

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína
Studijní obor: Preventivní medicína



FARMAKOVIGILANCE V TOXIKOLOGICKÉM INFORMAČNÍM STŘEDISKU

Pharmacovigilance in the Toxicological Information Centre

DISERTAČNÍ PRÁCE

Školitel: prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc.

Praha 2016

PharmDr. Michal Urban

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 9. listopadu 2016

PharmDr. Michal Urban

Podpis

Identifikační záznam

Urban, Michal. Farmakovigilance v Toxikologickém informačním středisku.

[Pharmacovigilance in the Toxicological Information Centre]. Praha, 2016. 81 stran.

Dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika pracovního lékařství
1.LF UK. Školitel: Pelclová, Daniela.

Poděkování autora

Touto cestou bych rád poděkoval všem, kteří se podíleli na tvorbě této práce a to především paní prof. MUDr. Daniele Pelclové, CSc. za její trpělivost, ochotu a odbornou pomoc při sepisování této práce a také své rodině za morální podporu.

ABSTRAKT

Celosvětově počty otrav léky stoupají exponenciálně od 90. let minulého století. Toxikologické informační středisko (TIS) v Praze představuje cenný zdroj informací o trendech v otravách na území České republiky.

Cíl

Cílem práce bylo analyzovat, jak se vyvíjely celkové počty a trendy v dotazech na otravy léky ovlivňující centrální nervovou soustavu (CNS), charakterizovat příčiny lékových chyb způsobených laiky a identifikovat četnost a následky těchto chyb ve všech věkových kategoriích. Součástí práce bylo zároveň analyzovat počet, příčiny, příznaky a závažnost otrav paracetamolem.

Materiál a Metodika

Data o konzultacích TIS byla extrahována za různá sledovaná období z elektronické databáze TIS, dále byly studovány propouštěcí zprávy pacientů hospitalizovaných pro tyto intoxikace. Vedle toho byli pacienti zpětně telefonicky dotazováni na průběh předávkování/otrav, které si vyžádaly jen ambulantní péči zdravotníků nebo kdy stačilo sledování v domácím prostředí.

Výsledky

V období 1997-2002 počty konzultací na otravy tricyklickými antidepresivy a barbituráty výrazným způsobem klesly (o 366,7 % a 340,0 %) a stejně tak značně vzrostly počty dotazů na otravy selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a ostatními antidepresivy a benzodiazepiny (o 1347,4 % a 359,8 %). V případě lékových chyb způsobených laiky či náhodných otrav jsou nejpostiženější skupinou děti ve věku do 5 let (46,0 %). V ČR převládá konzervativní přístup k léčbě intoxikací paracetamolem a antidotum je aplikováno i v případech, kdy to stav pacienta nevyžaduje.

Závěr

Výsledky této práce poprvé demonstrují současné trendy v otravách CNS léky na území ČR. Mezi hlavní příčiny lékových chyb u laiků patří chybování při dávkování s možnostmi prevence těchto otrav. Intoxikace paracetamolem jsou stále závažným problémem, antidotum doporučujeme podávat jen v indikovaných případech (120-150 mg/l paracetamolu v plazmě).

Klíčová slova

Intoxikace léky, lékové chyby u laiků, prevence, náhodné otravy u dětí, paracetamol.

ABSTRACT

Background

The annual drug overdose rates have been increasing exponentially since the 90's worldwide. Toxicological information centre (TIC) represents a valuable source of information for evaluating the trends in the drug poisonings in Czech Republic.

Aim of the study

The purpose was to analyze the number and trends in the calls concerning poisonings due to central nervous system (CNS) affecting drugs, identify the reasons of medication errors caused by laymen, frequency and consequences of these errors across all age groups and also to analyze the numbers, causes, symptoms and severity of the paracetamol intoxications.

Methods

During the reference period the data from the enquiries were extracted from the TIC electronic database, discharge reports from the hospital were studied or phone call follow-ups with the patients were carried out to be able to evaluate the outcome of the poisonings.

Results

In the years 1997-2002 the number of calls caused by poisoning with tricyclic antidepressants and barbiturates decreased (by 366.7 % and 340,0 %, respectively) whereas the calls due to selective serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines overdose increased (by 1347.4 % and 359.8 %). The 0-5 years old children are at the highest risk of experiencing medication errors or accidental poisonings (46,0 %). There is a conservative approach in the Czech Republic with regard to the treatment of the paracetamol intoxications and the antidote is administered even in cases where it is not necessary.

Conclusions

The results show for the first time the current trends in the CNS affecting drugs in Czech Republic, describe the causes of the medication errors in laymen, imply preventive measures to avoid these errors and demonstrate the challenges in paracetamol intoxications and need for use of the antidote only when indicated (120-150 mg/l plasma paracetamol).

Key words

Drug overdose, medication errors, prevention, accidental poisonings, paracetamol.

1 OBSAH

1	OBSAH	5
1.	ÚVOD	7
1.1	Otravy léky	7
1.2	Toxikologické informační středisko	9
1.2.1	Funkce	9
1.2.2	Vývoj počtu konzultací	10
1.2.3	Typy lékových otrav dle ATC klasifikace	13
1.3	Suicidální pokusy u dětí a mladistvých	14
1.3.1	Počty sebevražd u dětí a adolescentů evidovaných TIS	16
1.4	Lékové chyby zdravotníků	16
1.4.1.	Lékové chyby zdravotníků hlášené na TIS	18
1.5	Lékové chyby laiků	19
1.6	Náhodné otravy	19
1.7	Otravy paracetamolem	21
2	CÍLE A HYPOTÉZY	24
2.1	Trendy v otravách léky	24
2.2	Lékové chyby laiků a náhodné otravy	25
2.3	Otravy paracetamolem	26
3	METODIKA	27
3.1	Trendy v otravách léky	27
3.2	Lékové chyby laiků	28
3.4	Otravy paracetamolem	30
4.	VÝSLEDKY	31
4.1	Trendy v otravách léky	31

4.2	Lékové chyby laiků	36
4.3	Náhodné otravy	41
4.3.1	Náhodné otravy butamirátem.....	43
4.4	Otravy paracetamolem.....	44
5.	DISKUSE.....	47
6.	ZÁVĚR	59
7.	REFERENCE	62
8.	ZKRATKY	81

1. ÚVOD

1.1 Otravy léky

Počty předávkování alkoholem a jinými chemickými látkami zůstávají v ekonomicky vyspělých zemích relativně stabilní od roku 1979, nicméně počty otrav léky začaly růst exponenciálně a to především od 90. let minulého století (Mowry a kol. 2015). Podle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky z roku 2013 tvořily vnější příčiny (tj. poranění a otravy) 6,3 % všech úmrtí v ČR, u sebevražd šlo konkrétně o 1573 úmrtí (ÚZIS 2013). V USA v roce 2008 tyto počty dokonce poprvé převýšily počty osob zemřelých při dopravních nehodách (Buchanich a kol. 2016, Chen a kol. 2015, Warner a kol. 2011). V roce 2014 bylo v USA toxikologickými středisky registrováno celkem 925 845 lékových otrav, přičemž 1408 z nich skončilo fatálně. Převážná většina těchto otrav (65,6 %) byla zaznamenána ve věkové kategorii 19-59 let. Nejčastějšími léky, které se objevují v žebříčku těchto otrav, jsou analgetika (paracetamol, kombinované přípravky s paracetamolem a hydrokodonem či oxykodonem, samotný hydrokodon a oxykodon, metadon, salicyláty, morfin, fentanyl, tramadol), léky působící na kardiovaskulární systém (amlodipin, verapamil, kardioglykosidy, metoprolol, propranolol, karvedilol, diltiazem), antidepresiva (amitriptylin, bupropion, lithium, venlafaxin, doxepin, citalopram) a sedativa/hypnotika/antipsychotika (quetiapin, alprazolam, temazepam, diazepam, olanzapin, klonazepam) (Mowry a kol. 2015).

V případě léků působících na kardiovaskulární systém jsou nyní nejvíce obávané betablokátory, blokátory kalciových kanálů, kardioglykosidy, inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy (ACE) a sartany. Především betablokátory a kalciové blokátory mají úzkou terapeutickou šíři. Dávky betablokátorů 2-3 krát vyšší než je dávka terapeutická se u citlivých osob považují za život ohrožující (viz **Tabulka č. 1**), u blokátorů kalciových kanálů již každá dávka, která je vyšší, než terapeutická, může vyvolat příznaky intoxikace (Olson 2012). Nejvyšší riziko tyto léky představují pro děti, neboť v některých případech, zejména u retardovaných lékových forem již jedna tableta představuje toxickou i letální dávku pro dítě (Toxbase 2016, Olson 2012).

Beta blokátor	Toxická dávka - děti a dospělí
Acebutolol	25 mg/kg
Atenolol	5 mg/kg
Betaxolol	1 mg/kg
Bisoprolol	0,7 mg/kg
Carteolol	1 mg/kg
Carvedilol	2,5 mg/kg
Celiprolol	14 mg/kg
Labetolol	40 mg/kg
Levobunolol	1 mg/kg
Metipranolol	0,1 mg/kg
Metoprolol	10 mg/kg
Nadolol	11 mg/kg
Nebivolol	0,3 mg/kg
Oxprenolol	11 mg/kg
Pindolol	1 mg/kg
Propranolol	5 mg/kg
Sotalol	8 mg/kg
Timolol	1 mg/kg

Tabulka č. 1 - Toxické dávky vybraných betablokátorů pro děti a dospělé (Toxbase 2016)

Nejvýraznějším účinkem antihypertenziv je hypotenze v důsledku extrémní periferní vazodilatace, snížení kontraktility myokardu a bradykardie. K dalším příznakům patří nauzea, zvracení, zpomalení pasáže gastrointestinálního traktu (GIT), zmatenost, somnolence, laktátová acidóza, hyperglykémie, nekardiální plicní edém či reflexní tachykardie (Olson 2012, Toxbase 2016). I v České republice představují tyto intoxikace závažný problém (Pelclová a kol. 2009, 2014).

Dalšími substancemi často spojovanými s fatálními následky při užití v nadměrných dávkách jsou antidepresiva - jen v USA bylo v roce 2013 evidováno 109 110 (Mowry a kol. 2014) a v roce 2014 šlo celkem o 112 412 případů intoxikací způsobených antidepresivy (Mowry a kol. 2015). Můžeme zde však nacházet rozdíly mezi jednotlivými skupinami

antidepresiv. Je obecně známo, že inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a antidepresiva III. a IV. generace mají obecně lepší bezpečnostní profil než tricyklická antidepresiva (TCA), což se odráží i na nižších počtech úmrtí vyvolaných předávkováním SSRI (Whyte a kol. 2003). TCA velmi často způsobují fatální otravy jednak pro svou kardiovaskulární toxicitu projevující se hypotenzí a dysrytmiemi a dále pro jejich centrálně neurotoxické účinky, vedoucí ke křečím a kómatu (Thanacoody a Thomas 2005, Bateman a kol. 2005). Nicméně situace je složitější, protože rozdíly v toxicitě můžeme sledovat nejen napříč jednotlivými skupinami antidepresiv, ale zároveň mezi jednotlivými zástupci téže skupiny (Henry 1997, Hawton a kol. 2010, Manakova a Hubickova 2011).

Nejčastější aplikační cestou bylo na základě údajů amerických toxikologických středisek (Mowry a kol. 2015) podání perorální (70,7 %), inhalační/nazální (8,2 %) a parenterální (3,7 %). Zbylé způsoby buď nebyly toxikologickému středisku upřesněny, nebo šlo o kombinaci více cest podání. Velmi často bývají otravy způsobeny i antihistaminiky, vitaminy, myorelexancií, antiinfektivy, antikonvulzivy či léky působící na respirační systém, nicméně otravy těmito léky neměly tak závažný průběh jako v případě první skupiny léků (Mowry a kol. 2014, Mowry a kol. 2015).

1.2 Toxikologické informační středisko

1.2.1 Funkce

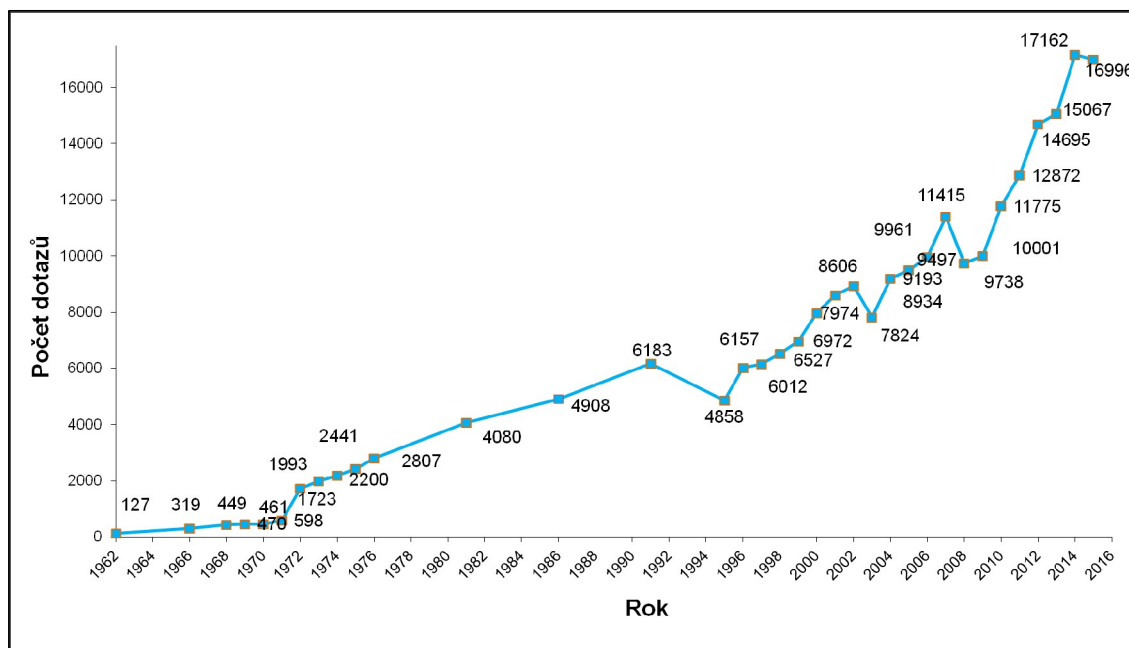
Toxikologické informační středisko (TIS) na Klinice nemocí z povolání 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze již od roku 1962 poskytuje zdravotnickým pracovníkům a laikům toxikologické konzultace při akutních a chronických otravách léky, chemickými látkami, houbami či rostlinami. TIS při svých konzultacích využívá elektronickou databázi TISMAN s desítkami tisíc hesel potenciálně toxických škodlivin a Databázi bezpečnostních listů obsahující informace o komerčních přípravcích a jejich složení. V současné době TIS využívá mimo jiné i celosvětově uznávané toxikologické databáze jako je britská TOXBASE, americký POISINDEX, novozélandský TOXINZ, kanadský IPCS INCHEM, a má přístup k německé GIZ-WIKI.

V rámci toxikovigilanční a farmakovigilanční činnosti se TIS zabývá sběrem, systematizací, posuzováním a poskytováním konzultací o toxických účincích léků při jejich předávkování či chybném použití, jakož i informací o případech lékových interakcí a

nežádoucích účinků terapeutických dávek léků (TIS 2015). Sbírá údaje o negativním vlivu chemických látek (směsí) obsažených v obchodních přípravcích vyráběných nebo dovážených na území České republiky na zdraví člověka a jiných živých organismů, popřípadě i na životní prostředí.

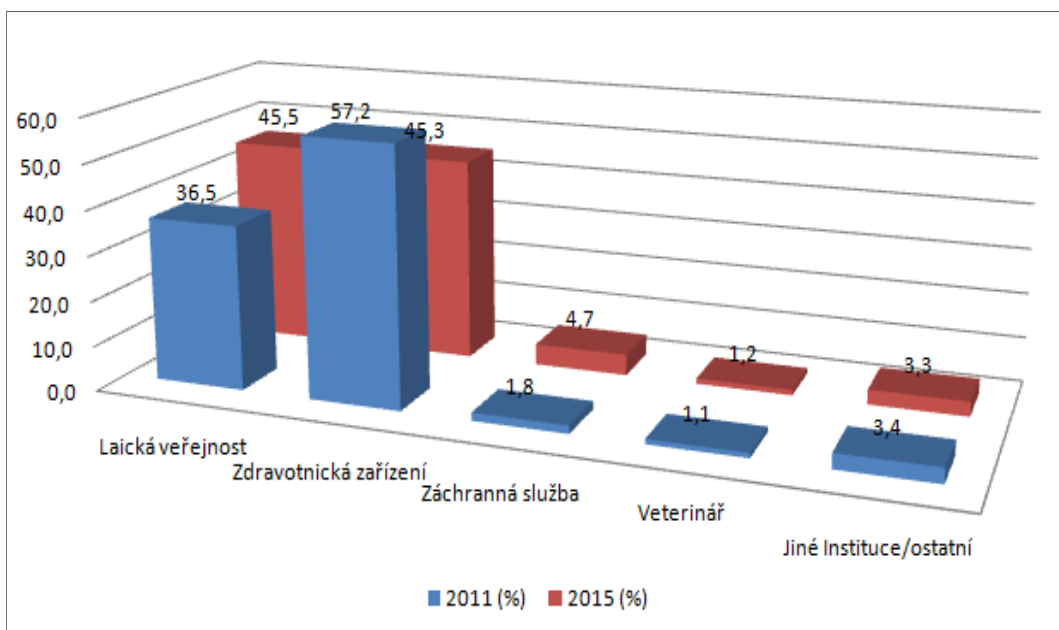
1.2.2 Vývoj počtu konzultací

Vývoj počtu konzultací TIS od roku 1962 až do roku 2015 je shrnut na **Obrázku č. 1**. Trend v počtech toxikologických konzultací je dlouhodobě vzestupný s maximem zejména v době metanolové „epidemie“ v letech 2012-2014, naopak v roce 2015 počet nepatrně poklesl.



