitolách budou podrobněji ilustrovány jednotlivé lékové problémy vyskytující ve skupině opioidních analgetik-anodyn.

1. Nežádoucí reakce

1.1. Nežádoucí účinek (nealergický)

Opioidní analgetika mají širokou škálu nežádoucích účinků. Z klinického hlediska je důležité rozlišovat nežádoucí účinky, na které vzniká, či nevzniká tolerance.

A) Nauzea a zvracení – OINV – opioid-induced nausea and vomiting.

Tento nežádoucí účinek patří mezi přechodné a vyskytuje se často při zahájení léčby nebo při zvýšení stávajícího dávkování, není obecně fixován na vyšší dávky. Mechanismů vzniku je několik: centrální při stimulaci opioidních receptorů v zóně area postrema, sensibilizační při působení látky na vestibulární aparát a způsobení zpomalení peristaltiky. Možnost výskytu nevolnosti a zvracení je velmi variabilní a není predikovatelná, zvláště u pacienta, který doposud netrpěl nauzeou a zvracením, neměl emetogenní medikaci nebo netrpěl zraněním, které by toto mohlo způsobovat. (4)

Management: řešením by mohla být rotace opioidů, symptomatická terapie nebo změna cesty podání. Rotace je vhodná, protože variabilita výskytu nežádoucího účinku závisí nejenom na konkrétním pacientovi, ale i na látce, která bude použita. Změna cesty podání z perorální na subkutánní se osvědčila svojí efektivitou a zmenšením pocitu nevolnosti ve dvou malých studiích. (25) Symptomatická léčba je cílena na tlumení potíží, ale měla by být vybírána podle mechanismu vzniku NÚ. Pokud jsou příčinou žaludeční stáze, léky volby jsou antagonisté 5-HT (5-hydroxytryptaminu) receptorů (dolasetron, granisetron, ondasetron) nebo prokinetika (metoklopramid). V případě vestibulárního dráždění mohou být použita atypická antipsychotika (chlorpromazin, thiethylperazin) nebo antihistaminika (moxastin, prometazin). V případě chemické iritace je popsáno použití haloperidolu nebo droperidolu. I v případě, že se jedná o léčbu přechodnou a krátkodobou, musí být individualizovaná u pacienta s ohledem na komorbiditu a kontraindikace. (26, 4).

B) Pruritus.

Pruritus neboli svědění, je dalším přechodným nežádoucím efektem léčby opioidy. Prevalence vzniků pojmenovaného účinku zaleží na použité látce, dávce a formě administrace, např. 2-10 % v případě systémové léčby. Riziko vzniku narůstá

při epidurálním nebo intraspinálním podávání. Může docházet až k 100 % prevalenci při použití intrathecalního morfinu. Přesný mechanismus vzniku není znám. Klíčovou roli při perorálním podání hraje histamin, např. kodein a morfin můžou přímo vyvolávat uvolnění histaminu z mastocytů. Neuraxiální svědění, vznikající při epidurální, intracisternální, intraspinální, intrathecální administraci, má jiný invokační mechanismus – zprostředkovaný μ -opioidními receptory v zadních rožích míšních.

Management: opatření nutné k vyřešení nebo prevenci daného problému závisí na původu svědění (ev. cestě podání). Léčba zaměřená na mírnění pruritu je dočasná. V případě uvolnění histaminu z žírných buněk jsou volbou léky H1-antihistaminika, např. diphenhydramin nebo dosulepin. I když je podání krátkodobé, je nutné dbát na anticholinergní nežádoucí účinky 1. generace této skupiny. Pokud se jedná o centrálně vyvolané svědění neexistuje jednoznačná skupina léků 1. linie, ale několik možností. Opioidní antagonisty (naloxon, naltrexon) může hrát roli v prevenci svědění, ale s podmínkou, že bude výrazně snížen analgetický efekt. Jejich podávání může být považováno za rescue-terapii. Droperidol může sloužit jako alternativa mírnění potíží antagonisty. Použití nalbufinu při prevenci je efektivní, ale mezi nevýhody patří neúčinnost u pediatrických pacientů a zvýšená ospalost. Data ohledně efektivity použití ondasetronu, dolasetronu, propofolu nejsou jednoznačná. (27, 4)

C) Obstipace – OIC – Opioid induced constipation.

Jedním z nejčastěji se vyskytujících, a na rozdíl od předchozích, permanentním nežádoucím účinkem, je zácpa. (4) Prevalence potíží činí 51-87 % u pacientů s rakovinou a 41-57 % u pacientů léčených na jiné typy chronické bolesti. (28). Přestože problém je frekventovaný, často bývá podceňován i ze strany pacienta, což znemožňuje včasnou identifikaci. Zanedbaní obtíží může vést nejenom k fyzickým, ale i psychickým komplikacím.

Mechanismus vzniku vychází z působení opioidů na vlastní receptory, nacházející se také v myenterickém plexu, a snížení neuronální excitability. Kromě inhibice GIT motility, tento efekt podporuje zvýšená kontrakce vnitřního análního svěrače a zvýšená absorpce vody.

Management: prvním krokem je prevence obstipace před začátkem terapie opioidy, zvláště u predisponovaných pacientů (osoby vyššího věku, imobilita, chudá strava, neuropatie, hypercalcemie a intraabdominální patologie v osobní anamnéze). (25) Další klíčovou funkcí hraje také revize farmakoterapie s další úpravou, především léků, které mohou zhoršovat daný nežádoucí účinek (přípravky s železem, blokátory kalciových kanálů, anticholinergní LP, diuretika a antagonisty na 5HT-₃ receptorech). (28) Režimová opatření zastávají důležitou roli: zvýšení pohybu, příjmu tekutin, rozpustné vlákniny (pokud pacient není oslabený a není podezření na střevní obstrukci umožnit dostatečný příjem tekutin), komfortní podmínky pro defekaci. (25)

Pozitivního efektu může být dosaženo použitím kontaktního laxativa (např. listy Senny, Projímavá čajová směs, bisacodyl, pikosulfat), osmotického (např. polyethylenglykol, laktulóza, siran hořečnatý) nebo jejich kombinací. Výběr lékové skupiny má být proveden také na základě možných předešlých zkušeností pacienta, např. špatné snášení kontaktních projímadel kvůli abdominálním křečím. Kromě toho, je důležité myslet na individualizaci léčby a vyvarovat se použití laktulózy u pacientů s intolerancí laktózy. Volba dávkování a léků se často provádí empiricky, ale obvykle se podává 17 g polyethylenglykolu nebo 30ml laktulózy podle potřeby nebo kontinuálně. (25)

V případě neúčinnosti iniciační konvenční léčby OIC může být zvýšena dávka LP, změněna skupina použitých léků nebo uplatněna kombinace léků. (25)

Dříve existovalo doporučení o přidání surfaktantu docusatu natria do terapie pro změkčení stolice, ale v randomizovaných klinických studiích nebyl prokázán jejich benefit (29). Z toho důvodu daná látka může být použita v individualizaci léčby, pokud pacient bude mít tvrdou, suchou stolicí.

V případě refrakterní zácpy a neefektivity konvenční terapie mohou být použita opioidní antagonisty (methylnaltrexon, naloxegol, naloxon, nalmenedin, příp. kombinaci oxycodonu a naloxonu s prodlouženým uvolňováním) nebo aktivátor chloridových kanálů (lubiproston). (25)

Problém v použití antagonisty může nastat v případě, že látky procházejí hematologickou bariérou a snižují analgetický efekt. Proto preferujeme PAMORAs – „peripherally-acting μ -opioid receptor antagonists“ – periferně působící μ -opioid receptor antagonisty, které daný efekt nemají a působí lokálně v GIT. Do této skupiny spadají výše jmenované látky. (28)

D) Abstinenční syndrom.

Daný nežádoucí účinek je těsně spojen s dalším charakteristickým efektem opioidních analgetik-anodyn – rozvojem tolerance, jejíž vývoj začíná podáním první dávky, ale manifestace nastoupí obvykle až po 2-3 týdnech častého podávání terapeutických dávek. Náhlé vysazení léku nebo snížení dávky vede k rozvoji abstinenčního syndromu. (30)

Mechanismus vzniku spočívá ve změnách v locus ceruleus při stálém podávání. Zvýšená aktivita neuronů je vykompenzovaná a inhibovaná působením opioidů. Při náhlém odstranění vede stoupající činnost v oblasti locus ceruleus k abstinenčním příznakům. (31)

Příznaky odvykacího syndromu se začínají rozvíjet 8-10 hodin po užití poslední dávky. Symptomatika zahrnuje gastrointestinální potíže (křeče, průjem, nauzeu a zvracení), „flu-like symptoms“ (zvýšené slzení, tvorba sekretu z nosu, pocení a piloberekce), projevy aktivity sympatického nervového systému (mydriaza, hypertenze, tachykardia, úzkost, tremor, agitace a nespavost) a také anorexii, zimnici, myalgii. (32) Příznaky vrcholí za

48-72 hodin. Ačkoliv časný abstinencií syndrom obvykle mívá mírný průběh a mizí do 7-10 dnů, nesmí být podceňován. U rizikových skupin mohou následky dehydratace, ztráty hmotnosti vést k následné ketoacidóze a popřípadě ke kardiovaskulárnímu kolapsu.

Je důležité zdůraznit, že šance na výskyt abstinenciího syndromu je u každého agonisty ze skupiny, u substancí s kratším poločasem mohou být příznak výraznější a projev je u každého pacienta individuální. (30)

Management: Při řešení daného problému nelze 100 % garantovat absenci nežádoucích symptomů, ale vysazení pod lékařským dohledem umožňuje zmírnit a snížit riziko komplikovaného průběhu. Existuje několik strategií managementu: standardní, doplňková zaměřená na specifické symptomy, zrychlená a alternativní (u nichž dostupný výzkum nedostačuje k prokázání účinnosti při abstinenciím syndromu). (33)

Při standardním postupu jsou voleny opioidní agonisty (buprenorfin v kombinaci s naloxonem a metadon) a α -2 adrenergní agonisty (klonidin a lofexidine). Výhodou použití buprenorfinu je dlouhé trvání účinku, vysoká afinita a pomalá disociace z receptoru a menší riziko předávkování (díky agonistickému efektu na MOR, a antagonistickému na KOR) než u plných agonistů, jako např. u metadonu. Limitací používání je zhoršení symptomu u psychologicky závislých pacientů. Možnost, jak se vyhnout tomuto stavu je podávání první dávky pacientovi nacházejícímu se již v abstinenciím stavu. Druhou efektivní látkou je metadon – plný agonista MOR s dlouhým poločasem. Na rozdíl od buprenorfinu nezhoršuje příznaky abstinenciího syndromu, má aditivní efekt s opioidy nacházejícími se v organismu pacienta. Použití limituje vysoké riziko předávkování, respirační deprese a prodloužení QT intervalu, které může být až letální.

A-2 adrenergní agonisty neslouží jako primární medikace při vysazení opioidů, ale jako doplňkový nástroj ku tlumení řady symptomů zvýšené aktivity sympatického nervového systému. Jako příklad dalších doplňkových léků můžeme označit ondasetron nebo promethazin pro mírnění nauzey, použití benzodiazepinů (např. oxazepamu nebo lorazepamu) při úzkosti a zvýšené dráždivosti pacienta nebo NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) (např. naproxen, ibuprofen) při bolestech svalů, hlavy a kloubů.

Zrychlenou strategii představuje použití naltrexonu. Cílem je zkrátit období vysazení, snížit riziko relapsu a diskomfort pacienta. Použití limituje je nutnost monitorizace pacienta a větší nepohodlí na začátku. Daná metodika se nepoužívá mimo klinická zařízení specializovaná na abstinencií léčbu opioidů. (33,34)

E) Endokrinopatie – OPIAD – Opioid induced androgen deficiency.

Dlouhodobá terapie chronické bolesti nese s sebou celou řadu nežádoucích účinků, ale jejich působení na hypothalamo-hypofyzo-gonadální osu často zůstává opomíjené. Látky ze skupiny opioidních analgetik-anodyn působí jako inhibitory sekrece GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) v hypothalamu, což způsobuje následné snížení syntézy testosteronu v organismu.

Klinicky se tento problém projevuje jako erektilní dysfunkce, snížení libida, únava, deprese u mužů, poruchami menstruace, návaly horka nebo nočním pocením u žen.

Management: Diagnostika daného problému může být náročná, protože endokrinní funkce v organismu je ovlivněna různými faktory, např. věkem pacienta, komorbiditami a dalšími léky. V současné době neexistuje schválený doporučený postup, jenom rekomendace o individualizaci výběru hormonů k odběru na základě známek a symptomů pacienta. Jako indikátory mohou sloužit hladiny celkového a volného testosteronu, proteinu, který váže pohlavní hormony, luteizačního, folikulstimulujícího hormonu, estradiolu a dehydroepiandrosteronu. Pacienti by měli být poučeni a průběžně dotazováni o symptomech snížení testosteronu, zmíněných výše. Někteří lékaři doporučují vyhodnotit hladinu před začátkem léčby.

Suplementace testosteronem není pro tuto indikaci oficiálně schválená, i když jednotlivé studie prokazují zlepšení klinického obrazu a laboratorních hodnot u pacientů mužského pohlaví dostávajících testosteron (např. v podobě transdermálního gelu) oproti kontrolní skupině. Testosteronová terapie není schválená u pacientek.

Další potenciální variantou terapie jsou doplňky stravy s obsahem DHEA (dihydroepiandrosteron) v dávce 50 mg denně, které jsou volně prodejné. Zatím tento postup zůstává oficiálně neschváleným a nedostatečně uváděným v lékařské literatuře. (35)

F) Sedace.

Jedním z častých nežádoucích účinků opioidních analgetik je sedace, která je často popsána jako subjektivní pocit ospalosti, omámení, závratě, snění, mentální „mlhy“ nebo letargie. Nicméně, tento nežádoucí efekt může být hodnocen také pomocí objektivních příznaků, jako kognitivní deficit, nedostatek koordinace, zpomalená reakce nebo deficit výkonu. Výskyt je častější na začátku léčby nebo při zvýšení dávkování. (36) Obecně symptomy odezní za několik dní. Látky působící tlumivě na CNS (např. antihistaminika 1. generace, některá antidepresiva nebo anxiolytika) a komorbidity (demence, metabolická encephalopatie a mozkové metastázy) mohou způsobovat zesílení sedace.

Management: pacienti, u kterých se očekává daný nežádoucí účinek, by při zahájení léčby opioidy by měli být poučeni o riziku vzniku sedace, nutnosti nepít alkohol nebo neřídít motorová vozidla.

Léčba pacientů, u nichž symptomy přetrvávají, by měla zahrnovat tyto kroky: posouzení komorbidit, snížení dávky sedativních léčiv (vč. opioidů), rotace opioidních analgetik, možné přidání psychostimulancia nebo neurochirurgické metody. (37)

1.2. Toxické efekty.

Ačkoli opioidy jsou základem léčby bolesti, mohou být spojeny s rizikem respirační deprese (RD), která se projevuje sníženou frekvencí dýchání – menší než 8-10 dechu/min a úrovně hypoxemie (vyjádřená procentuální koncentrací kyslíku v krvi),

kterážto je definovaná rozdílně v jednotlivých studiích, ale hodnoty saturace se pohybují od 80 do 90 %. Metaanalýzy intramuskulárního, epidurálního a intravenózního podávání ukazují incidenci RD menší než 1 %. (38)

Mechanismem vzniku je agonismus na MOR v pontomedulární dýchací síti. K toxickému efektu přispívá také zhoršené chemoreflexy a průchodnost horních dýchacích cest, svalová rigidita, sedace a poruchy dýchání ve spánku vyvolané opioidy. (39)

Rizikovými skupinami jsou obézní, polymorbidní nebo starší pacienti, trpící na spánkové apnoe, pacienti s neuromuskulárními onemocněními a také předčasně narozené děti nebo děti s dýchacími potížemi během spánku. (38)

Šance výskytu RD u jednotlivých zástupců je odlišná. Studie ukázaly souvislost mezi stupněm vnitřní aktivity látky, dávkou a rizikem vzniku, a také mezi lipofilitou a rychlostí nástupu. Plné agonisty, jako jsou morfin (a jeho metabolit heroin), fentanyl, metadon a oxykodon jsou považovány za riziková. Ve srovnání mezi sebou je fentanyl silnější 70 až 400x (podle různých studií) ve schopnosti vyvolat RD než morfin. Naopak parciální agonisty opioidních receptorů (např. buprenorfin) v souvislosti s menší vnitřní aktivitou byly navrženy jako bezpečnější analgetika. (39)

Management: V současné době je dostupným farmakologickým činidlem podávaným při RD vyvolané opioidy naloxon. Cesta podání může být parenterální nebo intranazální. Přesto použití daného přípravku má své limity, např. současné zvrácení všech účinků opioidů vč. analgeziujícího, vedoucí k nekontrolované bolesti. Druhým úskalím použití je kratší poločas naloxonu ve srovnání s opioidními analgetiky, což vyžaduje opakované nebo nepřetržité podávání a sledování pacienta. Jelikož naloxon je kompetitivním inhibitorem MOR je vyžadováno podání větší dávky pro reverze RD vyvolané fentanylem nebo buprenorfinem (silnými agonisty).

Současný výzkum je zaměřen na vývoj neopiodních stimulátorů dýchání, jako jsou vakcíny nebo protilátky specifické pro každou látku. (39)

2. Problém s výběrem léku

2.1. Nevhodná indikace.

Ve studiích zkoumajících předepisování opioidů byla zaznamenaná preskripce při migréně, což není vhodná indikace k jejich použití. Zvláště nevhodnými k léčbě jsou látky s krátkým plazmatickým poločasem a trváním účinku, jako například meperidin.

STOPP/START, NORGREP (Norwegian General Practice) a Beers'ová kritéria, sloužící jako nástroj pro racionalizaci terapie u geriatrických pacientů, uvádí následující stanoviska ohledně potenciálně nevhodného použití opioidních analgetik-anodyn: současné předepisování TCA (tricyklická antidepresiva) a opioidů; dlouhodobé užívání opioidů u pacientů s opakovanými pády; užívání silných opioidů (např. morfinu a

fentanylu) jako první volba pro mírnou až středně silnou bolest; užívání opioidů po dobu delší, než 2 týdny, bez použití laxativ; použití u pacientů s demencí (kromě případů paliativní péče).