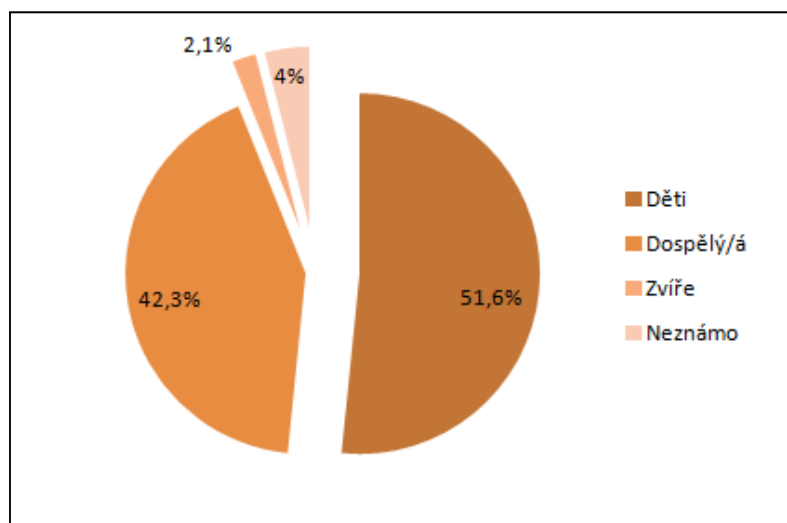
Obrázek č. 1 - Vývoj počtu konzultací Toxikologického informačního střediska od roku 1962.

V roce 2011 zaznamenal TIS nejvíce dotazů od zdravotníků (pohotovost, nemocnice, záchranná služba, lékárna), zatímco v roce 2015 již přicházelo nejvíce dotazů od laické veřejnosti (pacienti, příbuzní). Tyto statistiky potvrzují vzrůstající povědomí o působnosti TIS v oblasti toxikovigilance a farmakovigilance mezi laickou veřejností. Detailnější rozdělení na základě volajícího osoby či instituce je shrnuto na **Obrázku č. 2**.



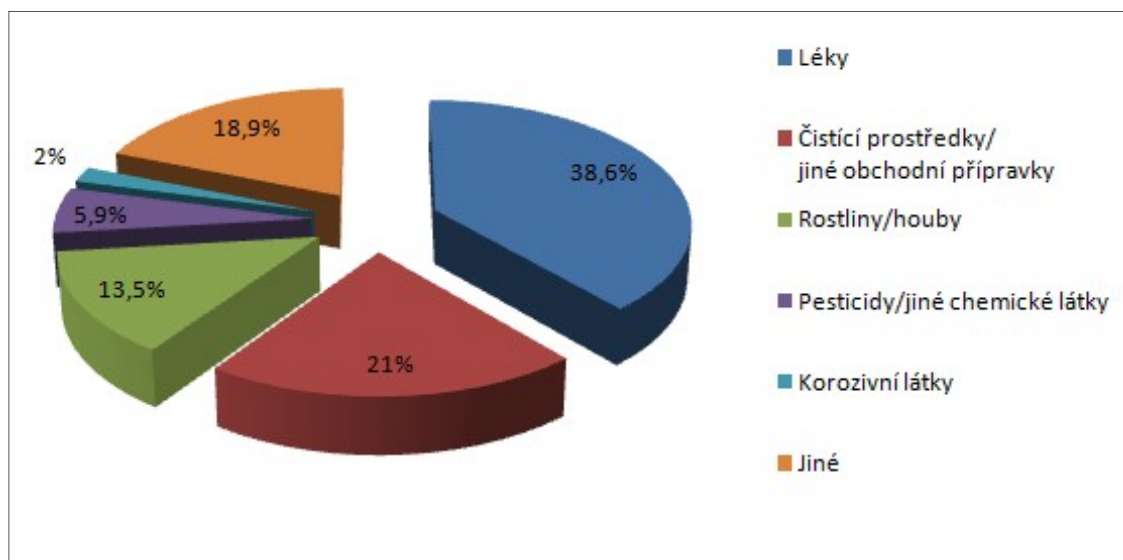
Obrázek č. 2 - Rozdělení konzultací Toxikologického informačního střediska dle volající osoby či instituce v letech 2011-2015.

Obecně v tomto sledovaném období převažovaly konzultace k otravám u dětských pacientů do 15 let nad dotazy u dospělých pacientů. V některých případech se jednalo o konzultace k otravám u zvířat, nebo nebylo upřesněno, o jakou skupinu postižených se jedná (**Obrázek č.3**).



Obrázek č. 3 - Rozdělení konzultací Toxikologického informačního střediska v letech 2011-2015 dle základních skupin subjektů/pacientů.

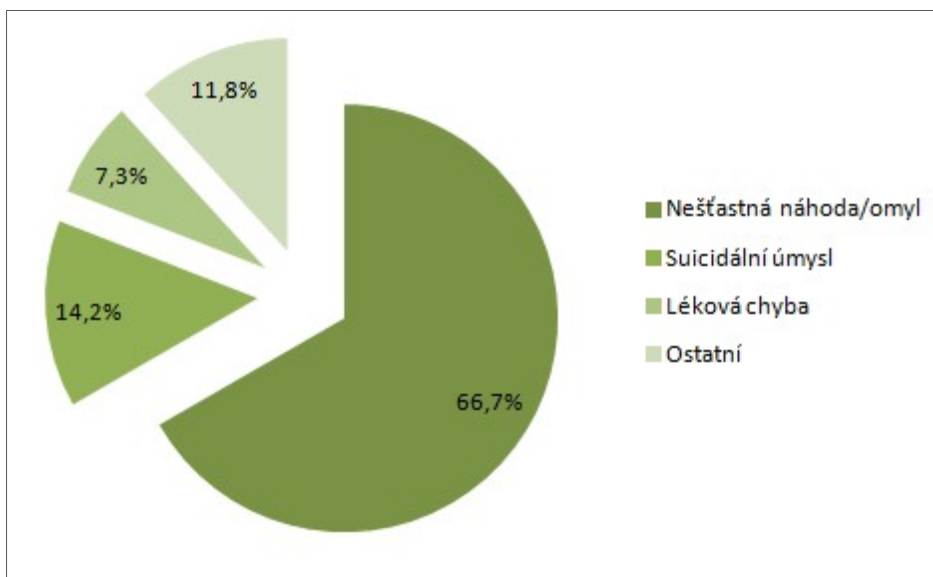
Nejčastějším typem otravy byla jednoznačně otrava léky, následovaly čisticí prostředky a jiné obchodní přípravky. Dále se jednalo o rostliny, pesticidy a korozivní látky, nebo opět nebylo specifikováno, o jaký typ látek se jednalo (**Obrázek č. 4**).



Obrázek č. 4 - Rozdělení konzultací Toxikologického informačního střediska v letech 2011-2015 dle typu noxy.

Pokud jde o cestu vstupu noxy, nejčastěji byly zaznamenány případy požití toxické látky či přípravku (68,2 %), méně častá byla cesta inhalační, injekční aplikace, dotek nebo kousnutí živočichem.

Většina otrav byla způsobena nešťastnou náhodou či omylem nebo se jednalo o suicidální úmysl, lékovou chybu či jinou příčinu. Rozdělení konzultací podle příčiny otravy je shrnuto na **Obrázku č. 5**.



Obrázek č. 5 - Rozdělení konzultací Toxikologického informačního střediska v letech 2011-2015 na základě příčiny.

1.2.3 Typy lékových otrav dle ATC klasifikace

V rozmezí let 2007-2015 došlo jen k mírným změnám v rozložení otrav léky na základě zařazení do jednotlivých lékových skupin dle Anatomicko-Terapeuticko-Chemické (ATC) klasifikace. Dominantní skupinu tvořily léky ovlivňující centrální nervový systém (CNS) (41,7 % v roce 2007; 40,1 % v roce 2015) s nejčastějším zástupcem paracetamolem (12,9 % případů této skupiny), léky ovlivňující respirační systém (15,5 % v roce 2007; 14,7 % v roce 2015), trávicí trakt a metabolismus (11,8 % v roce 2007; 13,4 % v roce 2015), muskuloskeletární systém (6,8 % v roce 2007; 9,2 % v roce 2015) s nejčastějším zástupcem ibuprofenem (70,3 % případů této skupiny). Dotazy na kardiovaskulární systém představovaly 7,2 % v roce 2007; a 5,4 % v roce 2015.

Zastoupení ostatních skupin léků již nebyla natolik významná, jednalo se například o léky působící na urogenitální trakt a pohlavní hormony (5,7 % v roce 2007; 2,7 % v roce 2015), antiinfektiva pro systémovou aplikaci (4,6 % v roce 2007; 3,5 % v 2015), dermatologika (3,8 % v roce 2007; 6,8 % v roce 2015), léky působící na krev a krvetvorné orgány (1,1 % v roce 2007; 1,5 % v roce 2015), systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulinů (0,7 % v roce 2007; 1,7 % v roce 2015), antiparazitika (0,6 % v roce 2007; 0,2 % v roce 2012), cytostatika a imunomodulační léčiva (0,5 % v roce 2007; 0,8 % v roce 2015) aj.

1.3 Suicidální pokusy u dětí a mladistvých

Durkheim definuje sebevraždu jako „všechny typy úmrtí, která jsou způsobeny přímo či nepřímo pozitivně nebo negativně míněným jednáním oběti, která si je zároveň vědoma smrtelných následků svého jednání“ (Durkheim 1951). Jedná se o komplikovaný proces od prvních sebevražedných myšlenek po plánování a samotné spáchání sebevraždy (Kafadar a kol. 2014). Sebevraždy jsou závažným společenským problémem a v USA již představují třetí nejčastější příčinu úmrtí mezi dospívajícími ve věku 10-24 let (Manceaux a kol. 2015). Preventivní opatření v severní Americe se záměrem odvrácení tohoto trendu se nesečkala s velkým úspěchem, protože počty hlášených sebevražd stále rostou (Baker a kol. 2013). Poslední studie z USA ukazují, že se to netýká jen adolescentů, ale i osob středního věku (Hempstead a Phillips 2015).

Dospívání je doprovázeno řadou fyzických, sociálních, emočních a hormonálních změn, což má na neurobiologické úrovni dopad i na funkce CNS. Řada studií potvrdila, že dospívání je velmi unikátní období ve vývoji jedince a to jak z pohledu neuroanatomického tak i biologického. Riziko vyšší vznětlivosti a rozvoje deprese se dá anatomicky vysvětlit rychlým zrání limbického systému a biologicky větší senzitivitou serotonergního systému a sekrecí glukokortikoidů. Vliv má i fakt, že dospívání je zranitelné období a to z mnoha důvodů, protože dochází k vývoji osobnosti a fyzickým, hormonálním, sociálním, kognitivním a emočním změnám, které mají významný dopad na vývoj mozku (Manceaux a kol. 2015).

Přítomnost impulsivního chování a horší přizpůsobivost vůči okolním vlivům jsou považovány za faktory, které mohou u dospívajících vyvolat sebevražedné myšlenky (Renaud a kol. 2008). V Egyptě při studiu rizikových faktorů sebevražd u mladých lidí zjistili, že většina suicidálních pokusů byla evidována u nezadaných a inteligentních dívek školního věku vyrůstajících v početných rodinách. Nejčastěji (v 81,3 % případech) se jednalo o předávkování léky (Ghanem a kol. 2013). Ukázalo se, že jednorázové předávkování výrazným způsobem zvyšuje riziko dokonané sebevraždy a toto riziko je téměř 40násobně vyšší proti zbytku populace (Finkelstein a kol. 2015).

Právě z těchto důvodů je důležité identifikovat rizikové jedince a preventivně se zaměřovat nejen na období těsně po suicidálním pokusu, ale je nutné plánovat sledování po dobu několika let (Finkelstein a kol. 2016). Je známo, že neúspěšné suicidální pokusy jsou

typické spíš pro ženy, zatímco u mužů se setkáváme s větším počtem dokonaných sebevražd. To však tolik neplatí pro rozvojové země, kde jsou častější sebevraždy u žen a především u dospívajících dívek (Kafadar a kol. 2014).

Zároveň platí, že ženy si vybírají spíše nenásilné metody jako je udušení oxidem uhelnatým, otravu léky či alkoholem a muži mají tendenci vybírat si spíše drastičtější metody, jakými jsou například zastřelení stříelnou zbraní či skok z výšky (Soor a kol. 2012, Tsirigotis a kol. 2011).

Problematika NMUPD (z anglického nonmedical use of prescription drugs), což by se dalo do češtiny přeložit jako léčiva vázaná na lékařský předpis a zneužívaná k nemedicínským účelům, je v současné době závažným problémem například v USA. A to jak kvůli specifickému psychofarmakologickému účinku těchto léčiv, tak i proto, že jsou vnímané jako bezpečné prostředky s dobře předvídatelným účinkem (Cicero a kol. 2005, Friedman a kol. 2006). Zatímco ilegální drogy jako jsou extáze (3,4-methylenedioxyamfetamin) či kokain postupně ztrácí na popularitě, zájem o NMUPD naopak roste. Není pochyb o tom, že získat přístup k těmto přípravkům je daleko snazší než k pouličním drogám, protože jsou k dispozici na internetu, u rodičů, přátel, a zpravidla není problém je získat i od samotných předepisujících lékařů. Adolescenti takto zneužívají například oxykodon, kombinace paracetamol/hydrokodon, zolpidem, benzodiazepiny a další léky (Friedman a kol. 2006). Například 26,0 % z odhadovaných 2,9 mil. osob starších 12 let, které jsou závislé na drogách, nejdříve začalo s léky vázanými na předpis (Zulig a Divin 2012). V této studii zaměřené na vysokoškolské studenty došli k závěru, že opioidní analgetika vykazovala největší korelaci mezi suicidálním chováním a užitím této skupiny léků, přičemž silná asociace byla pozorována především u žen. Ve své další studii demonstrovali, že dospívající, kteří ve své anamnéze uvedli užívání NMUPD, výrazně častěji pomýšleli na sebevraždu. Neprokázali však konkrétní vliv a závažnost jednotlivých lékových skupin (analgetika, stimulancia, antidepresiva) ve vztahu k sebevražednému pokusu (Divin a Zullig 2015).

V západních zemích patří k nejčastějším substancím při otravách léky u dětí a mladistvých paracetamol, který lze běžně zakoupit bez receptu v lékárnách i mimo prostory lékáren u prodejců vyhrazených léčiv ale setkáváme se i s benzodiazepiny, antidepresivy a antipsychotiky (Hawton a kol. 2003, Rhodes a kol. 2008, Schillie a kol. 2009). Některé léky jako například SSRI, jsou podezřívány z toho, že přímo vyvolávají suicidální sklony u dětí a mladistvých. Byly publikovány studie prokazující, že léčba antidepresivy byla výrazně spojena s rizikem sebepoškozování a sebevražd (Barbui a kol. 2009, Hammad a kol. 2006,

March a kol. 2004, Martinez a kol. 2005, Olfson a kol. 2006, Wijlaars a kol. 2013). Nicméně další observační studie naopak předpokládají, že SSRI vykazují pozitivní účinek v prevenci sebevražd u dospívajících (Gibbons a kol. 2006). Zavádějícím faktorem, kterého se lze u těchto studií jen těžko zbavit, je deprese, protože u pacientů léčených na SSRI lze předpokládat přítomnost závažnější formy deprese, než u těch, kteří jimi léčení nejsou (Umetsu a kol. 2015).

1.3.1 Počty sebevražd u dětí a adolescentů evidovaných TIS

Sebevražedné pokusy zaznamenané TIS již byly sledovány v letech 2007-2011 (Zakharov a kol. 2013a). Během uvedených 5 let bylo registrováno 10 492 dotazů, přičemž 2 393 případů (tj. 22,8 %) se týkalo dětí a adolescentů (Zakharov a kol. 2013a). V 97,8 % případech se jednalo o otravu léky, z čehož převážnou většinu (63,8 %) tvořily otravy pouze jedním lékem. Nejčastější volbou v sebevražedném konání byly léky ovlivňující CNS (39,0 %) a dále nesteroidní antiflogistika (NSAID) (9,1 %). Volně prodejně léčivé přípravky s obsahem paracetamolu a ibuprofenu byly těmi nejvyhledávanějšími prostředky vzhledem k jejich snadné dostupnosti a faktu, že většina mladých pacientů trvale neužívá téměř žádnou vlastní medikaci. V 4,6 % případech byly u mladistvých lékové otravy kombinovány s alkoholem (Zakharov a kol. 2013a, Zakharov a kol. 2013b).

1.4 Lékové chyby zdravotníků

Nežádoucí příhodou (Adverse Event) se rozumí 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. Nežádoucí příhody zahrnují jak nežádoucí účinky léčivého přípravku (Adverse Drug Reaction) tak i lékové chyby (Medication error). Nežádoucím účinkem léčivého přípravku se rozumí nepříznivá a nezamýšlená odezva na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě či jinému ovlivnění fyziologických funkcí; v případě klinického hodnocení léčivých přípravků jde o nepříznivou a nezamýšlenou odezvu po podání jakékoli dávky (SÚKLa 2016). Nežádoucí účinek léčivého přípravku může vycházet z přehnané odpovědi organismu na podání léčiva

(například bronchospasmus u betablokátorů) nebo z idiosynkratické reakce (například alergie na peniciliny) (Oren 2013).

Jednou z nejčastějších příčin nežádoucích příhod u hospitalizovaných pacientů jsou však lékové chyby (Tam 2005, Vries de a kol. 2008). Některé zdravotnické instituce uvádějí, že hospitalizovaní pacienti jsou v průměru vystaveni alespoň jedné lékové chybě denně (Aspden 2007). Ačkoliv je na vině lidské pochybení, v mnoha případech se jedná spíše o systémová selhání, která jsou důsledkem neustále se zvyšující komplexity zdravotní péče (Davidhizar 2002, Stucky 2003). Bohužel je známo, že jen málo zdravotnických pracovníků ve všech zemích hlásí lékové chyby, proto se považuje za jisté, že jsou celkové počty nahlášených případů všeobecně podhodnocené (Allan 1990, Antonow 2000, Crawford 2003, Mrayyan 2007). Je proto možné očekávat vyšší četnost lékových chyb na úrovni preskripce, dispensace i při aplikaci léčiva, než lze zjistit na základě dostupných hlášení (Hritz a kol. 2002). Důvodem nedostatečného hlášení je nevědomost, špatný přístup zdravotnických pracovníků, problémy s komunikací, pocit viny, strach z potrestání či potenciální ztráty zaměstnání (Uribe a kol. 2002).

Lékaři často pracují ve značně stresujícím prostředí, ve kterém je může rozptylovat či odvádět jejich pozornost řada věcí, což se pak projevuje i na samotné preskripci. Začínající lékaři, kteří často absolvují řadu stáží napříč odděleními, se potřebují rychle adaptovat na nové prostředí i na nové spektrum předepisovaných léčiv. Vzhledem k jejich dennodenní vytíženosti se musejí spoléhat na obezřetnost zdravotních sester či farmaceutů a to platí především tam, kde v praxi nefunguje používání elektronických receptů (Lavan a kol. 2016). Kromě náročného pracovního prostředí lze zmínit i další faktory, které přispívají k vyšší chybovosti při preskripci. Je to například nedostatečné množství personálu, nadměrná pracovní zátěž, nedostatečný dohled, špatná komunikace či nedostatečná zpětná vazba o vlastní chybovosti (Dean a kol. 2002, Reynolds a kol. 2016). Na základě britské studie napříč třemi univerzitami zároveň vyšlo najevo, že studenti medicíny nejsou dostatečně připravováni na budoucí předepisování, že mají značné mezery v klinické farmakologii a že si nejsou schopni poradit s praktickými aspekty předepisování, jako je například přepočítávání dávek na základě tělesné hmotnosti či věku (Illing a kol. 2015).

Klíčovou roli při podávání samotných léčiv hrají zdravotní sestry. Na základě švédské studie bylo tou nejčastější chybou, kterou sestry páchaly, špatné dávkování (41,0 %), což je srovnatelný výsledek jako v ostatních studiích z Velké Británie či USA (Bjorksten a kol. 2016, Cousins a kol. 2012, Pham a kol. 2011). Dále bylo hlášeno i podání léku jinému pacientovi

(13,0 %), záměna léčivého přípravku (16,0 %) či nesprávná aplikace léčiva (6,0 %). Jedním z příkladů pochybení, který byl dokumentovaný v této studii, byl případ, kdy zdravotní sestra připravovala infuzi furosemidu a chloridu sodného v místnosti pro přípravu a uchovávání léčiv. V době, kdy sestra danou infuzi připravovala, vstoupil do místnosti pacient, který se dožadoval morfinu a naléhal na sestru, ať mu co nejdříve aplikuje dávku pro ulevění bolesti. Sestra mu odpověděla, že nejdříve dokončí rozdělanou práci a až následně se mu bude věnovat. Pacient však z místnosti neodešel a nadále hovořil na sestru během její práce. Ta však při přípravě zaměnila furosemid s morfinem a tuto infuzi podala pacientovi, který měl srdeční selhání. Sestra následně vysvětlovala záměnu tím, že chybu způsobila kvůli vyrušení pacientem, který od ní vyžadoval dávku morfinu. Bližší detaily nebyly uvedeny, ani následek této chyby nebyl upřesněn (Bjorksten a kol. 2016).

1.4.1. Lékové chyby zdravotníků hlášené na TIS

Lékovým chybám zdravotníků, zachyceným v dotazech TIS, se v nedávné době věnovaly studie Zakharova a kol. (2012a, 2012b). Zjistil, že v desetiletém období bylo zaznamenáno celkově 215 konzultací, které se týkaly lékových chyb zdravotníků (lékař, zdravotní sestra, farmaceut), přičemž ve 25 případech se jednalo případů o závažnou lékovou intoxikaci; 60,0 % z nich byly akutní otravy léky ovlivňujícími CNS u dětí mladších 5 let a v 28,0 % se jednalo o chronické intoxikace při předávkování theofylinem, digoxinem nebo lithiem u osob starších 60 let.

Lékové chyby způsobené zdravotníky představovaly 0,5 % veškerých konzultací TIS, přičemž 61,9 % chyb se odehrálo v nemocničním prostředí, 18,6 % v ambulantních zařízeních a v 19,5 % v lékárnách (Zakharov a kol. 2012a, 2012b).

Nejčastější byla předávkování léky ovlivňujícími CNS a to především psycholeptiky (haloperiol, promethazin, lithium) a antiepileptiky (valproát, fenytoin, lamotrigin). Na druhém místě byla antibiotika a na třetím místě léky působící na respirační systém, přičemž hlavní část představovaly akutní a chronické intoxikace theofylinem. Ve 13,0 % případů musela být pro zvládnutí otravy doporučena forsírovaná diuréza (5 pacientů), mimotělní eliminační metoda (19 pacientů) či specifické antidotum (4 pacienti) (Zakharov a kol. 2012a, 2012b).

1.5 Lékové chyby laiků

Lékovým chybám laiků se celosvětově věnuje poměrně málo pozornosti v porovnání s chybami zdravotníků, ačkoliv mají prokazatelný negativní vliv na účinnost terapie, zdraví pacientů a zároveň představují zvýšené a zbytečné finanční náklady pro celý zdravotní systém (Brophy a kol. 2014, Chan 2006).

1.6 Náhodné otravy

Náhodné otravy jsou závažným problémem pro zdravotnictví a to jak z hlediska újmy na zdraví pacientů, tak i z hlediska ekonomického, protože náklady spojené s následnou péčí o tyto pacienty jsou značné a výrazným způsobem zatěžují státní rozpočty. Významnou skutečností však je to, že téměř ve všech případech lze těmto nehodám účinně předcházet.

Jen v USA od roku 1979 do 2014 vzrostla mortalita spojená s náhodnými otravy více jak šestinásobně, přičemž tento nárůst je způsoben téměř výhradně otravami léky. Nedávná data zároveň ukazují, že trend je i nadále vzrůstající bez ohledu na pohlaví, rasu či věk (Buchanich a kol. 2016). Ačkoliv výrazné nežádoucí účinky či úmrtí jsou v případě náhodných otrav spíše vzácné, již užití jedné či dvou terapeutických dávek léčiv může mít v některých případech fatální následky a to obzvláště u pediatrické populace. Mezi taková léčiva patří tricyklická antidepresiva, antipsychotika, blokátory kalciového kanálu, opioidní analgetika jako je například metadon, popřípadě perorální antidiabetika (Torjesen 2016). Byl dokumentován případ šestiletého chlapce, který byl do nemocnice převezen na urgentní příjem s podezřením na exacerbaci astmatu s přechodnou bradykardií a nereagující na vnější podněty. Lékař podezřívá otravu opioidy vzhledem k nápadnému zúžení zornic, a následné vyšetření hmotnostní spektrometrií potvrdilo otravu metadonem. Chlapec byl nakonec propuštěn v dobrém stavu (Swenson 2015). Nebezpečnost náhodných otrav metadonem dokládá i britská studie z období 2001-2013, která na základě dat z nemocničních zařízení v Anglii a Walesu analyzovala příčiny úmrtí u dětí mladších 4 let a která zjistila, že metadon byl přítomen u 57,0 % všech náhodných otrav s fatálním koncem (Torjesen 2016).

Byla publikována řada studií, které sledovaly otravy buprenorfinem u malých dětí vzhledem k podobnosti lékové formy s pamlskem (viz **Obrázek č. 6**), který děti láká (Geib a kol. 2006, Pedapati a kol 2011, Schwarz a kol. 2007). Pravděpodobně i tato skutečnost má v USA za následek dramatický vzestup urgentních příjmů do nemocnic dětí do šesti let pro otravu buprenorfinem. Zatímco v roce 2004 nebyl zaznamenán žádný případ, v roce 2011

bylo popsáno již 1500 případů (Lovegrove a kol. 2016). Dítě má tendenci lék spíše olizovat či žvýkat než ho polykat jako celek, což může vést ke zvýšenému vstřebávání účinné látky bukální absorpcí (Tadros a kol. 2016).



Obrázek č. 6 - Ukázka vzhledu sublingvální tablety s obsahem buprenorfinu (Drugs 2016).

Dalším opioidním analgetikem, s kterým se lze u náhodných otrav relativně často setkat, je kodein. V Austrálii měl v roce 2000 za následek 3,5 úmrtí/milion lidí v populaci, zatímco v roce 2009 to bylo již 8,7 úmrtí/milion lidí v populaci, přičemž počty náhodných otravy převyšovaly počty úmyslných předávkování. Vzrůst těchto případů má na svědomí pravděpodobně i uvolnění kombinovaných přípravků s vysokým obsahem kodeinu a ibuprofenu mezi volně prodejná léčiva na místním trhu (Roxburgh a kol. 2015).

Kyselina acetylsalicylová je ve světě jedno z nejpoužívanějších antiagregans a analgetik. Není indikována u pediatrické populace kvůli možnému rozvoji Reyova syndromu, přesto jsou dosud evidovány případy náhodných otrav dětí. U intoxikace salicyláty jsou děti více ohroženou skupinou, protože mají sníženou schopnost vyrovnávat se s metabolickou acidózou a ketoacidózou vzniklou jako následek poruchy buněčné respirace přerušáním oxidativní fosforylace. Mezi typickými projevy otravy salicyláty jsou hyperventilace, tinitus a gastrointestinální potíže jako je nauzea a zvracení (Mund a kol. 2016), přičemž v nejtěžších případech může dojít i ke smrti pacienta.

V odborné literatuře bylo publikováno jen velmi málo případů otrav přípravky s obsahem butamirátu, ačkoliv jsou tyto přípravky velmi často používané v terapii suchého

dráždivého kašle způsobeného virovými infekcemi horních a dolních dýchacích cest. Zaměřili jsme se proto i na tyto léky. Vzhledem k absenci údajů o toxicitě této látky může docházet jednak k podcenění závažnosti těchto otrav, na druhé straně může docházet naopak i k zbytečným hospitalizacím v případech, kdy to není nutné.

1.7 Otravy paracetamolem

Paracetamol je v současnosti často používaným analgetikem v pediatrii, nicméně počty otrav u dětí jsou celkově nižší než u dospělých. U dětí může dojít i k jaternímu selhání, pokud léčivý přípravek s obsahem paracetamolu není bezpečně uložen a je volně přístupný dětem (Mund a kol. 2015). V řadě zemí jsou analgetické preparáty s kyselinou acetylsalicylovou či paracetamolem volně prodejné; jejich dostupnost není nijak regulována na nadnárodní úrovni v rámci EU a je vymezena pouze zákony jednotlivých členských států (The European Commission 2016).

Předávkování paracetamolem jsou v posledních letech velmi častá, což dokládá více než 110 000 konzultací k tomuto typu otrav registrovaných toxikologickými informačními centry v USA v roce 2014 (Mowry a kol. 2015). Paracetamol je sice přítomný v mnoha vícesložkových analgetických přípravcích s různým obsahem jednotlivých komponent, nicméně bylo dokázáno, že za většinu úmrtí způsobených požitím těchto preparátů v sebevražedném úmyslu byl zodpovědný paracetamol jako nejtoxičtější komponenta těchto léčivých přípravků (Doyon a kol. 2013).

Otrava se klinicky manifestuje především hepatotoxicitou vedoucí k encefalopatii, multiorgánovému selhání a následnému úmrtí (Hinson a kol. 2010, Olson a kol. 2012). Akutní renální selhání se také považuje za projev otravy paracetamolem, nicméně je mnohem vzácnější a jeho detekce je komplikovanější a to obzvláště během prvních 48 hodin od požití (Waring a kol. 2010). Pro stanovení míry jaterního poškození je zásadní laboratorní stanovení plasmatických koncentrací paracetamolu, protože v prvních 12 i více hodinách po požití toxických dávek paracetamolu se nedostaví většinou jiné příznaky než anorexie, nauzea či zvracení. Až po 24-48 hodinách od požití dochází k nárůstu aktivity jaterních enzymů aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT), což již svědčí o nekróze hepatocytů. V nejzávažnějších případech s fulminantním selháním jater pacient upadá do komatu a bez terapie během 3-6 dnů umírá. Encefalopatie, metabolická acidóza a trvalý růst

poměru protrombinový čas/mezinárodní normalizovaný poměr (PT/INR) většinou znamená infaustní prognózu (Butterworth 2011).

NAC (N-acetylcystein), donor sulfhydrylových skupin, je při předávkování paracetamolem lékem volby (Prescott a kol. 1979). Účinnost NAC však závisí na včasném zahájení terapie. Nejvyššího účinku NAC dosahuje při aplikaci do 8-10 hodin s postupně se snižující účinností po 12-16 hodinách od požití (Isbister a Duffull 2013). V první hodině po požití je indikováno také podání aktivního uhlí, které na sebe váže paracetamol a snižuje tím vstřebání a jeho plasmatickou koncentraci (Olson 2012, Juurlink 2015). Hemodialýza je vyhrazena jen pro případy masivní intoxikace (s koncentrací více než 1000 mg/l paracetamolu v plazmě) komplikované kómatem a/nebo hypotenzí (Olson 2012). Život pacientů s fulminantním selháním jater může zachránit transplantace jater (Olson 2012, Toxbase 2016, Wikitox 2016).

Schéma terapie otravy paracetamolem antidotem v perorální formě je delší, a v souvislosti s aplikací perorální NAC formy se častěji objevuje především zvracení. Proto se všeobecně preferuje podání intravenózního NAC, u kterého je však hlášeno větší množství závažnějších nežádoucích účinků. Jejich typickými příznaky jsou kromě zvracení i nauzea, abdominální bolest, návaly horka, pruritus, kopřivka, angioedém, dušnost či bronchospasmus, aj. (Wikitox 2016). Další nevýhodou intravenózní aplikace je poměrně složité dávkovací schéma, které rovněž vede k řadě terapeutických omylů (Thanacoody a kol. 2013). S cílem snížit výskyt nežádoucích projevů, zejména alergických reakcí, byla navržena modifikovaná dávkovací schémata s pomalejším podáváním úvodní dávky a sníženou vrcholovou koncentrací NAC v průběhu léčby (Chiew a kol. 2015).

Indikací pro léčbu NAC je toxická hladina paracetamolu v plazmě, kterou je dle Rumack-Matthew nomogramu koncentrace 150 miligramů/litr (mg/l) za 4 hodiny od požití (Olson 2012, Poisindex 2015, Wikitox 2015). Výjimku tvoří tzv. rizikovní pacienti, u kterých se doporučuje podávat NAC již při hladinách od 100 - 149 mg/l. Vyšší míru rizika vykazují pacienti současně užívající léčiva indukující CYP2E1 (například isoniazid, rifampicin), trpící malnutricí či osoby s abúzem alkoholu. Závažně jsou také ohroženi lidé, kteří se předávkovali opakovanými dávkami paracetamolu v úmyslu potlačit bolesti (Rumack 2004, Ferner a kol. 2011).

Výrazná změna v přístupu k indikaci NAC přišla v září 2012, kdy britská státní agentura pro regulaci léčiv Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) přišla s novým nařízením pro terapii intoxikací paracetamolem. Toto nařízení zpřísnilo

kritéria pro určení toxických koncentrací paracetamolu a doporučilo, aby NAC dostávali všichni pacienti v případě, že plasmatické koncentrace paracetamolu překročí 100 mg/l v době za 4 hodiny od požití bez ohledu na přítomnost či absenci rizikových faktorů. Téhož roku byla tato nová nařízení implementována i v toxikologické databázi Toxbase, jejímiž doporučeními se řídí několik toxikologických informačních center ve střední Evropě.

Řada britských toxikologů tento postup hodnotí jako zbytečný až škodlivý kvůli vyššímu počtu nežádoucích účinků NAC při jeho podávání pacientům s nízkými hladinami paracetamolu (Bateman a kol. 2014a). Toxikologové ve Velké Británii také doporučili návrat k původnímu hodnocení toxických hladin na vyšší úrovni (Bateman a kol. 2014a), stejně jako odborníci v Nizozemí (Koppen 2014).

2 CÍLE A HYPOTÉZY

2.1 Trendy v otravách léky

Hypotéza:

Počty nehod s léky, které jsou konzultované s TIS, trvale stoupají. S nejzávažnějšími otravami se setkáváme především u analgetik a léků ovlivňující CNS a kardiovaskulární systém. Vzhledem k vývoji nových skupin léčiv a novým trendům preskripce léčivých přípravků lze usuzovat, že se změnilo i početní zastoupení jednotlivých skupin léků při otravách. V případě léků ovlivňující CNS, které jsou nejpočetnější a způsobují jedny z nejzávažnějších otrav, se jedná především o SSRI a benzodiazepiny namísto TCA a barbiturátů, které převažovaly před 10-15 lety. Z indikace depresivním a psychicky labilním pacientům je zde zároveň předpoklad, že většina otrav těmito léky je motivována sebevražednými pokusy.

Cíl práce:

Cílem práce bylo analyzovat, jak se vyvíjely celkové počty a trendy v dotazech na otravy léky ovlivňující CNS, které představují největší skupinu léků v dotazech TIS a zároveň porovnat příčiny, symptomy, prognózu a závažnost těchto otrav mezi jednotlivými podskupinami léků ovlivňujícími CNS. Vzhledem k závažnosti těchto otrav se jako jediný způsob prevence vedoucí ke snížení dopadů těchto otrav na zdraví pacientů vedle bezpečného skladování těchto léků v domácnostech jeví preskripce nových léčiv s lepším bezpečnostním profilem.

2.2 Lékové chyby laiků a náhodné otravy

Hypotéza:

Lékové chyby jsou zbytečné a zejména v souvislosti s podáváním léčiva u dětí představují velmi častý problém, avšak ve světové literatuře není dostatek informací o trendech v jejich počtu, jejich závažnosti a prognóze. Stejně jako lékové chyby dospělých pacientů mohou i u dětí končit fatálně, a proto je zapotřebí klást důraz na vytvoření preventivních strategií s cílem na edukaci osob podávajících léky, ať jde o rodiče nebo pacienta samotného. Je zapotřebí zaměřit se na přípravu srozumitelné příbalové informace a obalu.

V případě náhodných otrav je zde předpoklad, že nejvíce ohroženou skupinou pacientů jsou děti a incidence těchto otrav vzrůstá v souladu s celosvětovým trendem.

Cíl práce:

Cílem práce bylo především charakterizovat příčiny lékových pochybení způsobených laiky, které byly hlášeny na TIS v souvislosti s užíváním léčiv jednotlivých lékových skupin. Pouze znalost příčin, které způsobují tato léková pochybení, umožní navrhnout konkrétní opatření, jak těmto chybám předcházet. V práci byl kladen důraz především na preventivně medicínský charakter těchto opatření, která vedou ke zvýšení ochrany zdraví pacientů. Dále byly identifikovány i zdroje, četnost a následky těchto chyb ve všech věkových kategoriích.

Zároveň byly charakterizovány počty, věková distribuce, požítá dávka, prognóza a symptomy otravy u náhodných otrav hlášených na TIS.