Management: klíčem k prevenci nebo eliminaci vzniklého problému může být zvýšení povědomí lékařů o racionální terapii opioidními analgetiky-anodyn, komplexní pohled na pacienta a jeho komorbiditu, věk, současný stav a farmakologickou anamnézu. Nástrojem může být revize farmakoterapie klinickým farmaceutem, což potvrzuje i praktická část této práce. (40)

2.2. Nevhodná léková forma.

Opiody jsou používány ke tlumení chronické, akutní a průlomové bolesti. Průlomová bolest představuje eskalaci potíží u pacienta, i přes stabilizovanou chronickou bolest. Její základní charakteristiky: rychlý nástup, krátké trvání, kolísavá frekvence výskytu během dne a velké ovlivnění aktivit pacienta. Nevhodnou volbou „rescue“ medikace jsou lékové formy s postupným uvolňováním, jako např. léčiva obsahující buprenorfin, hydromorfon a oxykodon. (41)

Opačný případ představuje terapie chronické bolesti, kde z farmakokinetického hlediska je nejdůležitějším udržet stálou efektivní analgetickou koncentraci. Pro tyto účely budou vhodnými přípravky s postupným uvolňováním zmíněné výš.

Management: ke ztlumení průlomové bolesti je nutné použití přípravků s co nejrychlejším nástupem účinku, např. tablety morfinu a oxykodonu s rychlým uvolňováním, kombinaci slabých a silných opioidů, injekční podání morfinu nebo magistraliter připravený perorální roztok. Další možností jsou transmukózní formy fentanylu. Nevýhodou je, že jejich preskripce a úhrada je omezená pouze na nádorovou bolest.

Ke ztlumení chronické bolesti jsou za vhodné lékové formy považovány tablety s řízeným uvolňováním nebo transdermální terapeutické systémy (obsahující fentanyl nebo buprenorfin). K benefitům této LF (lékové formy) je přiřazeno snížení výskytu některých NÚ (jako např. obstrukce) a zmenšení celkového počtu léků užívaných per os. (42)

2.3. Kontraindikace.

K základním kontraindikacím použití skupiny opioidních analgetik-anodyn patří hypersenzitivita na některou ze složek přípravku, útlum dechového centra a respirační deprese, křečové stavy, delirium tremens, zvýšený nitrolební tlak, paralytický ileus, závažné poranění hlavy, těžké poruchy jater, patologické mozkové stavy a současná léčba iMAO (inhibitory monoaminoxidázy). (20) Kvůli hrozícímu riziku útlumu CNS nelze opioidní analgetika podávat pacientům při akutní intoxikaci alkoholem, hypnotiky, analgetiky, opioidy nebo psychotropními přípravky. (43,44)

Těhotenství je pouze relativní kontraindikací. Léčba opioidy souvisí s nepříznivými účinky na plod a proces porodu, např. omezení intrauterinního růstu, předčasný porod, oligohydramnion a také porod mrtvého plodu. Zvláště zvýšenou opatrnost je zapotřebí dodržovat v době před porodem, kde se u plodu může projevit syndrom z odnětí nebo deprese dýchaní. (45)

Podle SmPC (summary of product characteristics) mají jednotlivé látky, kromě základních, ještě svoje charakteristické kontraindikace, které jsou uvedené v tabulce č. 5:

Tab. č. 5 - Specifické kontraindikace jednotlivých látek ze skupiny opioidních analgetik-anodyn.

Účinná látka	Kontraindikace
Fentanyl	Kontraindikován při léčbě akutní pooperační bolesti (během krátkodobého užívání nelze spolehlivě vytitrovat dávku a hrozí riziko nežádoucích účinků) (46), současné podávání natrium-oxybatu. (46,47)
Hydromorfon	Akutní nebo závažné astma bronchiale. (48)
Oxykodon	Cor pulmonale. (49)
Dihydrokodein	Kontraindikovaný u pacientů s hmotností nižší, než 40 kg, u dětí do 12 let věku a také při výskytu cor pulmonale. (50)
Pethidin	Feochromocytom, supraventrikulární arytmie, akutní infarkt myokardu, porfyrie, těžká porucha jater, současná léčba ritonavirem, při otravě lokálními anestetiky nebo křečovými jedy. (44)
Nalbufin	Těžká porucha ledvin, současná léčba agonisty MOR. (51)
Kombinace kodeinu a paracetamolu	Děti do 12 let, předčasný/ blížící se porod, ultra rychlé metabolizátory CYP2D6, kojení, pacienti do 18 let, kteří podstoupili tonsilektomii a/nebo adenoidektomii, srdeční nedostatečnost v důsledku CHOPN. (52)
Kombinace tramadolu a dexketoprofenu	KI vztahující se k dexketoprofenu. (53)

3. Problém s dávkováním

3.1. Příliš nízká dávka léku.

Jelikož je bolest zcela subjektivním sensorickým vjemem, neexistují žádné laboratorní markery nebo fyzikální parametry pro posouzení efektivity jeho tlumení. Bylo prokázáno, že u každého jedince je vnímaná jinak (vzhledem k délce trvání bolesti, psychologickému stavu pacienta, věku, komorbiditám a dalším faktorům). Proto i v případě dodržování doporučených postupů nebo dávkování podle SmPC nemusí být vždy dosaženo optimálního terapeutického výsledku.

Management: v případě optimalizace akutní pooperační bolesti může být použita metoda PCA (Patient-controlled analgesia) nebo pacientem řízená analgezie. Jedná se o metodu, která je používána v lůžkové péči zdravotnických zařízení a představuje intermitentní podávání opioidů na vyžádání pacienta (s kontinuální infuzí nebo bez). Proces je uskutečněn pomocí speciální infuzní pumpy. (54)

V případě pacienta, který je léčen na bolest chronickou (buď nádorovou, nebo nenádorovou), má být terapie periodicky přehodnocována na základě informací nebo stížností od pacienta. (17)

3.2. Příliš velká dávka léku.

Americký úřad Centre for Diseases Control and Prevention hlásí 40 úmrtí denně v důsledku předávkování opioidy předepsanými lékařem. (21) Další systematická review ukazuje, že k výskytu předávkování v podmínkách zdravotnického zařízení dochází v rozmezí od 0,06 % do 2,50 % z celkového počtu hospitalizací.

K rizikovým faktorům předávkování patří starší věk, pediatričtí pacienti, komorbidní jedinci, diagnózy poruchy užívání látek, kombinace opioidů s jinými sedativy, přijetí do nemocnic s vyšší preskripcí opioidů. (55) Vyšší riziko ve starším věku je vysvětleno větší citlivostí CNS, poklesem hepatálních a renálních funkcí (v důsledku čehož může docházet ke změnám biologické dostupnosti, prodloužení eliminačních poločasů a kumulaci léčiv/jejich metabolitů).

Mezi chyby spojené s převýšenou dávkou také patří eskalace dávek při malé odezvě na opioidní monoterapii, na žádost pacienta a při naléhání (zvláště pokud má pacient kamarádský vztah s lékařem) nebo přechod na duální terapii opioidem u CHNNB (chronické nenádorové bolesti) (dva depotní LP). (17)

Management: Klinická praxe v oblasti dlouhodobého podávání opioidů u CHNNB ukázala, že zvyšování je racionální jen do oblasti středních dávek (120-180 mg p.o. ekvivalentů morfinu). Další eskalace dávky již nevede ke zlepšení analgetického účinku, ale ke zvýšení nežádoucích účinků. (56) Další možností řešení, které může být použito u obou typů chronické bolesti (nádorové/nenádorové), je rotace opioidního analgetika.

V případě neúspěchu může být též přidána adjuvantní léčba (antikonvulziva nebo antidepresiva v případě neuropatické nebo smíšené bolesti). (57)

3.3. Léčivo nebylo podáno

S důsledky šíření „opiofobie“ se můžeme potkat nejenom v prostředí laické veřejnosti, ale i mezi lékaři. Může docházet k pochybením, že u neoncologických pacientů nelze opioidy použít, zdravotníkům opioidy předepsat a názoru, že závislost po nasazení terapie je stoprocentním pravidlem. V důsledku tohoto jevu může docházet k neadekvátnímu stupni tlumení bolesti a následnému ovlivnění kvality života a aktivit nemocného (detailněji je popsáno v úvodní části věnované bolesti).

Tento problém také může být přiřazen ke kategorii „Chybějící lék s jasnou indikací“.

Management: možností řešení je posílení edukace odborníků, dodržování a apelování na principy EBM (Evidence Based Medicine) a dobře nastavená komunikace mezi lékařem a pacientem. (17)

5. Interakce.

Kapitolu o interakcích lze rozdělit na dvě části v závislosti na typu ovlivnění. Buď se jedná o farmakokinetické interakce vznikající na úrovni metabolismu látky, nebo farmakodynamické, které obvykle vznikají na vazebném místě receptoru, ale mohou být i důsledkem potenciace účinku látek z různých skupin.

5.1. Farmakokinetické

Z dříve popsaného úvodu o metabolismu opioidních analgetik-anodyn je patrné, že důležitou roli hraje typ enzymu CYP450 nebo UGT (UDP – glukuronosyltransferáza) účastnících se procesů.

Tabulka č. 6 detailněji znázorňuje rozdělení nejpoužívanějších látek ze skupiny v závislosti na metabolizujícím enzymu:

	CYP2D6	CYP3A4	CYP2B6	UGT
Codein	++			+
Dihydrocodein	+	++		
Oxykodon	+	++		
Tramadol	++	++		
Morfin				++
Hydromorfon	++			

Metadon		++	+	
Tapentadol				++
Buprenorfin		++		
Fentanyl		++		
Piritamid		++		
Nalbufin				+

Tab. č. 6 – *Metabolismus opioidních analgetik-anodyn podle isoformy enzymu CYP450 (51, 58, 59, 60, 61, 62)*

Biotransformace léčiv je klíčový proces, který umožňuje aktivaci, inaktivaci nebo detoxikaci léčivých látek v těle pacienta, což má vliv na jejich účinnost a bezpečnost. Kromě interindividuální variability mohou výsledek tohoto procesu ovlivnit mezilékové interakce. Z jedné strany mohou vyprovokovat zvýšení biotransformační aktivity (jako následek enzymatické indukce), a z druhé – tuto aktivitu tlumit (jako následek inhibice). Důsledkem enzymatické indukce obecně je zrychlení odbourávání léčiva a snížení jeho terapeutických hladin a účinku. K tomuto jevu dochází v případě, že metabolit má slabší účinek než mateřská látka nebo je vůbec neaktivní. (63) Není to bez výjimky, jako v případě metabolismu kodeinu. Prostřednictvím enzymu CYP2D6 je kodein přeměňován na morfin, a totiž aktivace metabolizace může vest k zesíleným až toxickým účinkům. (64) Podobná situace je pozorovaná i u dihydrokodeinu, který je metabolizován jak CYP3A4, tak i CYP2D6. Ale konkrétně prostřednictvím CYP2D6 je přeměňován na dihydromorfin, který může být analogicky příčinou zesíleného účinku. (65)

Druhým jevem, co může nastat, je inhibice enzymatické aktivity, která vyústí ve zvýšenou prolongovanou farmakologickou (a někdy i toxickou) reakci. Toto pravidlo platí, pokud proces metabolizace vede ke slabšímu/neaktivnímu metabolitu. V případech kodeinu a dihydrokodeinu zmíněných výše, bude výsledek opačný a může dojít i k selhání analgetické terapie.

Proto s ohledem na možné dopady revize farmakoterapie a kontroly interakce mezi léčivy hraje důležitou roli. Intenzita vlivu je také různá, např. k silným inhibitorům jsou řazeny látky, které mohou způsobovat pětinasobné zvýšení plazmatických hodnot AUC (area under the curve) nebo snížení clearance o více než 80 %. Za středně silné jsou považované inhibitory, které způsobují dvou až pětinasobné zvýšení AUC v plazmě nebo snížení clearance o 50-80 %. Kritéria pro klasifikaci induktoru jsou podobná: silný induktor způsobuje snížení dostupnosti substrátu o 80 %, středně silný – o 50-80 %. (63)

Proto je dále demonstrován tabulka látek, které vystoupají jako inhibitory nebo induktory enzymů zodpovědných za metabolismus opioidů a které mohou ovlivnit dosažení terapeutického cíle (66) (tab. č. 7):

Metabolizující enzym	Induktory	Inhibitory
CYP2B6	Středně silné: rifampicin, efavirenz, karbamazepin, artemisin	Silné: ticklopidin.
		Středně silné: vorikonazol.
CYP2D6		Silné: bupropion, fluoxetin, paroxetin, chinidin.
		Středně silné: abirateron, cinacalcet, clobazam, doxepin, duloxetin, halofantrin, lorcaserin, moclobemid, rolapitant, terbinafin.
CYP3A4	Silné: carbamazepin, enzalutamid, rifampicin.	Silné: ceritinib, klaritromycin, delaviridin, idelasilib, indinavir, itraconazol, ketoconazol, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, ribociclib, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycin, tucatinib, vorikonazol.
	Středně silné: dabrafenib, efavirenz, elagolix, eslicarbamazepin, lorlatinib, oxcarbamazepin, fenobarbital, fenytoin, třezalka tečkovaná.	Středně silné: aprepitant, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, erytromycin, fluconazol, grepový džus, imatinib, letermovir, netupitant, verapamil

Tab. č. 7 - Induktory a inhibitory jednotlivých isoform CYP450 (66)

Po biotransformaci zprostředkované cytochromem P450 je glukuronidace nejdůležitější metabolickou cestou pro léčiva s malou molekulou. Jedná se o proces konjugace s kyselinou glukuronovou. Současné použití opioidů vyžadujících glukuronidaci pro metabolismus a silných inhibitorů UGT (např. ketokonazol, flukonazol, kyselina meklofenamová) může vést ke zvýšení systémové expozice analgetik. (67)

Management: cílem teoretické části této práce je vytvořit přehled nejčastějších lékových problémů, spojených se skupinou opioidních analgetik-anodyn, proto v dané části nebudou uvedena schémata postupu pro každou kombinaci látek. Nikdy nelze jednoznačně určit postup pro každou situaci. Výskyt většího množství léčiv u pacienta nebo polypragmázie by měl být zkontrolován a analyzován při preskripci opioidních analgetik-anodyn. Je nutné zohledňovat vícero faktorů, které mohou ovlivnit terapeutické výsledky: stav pacienta, současný stav jater a dalších eliminačních orgánů, rizikovost pacienta, délka podávání inhibitoru/induktoru. Obecně zamezit klinickému projevu interakce a poškození pacienta lze úpravou dávkovacího schématu podle míry

inhibice/indukce. Jedním z pomocných nástrojů je terapeutický monitoring léčiv. Druhou možností je posouzení možnosti vysazení jednoho léku z kombinace, ale současně je nutné sledovat hladiny léčiv v krvi, protože dojde ke změně poměru aktivní a metabolizované látky. Výsledné rozhodnutí musí být uděláno odborníkem na základě prostudování interakce (např. pomocí literatury a různých interakčních programů), vlastních zkušeností a aplikací znalosti na konkrétního pacienta. (68)

5.2. Farmakodynamické.

A) Interakce s iMAO.

Je známo, že opioidy z fenylpiperidinové řády, jako jsou petidin, tramadol, metadon, dextromethorfan a propoxyfen, vykazují slabý serotonergní efekt. Při současném užívání iMAO (v České republice LP s účinnou látkou „Moklobemid“) dochází ke kumulativnímu efektu a vzniku tzv. „serotoninového syndromu“. Projev popsané interakce není úplně běžný, ale je klinicky významný, byly dokumentovány i fatální případy. Proto tyto výše zmíněné léky, a také metadon, jsou kontraindikované k současnému použití podle SmPC.

Klinickým obrazem jsou symptomy neuromuskulární (tremor, myoklonie, hyperreflexie a pyramidální rigidita) a autonomní hyperaktivity (pocení, horečka, tachykardie a tachypnoe). Dalšími příznaky jsou změny duševního stavu, např. neklid, vzrušení a zmatenost. Nástup je obvykle výrazně rychlý, protože začíná, jakmile druhý serotonergní lék dosáhne hladiny v krvi. (69)

Management: Prvním krokem v strategii managementu je prevence vzniku. Pečlivý sběr lékové anamnézy a výběr léku bez serotonergní aktivity je klíčový. Bylo prokázáno, že morfin, kodein, buprenorfin a oxykodon neprokazují danou aktivitu a mohou sloužit jako alternativa.

Při existujících projevech „serotoninového syndromu“ je důležité nepodceňovat stav pacienta, nespoléhat na pouhé vysazení jednoho léku a provést podpůrnou terapii. Ve více, než 50 % případů kombinování dvou skupin LP byla zaznamenána závažná toxicita i v případě použití nezvýšených (terapeutických) dávek moklobemidu. V mírnějších situacích je doporučeno podání cyproheptadinu (antagonista na H-1 receptorech s nespecifickým antiserotoninovým efektem). Podobný účinek poskytuje i chlorpromazin, ale nevýhodou je výrazné snížení krevního tlaku. Proto chlorpromazin není lékem volby. Řešení těžkých až život ohrožujících případů vyžaduje lékařskou intervenci s použitím chlazení, intravenózním podáním tekutin a neuromuskulární paralýzou s podporou dýchacích funkcí. Pacienti často vyžadují sedaci, kterou zvládají benzodiazepiny. (69, 70)

B) Interakce s dalšími látkami tlumícími funkci centrálního nervového systému

Alkohol

Užívání opioidních analgetik a alkoholu se vyskytuje poměrně často a je spojeno s klinickými a sociodemografickými rizikovými faktory. Prevalence ko-užívání dosahuje 7,2 %. (71) Interakce mezi alkoholem a opioidy při současném použití může vznikat na obou podkladech: farmakokinetickém a farmakodynamickém. Konkurence o enzymy rozvíjející se mezi 2 látkami vede ke zvýšení rychlosti metabolismu, tzv. dávkovému dumpingu, a následným aditivním účinkům prostřednictvím farmakodynamických interakcí. Problémem společného užívání je tlumivé působení jak opioidů, tak i alkoholu na CNS a hrozící riziko vzniku sedací spolu s významnou respirační depresí.