2.3 Otravy paracetamolem

Hypotéza:

Paracetamol může být snadno zneužíván k sebevražedným úmyslům vzhledem k tomu, že je volně prodejným lékem se závažnou toxicitou při předávkování. Může vést k letálním intoxikacím, na druhé straně i zbytečná aplikace antidota NAC má svá rizika. Cílem bylo zjistit na základě registrovaných konzultací na TIS, zda a v jaké míře dochází v České republice k život ohrožujícím otravám paracetamolem a zda je antidotum indikováno správně. Hlavním důvodem byla změna indikačních kritérií pro aplikaci NAC ve Velké Británii a předpoklad, že i u nás přetrvává tento velmi konzervativní, ne však zdůvodněný přístup v terapii intoxikací paracetamolem, kdy se NAC aplikuje i v případech, kdy zdravotní stav pacienta jeho podání nevyžaduje. Kromě ekonomického dopadu to má vliv i na vyšší výskyt nežádoucích účinků, kterým by bylo možné předcházet.

Cíl práce:

Cílem práce bylo analyzovat počet, příčiny, příznaky a závažnost intoxikací paracetamolem v ČR a také analyzovat prognózu a míru zotavení pacientů po absolvované léčbě. Cílem byl také preventivní aspekt, konkrétně předcházení zbytečných aplikací NAC a racionální indikace tohoto antidota, vzhledem k jeho potenciálním nežádoucím účinkům. Z tohoto důvodu jsme sledovali i poskytnutou první pomoc, farmakologickou terapii, a zejména četnost a podobu nežádoucích účinků v souvislosti s podáním antidota. Opodstatněnost užití antidota s ohledem na požití množství paracetamolu jsme srovnávali s doporučeními toxikologických odborných společností, které stanovují indikační kritéria pro aplikaci antidota u otrav paracetamolem.

3 METODIKA

3.1 Trendy v otravách léky

Data ohledně hlášených případů otrav léky ovlivňující CNS v letech 1997-2012 byla extrahována z elektronické databáze TIS nazvané Evidence, kde jsou evidovány všechny toxikologické konzultace včetně údajů o pacientovi, zdravotnickém zařízení, noxe, době konzultace, způsobu a závažnosti intoxikace, cestě vstupu látky do organismu, důvodu a příznacích otravy a doporučené terapii či eliminační metody. Databáze má část dotazníkovou, kde se údaje elektronicky vyplňují do jednotlivých políček a část textovou, kde je stručně slovně popsána situace a doporučení poskytnutá toxikologem.

Byl zjišťován celkový počet konzultací a jejich trend napříč jednotlivými podskupinami léků působících na CNS, přičemž z naší studie byly vyřazeny případy, kdy bylo požitó více léků. Až po roce 2005 byly zařazeny do statistiky podrobnější charakteristiky jednotlivých případů, jako je důvod a zhodnocení otravy a její prognóza na základě posouzení toxikologem v době konzultace. Tyto charakteristiky bylo proto možno srovnávat jen v období 2005-2012.

Zároveň jsme blíže porovnali závažnost a frekvence otrav způsobených tricyklickými antidepresivy ve srovnání s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a ostatními antidepresivy (OA), včetně noradrenergických a specifických serotonergních antidepresiv (NaSSa), antagonistů serotonergních receptorů a zároveň inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SARI), aktivátorů zpětného vychytávání (SSRE), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a benzodiazepinů na základě hodnocení pracovníků TIS, kteří zodpovídali dotazy od lékařů či laické veřejnosti.

Statistické údaje byly vypočítány na základě běžně používaných statistických testů a modulů z MS Excel 2010 (Microsoft, CZ). Pro výpočet konfidenčních intervalů byl použit Studentův t-test.

3.2 Lékové chyby laiků

V případě této studie jsme prováděli retrospektivní analýzu dat z let 2013-2014 z TIS databáze, která evidovala všechny konzultace týkající se lékových chyb. Z databáze Evidence byly extrahovány následující proměnné: ATC klasifikace léčiva a léková forma léčivého přípravku, původ léčivého přípravku, věk pacienta, příčina otravy, doba od požití v době dotazu, typ otravy (akutní/chronická), symptomy, dávka, prognóza, doporučená první pomoc či další opatření.

Dvouletá perioda sledování zahrnovala 1489 případů neúmyslných předávkování a požití supratherapeutických dávek u léčiv či potravinových doplňků, které byly v databázi označeny pracovníky TIS jako „léčebný omyl-laik“ nebo „chybné použití“. Z tohoto množství bylo vyřazeno 135 konzultací kvůli duplikacím (opakovaným dotazům na téhož pacienta s delším časovým odstupem) nebo pokud se jednalo o veterinární kazuistiku, náhodnou otravu, lékovou chybu způsobenou zdravotníkem, úmyslná předávkování, nebo abúzus.

Pacienti byli rozděleni do podskupin dle následujících věkových kategorií 0–5, 6–12, 13–19, 20–59 a ≥ 60 let.

3.3. Náhodné otravy

V případě náhodných otrav byla provedena analýza dat z let 2011-2015 dostupných v databázi Evidence a podobně jako v případě lékových chyb způsobených laiky byly sledovány následující charakteristiky: ATC klasifikace léčiva, doba od požití v době dotazu, prognóza, symptomy a věk pacienta, přičemž jednotliví pacienti byli opět rozděleni do věkových kategorií 0–5, 6–12, 13–19, 20–59 a ≥ 60 let. Nebyly započítávány duplicitní dotazy na téhož pacienta. Za pětileté období bylo na TIS evidováno celkem 13 020 konzultací týkající se náhodných otrav léky.

Provedli jsme zároveň retrospektivní analýzu otrav butamirátem či butamirátem v kombinaci s guaifenesinem v případě polykompozitních přípravků. Šlo o padesát dotazů směřovaných na TIS v období 18 měsíců, které se týkaly předávkování butamirátem. Ve 12,0 % případů jsme zdravotní stav postiženého zjistili na základě dostupných lékařských zpráv a ve zbytku případů jsme se zpětně telefonicky dotazovali na průběh otravy přímo u postiženého či jeho rodinných příslušníků.

3.4 Otravy paracetamolem

V rámci této studie byla provedena retrospektivní analýza všech intoxikací paracetamolem, které byly konzultovány s TIS.

Vzhledem k významnosti pro další země střední Evropy jsme vyzvali toxikology z Bratislavy, kteří potvrdili svůj zájem a na studii s námi spolupracovali. Národní toxikologické informačné centrum (NTIC) na Slovensku rovněž poskytlo svá data z let 2000-2013.

Jako zdroj dat byly použity dotazy evidované v elektronické databázi TIS a NTIC a vyžádané lékařské propouštěcí zprávy. Z lékařských zpráv byly extrahovány bližší údaje vztahující se ke konkrétním intoxikacím - případné současné užití alkoholu či dalších léčiv, interval mezi otravou a krevními odběry pro stanovování plasmatických koncentrací paracetamolu, samotné plasmatické hladiny paracetamolu, podané antidotum (ano/ne), hodnoty AST a ALT, délka případné hospitalizace a zdravotní stav po propuštění z nemocnice. Hodnoty plasmatických hladin paracetamolu v závislosti na čase byly přeneseny na Rumack-Matthew nomogram.

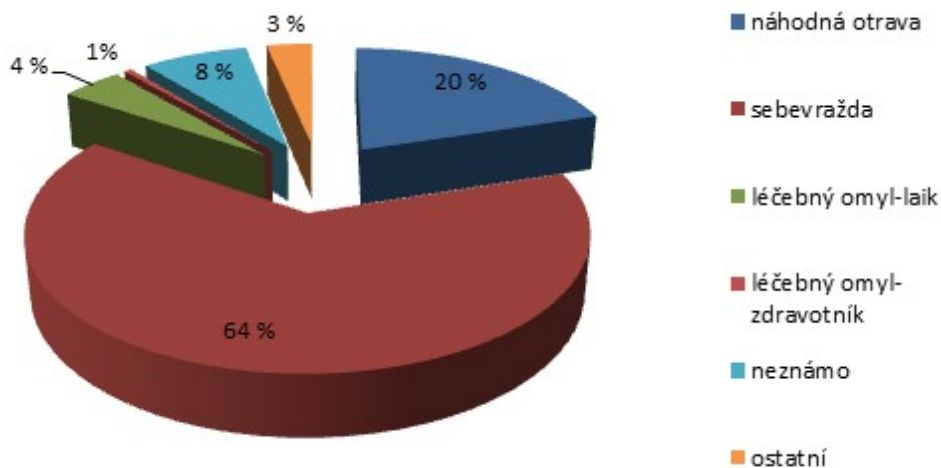
Pacienti byli rozděleni do tří skupin (≤ 100 mg/l, 100–149 mg/l, a ≥ 150 mg/l) na základě zjištěných plasmatických koncentrací. U všech pacientů byl zjišťován zdravotní stav po propuštění z nemocnice a zároveň byly evidovány klinické projevy případných nežádoucích účinků po aplikaci antidota.

4. VÝSLEDKY

4.1 Trendy v otravách léky

Během 15letého sledovaného období toxikologové TIS poskytli dohromady 152 649 toxikologických konzultací. Léky ovlivňující CNS představovaly největší část konzultací (39,8 %), následovaly léky působící na respirační systém (13,7 %), na trávicí trakt a metabolismus (13,1 %) a na muskuloskeletární systém (10,0 %). Pro naše sledování bylo použito 7 680 evidovaných konzultací k předávkováním léky působící na CNS, které byly zároveň monointoxikacemi. Požití bylo nejčastější cestou vstupu látky do těla (Urban a kol. 2013).

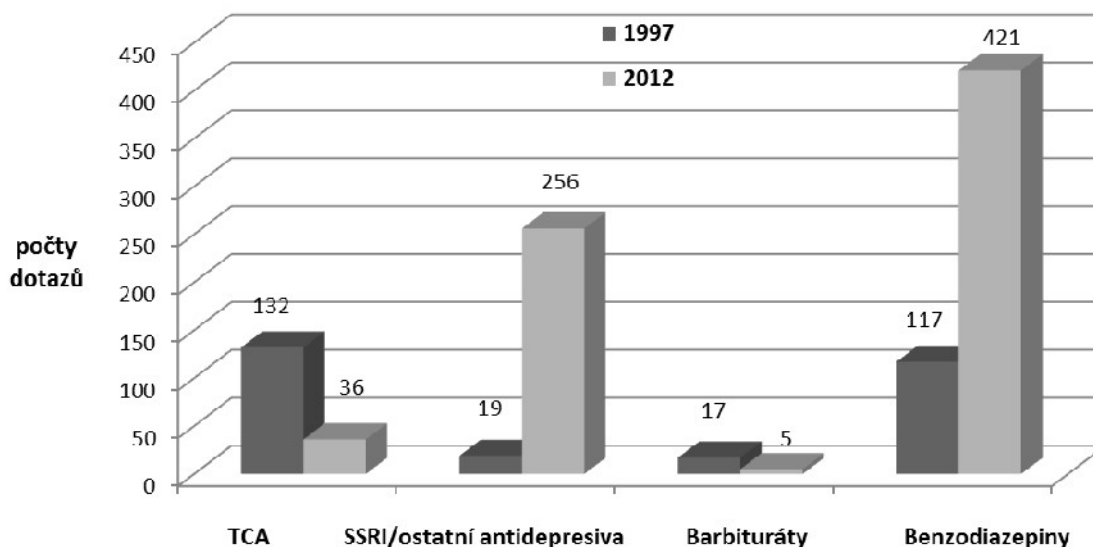
Většina (72,0 %) konzultací se týkala intoxikací u dospělých a v dotazech převažovaly ženy (64,4 %). Příčiny otrav jsou znázorněny na **Obrázku č. 7**. Je zřejmé, že nejčastějším důvodem předávkování touto skupinou léků byl suicidální pokus.



Obrázek č. 7 - Příčiny intoxikací způsobených léky ovlivňujícími centrální nervovou soustavu evidované Toxikologickým informačním střediskem v letech 2005-2012.

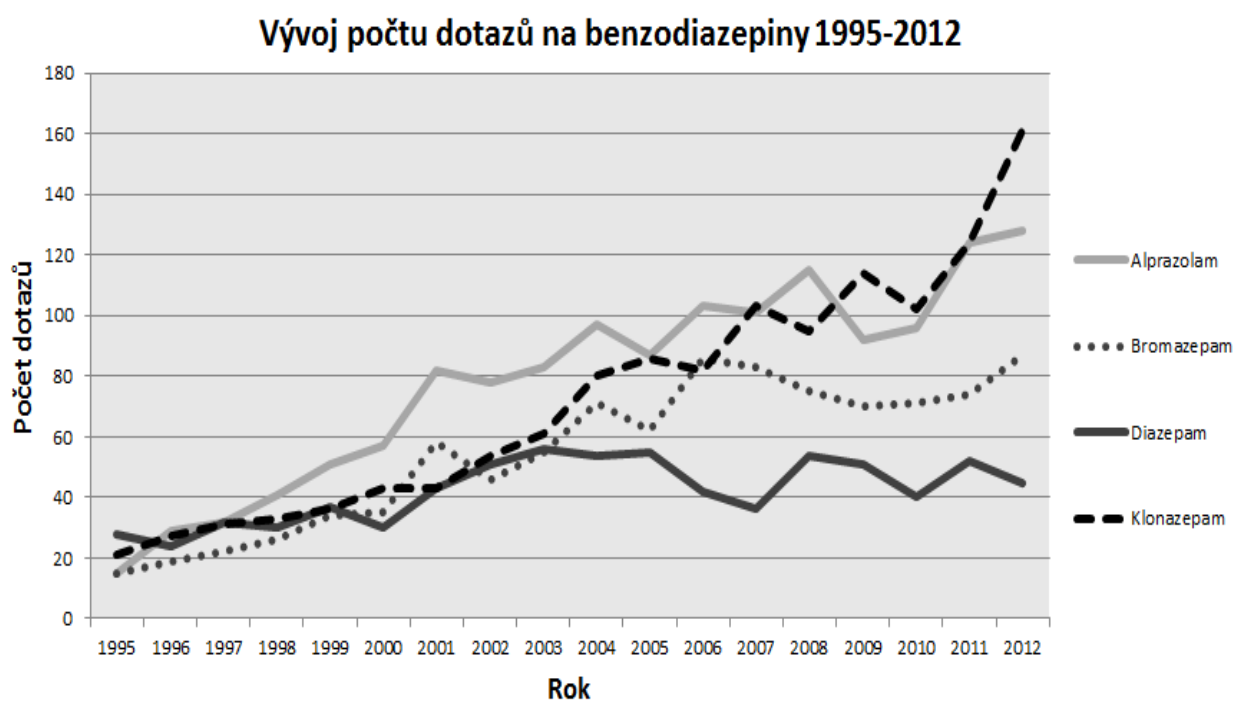
Napříč jednotlivými podskupinami léků nebyly zpozorovány výraznější rozdíly v příčinách otravy s výjimkou lékových chyb. Nejvyšší podíl lékových chyb proti ostatním skupinám léků byl zaznamenán u barbiturátů a to jak chyb způsobených zdravotnickými

profesionály (9,1 %), tak i laiky (7,3 %) a v obou případech bylo dosaženo statistické významnosti ($p \leq 0.05$). Lékové chyby způsobené zdravotnickými profesionály a laiky byly v případě SSRI pozorovány v 0,3 % a 4,5 % případů, v případě benzodiazepinů v 4,3 % a 0,5 % případů a u TCA se jednalo dohromady pouze o 2,2 % případů. Nejvíce nežádoucích účinků bylo zaznamenáno u konzultací na TCA ($p \leq 0.05$). Za posledních 15 let byl vypořizován výrazný pokles dotazů ohledně otrav způsobených TCA a barbituráty. Na druhou stranu počet konzultací zaměřených na SSRI a OA významně vzrostl v roce 2012 proti roku 1997, jak je vidět na **Obrázku č. 8**.



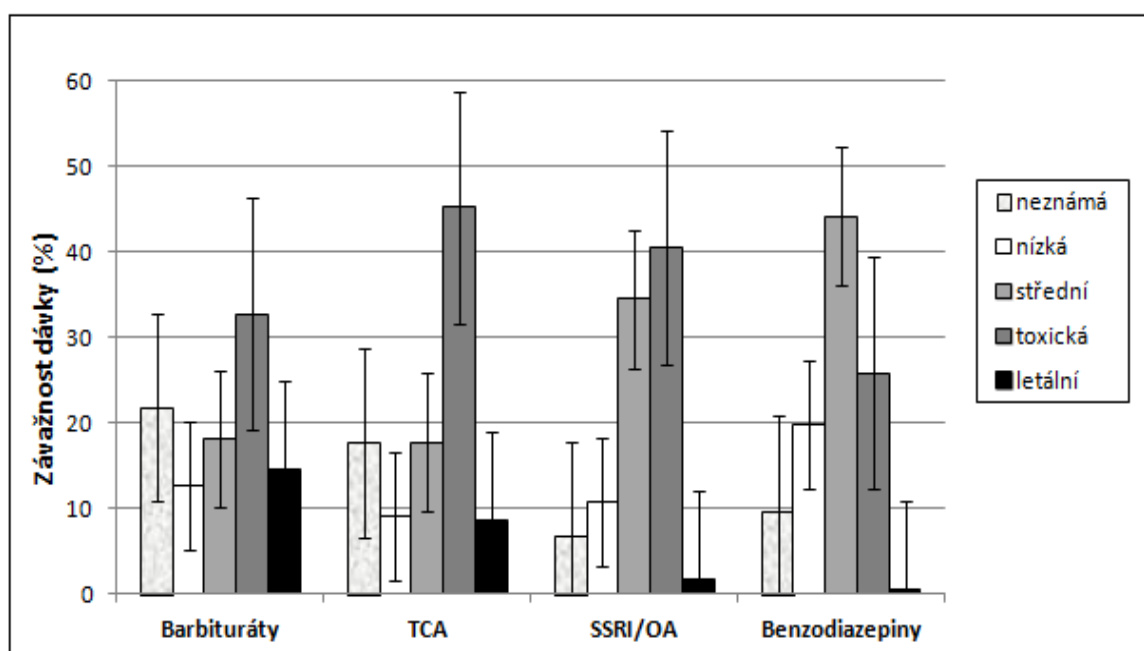
Obrázek č. 8 - Počet konzultací Toxikologického informačního střediska v souvislosti s otravou léky ovlivňujícími centrální nervovou soustavu v letech 1997 a 2012.

Trend v dotazech na intoxikace způsobené čtyřmi nejvíce používanými benzodiazepiny je zachycen na **Obrázku č. 9**.



Obrázek č. 9 - Počet konzultací k otravám benzodiazepiny v letech 1995-2012, konzultované s Toxikologickým informačním střediskem.

Rozdíly v závažnosti aplikované dávky podle jednotlivých skupin léků ovlivňující CNS jsou zvýrazněné na **Obrázku č. 10**, který ukazuje příznivější zhodnocení požitých dávek při předávkování benzodiazepiny, zejména proti otravám TCA a barbituráty. Více dávek benzodiazepinů bylo klasifikováno jako dávka nízká (19,81 %) než u všech ostatních skupin léků. Středních dávek bylo více u benzodiazepinů (44,1 %) a SSRI (34,5 %) než u zbylých skupin léků ($p \leq 0,05$). Toxických dávek bylo významně více ($p \leq 0,05$) u TCA (45,2 %), SSRI (40,5%) a barbiturátů (32,7 %) než u benzodiazepinů (25,8 %).



Obrázek č. 10 - Závažnost dávky u otrav vybranými léky ovlivňující centrální nervovou soustavu na základě hodnocení toxikologů Toxikologického informačního střediska.

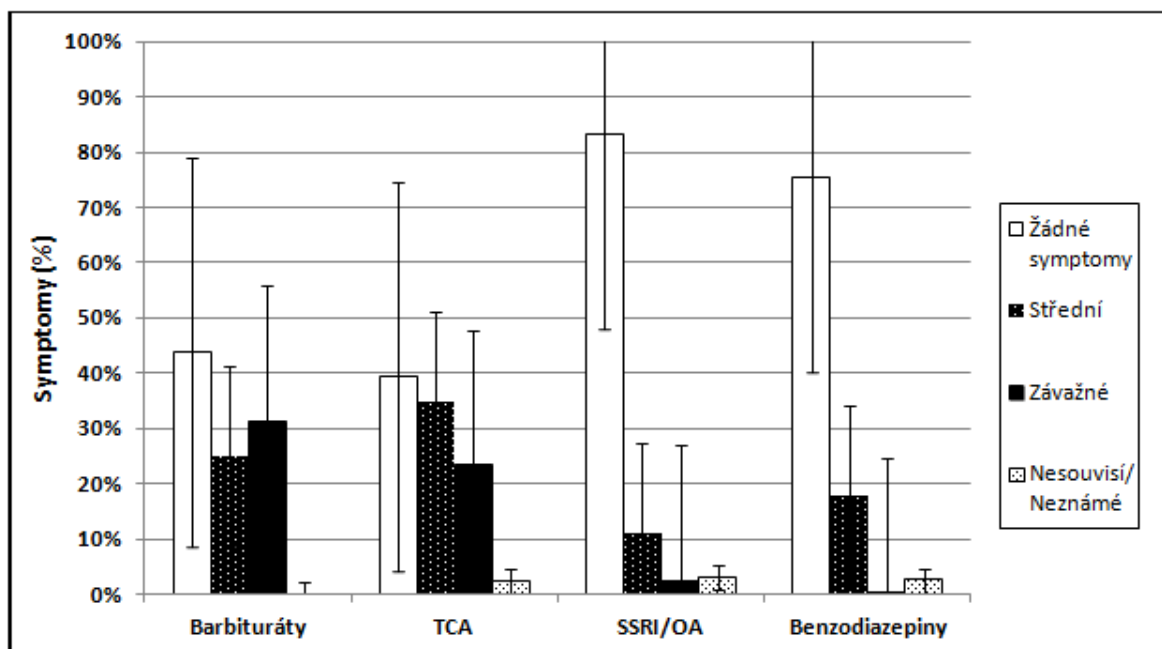
Směrodatná odchylka odpovídá konfidenčnímu intervalu hladiny významnosti 0,05.

Poznámka: TCA (tricyklická antidepresiva), SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), OA (ostatní antidepresiva).

Vyšší bezpečnost při předávkování benzodiazepiny ve srovnání s barbituráty a TCA je v souladu se zhodnocením symptomů otravy v době konzultace, jak je patrné z **Obrázku č. 11**.

11.

Předávkování benzodiazepiny a SSRI /OA měla významně vyšší podíl (75,4 % a 83,4 %) asymptomatických případů ($p \leq 0,05$) v době dotazu na TIS, na rozdíl od otrav TCA (39,5 %) a barbituráty (43,8 %) (Urban a kol. 2013).



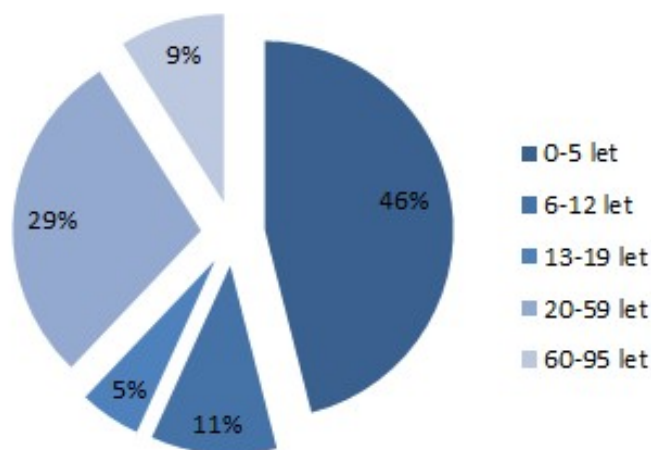
Obrázek č. 11 - Symptomy otravy v důsledku otravy léky ovlivňující centrální nervovou soustavu dle hodnocení pracovníků Toxikologického informačního střediska. Směrodatná odchylka odpovídá konfidenčnímu intervalu hladiny významnosti 0,05.

Poznámka: TCA (tricyklická antidepresiva), SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), OA (ostatní antidepresiva).

4.2 Lékové chyby laiků

V letech 2013 a 2014 TIS zaznamenal celkově 32 229 konzultací, z nichž 38,3 % představovaly otravy léky, 20,2 % otravy domácími čisticími prostředky, 13,7 % otravy rostlinami a houbami, 4,7 % otravy pesticidy či dalšími chemickými látkami a v 23,1 % případů se jednalo o jiné substance. Celkově 1354 konzultací splňovalo charakteristiky neúmyslných lékových chyb způsobených laiky a bylo zařazeno do naší studie (Urban a kol. 2016).

Obrázek č. 12 zachycuje věkovou distribuci osob s předávkováním, zaviněným laiky a jak je patrné, děti v konzultacích převažovaly. Dospělí ve věku 20 a více let představovali pouze 38,0 % osob ze všech dotazů. Léky ovlivňující CNS a to především analgetika (paracetamol, tramadol), psycholeptika (alprazolam, bromazepam, quetiapin, zolpidem) a antidepressiva (amitriptylin, citalopram, mirtazapin, trazodon) byly přítomny ve většině dotazů, týkající se lékových chyb způsobených laiky. Následovaly otravy léky působící na respirační systém (desloratadin, bromhexin, kodein, levodropropizin) a léky účinkující na trávicí trakt a metabolismus (vitamíny, například cholecalciferol) viz **Tabulka č. 2**.



Obrázek č. 12 - Věkové skupiny - lékové chyby způsobené laiky evidované Toxikologickým informačním střediskem v letech 2013-2014.

Léková skupina	Celkový počet dotazů	Celkový počet dotazů (%)
N (Centrální nervový systém)	319	23,6
R (Respirační systém)	250	18,5
A (Trávicí trakt a metabolismus)	219	16,1
M (Muskuloskeletální systém)	166	12,3
J (Antiinfektiva pro systémovou aplikaci)	98	7,2
D (Dermatologii)	77	5,6
S (Kombinace s ostatními léčivy, alkoholem, ostatní substance)	76	5,6
C (Kardiovaskulární systém)	40	3,0
V (Různé, nespecifikované)	39	2,9
B (Krev a krevtovorné orgány)	24	1,8
H (Hormony)	14	1,0
G (Urogenitální trakt)	12	0,9
L (Cytostatika a imunomodulační léčiva)	9	0,7
P (Antiparazitika)	5	0,4
Q (Veterinární přípravky)	6	0,4

Tabulka č. 2 - Lékové otravy evidované v letech 2013-2014 jako lékové chyby způsobené laiky rozdělené na základě Anatomicko-Terapeuticko-Chemické klasifikace.

Celkem 71,3 % konzultací ohledně lékových chyb laiků s TIS proběhlo do 4 hodin od otravy, v 6,3 % případech do 8 hod, u 7,2 % případů během 8-24 hod, dále v 2,0 % případech během 24-48 hod a 2,6 % konzultací bylo vzneseno na TIS až 48 hod či později od doby otravy. Čas otravy nebyl znám zhruba v 1,0 % případů a opakovaná podání byla evidována v 9,6 % případů. Symptomy otravy v době dotazu nejčastěji nebyly přítomny (73,0 %), v 18,3 % byly jen mírné, v 1,7 % střední a jen v 0,5 % byly závažné.

V dalších případech klinický stav postiženého neodpovídal symptomům otravy nebo informace o příznacích otravy v záznamech TIS úplně chyběla v 6,5 % případů. Prognóza lékových otrav v důsledku lékových chyb laiků byla vyhodnocena jako dobrá či spíše dobrá v 91,8 % případů a pouze v 0,3 % případů byla označena jako závažná nebo spíše závažná. V 7,9 % případech nebylo možné prognózu posoudit.

Jedno z nejvážnějších lékových pochybení nastalo u 12letého chlapce předávkovaného paracetamolem jeho rodiči v domnění, že dostává terapeutickou dávku léku. Aplikovali mu denně 3 g paracetamolu po dobu čtyř dnů. Chlapec si stěžoval na bolest v pravém podžebří a

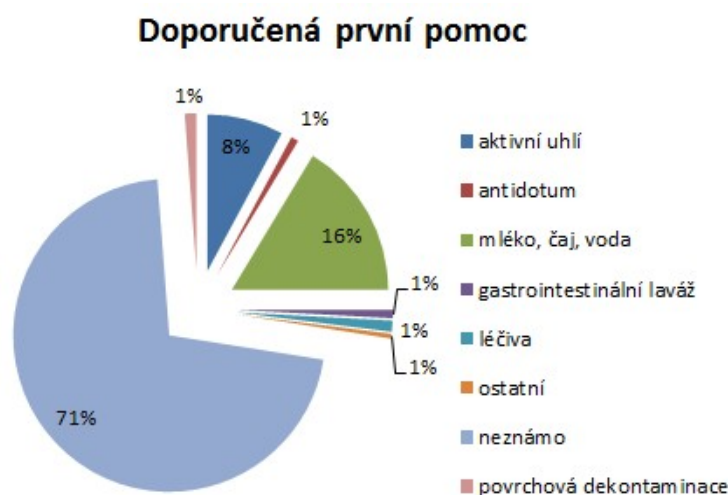
jeho stav si vyžádal hospitalizaci a aplikaci NAC. Nakonec byl propuštěn z nemocnice v dobrém stavu.

Závažná intoxikace digoxinem, komplikovaná bradyarytmií (30 tepů/min) nastala u 72leté ženy. Byly u ní naměřeny toxické hladiny digoxinu v krvi ve výši 5,65 nmol/l; přičemž terapeutická koncentrace je v pásmu 1,3–2,6 nmol/l (Toxbase 2016), což si vyžádalo hospitalizaci a léčení 240 mg antidota (Digifab); žena otravu přežila.

Další závažnou otravou byl případ 18letého psychiatricky léčeného muže, který byl nalezen v komatu po předávkování trazodonem, a následně symptomaticky léčen za hospitalizace.

Akutní předávkování způsobená chybami laiků se vyskytla v 84,7 % případů, zatímco opakované případy předávkování se objevily v 15,3% případů, přičemž nejčastěji (57,7 %) se jednalo o pacientovu vlastní medikaci. Požitá dávka byla toxikology vyhodnocena nejčastěji jako mírná (42,6 %), neškodná/ nízká nebo terapeutická (35,1 %), dráždivý zažívací trakt (11,2 %), toxická (9,4 %), letální (0,1 %) a neznámá (1,6%).

V 17,0 % případů bylo pro první pomoc po požití látky doporučeno podání tekutin, na druhém místě aktivního uhlí (8,2 %). Náročnější opatření, například vyvolání zvracení, podání antidota (NAC, naloxon, flumazenil), symptomatická léčba, gastrointestinální laváž projímadlem polyethylenglykolem (například Fortrans) během hospitalizace byla doporučena jen v 5,0 % případů (**Obrázek č. 13**).

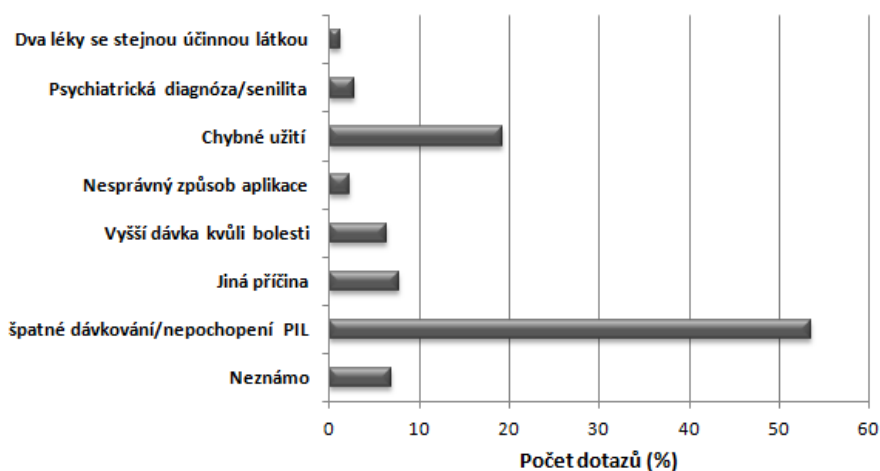


Obrázek č. 13 - Typy poskytnuté první pomoci u lékových chyb způsobené laiky evidovaných na Toxikologickém informačním středisku v letech 2013–2014.

Příčiny chyb laiků jsou shrnuty v **Tabulce č. 3**. Nejčastěji šlo o užití léku v jiných než indikovaných stavech, užití nesprávné dávky či špatné porozumění příbalového letáku (53,6 %) a o záměnu s jiným lékem (19,2 %). Také byly evidovány případy, kdy bylo současně podáno dva či více léků se stejnou účinnou látkou rodiči, když se vzájemně neinformovali o podání léků dítěti (1,3 %), nebo se jednalo o jinou příčinu či byla neznámá (8,3 %).

Vyšší dávka léku pro bolest hlavy, zubů, muskuloskeletálního aparátu či migrénu (6,4 %), stejně jako opakované užití těchto léků byly běžnější u dospělých pacientů. Mezi dalšími důvody předávkování (6,2 %) byla anxieta, neklid, deprese, hypotenze, kašel, průjem, zácpa, meteorismus, biliární kolika, insomnie, nadměrné zvracení, nauzea a alergický ekzém.

Dalšími příčinami byly záměny léků geriatrickými pacienty nebo osobami s psychiatrickými diagnózami nebo s pokročilým stádiem senility (2,8). Záměna aplikační cesty nebyla příliš častý jevem (2,2 %), nejčastěji se v těchto případech jednalo o požití místo aplikace lokální (kožní, ušní, nosní, do spojivkového vaku, vaginálně, rektálně či inhalačně).



Tabulka č. 3 - Rozdělení lékových chyb způsobených laiky, které byly nahlášeny na Toxikologické informační středisko v letech 2013-2014, podle příčiny.

Poznámka: PIL (příbalový leták).

Jedním z příkladů chybného podání léčiva bylo inhalační podání obsahu kapsle Uro-vaxomu prostřednictvím inhalátoru k aplikaci prášku v tobolkách Miflonidu. Obě kapsle vypadají podobně, nicméně Uro-vaxom je perorálně užívaný bakteriální lyzát určený k prevenci recidivy infekcí močových cest, zatímco Miflonid s obsahem inhalačního

kortikosteroidu budesonidu je indikován k léčbě astma bronchiale. Desetiletý chlapec s astmatem začal ihned po inhalační aplikaci Uro-vaxomu kašlat, nicméně potom, co mu jeho matka podala správný lék, se kašel zklidnil. Ačkoliv se pravděpodobně nejednalo o aplikaci toxické dávky, byl chlapec odeslán do nemocnice k observaci (Urban a kol. 2016).

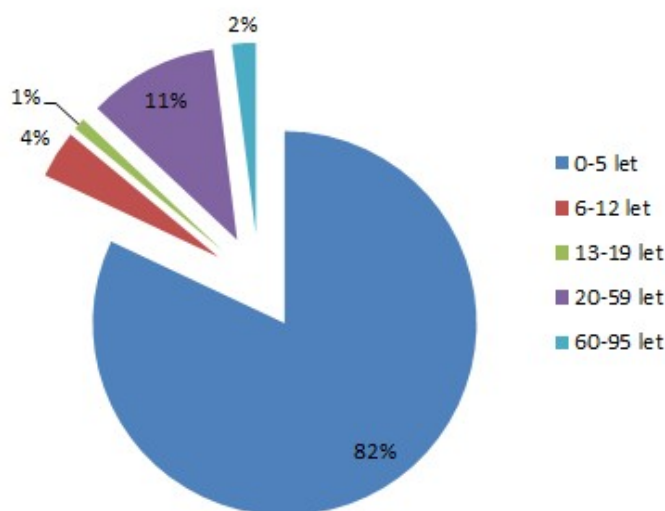
4.3 Náhodné otravy

V letech 2011 až 2015 TIS evidoval celkem 76 790 konzultací, z čehož 38,6 % představovaly otravy léky. Z toho 43,9 % lékových otrav bylo pracovníky TIS klasifikováno jako náhodná otrava či chybné užití. V konzultacích převažovaly náhodné otravy léky působící na respirační systém a trávicí trakt a metabolismus a dále léky působící na CNS (viz **Tabulka č. 4**).