Experimentálně byly stanoveny NÚ společného užívání alkoholu a opioidů: zvracení, točení hlavy, závratě, ospalost, suchost v ústech, bolest hlavy, nevolnost a výrazná dysforie u žen. Ovlivnění organismu je komplexní a vede k dalším komplikacím: rizikovému chování jedince, zvýšení rizika recidivy depresivních, úzkostných a bipolárních stavů. Byl také zjištěn podstatně zvětšený vliv na neurokognitivní schopnosti osoby, což může mít za důsledek zhoršenou adherenci pacienta při managementu daného problému. Kromě poškození jater a degradaci mozkové tkáně může alkohol ovlivňovat vazebné vlastnosti opioidních receptorů, což vede ke snížení vazby exogenního ligandu a nedostatečnému účinku. Neadekvátní tlumení bolestí může vést k dalšímu nadměrnému užívání analgetik a zvýšení toxicity. (72)

Management: podle "Lexicomp. Drug interactions" interakce je vyhodnocena jako „D“ – vyžadující modifikaci terapií. Management v prvním kroku zahrnuje prevenci, a to omezení délky a dávky současného užívání agonistů opioidních receptorů a alkoholu (52). Pacient by měl být poučen o příznacích předávkování opioidy. Postup při projevech toxických účinků opioidů zahrnuje použití naloxonu. (73) Detailnější popis je uveden v kapitole „Toxické účinky“.

Antipsychotika

Poruchy duševního zdraví a chronická bolest jsou stavy běžně se vyskytující současně. Ve Spojených Státech Amerických bylo např. hlášeno, že zastoupení pacientů léčených opioidními analgetiky-anodynami a antipsychotiky zároveň je přibližně 10-15 % z celkového množství nemocných s opioidní medikací. Antipsychotika uplatňují svůj sedativní účinek prostřednictvím preferenční vazby na různé receptory (dopaminové, H1-receptory), ale přesný mechanismus je závislý na jednotlivém zástupci.

Jednotlivá kohortová studie zahrnující 62 604 exponovaných (a stejný počet referenčních) pacientů ukázala, že při současném užívání s opioidy jsou sedativní antipsychotika spojena se zvýšeným rizikem předávkování a následnými toxickými účinky ve srovnání s neseativními látkami. Léčiva byla rozdělena podle afinity k H-1

receptorům. Ke skupině sedativních byl přiřazen kvetiapin, olanzapin a chlorpromazin, naopak k nesedativním aripiprazol, haloperidol, risperidon. (74)

Management: Interakce uvedená v "Lexicomp. Drug interactions" je vyhodnocená jako „D“ – vyžadující modifikaci terapií. U pacienta užívajícího opioidy by měla být preferovaná antipsychotika s nesedativním profilem, pokud to dovoluje klinický scénář. Zároveň je důležité poznamenat, že tyto látky nejsou považovány za stoprocentně bezpečné. Pokud terapie vyžaduje kombinaci sedativního antipsychotika a opioidního analgetika, lékař by měl postupovat opatrně, a společný předpis by měl být spojen s pečlivým klinickým sledováním pacienta.

V pokynech Centra pro kontrolu a prevenci nemocí doporučují pacientům s předchozí anamnézou předávkování, poruchami užívání návykových látek nebo pacientům užívajícím látky tlumící CNS (např. benzodiazepiny, antipsychotika se sedativním profilem) současně předepisovat naloxon. (75)

Hypnotika

Nespavost je jedním z nejčastějších, přetrvávajících a stresujících stavů spojených s chronickou bolestí. Pacienti často popisují bolest a problémy se spánkem jako dva problémy, které se vzájemně zhoršují. Dlouhodobé nevyřešení problémů vede ke komplikacím fyzického, sociálního a emočního stavu, např. poruchám dýchání ve spánku, pádům a zlomeninám, poklesu kognitivních funkcí, zhoršení pozornosti a vzniku poruch duševního zdraví. (76) Studie prokazují, že u pacientů vystavených souběžnému působení obou skupin látek je pravděpodobnost předávkování vyšší o 60 % než u pacientů, kteří byli vystaveni pouze opioidům ($p < 0,0001$). (77)

Jednotlivé studie zkoumající výskyt současné preskripce opioidů a hypnotik uvádí různá čísla prevalencí, např. průzkum National Ambulatory Medical Care Survey/National Hospital Ambulatory Medical Care Survey z let 2001 až 2010 uvádí přibližně třetinu pacientů s chronickou opioidní medikací dostávající zároveň hypnotika, nebo další studie využívající data Medicare 2014-2016 uvádí prevalenci více než 50 % pacientů. Americké zdroje také jednoznačně uváděly nárůst dané kombinace v preskripci do roku 2014. Po roce 2016, kdy FDA vydala bezpečnostní varování pro společné užívání opioidů a benzodiazepinu, lze pozorovat pozvolný trend snižování preskripce dané kombinace. (76) Česká praxe zabývající se mapováním prevalence ko-užívání opioidních analgetik a benzodiazepinu v roce 2019 uvádí výskyt ve 15,8 %. (71)

Management: Rovněž jako v předchozím případě interakce podle "Lexicomp. Drug interactions" je vyhodnocená jako „D“ – vyžadující modifikaci terapie. Pokud je to možné, je nutné se vyhnout kombinaci hypnotik a opioidních analgetik-anodyn v terapii. (78) Pokud se současnému použití nelze vyhnout, je zapotřebí zvážit snížení dávek léčiv tak, aby došlo k zabránění nadměrnému útlumu CNS. (77)

C) Kombinace plného agonisty a agonisty-antagonisty

Jak již bylo uvedeno dříve, podle afinity k receptoru a aktivity jsou látky ze skupiny opioidních analgetik-anodyn rozděleny na 4 skupiny: plné agonisty, parciální, agonisty-antagonisty, antagonisty. Obecně se duální terapie opioidy často nedoporučuje kvůli nedostatku informací o přínosu a obavám z nežádoucích účinků. Ke skupině plných agonistů patří alfentanil, benzhydrocon, kodein, diamorfin, dihydrokodein, fentanyl, hydrocodon, hydromorfon, levometadon, levorphanol, meperidin, metadon, morfin, normetadon, oliceridin, tinktura opia, oxykodon, oxymorfon, remifentanyl, sufentanyl, tapentadol, tramadol. K interagujícím agonistům-antagonistům jsou zařazené buprenorfin, butorphanol, nalbufin, pentazocin. Při současném použití plného agonisty a agonisty-antagonisty dochází ke zmenšení analgetického účinku. Závažnost problému podle "Lexicomp. Drug interactions" je vyjádřena jako „X“ – „Avoid combination“.

Management: Je nutné se vyhnout těmto kombinacím, pokud je to možné. Pokud nezbytně potřebuje danou kombinaci, je nutné sledování stavu pacienta, a to symptomu terapeutického selhání, požadavku vyšší dávky nebo vysazení léku u pacientů závislých na opioidech. (79)

6. Jiné.

6.2. Nedostatečné povědomí pacienta (vedoucí k budoucím problémům).

A) Rozvoj závislosti.

U chronické léčby bolesti vždy je nutno vzít v úvahu specifické opioidní efekty, jako je rozvoj závislosti. Po navozené neuroadaptaci v CNS následuje rozvoj tolerance, vč. Tolerance k analgetickému efektu. Při nedostatečně naordinované dávce opioidů může pacient pociťovat symptomy syndromu z odnětí, který byl popsán výše. Tento stav může být zaměněn za zhoršení bolesti a pacient vyžaduje zvýšení dávkování. V klinické praxi existuje fenomén „dávkové pastí“ – zvýšení dávek bez analgetické odezvy, které může vést k fixaci fyzické závislosti a tolerance.

Algeziologové rozdělují závislost na fyzickou a psychickou, přičemž pro fyzickou je charakteristický rozvoj abstinčního syndromu, lze s ní počítat vždy při dlouhodobé léčbě, a pro psychickou – nutkový pocit a chorobná touha užívat danou látku, i přes nežádoucí zdravotní dopady. Typickým se pro pacienta stávají projevy aditivního chování, např. falšování receptů, injekční aplikace perorálních lékových forem, abúzus dalších látek, nedodržování plánu terapií atd. Pro rozvoj psychické závislosti nestačí pouhé podávání látky, ale jsou nutné další rizikové faktory, jako je vnímavý jedinec s psychickou predispozicí a sociální kontext. Dalším podstatným faktorem je, že psychická závislost častěji vzniká u pacientů užívajících opioidy bez stavu bolesti. Bolest (branná jako nociceptivní proces) antagonizuje adiktivní potenciál opioidů. Ve

skutečnosti se dva typy závislosti mezi sebou často prolínají, a proto v literatuře obecně je používán termín „závislost“.

Management: u pacientů s chronickou nenádorovou bolestí v případě, že léčba opioidními analgetiky nepřináší uspokojivý výsledek, není racionální další zvýšení dávky. Jednou z variant managementu je snížení dávek kontrolované lékařem s postupným vysazením. V tomto případě mohou být použity napomáhající metodiky, např. pracovní a fyzioterapie, rehabilitace a psychoterapie. (80) Dalším řešením by mohlo být převedení na substituční léčbu Buprenorfinem (v kombinaci s naloxonem). Nižší aktivita Buprenorfinu na receptoru je dostačující pro analgetický efekt a má menší riziko vývoje euforií, respiračního selhání a bradykardie. Rozvoj tolerance a fyzické závislosti je nižší ve srovnání s dalšími opioidy. Naloxon svým antagonistickým efektem bude přispívat k antidepresivním vlastnostem a nízkému sedativnímu účinku. Při použití Buprenorfinu bylo dokumentováno zmenšení projevů abstinčního syndromu, touhy a zajištění adekvátní kontroly bolesti. Krokem přispívajícím k včasné detekci závislého pacienta může být monitorování jedince (jeho denní aktivity, výskyt aberantního chování), nežádoucích účinků a kvality analgezie (pomocí dotazování). (56)

B) Zneužívání – (OUD) - Opioid use disorder

Při opakovaném, dlouhodobém používání opioidních analgetik (zvláště ve vyšších dávkách) je zvýšené riziko vzniku poruchy z užívání opioidů. Ještě vyšší riziko představují skupiny pacientů se zneužíváním látek v osobní nebo rodinné anamnéze, u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s duševními poruchami (např. deprese, poruchy osobnosti nebo úzkost).

Zneužívání kodeinu v České republice bylo popsáno ještě v 40. letech minulého století. Daná látka byla součástí léčivého přípravku Alnagon, který až do roku 1987 byl volně prodejný. Tento lék byl zdrojem pro výrobu „braunu“ (roztok syté hnědé barvy používaný injekčně) v domácích podmínkách. V současné době je Alnagon dostupný pouze jako IPLP. Dalším způsobem zneužívání kodeinu je získání směsi látek obsahující dezomorfin, tzv. „krokodýlu“. Jelikož výsledná droga obsahuje těžké kovy, fosfor a zbytky jodu, při opakované injekční aplikaci dochází k těžkým následkům: flegmonám, gangrénám, poškození orgánů.

Dalším opioidním analgetikem zneužívaným v České republice je fentanyl. V roce 2010 byly zaznamenány případy nelegální distribuce směsi fentanylu s paracetamolem a kofeinem. Další možností zneužití je získávání zmíněné látky z náplastí, vč. použitých.

Léčivé přípravky obsahující Buprenorfin také patří mezi zneužívané problémovými uživateli léků. V roce 2011 činil odhad problémových uživatelů Subutexu cca 5 tisíc (téměř polovinu) z přibližně 11 tisíc odhadovaných problémových uživatelů opiatů. (81)

Management: Před léčbou a v jejím průběhu by měl být pacient informován o rizicích a známkách OUD, poučen o obrácení se na lékaře při prvních projevech a sledován na přítomnost těchto známek (např. předčasná žádost o opakované předepisování). Při

objevení OUD je vhodné zvážit poradu adiktologa. Ještě před začátkem léčení musí být s pacientem probrán plán, cíle a délka léčby. Strategie léčby závislosti a popř. zneužití spočívá v kombinaci farmakoterapie (LP s metadonem, buprenorfinem) s behaviorální terapií. (46, 82)

C) Opiofobie.

Opioidy jsou používány k terapii bolesti už dlouhou dobu a patří mezi nejúčinnější prostředky k navození analgezie. Nehledě na to, lze teď potkat neodůvodněné odmítání předepisování opioidů nebo mylné myšlenky v laické společnosti. Jedná se o „opiofobie“, kterou můžeme charakterizovat jako nadměrný strach z účinků opioidů a důsledků léčby, například přehnané obavy ze vzniku „závislosti“ nebo nezvládnutelných nežádoucích účinků. Zmíněné myšlenkové pochody doplňuje celkový nesprávný postoj k bolesti a názory o tom, že užívání opioidů je něco neslušného. K fobii také přispívá vnímání opioidních analgetik, jako skupiny léčiv, která se výhradně používají v paliativní péči. (83)

Management: klíčem k vyřešení daného problému může být edukace lékařů a pacientů nejen o rizicích užívání, ale i o způsobech vyřešení vzniklých/ potenciálních problémů, a také o důsledcích neracionální terapie bolesti. (84)

Shrnutí

Shrnutí DRP spojených se skupinou opioidních analgetik-anodyn podle klasifikace PCNE 5.01 znázorňuje tabulka č. 8:

Primární doména	Problémy
1. Nežádoucí reakce.	<p>NÚ: nauzea, zvracení, pruritus, obstipace, abstinenční syndrom, endokrinopatie, sedace.</p> <p>Toxické účinky: respirační deprese.</p>
2. Problém s výběrem léku	<p>Nevhodná indikace: migréna, chronická bolest zad, současné předepisování TCA a opioidů, pacient s opakovanými pády, první volba pro mírnou až středně silnou bolest, užívání po dobu delší než 2 týdny (bez použití laxativ), pacienti s demencí (kromě případů paliativní péče).</p> <p>Nevhodná LF: použití tablet s prodlouženým uvolňováním nebo transdermálních terapeutických systémů pro terapii akutních stavů a průlomové bolesti. Nepoužití LF s postupným uvolňováním pro terapie chronických bolesti.</p> <p>Kontraindikace: hypersenzitivita na některou ze složek přípravku, utlum dechového centra a respirační deprese, křečové stavy, delirium tremens, zvýšený nitrolební tlak, paralytický ileus, závažné poranění hlavy, těžké poruchy jater, patologické mozkové stavy a současná léčba iMAO, akutní intoxikaci alkoholem, hypnotiky, analgetiky, opioidy nebo psychotropními přípravky.</p>
3. Problém s dávkováním.	<p>Příliš malá dávka vedoucí k nedostatečnému tlumení bolesti,</p> <p>Příliš velká dávka bez terapeutické odpovědi a jako predisponující faktor rozvoje závislosti.</p>
5. Interakce.	<p>Farmakodynamické: iMAO, další látky tlumící CNS (např. alkohol, antipsychotika, hypnotika), kombinace plného agonisty a antagonisty.</p> <p>Farmakokinetické: na úrovni metabolizujících enzymů – CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6, UGT.</p>
6. Jiné.	<p>Nedostatečné vědomí pacienta o zdraví a nemocech (vedoucí k budoucím problémům): rozvoj závislosti, zneužívání, opioidní fobie.</p>

Tab. č. 8 – Shrnutí DRPs skupiny opioidních analgetik-anodyn podle PCNE 5.01

Praktická část

Metodika:

Všechna data byla získaná na dvou odděleních (ošetřovatelský úsek A a B) v rámci jedné nemocnice. Sběr probíhal jednou týdně po dobu téměř dvou měsíců: od 9. října do 27. listopadu 2023. Používala se data získaná při příjmu pacienta. Jako hlavní zdroj informací sloužila zdravotnická dokumentace pacienta (např. zpráva při příjmu, propouštěcí zpráva z předchozího oddělení, výsledky laboratorních vyšetření, medikační list, dekurz, epikríza), popřípadě byly využity výstupy z diskuse během vizity či rozhovor s lékařem.

Osoby zahrnuté do výzkumu jsou pacienti Ošetřovatelského úseku dané nemocnice. Toto oddělení poskytuje péči o nemocné, kteří částečně nebo úplně ztratili soběstačnost, vyžadují dlouhodobou péči, rehabilitaci nebo péči v terminálním stadiu onemocnění. Ošetřovatelský úsek spolupracuje s dalšími odděleními a poskytuje pomoc v kompletním zajištění péče i po propuštění. Na daném pracovišti je pacientům poskytováno velké spektrum aktivit napomáhajících v aktivizaci i dlouhodobě hospitalizovaných: rehabilitace, zooterapie, skupinová cvičení. (85)

Data byla zaznamenána v aplikaci pro online sběr a vyhodnocení klinických dat v nemocnicích a zdravotnických zařízeních, kterou vyvinula Katedra sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Daná aplikace sloužila jako databáze, v níž pro každého pacienta byl vytvořen samostatný audit, do něhož se zaznamenávalo jméno, příjmení, pohlaví pacienta, věk, příslušné oddělení, souhrn prodělaných onemocnění, dostupné laboratorní výsledky, současná medikace pacienta podle medikačního listu a problémy spojené s léky (potenciální i již se vyskytující).

Daná aplikace taktéž umožňuje roztrždit zadané lékové problémy podle modifikované klasifikace PCNE 5.01 (tab. č. 9), přiřadit odpovídající léčivo k problému a zaznamenat, jestli doporučení bylo přijato lékařem, došlo k navrhované intervenci.

Každý lékový problém byl doplněn o hodnocení, které bylo vytvořeno klinickým farmaceutem na základě individuálního posouzení. Problémy považované za „vážné“ byly označeny „5“, hodnocené jako „1“ - za „nevýznamné“. Vzniklé hodnocení nemůže být považováno za stoprocentně objektivní, protože bylo vytvořeno podle osobních zkušeností a znalostí farmaceuta, s ohledem na rizikovost každého pacienta (v závislosti na jeho osobní anamnéze, rizikových faktorech, současném zdravotním stavu). Posudek a doporučení byly zaznamenány v tištěné (přiložené ke dokumentaci pacienta) a digitální podobě (v interním nemocničním systému).

Míra akceptace intervence lékařem byla sledována také analýzou příslušné dokumentace pacienta např. následným provedením dodatečných vyšetření, úprav v medikaci a zaznamenáním dalších postupů, vedoucích k vyřešení problémů.

Výstupem byla varianta „přijatá“, když byly splněny podmínky popsané v předchozí větě, nebo opačně – „nepřijatá“.

Analýza dat byla provedena metodikou deskriptivní statistiky. Na konci byly zpracovány 3 kazuistiky vybraných pacientů. Do nich byly zahrnuty anamnestické údaje o pacientovi, údaje o lékovém problému včetně zařazení do klasifikace DRP, popisu problému a možné varianty řešení podložené literárními zdroji.

Tab. č. 9 - Modifikovaná klasifikace PCNE 5.01

Problém	Kód V5.01	Primární domény	Kód V5.01	Problém
	P1	Nežádoucí účinek	P1.1	Nežádoucí účinky (nealergické)
			P1.2	Nežádoucí účinky (alergické)
			P1.3	Toxický projev
	P2	Problém s výběrem léku	P2.1	Nevhodné indikace
			P2.2	Nevhodná léková forma
			P2.3	Duplicita v terapii
			P2.4	Kontraindikace
			P2.5	Nejasná indikace pro užití léčiva
			P2.6	Léčivo chybí i přes jasnou indikaci
	P3	Problém s dávkováním	P3.1	Nízká dávka
			P3.2	Vysoká dávka
			P3.3	Nevhodné dávkovací schéma, časování léčiva
			P3.4	Příliš krátká doba léčby
P3.5			Příliš dlouhá doba léčby	
P3.6			Jiný problém s dávkováním	
P4		P4.1	Léčivo není vůbec užíváno či podáváno	

	Problém s výdejem, podáním či užitím léčiva	P4.2	Léčivo je špatně užíváno nebo podáváno	
		P4.3	Problém s obalem, polykáním, aplikací léčiva	
		P4.4	Pacient/ošetřující osoba nebyli poučeni	
		P4.5	Dispenzační chyba	
		P4.6	Jiný problém s výdejem či dávkováním	
	P5	Léková interakce	P5.1	Potenciální interakce (lék-lék)
			P5.2	Manifestovaná interakce (lék-lék)
			P5.3	Léková interakce (potrava-lék)
	P6	Jiné	P6.1	Nespokojenost pacienta s terapií (i při správném užití léku)
			P6.2	Nedostatečné vědomí pacienta o zdraví a nemocech (vedoucí k budoucím problémům).
			P6.3	Nejasné stížnosti. Nutnost další klasifikace.
P6.4			Selhání terapií (neznámý důvod)	
P6.5			Chybí monitoring parametrů (TK, laboratoř, ...)	
P6.6			Jiné, uveďte do poznámky	

Výsledky

Charakteristika skupiny pacientů

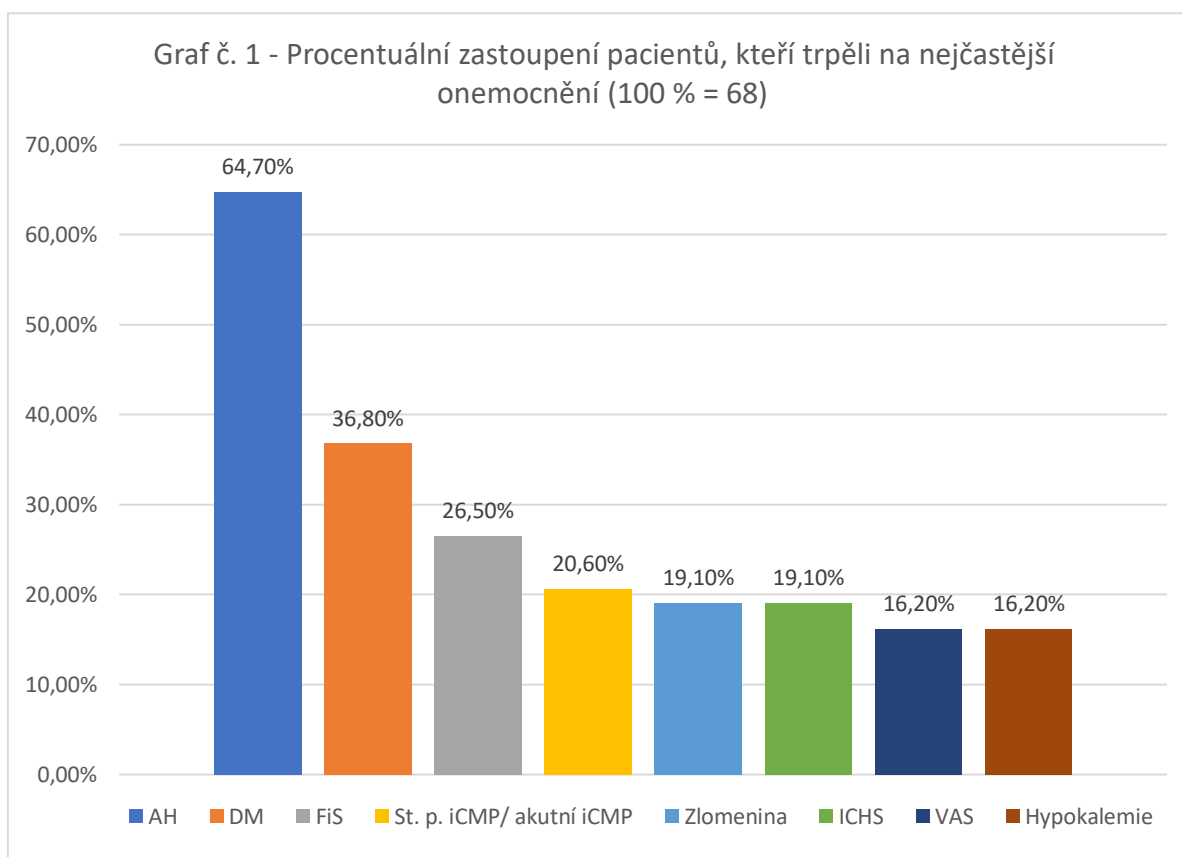
Celkem byla data nasbívána u 68 pacientů. Absolutní četnost žen představuje 41 osob, čemuž odpovídá relativní četnost - 61 % (N=68), mužů bylo 27 osob, tudíž relativní četnost - 39 %. Procentuální poměr na základě toho, ve kterém oddělení se pacient nacházel, je rovnocenný: 50 % je z oddělení A, 50 % - B. Průměrný věk zkoumané skupiny byl 78 let ($\pm 10,98$). Medián byl 79 let. Nejmladším pacientem byla osoba ve věku 45 let, nejstaršímu pacientovi bylo 96 let.

Onemocnění

Během analýzy osobních anamnéz pacientů bylo zaznamenáno celkem 548 onemocnění, z toho 259 různých diagnóz. Ze všech diagnóz byly vybrány nejfrekventovanější. Jednalo se o: arteriální hypertenzi, diabetes mellitus, fibrilaci síní, stav po iCMP (ischemické cévní mozkové příhodě) nebo akutně prodělaná iCMP, zlomeniny různého původu a lokalizace, ischemickou chorobu srdeční, vertebrogenní algický syndrom, hypokalémii.

Průměrně připadalo 8,06 ($\pm 3,57$) onemocnění na osobu. Maximálním množstvím zdravotních problémů vyskytujících se u jednoho pacienta bylo 19, minimálním 1.

Procentuální zastoupení pacientů s nejčastěji objevenými onemocněními je znázorněno na grafu č. 1:

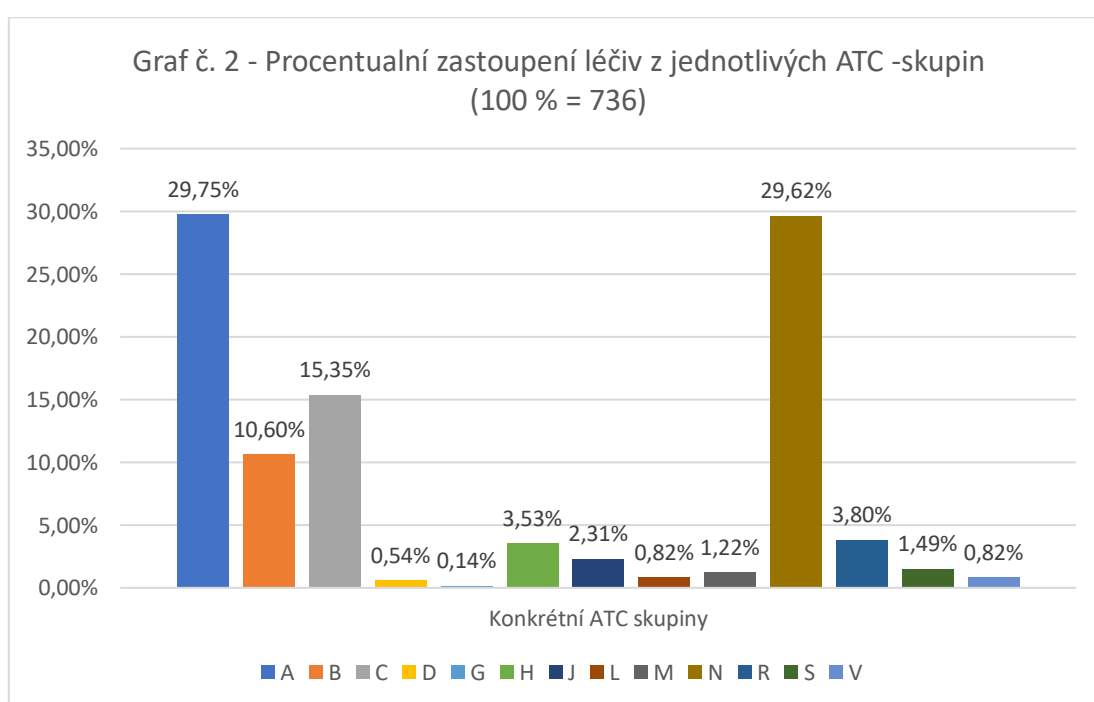


(AH – arteriální hypertenze; DM – diabetes mellitus; St. p. iCMP – Stav po iCMP; ICHS – ischemická choroba srdce; VAS – vertebrogenní algický syndrom)

Léky

Celkem bylo během analýzy dat zaznamenáno 736 léčivých přípravků (LP). Průměrný počet LP na 1 pacienta je 10,82 ($\pm 3,73$). Maximální množství LP užívaných jedním pacientem bylo 20, minimální 3.

Pacienti užívali LP celkem z 13 ATC-skupin. Nejfrekventovanější skupinou byla „A“ Trávicí trakt a metabolismus — 29,75 % z celkového počtu LP. Dále se často setkáváme se skupinami N „Nervový systém“ - 29,62 %, C „Kardiovaskulární systém“ - 15,35 %, B „Krev a krve tvorné orgány“ – 10,6 %. Procentuální zastoupení jednotlivých ATC-skupin demonstuje graf č.2:



(A – „Trávicí trakt a metabolismus“, B – „Krev a krve tvorné orgány“, C - „Kardiovaskulární systém“, D – Dermatologika“, G - „Urogenitální trakt a pohlavní hormony“, H - „Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulinů“, J - „Antiinfektiva pro systémovou aplikaci“, L - „Cytostatika a imunomodulační léčiva“, M - „Muskuloskeletární systém“, N – „Nervový systém“, R - „Respirační systém“, S - „Smyslové orgány“, V - „Různé přípravky“).

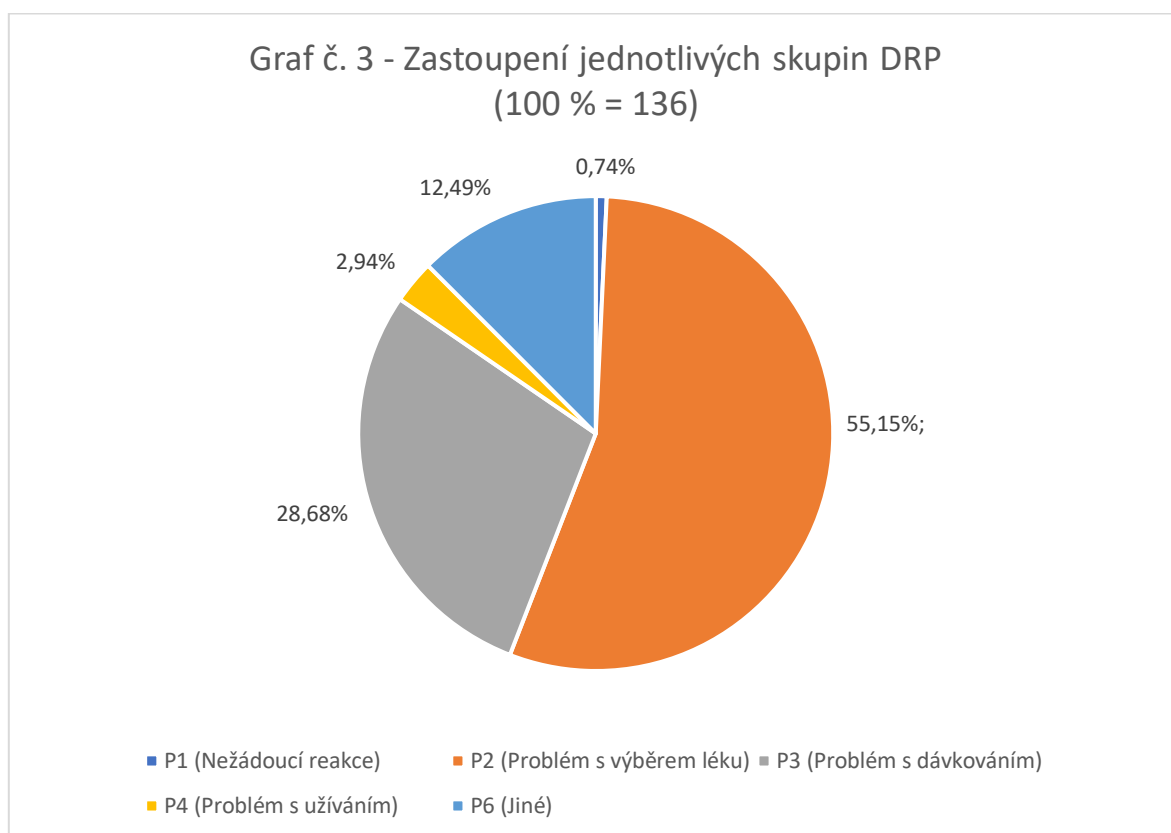
Lékové problémy

Celkem bylo zaznamenáno 136 DRP. Průměrný počet na jednoho pacienta byl 2,00 ($\pm 1,45$). Maximálním množstvím objeveným u jednoho nemocného bylo 7. Pacientů, kteří neměli žádné DRP bylo 14, což odpovídá 20,59 % (N=68).

Všechny problémy byly rozděleny podle sekce „P“ – „Problém“ v modifikované verzi klasifikace PCNE 5.01 (znázorněná v tabulce č. 9).

Během analýzy z 6 možných kategorií příčin bylo objeveno 5.

Skupina DRP, která se nejčastěji vyskytla, byla „P2“ – „Problém s výběrem léku“ – 75 případů, což činí více než polovinu (55,15 %), skupina bude popsána v další části. Poměr jednotlivých primárních skupin je představený v grafu č.3:



Manifestující se nežádoucí účinek (problém kategorie P1.1) se vyskytl jenom jednou. Jednalo se o zvýšení hodnot jaterních enzymů u pacientky užívající leflunomid a karbamazepin v kombinaci.

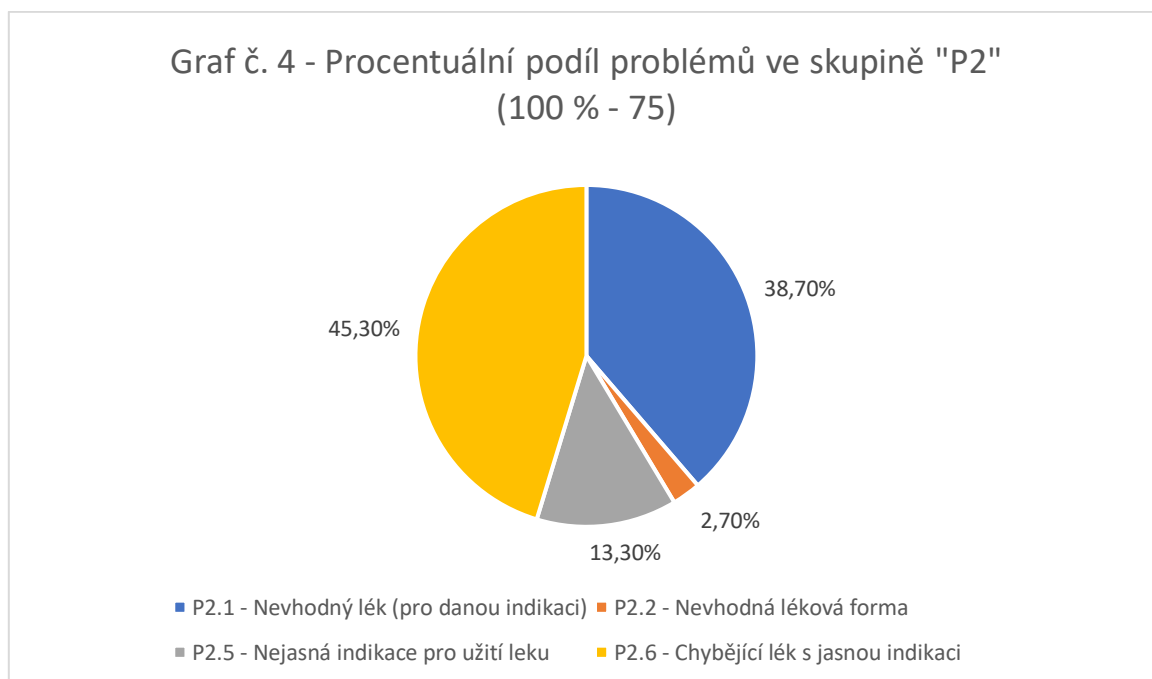
Skupina „P4“ zahrnuje všechny problémy s užíváním: LP nebyl vůbec užíván/podáván (absence buprenorfinové náplasti u pacientky na předchozím oddělení), problém s aplikací/užíváním/polykáním (pacient přestávající polykat).