Léková skupina	Celkový počet dotazů	Celkový počet dotazů (%)
R (Respirační systém)	2574	19,8
A (Trávicí trakt a metabolismus)	2068	15,9
N (Centrální nervový systém)	1888	14,5
M (Muskuloskeletární systém)	1215	9,4
D (Dermatologika)	1213	9,3
C (Kardiovaskulární systém)	943	7,2
S (Kombinace s ostatními léčivými, alkoholem, ostatní substance)	745	5,7
V (Různé, nespecifikované)	670	5,1
G (Urogenitální trakt)	655	5
H (Hormony)	351	2,7
J (Antiinfektiva pro systémovou aplikaci)	240	1,9
B (Krev a krev tvořící orgány)	238	1,8
Q (Veterinární přípravky)	106	0,8
L (Cytostatika a imunomodulační léčiva)	84	0,7
P (Antiparazitika)	30	0,2

Tabulka č. 4 - Náhodné otravy léky konzultované s Toxikologickým informačním střediskem v letech 2011-2015 a rozdělené na základě Anatomicko-Terapeuticko-Chemické klasifikace.

Jak je patrné z **Obrázku č. 14**, nejpostiženější věkovou skupinu u náhodných otrav byli ti nejmenší v rozpětí 0-5 let, jejichž procentuální zastoupení (82,0 %) bylo ještě větší než v případě lékových otrav způsobených laiky (46,0 %).



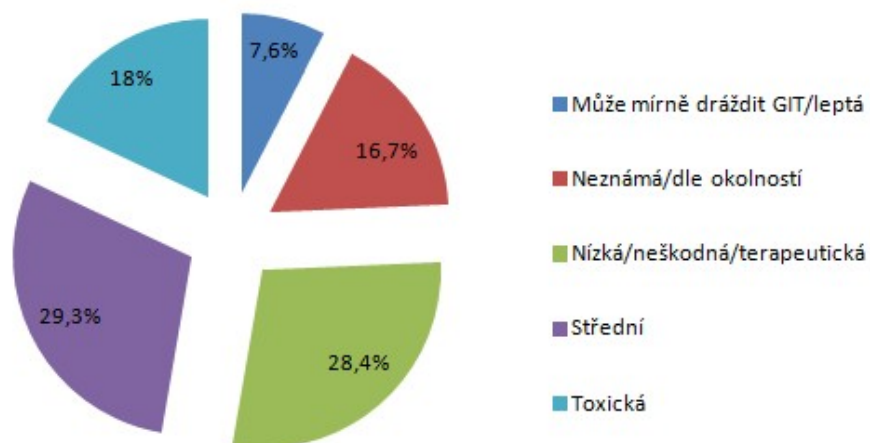
Obrázek č. 14 - Věkové skupiny náhodné otravy léky evidované v letech 2011-2015.

Naprostá většina (91,6 %) konzultací s TIS proběhla do 4 hodin od náhodné otravy, 2,4 % do 8 hodin, 2,9 % během 8-24 hodin nebo bylo rozpětí konzultace od otravy větší než 24 hodin (1,1 %) a nebo nebylo známo (2,0 %).

Ve většině konzultací nebyly v době dotazu ještě pozorovány žádné příznaky (85,5 % případů). Příznaky otravy byly uvedeny jako mírné v 9,4 %, střední v 0,5 %, těžké v 0,1 % konzultací. S otravou zřejmě nesouvisející projevy se vyskytovaly v 0,9 % případů a ve zbylých 3,6 % případech nebylo možné přítomnost symptomů vyloučit ani vyvrátit.

Prognóza pacientů byla v 86,4 % případů náhodných intoxikací hodnocena jako spíše dobrá či dobrá, pouze v 0,2 % jako spíše vážná či vážná a v 13,4 % ji nebylo možno pro nedostatek údajů určit.

Požitá dávka byla nejčastěji vyhodnocena jako střední (**Obrázek č. 15**).



Obrázek č. 15 - Rozdělení konzultací ohledně náhodných otrav dle požití dávky evidované v letech 2011-2015.

4.3.1 Náhodné otravy butamirátem

V analýze případů otrav butamirátem či butamirátem v kombinaci s guaifenesinem v případě polykompozitních přípravků jsme zjistili, že v 96,0 % případů se jednalo o děti a v jednom případě šlo o lékovou chybu dospělého. V 62,0 % se jednalo o náhodnou otravu u dětí o průměrném věku 3,2 let a záměnu kapek za sirup nebo obráceně. Nejvyšší evidovaná dávka byla 5-7,5 mg/kg váhy (přesnou dávku nebylo možné stanovit). Zdravotní stav byl u všech pacientů dobrý a pouze u jednoho dítěte byla zpozorována vyrážka v obličeji, pravděpodobně vlivem nežádoucího účinku léku. U dalších tří dětí byl popsán úporný kašel a excitace, což pravděpodobně nesouviselo s požitím butamirátu.

4.4 Otravy paracetamolem

Ve sledovaném období 200-2013 bylo evidováno na TIS a ve slovenském NTIC přes 5000 konzultací pro předávkování paracetamolem. Celkem bylo vyžádáno 196 lékařských zpráv (113 v ČR, 83 na SK) z hospitalizace pro získání kompletních informací, včetně naměřených plasmatických hladin paracetamolu. Střední věk pacientů byl 18 (0,2-86) let a v dotazech převažovaly ženy (60,2 %). Nejčastějším důvodem intoxikace byly suicidální pokusy (72,5 %), následované náhodnými otravami (13,8 %), lékovými chybami způsobenými laiky (10,2 %) a lékovými chybami způsobenými zdravotnickým profesionálem (0,5 %). Příčina nebyla známa ve zbývajících (3,0 %) případech (Urban a kol. 2014).

Střední interval mezi požitím léku a zjištění plasmatických hladin činil 4,5 (2–72) hodin. Střední délka hospitalizace u pacientů léčených NAC byla 3 (1-27) dny. Pacienti se plně zotavili a byli propuštěni z nemocnice v dobrém stavu a jen 18,9 % z nich mělo v době propuštění laboratorní známky otravy, většinou zvýšené hodnoty AST, ALT nebo zvýšení INR. Elevované jaterní enzymy AST a/nebo ALT v důsledku poškození jater paracetamolem byly pozorovány ve 30,3 % případů a vzestup INR se objevil v 36,3 % případů.

Z 30,1 % pacientů, kteří pozřeli současně s paracetamolem i další léky, se plně zotavilo 88,1 %. Současné požití alkoholu bylo méně frekventované (19,4 %), ale počet plně zotavených pacientů byl o něco nižší (pouze 84,2 %).

Plasmatické hladiny paracetamolu ode všech pacientů, kde bylo možné stanovit čas požití, byly naneseny na Rumack-Matthew nomogram, viz **Tabulka č. 5**. Z toho 61/120 (50,8 %) subjektů bylo zařazeno do skupiny <100 mg/l, 26/120 (21,7 %) do skupiny 100–149 mg/l a 33/120 (27,5 %) do skupiny \geq 150 mg/l.

V těchto skupinách bylo 34/61 (55,7 %), 19/26 (73,1 %) and 32/33 (96,9 %) pacientů léčeno antidotem NAC. U 8 pacientů se objevily nežádoucí účinky jako dušnost (5x), vyrážka (4x), závrať (2x), zvracení (2x), zrudnutí v obličeji (1x), kašel (1x), pruritus (1x) a hypersekrece bronchiálního hlenu (1x) po aplikaci NAC. Střední doba hospitalizace pacientů léčených NAC byla 3 dny (1-27).

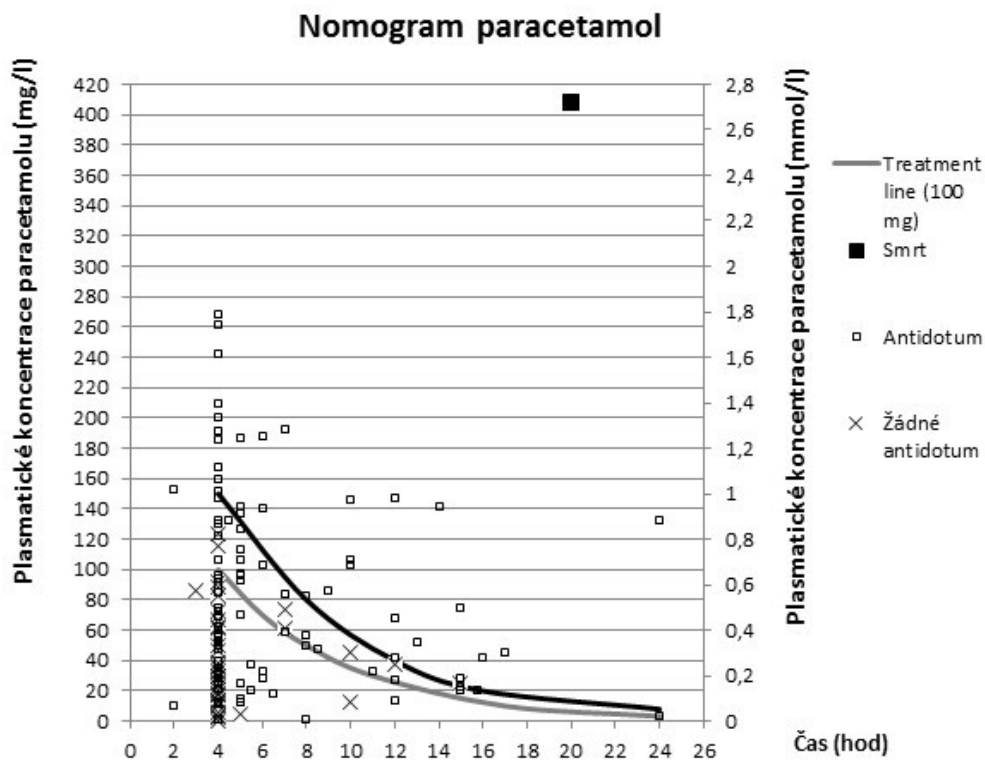
Hepatorenální selhání, encefalopatie a následné úmrtí v důsledku otravy paracetamolem byly zaznamenány u 3/196 pacientů, přičemž pouze u jedné pacientky mohly

být zaneseny její plasmatické hladiny na nomogram, protože u dalších dvou byly výsledky hladin zjištěny za delší interval než 24 hodin od požití.

Tato 33letá psychiatricky léčená žena, která v suicidálním úmyslu požila 50 g paracetamolu, byla o 20 hodin později převezena do nemocnice. Její plasmatické hladiny byly 407 mg/l, což bylo nejvíce ze všech sledovaných subjektů zařazených do naší studie. Ačkoliv byla ihned léčena NAC, rychle došlo k selhání jater, plicnímu edému a masivnímu edému mozku a během tří dní exitovala.

Další dva pacienti zemřeli následkem otravy, nicméně jejich data nemohla být nanesena na nomogram. Jednalo se o 37letého muže, který požil v suicidálním úmyslu neznámé množství paracetamolu a minimálně o 24 hodin později byl nalezen doma v komatu. Vyvinula se u něj závažná metabolická acidóza, rhabdomyolýza, selhání jater a ledvin a zemřel během tří dnů od hospitalizace.

Posledním třetím pacientem byl 35letý muž, který potlačoval bolest zubů a spotřeboval celkem 56 g paracetamolu během 7 dnů, když denně užíval 8 g. Byl přijat do nemocnice s ikterem, hepatorenálním selháním a závažnou metabolickou acidózou. Byl zapsán na seznam čekatelů na transplantaci jater, nicméně brzy u něj došlo k multiorgánovému selhání a zemřel během dvou dnů (Urban a kol. 2014).



Tabulka č.5 - Rumack-Matthewův nomogram s vyznačenými případy předávkování paracetamolem, které byly hlášeny na Toxikologické informační středisko a Národní toxikologické informačné centrum v období 2000-2013 a u kterých byl znám přesný čas požití léku a plasmatické koncentrace paracetamolu. Plasmatické koncentrace jsou zobrazeny na ose y (mmol/l - pravá osa, mg/l (levá osa) a časový interval od požití léku a stanovení hladin je zobrazen na ose x.

----- **původní linie indikující k podání antidota**

----- linie indikující k podání antidota dle pravidel MHRA

5. DISKUSE

Je zřejmé, že konzultací na TIS trvale přibývá s výjimkou posledního roku, což bylo zřejmě způsobeno vysokým nárůstem počtu dotazů v minulých dvou letech v souvislosti s intoxikacemi methyalkoholem v letech 2012-2013. Trvale také stoupá podíl dotazů od laiků, jimž TIS informace poskytuje až od 90. let minulého století. Tato skutečnost je odrazem změny přístupu ve vztahu k laikům, a představuje sekundární prevenci, protože zkracuje interval od nehody do poskytnutí správné první pomoci a umožňuje zamezit rozvoji příznaků otravy do závažnějších stadií.

Na základě našich výsledků (Urban a kol. 2013) lze zkonstatovat, že **léky ovlivňující CNS** jednoznačně vévodí statistice lékových otrav na území ČR z pohledu nejčastěji evidovaných intoxikací, které jsou konzultovány s TIS. Jak se také ukázalo, nejčastější příčinou otravy u této skupiny léků bývá sebevražedný pokus, ačkoliv náhodné otravy, které jsou typické spíše pro děti, představovaly další významnou část případů předávkování.

Nabízí se tudíž otázka, zda existuje příčinná souvislost mezi užíváním těchto léků a suicidálním chováním pacientů, čemuž by nasvědčovaly jak naše výsledky, tak i řada publikovaných studií zabývajících se touto problematikou (Barbui a kol. 2009, Hammad a kol. 2006, March a kol. 2004, Martinez a kol. 2005, Olfson a kol. 2006, Wijlaars a kol. 2013). Toto nebylo možné na základě naší retrospektivní analýzy dat o četnosti toxikologických konzultací provedených na TIS prokázat a lze očekávat, že tato otázka zůstane ještě nějaký čas nezodpovězena vzhledem ke studiím, které přicházejí s opačnými závěry a které naopak dokládají pozitivní efekt léčby SSRI ve vztahu k sebevražedným pokusům (Gibbons a kol. 2006). Bude jistě záviset i na konkrétní diagnóze pacienta, na jeho vztahu k lékaři, který jej ošetřuje, na tom, jak dlouho léky užívá a na jeho charakterových vlastnostech, zejména zodpovědnosti. Dalšími faktory mohou být aktuálně vzniklé problémy a konflikty v zaměstnání i v rodině, je proto velmi obtížné postihnout všechny interferující faktory. Na základě dat registrovaných TIS to postihnout nelze.

Naším úkolem bylo charakterizovat současné trendy v otravách léky ovlivňující CNS během uplynulých 15 let, porovnat je se současnými trendy v preskripci léčiv a definovat případné rozdíly mezi jednotlivými podskupinami léků z hlediska příčiny, symptomů otravy a prognózy. Potvrdila se naše hypotéza, že vzhledem k současné preskripci a uvádění nových moderních léčiv do klinické praxe dochází i k postupnému snižování počtu otrav léky jako

jsou TCA či barbituráty. Ačkoliv se léčiva ovlivňující CNS stále předepisují ve svých původních indikacích i v řadě dalších stavů (například TCA se také používají v léčbě neuropatické bolesti, migrény, obsesivně kompulzivní choroby atd.), statistiky ukazují, že počty otrav významně korelují se současnými trendy v preskripci modernějších léčiv s lepším bezpečnostním profilem. Totéž platí pro barbituráty, které ačkoliv jsou všeobecně považovány za obsoletní a v dotazech TIS se objevují jen v nízkém počtu, současná odborná literatura z USA ale i Japonska (Abrams a kol. 2011, Ando a kol. 2014, Lynton a kol. 2007) jim stále věnuje poměrně dost prostoru navzdory jejich minimálnímu zastoupení v otravách.

Hojně zastoupenou skupinou léků působících na CNS v konzultacích na TIS jsou benzodiazepiny. U některých benzodiazepinů, jako například u alprazolamu, však bylo zjištěno, že u některých pacientů mohou vyvolávat suicidální myšlenky (Montgomery a kol. 1989). Pozitivním nepopíratelným faktem je, že benzodiazepiny jsou z hlediska bezpečnosti vhodnější volbou než barbituráty, což bylo hlavním faktorem pro jejich široké zavedení do praxe. Z toxikologického hlediska je také příznivá skutečnost, že v případě otrav kombinovaných s TCA se jejich farmakologický efekt projeví dokonce pozitivně, neboť inhibicí synaptické transmise zprostředkovanou kyselinou gamaaminomáselnou se zvyšuje práh pro vznik křečí (Eizadi-Mood a kol. 2012, SÚKLb 2016). Při intoxikacích se terapeuticky používají jako sedativa a antikonvulziva, včetně terapie následků předávkování TCA.

Vzhledem k závažnosti otrav léky působících na CNS je prevence těchto intoxikací velmi důležitá. Jednou z možností prevence ke snížení dopadů těchto otrav na zdraví pacientů je na jedné straně preskripce nových léčiv s lepším bezpečnostním profilem, což jsme již pozorovali při dlouhodobém sledování skupin léků v intoxikacích zaznamenávaných TIS.

Současně zde platí i obecně **významný preventivní postup**, kterým je bezpečné skladování léků, stejně jako u přípravků chemického charakteru v domácnostech, konkrétně v uzamčených skříňkách a zásuvkách umístěných v takové výšce nad zemí, aby se k nim děti v nestřeženém okamžiku ani neměly možnost dostat (Mrazova a kol. 2011). Jak ukázaly závěry studie DeNamic, která se zaměřovala na náhodné otravy především chemickými látkami, rizikovými momenty, kdy nejčastěji docházelo k dětským otravám, byly situace během návštěv, kdy dítě v nestřeženém okamžiku poželo lék prarodičů z jejich tašky nebo kabelky, nebo případy, kdy dítě hlídal nezkušený otec a poskytl mu k zabavení nevhodný předmět (například kapsli s detergentem do pračky). Nejčastěji k těmto expozicím docházelo v domácím prostředí - koupelna, kuchyň apod. (Wyke a kol. 2009).

Je evidentní, že o možných rizicích předávkování léky je třeba poučit především rodiče a další rodinné příslušníky, aby tak bylo možné zabránit případným náhodným otravám u dětí.

Jednou z bariér, která brání jednoznačné definici či charakterizaci lékové chyby například v pediatrii, je užívání léčiv jinak než schváleným způsobem (tzv. off-label use), například se stejným dávkováním jako u dospělých. Navíc existují rozdílná doporučení k dávkovacím schémátům či nepřiliš jasná pravidla pro stanovení, zda a kdy je případné dávkování pro dospělé vhodné i u dětských pacientů.