Jiné problémy (kategorie P6) představovaly případy: selhání terapie z neznámého důvodu (neúčinnost citalopramu), chybějící monitorace (laboratorní, fyzikální) pacienta (absence aktuálních hodnot hormonů štítné žlázy během terapie euthyroxem).

Kategorie „P2“ zahrnuje problémy spojené s výběrem léku. Otázka volby terapie je komplexní a zahrnuje velké množství ovlivňujících faktorů. Lékař by měl vždy zohlednit nejen faktory léku, jeho dostupnost a cenu, které jsou také důležité, ale rovněž sledovat nová doporučení a vzít na vědomí aspekty pacienta, takzvaně individualizovat terapii. Optimální lék musí být zvolen podle věku, pohlaví, aktuálních onemocnění, komorbidit a farmakologické anamnézy pacienta, funkce eliminačních orgánů, schopnosti užívat danou lékovou formu.

Během analýzy byly zaznamenány například tyto problémy: výběr nevhodného LP (mezi ně patří tlumení bolesti a zánětu Biofenacem (aceklofenak) u pacientů s CHSS), nevhodné lékové formy (pokračování parenterálního podávání metamizolu u stabilizovaného pacienta, který byl schopný podání per os), nejasná indikace užívaného léčiva (přítomnost allopurinolu u pacienta bez stanovené hyperurikemie a hodnotami kyseliny močové v rozmezí normy), chybějící léčivo i přes jasnou indikaci pro jeho ordinaci (u žen postmenopauzálního věku se zlomeninami charakteristickými pro osteoporózu absence vit. D pro prevenci/léčbu osteoporózy).

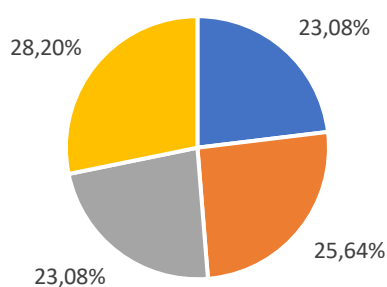
Na grafu č. 4 jsou podrobněji znázorněny typy problémů dané skupiny a jejich procentuální podíl:



Jako druhá nejčastěji se vyskytující kategorie byla identifikovaná kategorie „P3“ – Problém s dávkováním. Týkala se velmi různorodých problémů s dávkováním: příliš nízká dávka (nedostatečná kompenzace TK (tlak krevní) při léčbě perindopilem nebo

nízká dávka warfarinu vedoucí k INR (International Normal Ratio) 1,87 u pacientky s umělou chlopní), příliš vysoká dávka (léčba furosemidem ve vysokých dávkách u polyurického, hypovolemického, hypokalemického pacienta nebo dávka Triplixamu 10/2,5/5 mg vedoucí k TK 100/56 u pacienta), nevhodné časování LP (podávání duloxetinu na noc), příliš dlouhá doba léčby (prodloužení preskripce prednisonu, používaného pouze k léčbě akutní bronchopneumonie).

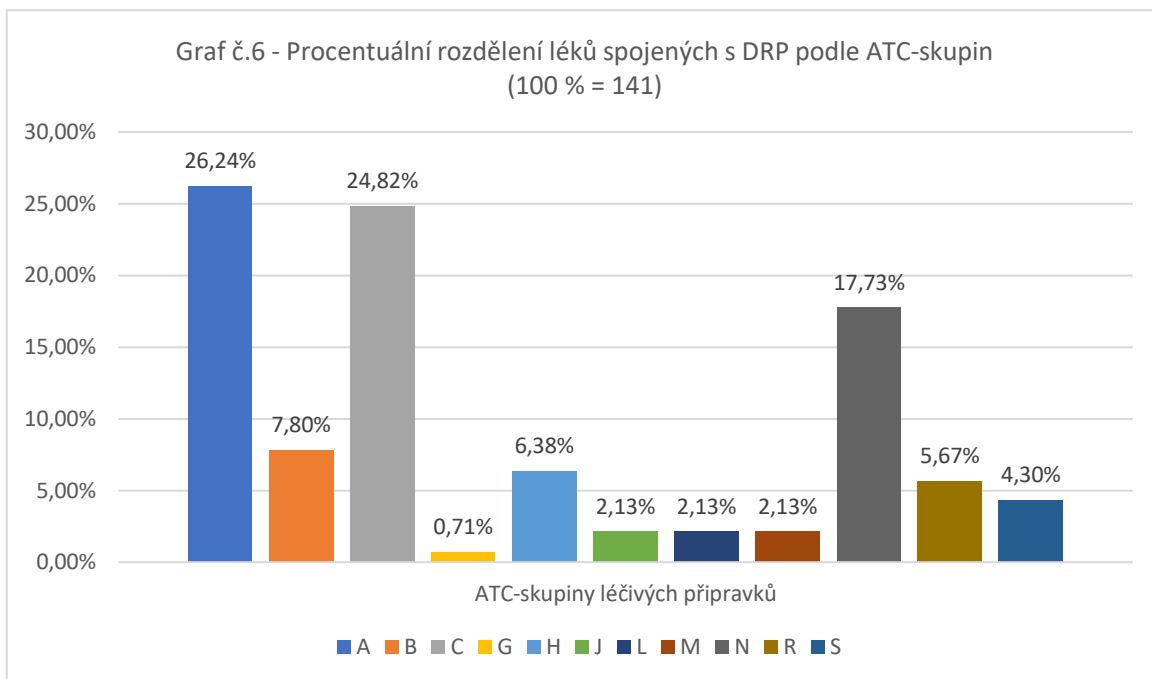
Graf č. 5 - Procentuální podíl problémů ve skupině "P3"
(100 % - 39)



- P3.1 - Nizká dávka
- P3.2 - Vysoká dávka
- P3.3 - Nevhodné dávkovací schéma, časování léčiva
- P3.5 - Příliš dlouhá doba

Léky přiřazené k DRP

Předmětem analýzy se staly také léčivé přípravky, které byly přiřazeny k lékovým problémům. Ke 136 popsaným potížím bylo přiřazeno 141 léčivých přípravků (což činí 19,16 % z celkového počtu léků užívaných pacienty). Průměrný počet LP na jeden problém je $1,04 \pm 0,55$. Je také důležité zaznamenat, že ne ke všem problémům byl přidělen lék, protože se mohlo jednat o nedostatečný monitoring pacienta (například nedostupnost aktuálních hodnot hormonů štítné žlázy u pacientů s tyreopatií v anamnéze, ale také neužívajících momentálně léky zaměřené na danou skupinu onemocnění). Nebo naopak mohl být k problému přiřazen větší počet léků (při nedostatečném monitoringu TK byla přidána všechna antihypertenziva). Maximálním počtem LP na jeden problém bylo 5. Z 13 ATC-skupin, které měli pacienti předepsány, se vyskytlo 11. Seznam skupin a jejich procentuální rozdělení je ilustrováno na grafu č. 6:



(A – „Trávicí trakt a metabolismus“, B – „Krev a krevtovorné orgány“, C - „Kardiovaskulární systém“, G - „Urogenitální trakt a pohlavní hormony“, H - „Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulinů“, J - „Antiinfektiva pro systémovou aplikaci“, L - „Cytostatika a imunomodulační léčiva“, M - „Muskuloskeletární systém“, N – „Nervový systém“, R - „Respirační systém“, S - „Smyslové orgány“).

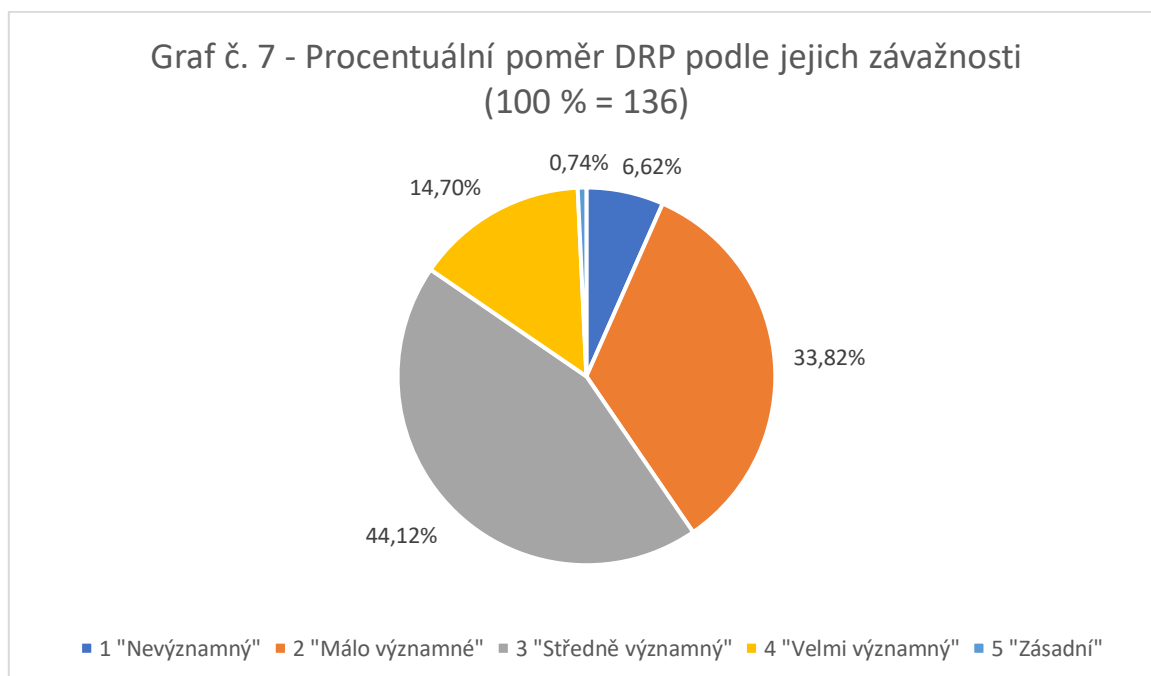
Nejčastěji se vyskytující (a to v 11 případech) léčivem s ATC kódem „A11CC05“ stal cholekalciferol. Jedná se o případy, kdy chybí lék i přes jasnou indikaci (pacienti při prevenci nebo léčbě osteoporózy).

Závažnost lékových problémů

Každý vyskytující se lékový problém byl hodnocen farmaceutem od 1 do 5 bodů, kde „1“ byl považován za „nevýznamný“ a „5“ – za „zásadní“. Hodnocení je pro každého pacienta individuální na základě vlastních zkušeností a znalostí klinika, míry rizikovitosti nemocného, jeho komorbidit, současného stavu a užívaných léků. Například nutnost vysazení citalopramu a změny terapie může mít u úzkostné, plačtivé, nespavé pacientky hodnocení „4“ – velmi významné, a u jiného klidnějšího pacienta – „3“.

„Zásadní“ (5) problém se vyskytl jednou: chybějící PPI (proton pump inhibitors) u pacientky současně s perforovaným dvanáctníkovým vředem. V případech hodnocených jako „Velmi významné“ (4) jsme se setkali s nevhodnou léčbou arteriální hypertenze (urapidil v farmaceutické anamnéze v monoterapii) nebo podáváním levomepromazinu pacientce s kardiomyopatií a selháním ledvin. Případy označené jako „Středně významné“ zahrnují skupinu různorodých problémů, například chybějící vitamin D při léčbě pacientů s osteoporózou, monitoring TK po úpravě antihypertenzní léčby nebo kontrolu kalemie při zavedení furosemidu u pacienta se zvýšenou hladinou draslíku v krvi. Mezi „Málo významné“ (2) jsou zařazeny problémy nedostatečné kontroly funkce štítné žlázy při užívání substituce levothyroxinem. Skupinu „Nevýznamné“ (1) představovalo například nevhodné načasování užití vápníku nebo nevhodné (zkrácené) časování výměny buprenorfinové náplasti.

Procentuální poměr DRP podle jejich závažnosti ilustruje graf č.7:



Přijetí intervence

Dalším objektem hodnocení bylo sledování míry přijetí intervence lékařem. Ve 124 případech ze 136 (91,18 %) došlo k akceptaci doporučení. K nepřijetí došlo ve 12 případech. Například nedošlo k zavedení ezetimibu do terapie z důvodu zhoršení stavu pacienta a přechodu terapie na udržování vitálních funkcí.

Management lékových problémů

Kazuistiky

Pacient 1, žena, 80 let

155 cm, 55 kg.

Osobní anamnéza: AH, degenerativní změny páteře, osteoporóza s kompresivními zlomeninami, osteoporotická komprese obratlů, hypokalémie, hiátová hernie, autoimunitní onemocnění jater, chronická bolest (pacientka s bolestí v péči ambulance bolesti), deprese. Operace: st. p. cholecystektomii, st. p. op. žil dolních končetin, st. p. op. šedého zákalu obou očí.

Pracovně-sociální anamnéza: důchodkyně, žije s rodinou, nekuřačka.

Farmakologická anamnéza: Atenolol AI 25mg (1-0-0), Omeprazol Actavis 20 mg (1-0-1), Letrox 75mg (1-0-0), Tritace 5 mg (1-0-0), Citalopram Actavis 20 mg (1-0-0), Rhefluin 5/50 mg (1-0-0), Enelbin 100 mg (1-0-1), Transtec 70 mcg/h (á 72 h).

Alergická anamnéza: jód, Ajatin, náplast, Caltrate.

Základní diagnóza: subtrochanterická zlomenina, uzavřená.

Průběh onemocnění: Pacientka byla přijata na ortopedické oddělení, kde provedena operace (cervikokapitální endoprotéza kyčelního kloubu), perioperačně na jednotce intenzivní péči, následně zpět na ortopedické oddělení. Třetí den po operaci se v ráně objevil serózní výpotek a vzrostla hodnota CRP – zahájení antibiotické léčby do zahojení rány. 7. den po operaci přeložena na ošetrovatelský úsek.

Laboratorní výsledky (vybrané):

Hemoglobin (g/l): 98 (19.10)

RBC ($\times 10^{12}/l$): 2,75 (19.10)

K⁺ (mmol/l): 3,5 (11.10) – 4,0 (14.10) – 3,6 (30.10)

Na⁺ (mmol/l): 134 (11.10) – 144 (30.10)

CRP (mg/l): 118,2 (14.10) – 72,9 (30.10)

WBC ($\times 10^9/l$): 13,5 (13.10) – 7,0 (19.10).

Ostatní laboratorní parametry jsou v rozmezí normy.

Lékové problémy:

1. Snížení dávky a postupné vysazení Rhefluinu.

P3 – Problém s dávkováním

P3.2 – Vysoká dávka

Hodnocení: 4 (velmi významný)

Poznámka: Vzhledem k věku pacientky (80 let) a farmakodynamickým/farmakokinetickým změnám organismu byla prokázána efektivita nízkodávkových režimů. Doporučení úpravy dávkování vychází z farmakokinetických studií, které prokazují vyšší koncentrace léčiv v plazmě. Do daného režimu je zařazena i optimální farmakoterapie hydrochlorthiazidem (jedna ze složek LP Rhefluin). Dávka pacientky převyšuje i dávku pro pacienta-adolescenta. Obvyklou doporučenou dávkou hydrochlorthiazidu je 25mg/denně, účinnou dávkou ve stáří je 12,5 mg/denně. (86) Další z příčin nutnosti snížení dávkování a postupného vysazení je minerálová dysbalance, která se může objevit během léčby, což bylo u této pacientky zjištěno. (87)

Intervence: přijatá.

2. Vysazení nebo výměna atenololu.

P2 – Problém s výběrem LČ.

P2.1 – Nevhodná indikace LČ.

Hodnocení: 3 (středně významný).

Poznámka: Důkazy pro přínos léčby jsou méně přesvědčivé. BB v léčbě samotné arteriální hypertenze u starších osob (bez přítomnosti infarktu myokardu, anginy pectoris, chronického srdečního selhání, stařeckého třesu, migrenózních bolestí hlavy v anamnéze) nejsou léky první volby. (88)

Intervence: přijatá.

3. Snížení dávky citalopramu.

P3 – Problém s dávkováním

P3.2 – Vysoká dávka

Hodnocení: 3 (středně významný).

Poznámka: Vzhledem k věku pacientky a k vyskytující se poruše mineralogramu musí být dávka snížena na polovinu: na 10 mg, maximální denní dávka je 20mg. (89) Ve starším věku jsou prokázány změny ve farmakokinetice citalopramu: zvýšení plazmatické koncentrace, snížení clearance a prodloužení plazmatického poločasu. (90)

Intervence: přijatá.

4. Absence vitamínu D v terapii osteoporózy.

P2 – Problém s výběrem LČ

P2.6 - LČ chybí i přes jeho jasnou indikaci

Hodnocení: 3 (středně významný).

Poznámka: Pacientka staršího věku, s již vyskytujícími se osteoporotickými zlomeninami – indikace k přidání vitamínu D do terapie. (91) Bylo prokázáno, že suplementace vitamínem přispívá ke zvýšení svalové síly, a v důsledku toho i ke snížení rizika pádu. (92) V dané indikaci - 1000-3000 IU (international units) vitamínu D3 (2-6 kapek) denně/ 1 týdně v dávce od 14-42 kapek (91).

Intervence: přijatá.

5. Vysazení Enelbinu.

P2 – Problém s výběrem LČ

P2.5 - Nejasná indikace užívaného LČ

Hodnocení: 2 (málo významný).