Standardizace doporučeného dávkování u dětí je naprosto nezbytná pro rozhodnutí, zda šlo o **lékovou chybu** či ještě terapeutickou dávku. Příkladem může být nedávná studie z USA (McPhillips a kol. 2005), na základě níž se zjistilo, že v rámci čtyř oficiálních doporučení pro dávkovací schéma narkotika oxykodon se u tří z nich lišilo doporučené dávkování téměř dvojnásobně a u čtvrtého nebylo stanoveno vůbec žádné doporučené dávkování s přepočtem na základě tělesné hmotnosti (Miller a kol. 2007).

Pokud jde o samotnou aplikaci léčiv, například Bertsch a kol. (2010) zjistili, že téměř ve všech případech, kdy rodič aplikoval svému dítěti daný lék, docházelo k lékovým chybám, které mohly způsobit nesprávné uvolnění léčivé látky či potenciální selhání léčby. V této studii ukázal, že právě v této fázi rodiče dětských pacientů nejvíce chybují a to především kvůli tomu, že dávkování u pediatrické populace je přísně individuální a vhodné lékové formy na trhu často chybějí. Yin a kol. (2014) provedli studii s cílem zjistit, zdali se podaří pomoci používání mililitrů (ml) při odměřování dávek u kapalných lékových forem snížit chybovost při dávkování, než při používání polévkových lžic či čajových lžiček. Překvapivě vyšlo najevo, že ačkoliv rodiče považovali používání polévkových lžic či čajových lžiček k dávkování léčiv za jednodušší, často při tomto dávkování chybovali, což kvůli zaměňování termínů čajová lžička (5 ml) a polévková lžice (15 ml) znamenalo trojnásobný rozdíl proti předepsanému dávkování. Celkově rodiče chybovali při dávkování téměř ve třetině případů. Proto se jeví jako snadnější odměřovat pomocí odměrek než jídelních nástrojů (Yin a kol. 2014). Jakmile však byli rodiče poučeni o správném podání léčivého přípravku zdravotními sestrami či lékaři, jejich chybovost téměř vymizela (Bertsche a kol. 2010).

V případě aplikace léku dítěti se v naší studii poměrně často stávalo, že indikovaná dávka léku byla aplikována postupně oběma rodiči, kteří si nepředali tuto informaci. Jindy rodiče chybovali v dávkovacím schématu, a to obzvlášť, pokud se jednalo o kapalnou lékovou formu (sirup, kapky). Zaznamenány byly i případy záměny léku s jiným lékem, který měl

podobně vyhlížející obalový materiál. Šlo například o léčivé přípravky s obsahem butamirátu a cholekalciferolu.

Překvapivě často byl TIS konzultován v případě požití několikanásobně vyšší dávky cholekalciferolu v důsledku vadného uzávěru lahvičky přípravku a vylití až několika ml léku do úst malého dítěte. Taková aplikace nebyla provedena v souladu s instrukcí v příbalovém letáku, neboť cholekalciferol je dítěti třeba podat na lžičce, což zamezí podobným situacím. Tyto nehody dokonce představovaly 9,8% veškerých lékových chyb způsobených laiky, nicméně vzhledem k poměrně nízké akutní toxicitě cholekalciferolu se nejednalo o život ohrožující situace.

Stejně tak je žádoucí, aby přípravky na trhu se stejnou účinnou látkou měly jednotné dávkovací schéma. Pokud tomu tak není, zvyšuje se tím jen pravděpodobnost chybovosti při dávkování, jako v případě některých produktů v USA s obsahem vitamínu D (ergocalciferol), které jsou k dispozici v koncentraci 400 dávek/1 kapka, 400 dávek/2 kapky a 400 dávek/1 ml (Vaida 2015). Tento problém sice v České republice nenastává, protože se na trhu nachází pouze jeden přípravek s obsahem cholekalciferolu ve formě kapek k perorální aplikaci určený kojencům a dětem, nicméně počet lékových chyb právě u tohoto přípravku je i u nás relativně vysoký na rozdíl od nízkého počtu případů hlášených v Irsku, Francii a Austrálii (Cassidy a kol. 2011, Jonville a kol. 1991, McD Taylor a kol. 2009), způsobených problémy s více přípravky a nerespektováním instrukcí v příbalovém letáku v České republice. Podobně vysoké počty omylů s tímto lékem se vyskytly i v Izraeli, kde jedním z možných vysvětlení je vysoký podíl suplementace vitamínem D u kojenců, což je podporováno nařízením tamního ministerstva zdravotnictví (Lavon a kol. 2014).

Ačkoliv je toto poradenství časově náročný proces, ukazuje se, že je objektivně přínosný. Proto je na místě, aby rodiče přebírali zodpovědnost za terapii svých dětí a již v nemocnici se nechali se informovat o správném podání a užívání léku, aby tak mohli účinně předejít případným chybám v domácí péči (Bertsche a kol. 2010).

Zároveň však platí, že vzhledem k tomu, že u podávání léčiva velmi často asistují nejen rodiče, ale i sourozenci a další příbuzní či pracovníci dětských zařízení, je zapotřebí preventivní strategie zaměřovat právě i na tyto osoby (Price a kol. 2003, Smith a kol. 2003). V demonstraci správné aplikace léčiv určené pro sestry či lékaře se dobře uplatní klinický farmaceut, jehož dohled se ukázal jako velmi efektivní způsob prevence případných lékových chyb (Bertsche a kol. 2010).

U dospělých a konkrétně ve věkové skupině 30-49 let byl na základě americké studie zaznamenán v období 2000-2012 výrazný nárůst dotazů směřujících na toxikologická informační střediska v USA v souvislosti s lékovými chybami u léků působících na kardiovaskulární systém. Nejvyšší četnost lékových chyb byla evidována ve skupině betablokátorů a blokátorů kalciového kanálu (Brophy 2014). Tyto dvě skupiny léků mohou být používány jak jako antihypertenziva tak i antiarytmika, což může pacienta mást, čímž se zároveň zvyšuje riziko lékových chyb. Jedním z dalších faktorů, který přispívá k vyšší četnosti hlášení nežádoucích příhod proti jiným skupinám léčiv, je pravděpodobně i přítomnost závažných nežádoucích účinků spojených s jejich nesprávným užíváním. I nadále se předpokládá nárůst spotřeby léků působících na kardiovaskulární systém vzhledem k propojenosti obezity a kardiovaskulárních chorob a prevalenci obezity, která postihuje stále mladší pacienty (Brophy 2014).

Odhaduje se, že během třináctiletého sledovaného období toxikologická informační centra ušetřila zdravotnickému systému v USA zhruba 310-900 milionů dolarů ročně a to díky tomu, že nebylo zapotřebí vyhledávat další odbornou pomoc v souvislosti s lékovými chybami u pacientů. U více než 2,5 milionů tazajících (87,2 %) bylo totiž možné lékové chyby zvládnout v domácím prostředí bez následné ambulantní péče a hospitalizace (Brophy 2014).

Ačkoliv porovnávací studie o **lékových chybách způsobených laiky** napříč evropskými zeměmi chybějí, na základě celkového zastoupení jednotlivých lékových skupin v konzultacích evidovaných TIS lze předpokládat, že situace bude obdobná jako v dalších evropských státech. Dle studie provedených v Itálii byly mezi léky, které dominovaly v seznamu nejčastějších lékových chyb u novorozenců a kojenců, především léky působící na trávicí trakt a metabolismus, vitamínové preparáty, paracetamol, antibiotika a překvapivě i methylergometrin (Petrolini a kol. 2014). Podobně tomu bylo i v Irsku, kde bylo toxikologické informační středisko kontaktováno především pro případy otrav analgetiky a antipyretiky, vitamíny, nesteroidními protizánětlivými léky, antibiotiky a přípravky určenými k léčbě nachlazení a kašle (Cassidy a kol. 2015).

Na základě výročních zpráv a studií publikovaných toxikologickými informačními centry ve Francii, Makedonii, Švédsku či Německu (Desel 2014, Maignan a kol. 2013, Pereska a kol. 2014, Personne 2011) můžeme konstatovat, že nejčastěji konzultovanými léky při těchto nehodách byly léky působící na CNS, což je ve shodě s naší studií (Urban a kol. 2013).

V naší studii zaměřené na léková pochybení laiků jsme si kladli za cíl poznat příčiny, zdroje, četnost a následky těchto otrav a také identifikovat skupinu pacientů, která je tímto typem otrav nejvíce ohrožena. Ukázalo se, že nejvíce postiženou skupinou osob jsou děti do 5 let, naopak dospělí pacienti starší 20 let zastoupeni méně (Urban a kol. 2016).

Jedním z důvodů lékových pochybení v dotazech TIS byly například záměny jednotlivých léků v důsledku zmatenosti ve vysokém věku či psychiatrické diagnózy. Vyskytly se také případy současného podání dvou léků, obsahující stejnou účinnou látku, což bylo většinou způsobeno nedostatečnou komunikací mezi rodiči.

K omylům, kdy byl lék aplikován rodinným příslušníkem, nejčastěji dítěti, překvapivě docházelo téměř dvakrát častěji (59 %), než když si daný lék aplikován pacient sám (35,6 %), což se týkalo spíše dospělé části populace.

Tento vysoký počet (až 60,0 % lékových chyb způsobených rodiči či jinými rodinnými příslušníky) na první pohled vyvolává pochybnosti o pečlivosti a spolehlivosti rodičů ve vztahu ke svým dětem. Nabízí se však otázka, zda za tak vysokým číslem následných dotazů na toxikologická centra nestojí vyšší starostlivost a obava rodičů o své potomky při předávkování, než o sebe ve stejné situaci. Je však zřejmé, že ať už je průběh otravy jakýkoliv, všechny lékové chyby u dětské populace vedou jak ke zvýšenému stresu na straně rodičů, tak i k diskomfortu na straně dětí při častějším vyhledávání lékařské pomoci a umístění dětí v nemocničních zařízeních.

Prevenici lze uplatnit na úrovni farmaceutických firem, které by měly brát možnost záměny léků a měly by se snažit o odlišení barevného zbarvení obalů svých přípravků. Uživatelé byli například zvyklí na použití fialové barvy na obalu masti Framykoinu, kterou výrobce nedávno změnil na červenou. Pomohlo by to jistě i snížit počty nechtěných omylů laiků.

Proto je ostatně jako v případě otrav jinými substancemi než léky (Mrazova a kol. 2011, Mrazova a kol. 2012) nezbytné, aby byl více kladen důraz na čitelný vnější obal přípravku, srozumitelnou příbalovou informaci a samozřejmě i dostatečnou edukaci pacientů o tom, jak mají léky správně skladovat, jak je užívat a to jak ze strany ošetřujícího lékaře, tak i ze strany lékárníka, který daný přípravek pacientovi vydává.

Řada přípravků, které se vyskytovaly v konzultacích v souvislosti s lékovými chybami laiků, byla totiž volně prodejná léčiva. Proto je zde nezastupitelná úloha lékárníka či farmaceutického asistenta. Odborníci se shodují na tom, že v praxi by systému prospělo i

zavedení takových preventivních opatření, která by zabránila případům, kdy by pacientům byly vydány či aplikovány léky, jejichž obalový materiál či název se podobá obalu či názvu jiného léku. Klinický farmaceut by měl na tato rizika pomýšlet a předem upozorňovat a to především při propuštění pacienta z nemocnice.

Na vině je nejčastěji ten, kdo daný léčivý přípravek vydá, nicméně náprava problému tkví spíše v lékové regulaci, navržení dostatečně odlišitelných obalových materiálů a zároveň je nezbytná širší diskuse s farmaceutickými firmami (Ciociano a Bagnasco 2014). Existují dokonce studie, které dokládají přínos zavedení čarového kódu u podávaných léčiv, elektronického systému pro preskripci a zařazení klinického farmaceuta do týmu zdravotnických profesionálů, nicméně v současné době existuje jen málo studií, na základě kterých by se daly učinit jasné závěry o všeobecné prospěšnosti zavedení těchto opatření (Maaskant 2015). Navzdory jisté variabilitě v incidenci těchto pochybení jsou děti stále považovány za rizikovou skupinu z hlediska možné expozice lékovým chybám.

Důvodů je zde více. Jedním z hlavních je věkově podmíněná variabilita v absorpci, biotransformaci a eliminaci léčiv z těla, z čehož plyne i vyšší náročnost na správné dávkování ve srovnání s dospělými. Dále hrozí vyšší chybovost při přepočítávání dávek na základě tělesné hmotnosti a povrchu těla tak, aby výsledná dávka odpovídala potřebám dětského organismu (Santell 2003). Kaushal a kol. (2001) zjistili, že četnost potenciálně nebezpečných lékových pochybení je třikrát vyšší u dětí než dospělých. Navíc platí, že toxicita řady léků je jiná u dětí a zejména u novorozenců, u kterých je vyšší toxicita léků častější, než je tomu u dospělých (Langerova a kol 2014).

Za rizikovou skupinou pacientů se označují i geriatřičtí pacienti a to nejen kvůli polymorbiditě a polypragmzii, což už samo o sobě zvyšuje pravděpodobnost lékových chyb u předepisujících lékařů. I u této populace je nutné brát v potaz i faktor věku, neboť ve vyšším věku se zároveň mění řada farmakologických parametrů. Absorpce je ovlivněna jinými léky, které jsou u geriatrické populace běžně předepisovány, jako jsou například anticholinergní léky, které snižují tvorbu slin nebo inhibitory protonové pumpy, které snižují sekreci žaludečních šťáv. S postupujícím věkem zároveň klesá podíl svalové hmoty, což zvyšuje podíl tukové tkáně v těle. To zvyšuje distribuční objem lipofilních léčiv, jako jsou například benzodiazepiny, což vede k prodloužení eliminačního poločasu a tendenci akumulace léčiv v organismu. Navíc se vzhledem k nižšímu distribučnímu objemu zvyšuje riziko toxicity hydrofilních léčiv, zejména pokud dávka není náležitě snížena při současné renální insuficienci (Lavan 2016).

Některé studie proto varují, že lékové chyby vedou k častějším hospitalizacím seniorů, kteří se v důsledku své zapomnětlivosti, nevhodné cestě podání léků či záměny léku s jiným dopustili lékových chyb (Chan 2006). Toto se v našem případě nepotvrdilo, protože senioři tvořili jen minoritu v konzultacích TIS v souvislosti s lékovými chybami laiků, celková prognóza u těchto pacientů byla velmi dobrá a ve většině případů nebyla hospitalizace zapotřebí. Na druhou stranu je nutné zmínit, že naše retrospektivní studie se nezaměřovala na seniory a předávkování léky v jejich věkové kategorii se může odrazit i v lékových chybách zdravotnických pracovníků, neboť senioři vysokých věkových skupin si již vzácně aplikují léky sami.

Navíc TIS nezahrnuje veškeré případy předávkování na našem území, což je i hlavní limitací naší studie. Úkolem TIS je podání aktuální a přesné informace o optimálním způsobu první pomoci nebo léčby. Dostatečně zkušené lékaři již nemají potřebu konzultovat dané případy s TIS, což uměle snižuje počty na již dostatečně známé a častější případy intoxikací. Pokud lékař správný terapeutický postup při konkrétní intoxikaci zná, nepotřebuje telefonovat na TIS.

V České republice neexistuje povinnost hlásit TIS každý případ předávkování, otravy nebo léčebného omylu a na rozdíl od Slovenska ani není povinnost zasílat TIS propouštěcí zprávu, pokud nejde o situaci, kdy TIS zdravotnickému zařízení poskytl antidotum z pohotovostní zásoby antidot ve specifickém léčebném programu v Praze nebo v Olomouci. Ministerstvo zdravotnictví a SÚKL jen v těchto případech vyžaduje také zprávu o průběhu terapie antidoty a sleduje jejich účinnost a možné nežádoucí účinky.

TIS však nepřímou odráží reálnou situaci, dokáže **monitorovat trendy** ve vývoji počtu konzultací na určité léky, lékové formy nebo příčiny intoxikací a zejména může upozorňovat na nová rizika a objevující se toxikologické problémy.

Náhodné otravy léky jsou u dětí mnohem častější, než lékové otravy způsobené laiky. Podobně jako v případě lékových chyb způsobených laiky tvořily nejpostiženější věkovou skupinu u náhodných otrav děti do 5 let, jejichž procentuální zastoupení (82,0 %) ze všech konzultací bylo ještě větší než v případě lékových otrav způsobených laiky. Nejvyšší zastoupení je ve věku kolem 2 let, přičemž příčiny jsou známy. Je to kvůli vyšší motorické schopnosti a pohybové aktivitě dětí tohoto věku, jejich zvědavost a snaha poznávat svět. Jejich psychická nezralost a minimální zkušenost je vede k tomu, že všechny drobné předměty strkají do úst, často je neodradí ani nepříjemná chuť. Uhlídat každodenně malé dítě před nástrahami světa je velmi náročné, když rodič musí vykonávat další úkoly v domácnosti,

zvládat přípravu jídla, úklid a nezřídka péči o další sourozence. Každé nečekané vyrušení jako je telefon, zazvonění, přestavby bytu, drobné nehody v domácnosti nebo i rodinné návštěvy mohou narušit jinak dobře zorganizovaný provoz domácnosti. Proto je nesmírně důležité, aby byla dodržována základní preventivní pravidla a zejména čisticí prostředky chemického charakteru a léčiva byly vždy bezpečně uchovávány mimo dosah malých dětí.

Zavedení uzávěrů s dětskou pojistkou u aspirinu a dalších přípravků s obsahem kyseliny acetylsalicylové vedlo v USA (Mund a kol. 2016) i v České republice (Pelclová a kol. 2014) ke snížení počtu intoxikací dětí mladších 5 let, nicméně počty intoxikací registrovaných toxikologickými centry mohou být zkreslené vzhledem k nespecifickým symptomům otravy salicyláty a množství možných nediodagnostikovaných případů (Mund a kol. 2016).