Poznámka: Naftidrofuryl se používá k léčbě poruch periferního prokrvení (claudicatio intermittens, trofické kožní změny provázené bledostí nebo cyanózou, ulcus cruris, dekubity, poruchy hojení ran, diabetická angiopatie, Raynaudova nemoc a Raynaudův syndrom, akrocyanóza, noční klidové bolesti a parestázie, chladné končetiny), poruch centrálního prokrvení (mozková ateroskleróza), presenilních poruch chování, postkomočních a posttraumatických stavů, Ménièreově nemoci, poškození retiny a funkce oka ischemického původu, poruchy prokrvení vnitřního ucha, k rehabilitaci po apoplexii. (93) Pacientka nemá žádnou z diagnóz, která by mohla sloužit k indikaci (předepisování a užívání) daného léku.

Intervence: přijatá.

6. Optimalizace dávky PPI (omeprazol).

P3 – Problém s dávkováním

P3.2 - Vysoká dávka

Hodnocení: 2 (málo významný).

Poznámka: Omeprazol se používá k léčbě ezofageálního refluxu, který se může objevit při hiátové hernii. Dávka 40 mg denně, která byla předepsána, se doporučuje u pacientů s těžkou refluxní ezofagitidou, což pacientka neudává a není uvedeno v dokumentaci. Doporučená dávka – 20 mg denně po dobu 4 týdnů. Pokud by nedošlo ke zhojení během počáteční léčby, lze užívat LČ další 4 týdny. (94)

Intervence: přijatá.

7. Optimalizace timingu buprenorfinové náplasti.

P3 – Problém s dávkováním

P3.3 - Nevhodné dávkové schéma, časování LČ

Hodnocení: 1 (nevýznamný).

Poznámka: Během seznámení s medikací pacientky při propuštění z chirurgického oddělení bylo zjištěno, že dávkovací schéma Transtec 70 mcg/h je bezdůvodně zkráceno. SmPC umožňuje výměnu nejpozději po 96 hodinách, což může přispět k finanční úspoře z pohledu zdravotnického zařízení, výrazně zlepšit adherenci a efektivitu podání díky tomu, že LP se bude měnit dvakrát týdně vždy ve stejný den. (95)

Intervence: přijatá.

Medikace pacientky č.1:

Název léku	Účinná látka	Síla	Dávkování	Poznámka
Inhixa	Enoxaparin	2000IU(20mg)/0,2ml	1x denně	20:00
Maltofer	Dextriferon	10mg/ml	5-0-5	
Omeprazol Actavis	Omeprazol	20mg	1-0-1	
Amoksiklav	Amoxicilin/ kalium- klavulanát	875mg/125mg	1-1-1	
Letrox	Levothyroxin	75 mg	1-0-0	
Tritace	Ramipril	5 mg	1-0-0	
Citalopram Actavis	Citalopram	10 mg	1-0-0	
Rhefluin	Amilorid/hydro- chlorothiazid	2,5mg/25mg	1-0-0	
Kalnormin	Chlorid draselný	1 g	0-1-0	
Transtec	Buprenorfin	70 mcg/h	á 96 h	
Vigantol	Cholekalciferol	0,5mg/ml	1x týdně	15 kapek
Metamizol Stada	Metamizol	500 mg	Při VAS (vizuální analogová škála) nad 3	1 tbl á 6 h

Tab. č. 10 – Medikace pacientky č. 1

Pacient 2, žena, 85 let

167 cm, 92 kg.

Osobní anamnéza: AH, fibrilace síní, hyperurikémie, obezita, polyartritida, akutní bronchitis 4/2023. Operace: plastika močového měchýře, cholecystektomie, odstranění apendixu, totální endoprotéza kyčelního kloubu bilaterálně, explantace totální endoprotézy při periprotetické zlomenině s uvolněním dřívku a následná reimplantace.

Pracovně-sociální anamnéza: důchodkyně, bydlí se synem.

Alergická anamnéza: Penicilin, Prokain, Calcium, Cordafen, Acylpyrin, Monoflam, Novalgín, Diclofenac, Ibalgin, Indometacin.

Farmakologická anamnéza: Tezeo HCT 80/25 mg (1-0-0) nyní ex, Betaxolol M 20 mg (1-0-0), Furorese 40 mg (1/2-0-0 obden, sudé dny), Buronil 25 mg (0-0-0-1), Sorbifer Durules (1-0-1), Ambrobene sol. (3-3-0), Codein 30mg (1 tableta před spaním při dráždivém kašli), Kalnormin (1-0-0), Prednison 5 mg (1-0-0), Afonilum 125 mg (1-0-1), Xarelto 20mg (1-0-0), Berodual 0,5 ml do 2 ml Vincentky (1-1-1-1), Pulmicort 0,5ml do 2 ml inhalačně (1-0-0).

Základní diagnóza: Mechanická komplikace vnitřní kloubní protézy.

Průběh onemocnění: Pacientka byla přijata na ortopedii k řešení komplikací po explantaci totální endoprotézy kyčlí a reimplantaci. Na pooperační kontrole – serózní výtok z rány, odebraná kultivace a citlivost – negativní, dekubitus hýždí pátého stádia podle Torrancovy klasifikace. Následovala revize na sále, sutura rány a nekrektomie v oblasti dekubitu. Pro přetrvávající výpotek z rány byla nasazena antibiotika (Vankomycin, Meropenem) a pravidelné oplachy. Pro prevenci tromboembolické nemoci byl nasazen nízkomolekulární heparin (po dobu jednoho měsíce po operaci), po jeho vysazení – pokračování s léčbou, kterou pacientka užívala předtím (Xarelto). Pacientka byla převezena na Ošetrovatelský úsek A na komplexní péči.

Laboratorní výsledky (vybrané):

K⁺ (mmol/l): 3,4.

Kyselina močová (v séru) (μmol/l): 452 (starší údaje).

Hemoglobin (g/l): 83.

RBC (x10¹²/l): 2,71.

Fe (μmol/l): 4,8.

Ostatní laboratorní parametry jsou v mezích normy.

Vyšetření:

TK (mmHg): 112/63.

Lékové problémy:

1. Redukce a postupné vysazení glukokortikoidů.

P3 – Problém s dávkováním

P3.5 - Příliš dlouhá doba léčby

Hodnocení: 4 (velmi významný).

Poznámka: Prednison 5 mg v dávkovacím schématu 1-0-0 se používal k léčbě bronchopneumonie, kterou pacientka prodělala v dubnu roku 2023; v okamžiku přeložení na Ošetřovatelský úsek byla pacientka již zdráva. Prodloužené užívání glukokortikoidů (zvláště u starších pacientů) má určitá rizika: poruchy mineralogramu, gastroduodenální toxicitu, zhoršení osteoporózy, výskyt otoků, zvýšené riziko infekce. Mělo by následovat pozvolné snížení dávky až po vysazení léku. (96)

Intervence: přijatá.

2. Absence indikace pro užívání teophyllinu.

P2 – Problém s výběrem LČ

P2.5 – Nejasná indikace užívaného LČ

Hodnocení: 3 (středně významný)

Poznámka: LP Afonilum 125 mg se používá při léčbě dušnosti vyvolané bronchokonstrikcí u pacientů s astma bronchiale nebo chronickou obstrukční plicní nemocí. (97,98) Nepoužívá se k léčbě akutního bronchospazmu (syndrom respirační tísně). (97) V anamnéze pacientka nemá indikaci k použití daného LP.

Intervence: přijatá.

3. Absence vitamínu D v terapii osteoporózy.

P2 – Problém s výběrem LČ

P2.6 - LČ chybí i přes jeho jasnou indikaci

Hodnocení: 3 (středně významný).

Poznámka: Na prvním místě polékových příčin vzniku osteoporózy jsou glukokortikoidy. Daná skupina léčiv má negativní dopad na kostní metabolismus: útlum novotvorby, urychlení apoptózy osteocytů. I léčba malými dávkami může být riziková, protože se jedná o kumulativní efekt závislý na délce terapie. (99) Periprotetická fraktura, kterou prodělala naše pacientka, je příkladem jedné z typických osteoporotických zlomenin. (100) Vzhledem ke kumulaci rizikových faktorů (terapie kortikoidy překračující nutnou dobu, vyšší věk, prodělaná zlomenina) by měla být pacientce přidána do terapie suplementace vitamínem D. V dané indikaci - 1000-3000 IU vitamínu D3 (2-6 kapek) denně/ 1 týdně v dávce od (14-42 kapek) (91).

Intervence: přijatá.

4. Monitoring krevního tlaku.

P6 – Jiný problém

P6.5 - Chybí monitoring parametrů (TK, laboratoř, ...)

Hodnocení: 2 (Málo významný).

Poznámka: Arteriální hypertenze je jednou z nejčastějších zdravotních problémů ve starším věku a rizikovým faktorem pro rozvoj dalších kardiovaskulárních onemocnění. Stanovení cílového krevního tlaku je individuální pro každého pacienta. (101) V důsledku vysazení Tezeo HCT 80/25, Furorese, by měly následovat častější kontroly.

Intervence: přijatá.

Medikace:

Název léku	Účinná látka	Síla	Dávkování	Poznámka
Lokren	Betaxolol	20 mg	1-0-0	
Buronil	Melperon	25 mg	0-0-0-1	
Sorbifer Durules	Síran železnatý/ kyselina askorbová	320/60 mg	1-0-1	
Duphalac	Laktulóza	667 mg/ml	Třetí den při obstipaci	15 ml 1-1-0
Suppositoria glycerini	Glycerol	1,81 g	Čtvrtý den při neúčinnosti Duphalacu, p.r.	
Zaldiar	Tramadol/ paracetamol	37,5/325 mg	Při VAS nad 3	1 tbl á 8 hodin
Vigantol	Cholekalciferol	0,5 mg/ml	1 x týdně	15 kapek
Xarelto	Rivaroxaban	20 mg	1-0-0	
Imodium	Loperamid	2 mg	V případě průjmu	2 tobolky, po každé řídké stolici 1 tobolka (maximálně 8 tobolek denně)

Tab. č. 11 – Medikace pacientky č. 2

Pacient 3, žena, 79 let.

158 cm, 75 kg.

Rodinná anamnéza: matka + 78 CMP, embolie a. pulmonare, otec + 82 TU (tumor) hrtanu, bratr +64 TU mozku.

Osobní anamnéza: st. p. ischemické CMP 11/14, postischemická pseudocysta, st. p. embolizaci aneurysmatu a. vertebralis dextra 12/2014, status lacunaris cerebri, ICHS (st. p. IM bez elevaci ST 11/17), perkutánní koronární intervence, AH, st. p. plicní embolii 2008, 11/2014, hypothyreóza, diabetes mellitus 2. typu na dietě, hypacusis, osteoporóza, cholelitiáza, vředová choroba gastroduodena, divertikulóza sigmoidu chronická, syndrom dráždivého tračníku, vertebrogenní algický syndrom víceetážový. Operace: st. p. operaci krční páteře pro myelopatii, st. p. graviditas extrauterina, apendektomie, resekce stenózy po perforaci divertiklu.

Toxikologická anamnéza: ex kuřák 11/2017.

Pracovně-sociální anamnéza: důchod, žije s manželem.

Farmakologická anamnéza: Warfarin 5mg 0-1-0, Letrox 100 mg (1-0-0 sudé dny), Letrox 75 mg (1-0-0 liché dny), Torvacard Neo 40 mg (1-0-0), Nolpaza 40 mg (1-0-0), Citalec Zentiva 10 mg (1-0-0), Vigantol 0,5 mg/ml (15 kapek 1 týdně), Zaldiar 37,5/325 mg (0-0-1).

Alergie: Ajatin, na jod není.

Průběh onemocnění: dopravena rychlou zdravotnickou pomocí kvůli pádu v noci doma. Pacientka uvádí pády opakovaně, 10/23 hospitalizace na neurologickém oddělení – zhoršení vertiga, bolest mezi lopatkami při polohování.

Základní diagnóza: zlomenina hrudního obratle, uzavřená.

Vyšetření:

TSH (mIU/l): 0,979 (6/2023).

T4 (pmol/l): 17,65 (6/2023).

Bilirubin celkový (μmol/l): 20.

Bilirubin konjugovaný (μmol/l): 8.

Glukóza (mmol/l): 9,1.

ALT (μkat/l): 0,81.

AST (μkat/l): 1,10.

GGT (μkat/l): 1,64.

ALP (μkat/l): 2,71.

HbA1c (mmol/mol): 56.

eGFR (CKD-EPI) (ml/s/1,73 m²): 0,832.

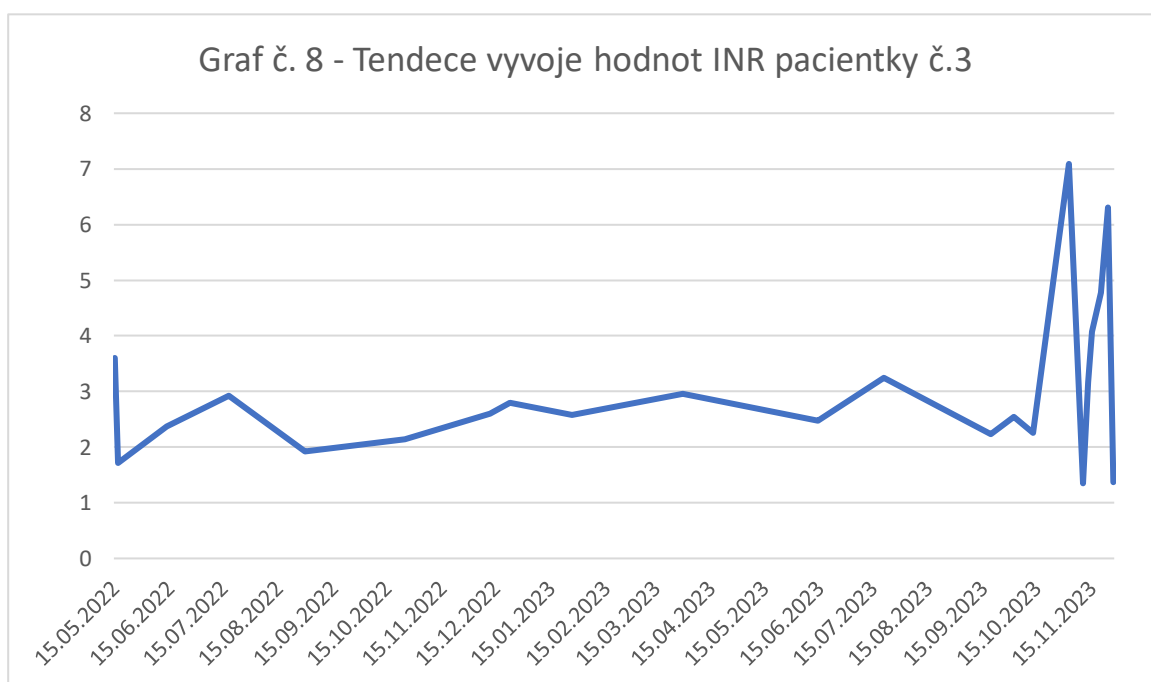
INR:

Tab. č. 12 – Hodnoty INR pacientky v průběhu posledních 2 let

Datum	27.11.2	24.11.2	20.11.2	15.11.2	13.11.2	10.11.2	2.11.2	13.10.2
	3	3	3	3	3	3	3	3
Hodnota	1,37	6,31	4,78	4,07	3,16	1,35	7,09	2,26

Datum	2.10.2	19.09.2	21.07.2	14.06.2	30.03.2	27.01.2	23.12.2	12.12.2
	3	3	3	3	3	3	2	2
Hodnota	2,54	2,23	3,25	2,47	2,96	2,58	2,80	2,60

Datum	25.10.22	30.08.22	18.07.22	13.06.22	17.05.22	15.05.22
Hodnota	2,14	1,92	2,92	2,37	1,71	3,60



Lékové problémy:

1. Úprava antikoagulační terapie.

P2 – Problém s výběrem LČ

P2.1 - Nevhodná indikace LČ

Hodnocení: 4 (Velmi významný).

Poznámka: Při příjmu bylo zjištěno, že dávkování Warfarinu doma bylo 0-1-0. Poté byla pacientka přeložena na ošetřovatelský úsek, dávkování bylo před přeložením upraveno na 0-1-0 a 1/2-0-0 obden. Ve výše uvedené tabulce a grafu je znázorněn vývoj hodnot INR pacientky za poslední rok a půl. INR a ustálení hodnot v terapeutickém rozmezí (2-3, 2,5-3,5 pro rizikovější pacienty) představuje nejspolehlivější indikátor úspěšně nastavené antikoagulační terapie u LP Warfarin. (102) Během listopadu (pacientka se už nacházela ve zdravotnickém zařízení – lze tedy vyloučit non-adherenci) hodnoty značně stoupaly a klesaly mimo terapeutické rozmezí i po úpravě dávkování: 6,31 (24.11.), 4,78 (20.11). Jelikož příčinou hospitalizace je pád, kromě toho pacientka uvádí zvýšení jejich výskytu, vzrůstá riziko vážného zranění a krvácení, pokud se nadále budou vyskytovat kolísající hodnoty INR.

Podle indikačních omezení pacientka jednoznačně nesplňuje kritéria pro úhradu dlouhodobé léčby perorálními přímými anticoagulancí, protože nemá definitivně stanovenou diagnózu fibrilace síní. Má ale hodně rizikových faktorů: polymorbidní (DM II typu, AH) pacientka s větší náchylností ke srážení krve a embolizaci: prodělaná iCMP (2014), embolizace aneurysmatu a. vertebralis dextra (2014), ICHS, prodělaný infarkt myokardu bez ST elevací (2017), plicní embolie prodělaná dvakrát (2008, 2014). Pro splnění podmínky o nemožnosti dosažení INR v terapeutickém rozmezí musí být hodnoty sledovány 2 měsíce s dokumentovaným dávkováním, 2 z 6 měření jsou mimo rozmezí, nejsou to výsledky v průběhu 1 týdne metodou „point of care testing“ (které jsou neakceptovatelné), nejedná se o hodnoty v iniciační fázi léčby. Všechna kritéria jsou splněna. (103)

Pro opakovanou a důkladnější monitoraci rytmu (zároveň kvůli stížnostem pacientky na zhoršení vertiga) je vhodné zavést Holter kontrolu na 24 hodin, protože vyskytující se symptomy a komplikace mohou ukazovat na přítomnost arytmie u pacientky, vč. fibrilace síní. (104)

Intervence: přijatá.

2. Absence kontroly funkce štítné žlázy.

P6 – Jiný problém

P6.5 - Chybí monitoring parametrů (TK, laboratoř, ...)

Hodnocení: 3 (Středně významný).

Poznámka: Pacientka má ve své medikaci suplementaci hormonů štítné žlázy (Letrox 100, 75). Poslední kontrolní odběr hormonů štítné žlázy byl proveden v červnu tohoto roku. Na začátku léčby se provádí kontroly hladin jednou za 4-5 měsíců, a při nastavené a vytirované terapii lze interval mezi kontrolními vyšetřeními prodloužit až na 12 měsíců (105). Pro kompletní revizi farmakoterapie a kontrolu kompenzace pacientky je doporučeno provést odběr během hospitalizace na oddělení.

Intervence: přijatá.

3. Úprava podávání Letroxu a Nolpazy.

P3 – Problém s dávkováním

P3.3 - Nevhodné dávkové schéma, časování LČ

Hodnocení: 1 (Nevýznamný).

Poznámka: Dle doporučení odborníků Evropské tyreoidální asociace (ETA) a České endokrinologické společnosti zůstává levothyroxin nadále hlavním lékem pro léčbu hypotyreózy (106). Užívá se ráno nalačno, 30 minut před snídaní, aby se předešlo nežádoucím interakcím s dalšími LP, složkami potravy a následnému snížení terapeutického efektu. (107) Nolpaza obsahuje v sobě léčivou látku pantoprazol. Jednou z indikací je terapie vředové choroby gastroduodena, což má pacientka právě v osobní anamnéze. LP má být podáván 1 hodinu před jídlem v celku z důvodu účinnosti (108).

Intervence: přijatá.

Medikace:

Název léku	Účinná látka	Síla	Dávkování	Poznámka
Letrox	Levothyroxin	100 mg	1-0-0	Sudý den
Letrox	Levothyroxin	75 mg	1-0-0	Lichý den
Torvacard Neo	Atorvastatin	40 mg	1-0-0	
Nolpaza	Pantoprazol	40 mg	1-0-0	
Citalec Zentiva	Citalopram	10 mg	1-0-0	
Zaldiar	Tramadol / Paracetamol	37,5/ 325 mg	0-0-1	
Metamizol Stada	Metamizol	500 mg	Při VAS nad 3	1 tbl. max co 6 hodin
Duphalac	Laktulóza	667 mg/ml	Třetí den při obštipaci	1-1-0, 15 ml, p.o.
Vigantol	Cholekalciferol	0,5 mg/ml	1 x týdně	15 kapek

Fentanyl Mylan	Fentanyl	25 mcg/h	1 náplast á 72 hodiny	
Tramal injekční roztok	Tramadol	50 mg/ 1 ml	Při VAS nad 5	1 tbl. max co 6 hodin

Tab. č. 13 – Medikace pacientky č. 3

Diskuse

Praktická část práce navazuje na práce z předchozích let. Vzhledem k tomu, že sběr dat probíhal na stejném pracovišti, trval přibližně stejně dlouho, měl podobný počet zpracovaných pacientů a metodiku provedení, je možné vykonat určité porovnání. Během zpracování bylo zaznamenáno celkem 136 problémů, v průměru 2,00 ($\pm 1,45$) DRP na pacienta. V porovnání s výsledky minulých let (1,9 DRP/pacient (109); 2,17 \pm 1,37 DRP/na pacienta (110); 2,4 DRP na pacienta (111) je na pracovišti hodnota na přibližně stejné úrovni. Shodným údajem ve všech zmíněných předchozích studiích je kategorie DRP, která se vyskytla nejčastěji – „Problém s výběrem léčiva“.

Míra akceptace ve všech studiích je zaznamenána na horních hranicích hodnot a odpovídá mnou získané hodnotě – 91,18 % (93,21 % (111), 82,52 % (110) v jedné ze studií nebyla uvedená procentuální hodnota, ale bylo zmíněno, že k nepřijetí intervence došlo jenom v 1 případě ze 102 DRP (109)). Takto vysoká akceptace může souviset s delším časem působení klinického farmaceuta na oddělení a jeho proaktivním přístupem, pozitivními zkušenostmi a zdravotnickými výsledky, které vycházejí z jeho doporučení, dobře vytvořeným kontaktem mezi zdravotnickými pracovníky a vzájemnou důvěrou.

Podobná studie byla prováděná také na jiném typu zdravotnického zařízení (rehabilitačním ústavu) v rámci České republiky. Výsledky práce v roce 2017 ukazují průměrný počet problémů na 1 pacienta – 2,9 (112), a v roce 2021 – 3,36 (113). Množství pacientů s alespoň jedním problémem ve studii z roku 2017 stanoví 91 % osob ve výzkumné skupině (112), a v 2021 – 97 % (113), což je ve srovnání s mnou provedenou analýzou o 12 až 18% vyšší (79,41 %). Daná skutečnost může být vysvětlena tím, že v tomto zdravotnickém zařízení během sběru dát nepůsobil klinický farmaceut, a pomocí pohledu externích specialistů (v analogii tzv. „externí kontroly“) mohl být odhalen větší počet problémů. Mezi cíle jedné z těchto prací patřilo také zhodnocení míry přijetí navrhovaných intervencí lékaři. Procentuální hodnota dosáhla 62 %, což je větší část, ale v porovnání s, mnou provedenou analýzou je skoro o 30 % nižší. Tento fakt potvrzuje výsledky studie (114) a teorie, že začlenění farmaceuta do týmu může zvýšit stupeň přijetí navrhovaných intervencí. Zároveň je nutné pamatovat, že po zapojení do týmu klinického farmaceuta toto číslo neporoste okamžitě, ale až v průběhu času s narůstající důvěrou lékaře k navrhovaným intervencím.

Porovnání se zahraničními studiemi je v tomto případě obtížnější kvůli různým metodikám provedení, podmínkám působení klinických farmaceutů ve zdravotnických zařízeních, použitím odlišných klasifikací při vyhodnocení, různorodosti pracovišť, ve kterých byl uskutečněn výzkum, nejednotnému vyhodnocení míry akceptování a implementaci doporučení.

Podle mého názoru, značí podobně provedené analýzy velkou prospěšnost pro pacienta, zdravotnický tým a celý zdravotnický systém. Odhalují lékové problémy,

zefektivňují terapii, mohou být užitečné jako materiály pro studium, zvyšují bezpečnost pacienta, poskytování kvalitní zdravotní péče a v konečném důsledku mohou sloužit i jako nástroj k šetření vynakládaných financí.

Pro provedení budoucích studií zaměřených na analýzu lékových problémů je možné zvolit jiná oddělení ve stejném zdravotnickém zařízení, aby bylo umožněno srovnání kategorií DRP napříč různými odděleními. Při sledování míry akceptace doporučení klinického farmaceuta na jiném oddělení je možné posoudit vliv dobře vybudovaných vztahů mezi zdravotníky a vzájemné důvěry jako faktoru pro přijetí.

Během vypracování jsem zaznamenala nejrůznější typy problémů. Nejčastějšími byla nevhodná léčiva vzhledem k diagnóze a celkovému stavu pacienta nebo opačné chybění léku i přes jasnou indikaci. K problémům také patřila příliš dlouhá doba léčby nebo pokračování v předepsání léku při chybějící indikaci. Jedním z faktorů, který ke vzniku tohoto problému přispívá je „lidský faktor“ a chyby při přenosu v zdravotnické dokumentaci. K vyřešení daného problému je nutné usilovat o rozvoj projektu E-Health, který umožní sdílení informací o pacientech mezi různými poskytovateli zdravotnických služeb. Dalším možným faktorem vzniku zmíněného problému je nedostatek včasného přehodnocování léčby nebo pacientem nedodržení termínu kontrolních prohlídek za účelem úpravy terapie. Mezi jiné zaznamenané DRP patří nesprávné časování léčiv, nesprávné dávkování a nedostatečná kontrola monitoringu pacienta (buď to laboratorní nebo fyzikální, např. měření tlaku).

Působení klinického farmaceuta na odděleních zdravotnických zařízení by mohlo vést ke snížení lékových pochybení (vč. i výše zmíněných) a zvýšení efektivity terapie. Klíčovým bodem pro poskytnutí kvalitní revize farmakoterapie je dostatek specialistů, proto je důležité usilovat o zvýšení počtu klinických farmaceutů. K tomu může přispívat dostatečná motivace studentů, dostatek financí a celkové zvýšení úrovně klinické farmacie v České republice. Pozitivní zkušenosti spolupráce mezi klinickým farmaceutem a lékařem ukazují i zahraniční studie. (115)

Jako každá práce, daná analýza má svoje silné stránky a limity.

K limitům mohou být přiřazeny:

- Poměrně malý počet pacientů, zahrnutých do analýzy
- Krátkodobé zkušenosti s prací s klasifikačním systémem PCNE 5.01. Z toho vyplývající občasné sporné přiřazení problémů k jednotlivým kategoriím. Například, zvýšení hodnot jaterních enzymů při podávání 2 potenciálních hepatotoxických LP (Leflunomid, Karbamazepin) pacientce. Protože každý z této dvojice léků může vyvolávat zmíněný nežádoucí účinek a nejsou dostupné údaje o hladinách jaterních enzymů při užívání jednoho LP (jestli se nejednalo o již vyskytující zvýšení hladin před předepsáním druhého) pro porovnání, nedostupnost údajů o délce současného používání pro posouzení, zda se jedná o interakci a aditivní toxický účinek dvou léků nebo výskytu nežádoucího účinku

i při léčbě jedním LP. Je také možný vstup dalšího faktoru zhoršujícího stav jater, i když se primárně v terapii dvěma léčivými interakce ve formě nežádoucího účinku neprojevovala.

- Skutečnost, že analýza byla provedená ve většině případů na pacientech staršího věku (střední věk – 78,00 let ($\pm 10,98$)) s polypragmazií (průměrný počet léčiv na 1 pacienta je 10,82 ($\pm 3,73$)) v rámci jednoho oddělení, znemožňuje zobecnit výsledky na jiná oddělení, zdravotnická zařízení a celou populaci.

K silným stránkám patří:

- V průběhu provedení analýzy byla možnost pozorovat spolupráci klinického farmaceuta s lékaři v rámci multidisciplinárního týmu, možnost komunikace s lékaři v případě vzniklých nejasností, nutnost získání informací, např. nutných pro posouzení přijetí intervence.
- Studie byla z větší části prospektivní, což umožňuje záchyt lékového problému v reálném čase a rychlou reakci. Vnesené změny v terapii byly sledované.
- Informace pacientů, u kterých analýza byla retrospektivní, o změně terapie/ordinovaní nedostačujících vyšetření/odběrů byla dohledatelná v dokumentaci.
- Použití speciálního programu, který umožňuje systematické a standardizované zaznamenání lékových problémů. Aplikace byla vytvořena pro potřeby odborníků katedry sociální a klinické farmacie při klinickém hodnocení dat ve zdravotnických zařízeních.
- Klasifikace PCNE 5.01, která byla použita pro zařazování problémů, není nejnovější verze, ale poskytuje větší množství typů a subtypů, čímž umožňuje podrobnou kategorizaci. Jelikož stejná verze byla použita i v předchozích provedených studiích v podmínkách ČR, je možné provedení porovnat.
- Daná práce může být užitečná jako podklad pro další analýzy a také umožní v budoucnu vytvořit trend pro posouzení prevalence DRP, zastoupení jednotlivých kategorií, jejich závažnosti a změny v míře přijetí intervence.

Závěr

Daná práce byla zaměřená na analýzu odhalených lékových problémů (jejích následující roztřídění podle jednotlivých kategorií, závažnosti) a sledování míry přijetí doporučení navržených klinickým farmaceutem.

Zachyceno bylo 136 DRPs u 79,41 % pacientů z celkového množství ve skupině. V průměru bylo zaznamenáno 2,00 ($\pm 1,45$) DRP na pacienta. Maximální počet problémů u jednoho pacienta byl 7. Většinou se jednalo o problémy v kategorii „Problém s výběrem léku“, a poté „Problém s dávkováním“. Skupinami léčiv, která byla nejčastěji spojená s lékovými problémy, byla A „Trávicí trakt a metabolismus“, C „Kardiovaskulární systém“, N „Nervový systém“. Většina DRP byla hodnocena jako „středně významný“ – 44,12 % nebo „málo významný“ – 33,82 %. Jenom jeden problém byl ohodnocen jako „závažný“

Míra přijetí má dostatečně velké hodnoty (91,18 %). K odmítnutí přijetí docházelo pouze v odůvodněných případech.

Je vidět, že výskyt problémů na tomto oddělení je vysoký. Procento pacientů s alespoň jedním lékovým problémem je ještě pořad velké. Klinický farmaceut může přispět ke snížení počtu a eliminaci DRP, proto má ve zdravotnickém týmu nezastupitelné místo.

Seznam tabulek

1. Základní klasifikace PCNE (verze 5.01).	13
2. Doména „Problém“ v klasifikaci PCNE 5.01.....	14
3. Souvislost mezi výsledným efektem a mírou afinity opioidního analgetika k receptoru.	18
4. Rozdělení opioidních analgetik-anodyn podle ATC-klasifikace (jsou uvedeni zástupci, vyskytující se na trhu České republiky k 23.01.2024).	19
5. Specifické kontraindikace jednotlivých látek ze skupiny opioidních analgetik-anodyn.	27
6. Metabolismus opioidních analgetik-anodyn podle isoformy enzymu CYP450.	29
7. Induktory a inhibitory jednotlivých isoform CYP450.	31
8. Shrnutí DRPs skupiny opioidních analgetik-anodyn podle PCNE 5.01.	38
9. Modifikovaná klasifikace PCNE 5.01.	40
10. Medikace pacientky č. 1.	54
11. Medikace pacientky č. 2.	57
12. Hodnoty INR pacientky v průběhu posledních 2 let.	59
13. Medikace pacientky č. 3.	61

Seznam grafů

1. Procentuální zastoupení pacientů, kteří trpěli na nejčastější onemocnění.	43
2. Procentuální zastoupení léčiv z jednotlivých ATC-skupin.	44
3. Zastoupení jednotlivých skupin DRP.	45
4. Procentuální podíl problémů ve skupině "P2".	46
5. Procentuální podíl problémů ve skupině „P3“.	47
6. Procentuální rozdělení léků spojených s DRP podle ATC-skupin.	48
7. Procentuální poměr DRP podle jejich závažnosti.	49
8. Tendence vývoje hodnot INR pacientky č.3.	59

Seznam použitých zkratk

AH – arteriální hypertenze.
a. – arterie.
ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická.
AUC – area under the curve.
CHNNB – chronická nenádorová bolest.
CNS – centrální nervový systém.
CYP – cytochrom skupiny P450.
ČR – Česká republika.
DM – diabetes mellitus.
DOR – delta-opioidní receptor.
DRP – drug-related problem.
GIT – gastro-intestinální trakt.
ICHS – ischemická choroba srdce.
iCMP – ischemická cévní mozková příhoda.
iMAO – inhibitory monoaminoxidázy.
INR – international normal ratio.
KOR – kappa-opioidní receptor.
LČ – léčivo.
LF – léková forma.
LP – léčivý přípravek.
MOR – mi-opioidní receptor.
NÚ – nežádoucí účinek.
OIC – Opioid induced constipation.
OINV – opioid-induced nausea and vomiting.
OUD – opioid use disorder.
PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe.
PPI – proton pump inhibitors.
RD – respirační deprese.
SmPC - summary of product characteristics.
St. p. – stav po.
TCA – tricyklická antidepresiva.
TK – tlak krevní.

TU – tumor.

UGT – UDP–glukuronosyltransferáza.

VAS – Vizuální analogová škála.

WHO – World Health Organisation.

Použitá literatura

1. Van den Bemt P.M., Egberts T.C., de Jong-van den Berg, L.T. *et al.* Drug-Related Problems in Hospitalised Patients. *Drug-Safety* 22, 321–333 (2000). <https://doi.org/10.2165/00002018-200022040-00005>
2. The PCNE Classification V5.01. 2006; https://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf, [cit. 2024-01-09].
3. Viktil, K.K., Blix, H.S. (2008), The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 102: 275-280. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00206.x>
4. Rychlíčková J., Součková L. Vybrané kapitoly z klinické farmakologie. Brno: Masarykova univerzita, 2023. ISBN 978-80-280-0278-7, s.9-16.
5. Jersáková J. 2020. Literární rešerše. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích [online]. Dostupné z: <https://botanika.prf.jcu.cz/temp/2010/reserse.pdf>
6. Malý J. Lekové problémy v teorii a příkladech v podmínkách České republiky. *Klin Farmakol Farm* 2020; 34(33): 116-121. Dostupné: https://www.solen.cz/artkey/far202003-0003_lekove_problemy_v_teorii_a_prikladech_v_podminkach_ceske_republiky.php.
7. Slawomirski L, Klazinga N. The economics of patient safety: from analysis to action. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2020 (<http://www.oecd.org/health/health-systems/Economics-of-Patient-Safety-October-2020.pdf>).
8. Hodkinson A., Tyler N., Ashcroft D.M. *et al.* Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2020;18(1):1–3.
9. *Nežádoucí účinky léčiv*. Online. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/nezadouci-ucinky-leciv-1>. [cit. 2024-01-12].
10. Kaufmann C.P., Stämpfli D., Hersberger K.E., *et al* Determination of risk factors for drug-related problems: a multidisciplinary triangulation process *BMJ Open* 2015;5:e006376. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006376.
11. Garin N., Sole N., Lucas B. *et al.* Drug related problems in clinical practice: a cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions. *Sci Rep* 11, 883 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80560-2>
12. Krähenbühl-Melcher A., Schlienger R., Lampert M. *et al.* Drug-Related Problems in Hospitals. *Drug-Safety* 30, 379–407 (2007). <https://doi-org.ezproxy.is.cuni.cz/10.2165/00002018-200730050-00003>
13. Malý J.; Láďová K.; Doseděl M., Vlček J. Hodnocení role farmaceuta při managementu drug-related problems – zkušenosti z revize zdravotnické dokumentace. *Farmaceutický obzor*. 2013, roč. 2013, č. 8, s. 219-224. ISSN 0014-8172.
14. Basger B.J., Moles R.J., Chen T.F. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 70, 799–815 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1686-x>
15. Online. Pharmaceutical Care Network Europe. Dostupné z: <https://www.pcne.org/>. [cit. 2024-02-27].
16. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises.

- Pain. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. PMID: 32694387; PMCID: PMC7680716.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680716/>
17. Skála B., Kozák J. Léčba bolesti. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2021. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, 2021. Dostupné z: <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/lecba-bolesti-100068>.
 18. Haki M. Symptomatická léčba bolesti. Online. *Neurol. praxi*. 2018, roč. 19, č. 3, s. 209-212. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <https://doi.org/DOL:10.36290/neu.2018.096>.
 19. Fricová J. *Léčba bolesti u seniorů*. Online. Prolekare.cz. 2020. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/aktuality-v-lecbe-bolesti/detail/lecba-bolesti-u-senioru-123084>.
 20. Švihovec J., Bultas J., Anzenbacher P. et al. Farmakologie. Ilustroval Miroslav BARTÁK. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8, s. 311-320.
 21. Suchopár J. Opioidy: dobrý sluha, zlý pán. Online. S. 20-22. Dostupné z: <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2020/cislo-1/opioidy-dobry-sluha-zly-pan.html>.
 22. AISLP. Online. C2018-2024. Dostupné z: <https://www-aislp-cz.ezproxy.is.cuni.cz/nemocnice/?nav=cs%2Fsearch&nav=cs%2Fsearch&rng=VAd&find=N02A>. [cit. 2024-01-23].
 23. Trescot A. M., Datta S., Lee M., et al. (2008). Opioid pharmacology. *Pain physician*, 11(2S), S133.
 24. Buys M.J. UpToDate. Use of opioids for postoperative pain control. 24.02.2023. <https://www.uptodate.com/contents/use-of-opioids-for-postoperative-pain-control?csi=79fbc9dc-7a21-4f1e-80d4-bc77d77079ea&source=contentShare#H120813379>. [cit. 2024-02-27].
 25. Portenoy R. K., Mehta Z., Ahmed E. UpToDate. Prevention and management of side effects in patients receiving opioids for chronic pain. 22.04.2024: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/prevention-and-management-of-side-effects-in-patients-receiving-opioids-for-chronic-pain?search=opioid%20constipation&source=search_result&selectedTitle=1%7E81&usage_type=default&display_rank=1#H10. [cit. 2024-02-26].
 26. Porreca F., Ossipov M.H., Nausea and Vomiting Side Effects with Opioid Analgesics during Treatment of Chronic Pain: Mechanisms, Implications, and Management Options, *Pain Medicine*, Volume 10, Issue 4, May 2009, Pages 654–662, <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00583.x>
 27. Reich A., Szepietowski J.C. Opioid-induced pruritus: an update, *Clinical and Experimental Dermatology*, Volume 35, Issue 1, 1 January 2010, Pages 2–6, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03463.x>
 28. Farmer A.D., Drewes A.M., Chiarioni G., et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterology Journal*. 2019;7(1):7-20. doi:10.1177/2050640618818305
 29. Tarumi Y., Wilson M.P., Szafran O., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral docusate in the management of constipation in hospice patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Jan;45(1):2-13. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.02.008. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22889861.
 30. Višňovský P. Substituční léčba opiátové závislosti. Online. *Prakt. lékařem*. 2008, roč. 4, č. 3, s. 108-112. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/lek/2008/03/02.pdf>.
 31. Yin S. UpToDate. Opioid withdrawal in adolescents. 22.03.2022. <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/opioid-withdrawal-in->

- [adolescents?search=withdrawal%20opioid&topicRef=105686&source=see_link#H1692947](#), [cit. 2024-02-25].
32. Sevarino K.A. UpToDate. Opioid withdrawal: Clinical features, assessment, and diagnosis. 23.11.2023. https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/opioid-withdrawal-clinical-features-assessment-and-diagnosis?search=withdrawal%20opioid&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H3443629360, [cit. 2024-03-01].
 33. Sevarino K.A. UpToDate. Opioid withdrawal: Medically supervised withdrawal during treatment for opioid use disorder. 23.11.2023. https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/opioid-withdrawal-medically-supervised-withdrawal-during-treatment-for-opioid-use-disorder?search=withdrawal%20opioid&topicRef=105686&source=see_link#H1446195682, [cit. 2024-03-01].
 34. Srivastava A.B., Mariani J.J., Levin F.R. New directions in the treatment of opioid withdrawal. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1938-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30852-7. PMID: 32563380; PMCID: PMC7385662.
 35. Gudin J.A., Laitman A., Nalamachu S. Opioid Related Endocrinopathy, *Pain Medicine*, Volume 16, Issue suppl_1, October 2015, Pages S9–S15, <https://doi.org/10.1111/pme.12926>
 36. Young-McCaughan S., Miaskowski C. Measurement of opioid-induced sedation. *Pain Management Nursing*, Vol. 2, Iss. 4, 2001, p. 132-149, ISSN 1524-9042, <https://doi.org/10.1053/jpmn.2001.25169>.
 37. McNicol E., Horowicz-Mehler N., Fisk R.A., et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review, *The Journal of Pain*, Vol. 4, Iss. 5, 2003, p. 231-256, ISSN 1526-5900, [https://doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00556-X](https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00556-X).
 38. Dahan A., Aarts L., Smith T. W.; Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. *Anesthesiology* 2010; 112:226–238 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c38c25>
 39. Bateman J. T., Saunders S. E., Levitt, E. S. (2023). Understanding and countering opioid-induced respiratory depression. *British Journal of Pharmacology*, 180(7), 813–828. <https://doi.org/10.1111/bph.15580>
 40. Kim B., Nolan S., Beaulieu T., et al. Inappropriate opioid prescribing practices: A narrative review, *American Journal of Health-System Pharmacy*, Vol. 76, Iss. 16, 15 August 2019, P. 1231–1237, <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz092>
 41. Gregorová J., Holečková P. Úskalí farmakoterapie opioidy v klinické praxi. Online. *Prakt. lékař. 2016*, roč. 12, č. 2, s. 47-49. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/lek/2016/02/02.pdf>.
 42. Šimiček M. Systémová terapie bolesti z pohledu moderních lékových forem. Online. *Prakt. lékař. 2020*, roč. 16, č. 3, s. 115-121. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2020/04/03.pdf>.
 43. Souhrn údajů o přípravku. Tramadol Aurovitas; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0247249, [cit. 2024-04-27].
 44. Souhrn údajů o přípravku. Dolsin; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0002715 [cit. 2024-04-27].
 45. Leštianský B., Hakl M. Strategie opioidní léčby. Online. *Neurol. praxi*. 2010, roč. 11, č. 1, s. 50-54. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2010/01/15.pdf>.
 46. Souhrn údajů o přípravku. Fentanyl-Ratiopharm; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0024869.
 47. Souhrn údajů o přípravku. Fentanyl-Kalceks; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0220162.

48. Souhrn údajů o přípravku. Palladone SR; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0021576.
49. Souhrn údajů o přípravku. Duoxona; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0247097.
50. Souhrn údajů o přípravku. DHC Continus; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0041822.
51. Souhrn údajů o přípravku. Nalbuphin Orpha; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0118656.
52. Souhrn údajů o přípravku. Doreta; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0179331.
53. Souhrn údajů o přípravku. Skudexa; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0173246.
54. Grass J. A. Patient-Controlled Analgesia. *Anesthesia & Analgesia* 101(5S):p S44-S61, November 2005. | DOI: 10.1213/01.ANE.0000177102.11682.20
55. Danovitch I., Vanle B., Van Groningen N., et al. Opioid Overdose in the Hospital Setting: A Systematic Review. *Journal of Addiction Medicine* 14(1):p 39-47, January/February 2020. | DOI: 10.1097/ADM.0000000000000536
56. Lejčko J., Gabrhelík T. Long-term treatment and addiction to opioids. *Anest. intenziv. Med.*, 2017, vol. 28, iss. 2, p. 106-113.
57. Sochor, M. a Slama, O. Management chronické a akutní bolesti u pacientů s nádorovými chorobami. Online. *Klin Onkol.* 2015, roč. 28, č. 2, s. 94-98. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/401.pdf#page=14>.
58. Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects, *European Journal of Pharmacology*, Vol. 769, 2015, P. 71-78, ISSN 0014-2999, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.10.049>.
59. Souhrn údajů o přípravku. Dipidolor; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0241672.
60. Liang R.J., Shih Y.N., Chen Y.L., et al. A dual system platform for drug metabolism: Nalbuphine as a model compound, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 141, 2020, 105093, ISSN 0928-0987, <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105093>.
61. Tapenradol: Drug information. UpToDate. https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/tapentadol-drug-information?search=tapentadol&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E13&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F7878308. [cit. 2024-04-27].
62. Morphine: Drug information. UpToDate. https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/morphine-drug-information?search=morphine&source=search_result&selectedTitle=1%7E148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1. [cit. 2024-04-27].
63. Květina, J. Grundmann, M. Farmakologické interakce. Online. *Klin Farmakol.* 2003, roč. 17, č. 1, s. 17-21. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2003/01/04.pdf>.
64. Codeine: Drug information. UpToDate. https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/codeine-drug-information?search=codeine&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F154161. [cit. 2024-04-27].
65. Schmidt H. *Zur Bedeutung der Biotransformation für die Wirkung von Dihydrocodein beim Menschen*. Doctoral Thesis. Frankfurt am Main: Johann Wolfgang Goethe-Universität, 2002.
66. Flockhart D. A. *Drug Interactions Flockhart Table*. Online. Indiana University School of Medicine. C2024. Dostupné z: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>. [cit. 2024-04-27].

67. Miners J.O., Polasek Thomas S., Hulin J-A., et al. Drug-drug interactions that alter the exposure of glucuronidated drugs: Scope, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzyme selectivity, mechanisms (inhibition and induction), and clinical significance, *Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 248, 2023,108459, ISSN 0163-7258, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108459>.
68. Vlček J. Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta. Online. *Practicus*. 2009, roč. 8, č. 1, s. 10-15. Dostupné z: <https://www.practicus.eu/data/Practicus2009/practicus09-01.pdf>.
69. Gillman P. K. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 95, Issue 4, October 2005, Pages 434–441, <https://doi.org/10.1093/bja/aei210>
70. Simon L.V., Keenaghan M. Serotonin Syndrome. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482377/>
71. Nováková D. *Ko-užívání opioidních analgetik s alkoholem a/nebo benzodiazepiny u pacientů s chronickou nenádorovou bolestí*. Bakalářská práce, vedoucí Mravčík, Viktor. Praha: Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN, 2023.
72. Edwards K.A., Vowles K.E. & Witkiewitz K. Co-use of Alcohol and Opioids. *Curr Addict Rep* 4, 194–199 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40429-017-0147-x>
73. *Drug Interactions*. Online. UpToDate. C2024. Dostupné z: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document. [cit. 2024-04-27].
74. Szmulewicz A.G., Bateman B.T., Levin R., Huybrechts K.F., Risk of Overdose Associated With Co-prescription of Antipsychotics and Opioids: A Population-Based Cohort Study, *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 48, Iss. 2, March 2022, Pag. 405–413, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab116>
75. *Drug Interactions*. Online. UpToDate. C2024. Dostupné z: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document, [cit. 2024-04-27].
76. Koffel E., DeRonne B., Hawkins E.J. Co-prescribing of Opioids with Benzodiazepines and Other Hypnotics for Chronic Pain and Insomnia: Trends and Health Outcomes, *Pain Medicine*, Volume 21, Issue 10, October 2020, Pages 2055–2059, <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa054>
77. Cho J., Spence M.M., Niu F. *et al.* Risk of Overdose with Exposure to Prescription Opioids, Benzodiazepines, and Non-benzodiazepine Sedative-Hypnotics in Adults: a Retrospective Cohort Study. *J GEN INTERN MED* 35, 696–703 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05545-y>
78. *Drug Interactions*. Online. UpToDate. C2024. Dostupné z: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document, [cit. 2024-04-27].
79. *Drug Interactions*. Online. UpToDate. C2024. https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document, [cit. 2024-04-27].
80. Just J., Mücke M., Bleckwenn M.: Dependence on prescription opioids—prevention, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 213–20. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0213
81. Nechanská B.; Mravčík V. a Popov, P. *Zneužívání psychoaktivních léků v České republice: identifikace a analýza zdrojů dat*. Monografie (Úřad vlády České republiky). Praha: Úřad vlády České republiky, c2012. ISBN 978-80-7440-073-5.
82. Hoffman K.A., Ponce Terashima J. & McCarty, D. Opioid use disorder and treatment: challenges and opportunities. *BMC Health Serv Res* 19, 884 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4751-4>

83. Lejško, J. Přehled opioidních analgetik. Online. *Prakt. lékáren*. 2009, roč. 5, č. 4, s. 172-175. Dostupné z: <https://farmaciepropraxi.cz/pdfs/lek/2009/04/05.pdf>.
84. *What Is Opiophobia?* Online. PainScale. 2024. Dostupné z: <https://www.painscale.com/article/what-is-opiophobia>. [cit. 2024-04-27].
85. *Ošetrovatelský úsek*. Online. Nemocnice Šumperk. C2024. Dostupné z: <https://www.nemocnicešumperk.cz/oddeleni/osetrovatelsky-usek>. [cit. 2024-01-14].
86. Červený R a kol. Geriatrie, novelizace 2014. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. 2014, s. 7, 10.
87. Souhrn údajů o přípravku. Rhefluin; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0076380
88. Cífková R. Hypertenze u starších osob. Kapitoly z Kardiologie pro praktické lékaře 2012; 4(1): 9–13.
89. Souhrn údajů o přípravku. Citalopram Teva; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0080427
90. DeVane C.L., Pollock B.G. Pharmacokinetic considerations of antidepressant use in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 20): 38–44.
91. Souhrn údajů o přípravku. Vigantol; SÚKL: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0243240
92. Hrdý P., Novosad P. Nové poznatky o funkci vitamínu D. *Prakt. lékáren*. 2015; 22.4.2015:11(12) : 54-57.
93. Souhrn údajů o přípravku. Enelbin; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0097026.
94. Souhrn údajů o přípravku. Omeprazol Medreg; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0097026.
95. Souhrn údajů o přípravku. Transtec; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0042761.
96. Souhrn údajů o přípravku. Prednison Léčiva; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0000269.
97. Souhrn údajů o přípravku. Afonilum SR; Státní ústav pro kontrolu léčiv: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0268809.
98. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):901-6. doi: 10.1164/rccm.201302-0388PP. PMID: 23672674
99. Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2006; 79(3): 129–137
100. Palička V. Osteoporóza v ordinaci praktického lékaře. *Med. praxi*. 2019, (2), 73-78. ISSN 1803-5310. <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2019/02/02.pdf>
101. Filipovský J. Arterial hypertension in the elderly. *Vnitr Lek*. 2018 Winter;64(11):987-992. English. PMID: 30606014.
102. Dorgalaleh A., Favalaro E.J., Bahraini M., et al. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *Int. J. Lab Hematol*. 2021; 43: 21–28. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13349>
103. *Pradaxa, Xarelto, Eliquis, Lixiana (NOAC)*. Online. VZP ČR. C2024. Dostupné z: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/ostatni/shrnujici_zapis.pdf. [cit. 2024-04-27].
104. Guirguis E. Holter monitoring. *Can Fam Physician*. 1987 Apr;33:985-92. PMID: 21263911; PMCID: PMC2218473.
105. Eghtedari B., Correa R., 2022. Levothyroxine. *StatPearls* [online]. [cit. 2023-11-11]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539808/>
106. Šarapatková H. Nejčastější onemocnění štítné žlázy a jejich léčba. *Prakt. lékáren*. [online]. 2021, 17(2), 81-84 [cit. 2023-12-07]. ISSN 2788-1717. Dostupné z: doi:10.36290/lek.2021.016

107. Souhrn údajů o přípravku. Letrox; Státní ústav pro kontrolu léčiv:
https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0184245.
108. Souhrn údajů o přípravku. Nolpaza; Státní ústav pro kontrolu léčiv:
https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0109415.
109. Veličková Z. *Hodnocení intervencí klinického farmaceuta na oddělení nemocnice*. Diplomová práce, vedoucí Doseděl, Martin. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, 2017.
110. Elbelová Š. *Hodnocení intervencí klinického farmaceuta na oddělení nemocnice III*. Diplomová práce, vedoucí Doseděl, Martin. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, 2022.
111. Kraušnerová K. *Analýza lékových problémů ("drug-related problems") ve zdravotnickém zařízení VIII*. Diplomová práce, vedoucí Doseděl, Martin. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, 2022.
112. Gajdošová V. *Analýza liekových problémov ("drug-related problems") v zdravotníckom zariadení IV*. Rigorózní práce, vedoucí Doseděl, Martin. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, 2018.
113. Záleská K. *Analýza liekových problémov ("drug-related problems") v zdravotníckom zariadení VI*. Diplomová práce, vedoucí Doseděl, Martin. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, 2021.
114. Lagruela J., Maes F., Wouters D., et al. Optimizing pharmacists' detection of prescribing errors: Comparison of on-ward and central pharmacy services. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* [online]. 2021, 46(3), 738-743. ISSN 0269-4727. Dostupné z: doi:10.1111/jcpt.13339
115. Chowdhury, T. P., Starr R., Brennan M., et al. A Quality Improvement Initiative to Improve Medication Management in an Acute Care for Elders Program Through Integration of a Clinical Pharmacist. *Journal of Pharmacy Practice* [online]. 2020, 33(1), 55-62. ISSN 0897-1900. Dostupné z: doi:10.1177/0897190018786618