Při náhodných požitích se v naší studii nejčastěji jednalo o léky působící na respirační systém, kde jedním z typických zástupců jak v případě lékových chyb způsobených laiky, tak i náhodných otrav, byl butamirát. Ačkoliv se jedná o poměrně často používaný lék, podrobná data týkající se jeho bezpečnosti a doporučení pro další postup v souvislosti s předávkováním k dispozici nebyla dosud dostupná. Na základě naší studie můžeme konstatovat, že prognóza u pacientů, kteří požili tento lék v dávce 5 mg/kg tělesné váhy, byla dobrá a mohli být léčeni v doma. Tyto informace jsme zavedli do databáze TIS pro tato předávkování a používáme je při konzultacích. Každopádně můžeme konstatovat, že vzhledem k vysoké četnosti předávkování butamirátem je zapotřebí, aby rodiče věnovali více pozornosti při skladování i při aplikaci tohoto běžně používaného léčivého přípravku vzhledem ke zdravotním komplikacím, které nastávají v důsledku požití většího množství této látky.

V instrukcích britské královské společnosti určené pro praktické lékaře předepisující léky pro pacienty závislé na opioidních analgetících se doporučuje, aby lékař vždy zdůraznil nutnost bezpečného uchovávání léku, pokud se v domácnostech vyskytují děti. Řada středisek zabývajících se odvykáním závislostí nabízí za tímto účelem i domácí trezor. Bohužel však na základě některých britských studií vychází najevo, že si řada pacientů léčících se metadonem není vědoma tohoto rizika pro děti, nepamatují si, že by byli poučeni o rizicích při nesprávném uchovávání metadonu a léky před svými dětmi nijak nezajišťují (Torjesen 2016). Lékaři předepisující opioidy a další léky by měli klást více důrazu na to, aby byli pacienti vždy informováni o možných náhodných otravách dětí i záměrném požití léčiv u dospívajících. Důležité je rovněž, aby zbytek nespoteřebovaných balení pacienti odevzdávali

nazpět do lékáren a neponechávali si je pro možné další užití do budoucna (Frieese a kol. 2013). Totéž pochopitelně platí pro léky s prošlou dobou použití.

Zdravotní stav pacientů, kteří se **předávkovali paracetamolem** a jejichž případy byly konzultovány s TIS a NTIC, byl ve většině případů příznivý, 92,8 % až 100,0 % pacientů ve všech sledovaných skupinách rozdělených na základě koncentrací paracetamolu v plazmě se plně uzdravilo. Zahrnuje to i pacienty, kteří měli v době propuštění z nemocnice klesající, ale ještě mírně elevované jaterní enzymy AST a ALT, protože i u nich se dá předpokládat celkově dobrá prognóza vzhledem k centronálnímu charakteru jaterního poškození s velkou schopností regenerace.

Je známo, že zdravotní stav pacientů, kteří prodělali otravu paracetamolu, je většinou dobrý, pokud přežijí prvních 4-5 dní od požití, závažnější je u pacientů s jaterní encefalopatií (Brusilow a kol. 2011). V naší studii (Urban a kol. 2014) se ukázalo, že navzdory doporučení TIS a NTIC postupovat dle Rumack-Matthew nomogramu, byla léčba NAC podniknuta i v případech, kdy tato terapie nebyla podle převažujícího odborného názoru toxikologů indikována. Ve skupině pacientů s koncentracemi paracetamolu v rozpětí 100-149 mg/l jsme došli ke stejným datům jako ve Velké Británii v době po zavedení nových opatření (90,0 % vs. 94,0 % léčeno NAC) (Bateman 2014b). Překvapivé je však zjištění, že dokonce ve skupině pacientů s koncentracemi paracetamolu <100 mg/l bylo 7,7 krát častěji (61,6 % vs. 8,0 %) přistoupeno k léčbě NAC než v případě studie z Velké Británie. To poukazuje na fakt, že nová doporučení, která se objevila v toxikologické databázi Toxbase a kterými se řídí i TIS a NTIC, nebyla tím hlavním motorem pro tento velmi konzervativní přístup k léčbě otrav paracetamolem v ČR a na Slovensku. Buď byli pacienti léčeni z toho důvodu, že se u nich vyskytoval některý z rizikových faktorů nebo si lékaři nebyli jistí přesným časem otravy, a proto přistoupili k léčbě NAC. Další možným vysvětlením může být nemožnost stanovení plasmatických hladin paracetamolu v menších zdravotnických zařízeních, a skutečnost, že v některých případech byla léčba NAC zahájena ještě předtím, než byly laboratorní výsledky dostupné.

Minimální dávkovací schéma infúze je 21 hodin (Prescott a kol. 1977), přičemž tato doba se prodlužuje, pokud dojde ke zvýšení jaterních enzymů. Střední délka hospitalizace u pacientů léčených NAC byla 3 dny, na základě čehož můžeme usuzovat, že ne u všech pacientů bylo dodrženo minimální dávkovací schéma, nicméně toto nebylo možné potvrdit na základě informací uvedených v dostupných lékařských zprávách. V menších nemocnicích a obzvláště v nočních hodinách bylo obtížné stanovovat plasmatické hladiny paracetamolu

okamžitě, a proto byla pravděpodobně léčba NAC nejdříve zahájena a posléze zas během několika hodin po obdržení výsledků s nízkými koncentracemi ukončena. Nedávno zveřejněná studie potvrdila, že v souvislosti s novými doporučeními k podávání NAC jsou častěji evidovány nežádoucí účinky jako zvracení a anafylaktické reakce (Bateman a kol. 2014a). Navíc se ukázalo prodloužené podávání zahajovací dávky NAC z 15 min na 1 hod na základě nových doporučení MHRA jako zbytečné, protože nemělo žádný vliv na snížení výskytu nežádoucích účinků a jen oddalovalo jejich výskyt (Bateman a kol. 2014b).

Je důležité také zmínit, že anafylaktické reakce se častěji vyskytují u pacientů s nízkými hladinami paracetamolu a že někteří vybraní jedinci, například astmatici, mohou být náchylnější k nežádoucím účinkům (Pakravan a kol. 2008, Schmidt a Dalhoff 2001). Pokud je léčeno NAC větší množství pacientů s nízkými hladinami paracetamolu, lze očekávat i častější výskyty anafylaktických reakcí na podání antidota (Bateman a kol. 2014a).

Většina evropských zemí včetně Německa nepřijala přísnější kritéria MHRA a přesto jejich počet fatálních případů srovnatelný s ostatními zeměmi (Stürer a kol. 2008). Stejně tak australská databáze Wikitox i americký Poisindex nesnižovaly hranici 150 mg/l pro indikaci NAC k léčbě paracetamolových intoxikací (Wikitox 2014, Poisindex 2014) s cílem zabránit vyššímu výskytu nežádoucích účinků po aplikaci antidota a vyšším nákladům spojených s delší hospitalizací.

Bateman a kol. srovnávali počty přijetí a léčených pacientů NAC ve třech britských nemocnicích před a po zavedení nových doporučení. Ukázalo se, že ve skupině pacientů s plasmatickými koncentracemi paracetamolu 100-149 mg/l se zvýšil počet hospitalizací o 64,1 % a počet pacientů léčených NAC vzrostl o 126,7 % (Bateman a kol. 2014b). Velmi detailní zpráva MHRA identifikovala za posledních 20 let pouhé jedno úmrtí u pacienta, který spadl do stejné koncentrační skupiny a u kterého zároveň nebylo podáno NAC. Dodržení doporučení MHRA by představovalo dalších 110 000 případů léčení antidotem za stejně dlouhé období, aby se předešlo právě tomuto jednomu úmrtí (MHRA 2012). To by zároveň znamenalo zhruba výdaje o částce 28 mil. USD na záchranu tohoto lidského života (Bateman a kol. 2014b).

Je zřejmé, že léčba NAC u pacientů s koncentracemi paracetamolu 100 mg/l není medicínsky nijak odůvodněná, protože zde není riziko hepatotoxicity a naopak se zde vyskytuje vyšší riziko vzniku nežádoucích účinků (Bateman a kol. 2014b).

Smrtelné otravy paracetamolem mohou nastat i **při opakovaném podávání** terapeutických dávek v krátkém časovém intervalu. Jaterní selhání bylo popsáno u pacienta,

který obdržel 8 dávek perorálně podávaného paracetamolu během 48 hodin minimálně v intervalu 4 hodin, tj. 109 mg/kg/24 hodin (Elamin a Thanacoody 2014, Brown a Thanacoody 2014). Potvrdila to i naše studie, v níž byl evidován případ úmrtí laika v důsledku své chyby v dávkování paracetamolu pro bolesti zubu (Urban a kol. 2014). I v tomto ohledu je třeba zvýšit informovanost veřejnosti o nebezpečnosti podávání paracetamolu v kratších intervalech, než uvádí příbalový leták. Některé preventivní kroky v tomto ohledu jsme již zaznamenali v České televizi.

V naší studii je určitým omezením opět fakt, že TIS i NTIC nepokrývají veškeré případy otrav paracetamolem. Zkušenější lékaři nepotřebují jednotlivé aspekty léčby nijak konzultovat s toxikologickými centry a proto je možné, že na TIS a NTIC bylo evidováno více konzultací spíše z menších nemocnic s omezenými možnostmi laboratorní analýzy. To mohlo způsobit i zvýšení podílu léčby NAC u skupin pacientů s koncentracemi (<100 mg/l, 100-149 mg/l) vzhledem k nezbytnosti zahájení terapie během 8 hodin od doby požití paracetamolu.

6. ZÁVĚR

V naší studii jsme poprvé demonstrovali **trendy v otravách léky ovlivňujícími CNS** za posledních 15 let na území České republiky (Urban a kol. 2013). Během těchto let se v konzultacích TIS významně změnil podíl jednotlivých podskupin léků této skupiny. Ačkoliv jsou některé starší léky stále používané ve svých původních indikacích, ale i v různých jiných chorobných stavech, například TCA se také používají v léčbě neuropatické bolesti, migrény, obsesivně kompulzivní choroby atd. (Brush a Aaron 2007), naše výsledky o počtech předávkování potvrzují současný trend v preskripci, kdy se dává přednost modernějším a bezpečnějším lékům.

Ukázali jsme, že:

- otravy léky postihujícími CNS stále představují největší část konzultací na léky (téměř 40,0 %)
- nejčastějším důvodem předávkování touto skupinou léků je suicidální pokus
- většina (72,0 %) konzultací se týkala intoxikací u dospělých
- v dotazech převažovaly ženy (64,4 %)
- snížení počtu dotazů na barbituráty a TCA reflektuje současný trend v preskripci léčiv
- trend je příznivý podle hodnocení závažnosti požití dávky i příznakům intoxikace díky lepšímu bezpečnostnímu profilu a nižší toxicitě benzodiazepinů a SSRI
- TIS je schopný účinně identifikovat trendy v otravách léky na našem území a může sloužit jako velmi užitečná součást farmakovigilančního a toxikovigilančního systému

Lékové chyby způsobené laiky v domácím prostředí představují častý problém (Urban a kol. 2016), který má za následek dopady jak na zdravotní stav pacientů, tak i na finanční situaci ve zdravotnictví. Evidované případy byly spíše benigní a ve většině případů šlo tyto stavy vyřešit podáním tekutin či aktivního uhlí v domácím prostředí. Vysoké počty konzultací ohledně dětských otrav mohou nasvědčovat tomu, že děti jsou více exponovány a více náchylné k otravám léky, ale je i pochopitelné, že rodiče se obávají více o zdraví svých dětí, které by mohli poškodit vlastní chybou, než o svůj vlastní zdravotní stav. Ve všech případech však vedou léková pochybení k stresu a diskomfortu jak na straně dětí tak i rodičů,

častějšímu kontaktování záchranné služby či zbytečným hospitalizacím (Zeleny a Bencko 2015).

Zjistili jsme, že:

- převažující skupinou postižených byly malé děti, které dostávaly vyšší než terapeutickou dávku nebo u nichž docházelo k záměně s jiným lékem
- téměř 60,0 % lékových chyb bylo způsobeno rodiči či jinými rodinnými příslušníky
- nejčastěji se jednalo o léky působící na CNS

Zároveň můžeme o náhodných otravách konstatovat, že:

- jsou poměrně častým a dlouhodobým problémem registrovaným na TIS
- nejvíce postiženou skupinou (82,0 %) jsou děti do 5 let věku
- nejčastěji se jednalo o léky působící na respirační systém

Těmto otravám by bylo možné účinně předcházet především:

- bezpečným skladování léků, užívaných dospělými v domácnosti, aby se tak malým dětem zabránilo styku s léky, které pro ně mohou být toxické.
- edukací ze strany zdravotnických profesionálů, kteří by rodiče či jiné rodinné příslušníky upozorňovali na rizika nesprávného uchovávání léků.
- kladením většího důrazu zdravotníků na demonstraci správného užívání léků u pacientů
- komunikací s farmaceutickými firmami a informováním o náhodných předávkováních a jejich příčinách v odborné literatuře
- vytvářením informačních letáků a brožurek o nejčastějších rizicích otrav v domácnosti
- informováním o rizicích z předávkování léky u dětí i dospělých ve veřejných sdělovacích prostředcích
- zvyšováním informovanosti o práci Toxikologického střediska na jeho webové stránce <http://www.tis-cz.cz/> v části zaměřené na veřejnost

Výsledky z naší studie zahrnující konzultace k **otravám paracetamolem** v České republice a na Slovensku v letech 2000-2013 dokládají převážně dobrý zdravotní stav pacientů po prodělané otravě; evidovali jsme jen 3 případy úmrtí (Urban a kol. 2014).

Na druhou stranu jsme i zaznamenali poměrně konzervativní přístup k léčbě paracetamolových intoxikací v obou zemích. Očividně na to nemělo vliv zavedení nových zpřísněných doporučení vydaných ve Velké Británii a pravděpodobným důvodem bylo spíše technické vybavení některých zdravotnických zařízení a potřeba podání antidota ještě předtím, než byly výsledky ohledně plasmatických koncentrací paracetamolu k dispozici. Léčba NAC při hladinách pod 150 mg/l při absenci rizikových faktorů byla ve Velké Británii opakovaně kritizována a existují dostatečně přesvědčivé důkazy o tom, že tento přístup vede zbytečným hospitalizacím a vysokým finančním výdajům, které nejsou medicínsky opodstatněné. V našich podmínkách, kdy se s paracetamolem při otravách velmi často setkáváme, by ke snížení frekvence podání NAC v případech, kdy to není indikováno, mohla přispět vyšší dostupnost laboratorního vybavení pro stanovení plasmatických hladin paracetamolu.

Na základě výsledků naší studie i údajů v dalších toxikologických zdrojích (TOXINZ 2016, Poisindex 2016, GIZ-NORD) jsme již zapracovali nová doporučení do databáze TISMAN a zavedli je do praxe při poskytování konzultací na TIS.

Platí, že:

- doporučujeme, aby léčba NAC byla rezervována jen pro případy, kdy jsou plasmatické koncentrace ≥ 150 mg/l
- v pásmu 120-149 mg/l je léčba indikována pouze za přítomnosti rizikových faktorů u pacienta
- důvodem je snížit zbytečné finanční výdaje ve zdravotnictví a předcházet zbytečnému obsazení lůžek v nemocnicích
- se námi navrhovaným postupem současně sníží i výskyt nežádoucích účinků po podání NAC
- je třeba zvýšit povědomí veřejnosti o riziku plynoucím z častého podávání paracetamolu a nerespektování příbalového letáku

7. REFERENCE

1. Abrams RC, Leon AC, Tardiff K a kol. Suicidal overdoses of psychotropic drugs by elderly in New York City: comparison with younger adults. *Psychiatry Res.* 2011 Aug 15;188(3):459-61.
2. Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:555-71.
3. Ando S, Yasugi D, Matsumoto T a kol. Serious outcomes associated with overdose of medicines containing barbiturates for treatment of insomnia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Sep;68(9):721.
4. Antonow JA, Smith AB, Silver MP. Medication error reporting: A survey of nursing staff. *J Nurs Care Qual.* 2000;15:42-8.
5. Aspden P, Wolcott JA, Bootman L a kol. *Prevention Medication Errors: Quality Chasm Series.* Washington DC: The National Academic Press, 2007.
6. Baker SP, Hu G, Wilcox HC a kol. Increase in suicide by hanging/suffocation in the U.S., 2000–2010. *Am J Prev Med.* 2013;44:146–149.
7. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ.* 2009. 180, 291–297.
8. Bateman DN. Tricyclic antidepressant poisoning: central nervous system effects and management. *Toxicol Rev.* 2005;24(3):181-6.

9. Bateman DN, Pettie JM, Carroll R a kol. Effects of initial acetylcysteine infusion rates on adverse reactions in paracetamol overdose: A cohort study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014a 52 (4), Suppl.1:299-299.
10. Bateman DN, Dear JW, Carroll R a kol. Impact of reducing the threshold for acetylcysteine treatment in acute paracetamol poisoning: The recent United Kingdom experience. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014b Sep-Oct;52(8):868-72.
11. Bertsche T, Bertsche A, Krieg EM a kol. Prospective pilot intervention study to prevent medication errors in drugs administered to children by mouth or gastric tube: a programme for nurses, physicians and parents. *Qual Saf Health Care*. 2010 Oct;19(5):e26.
12. Björkstén KS, Bergqvist M, Andersén-Karlsson E a kol. Medication errors as malpractice-a qualitative content analysis of 585 medication errors by nurses in Sweden. *BMC Health Serv Res*. 2016 Aug 24;16(1):431.
13. Brophy TJ, Spiller HA, Casavant MJ a kol. Medication errors reported to U.S. Poison Control Centers, 2000-2012. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Sep-Oct;52(8):880-8.
14. Brown J, Thanacoody R. Paracetamol-induced hepatotoxicity at therapeutic doses. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 52 (4), Suppl.1:299-299.
15. Brush DE, Aaron CK: Tricyclic and Other Cyclic Antidepressants. Shannon MW, Borron SW, Burns MJ.Haddad and Winchester's *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 2007. 4th Edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc., p. 537-545.

16. Brusilow SW, Cooper AJ (2011) Encephalopathy in acute liver failure resulting from acetaminophen intoxication: new observations with potential therapy. *Crit Care Med.* 39(11):2550-3.
17. Buchanich JM, Balmert LC, Pringle JL a kol. Patterns and trends in accidental poisoning death rates in the US, 1979-2014. *Prev Med.* 2016 Aug;89:317-23.
18. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology.* 2011 Apr;53(4):1372-6.
19. Cassidy N, Duggan E, Williams DJ a kol. The epidemiology and type of medication errors reported to the National Poisons Information Centre of Ireland. *Clin Toxicol* 2011;49:485–91.
20. Cassidy N, Herbert JX, Casey PB a kol. Unintentional medication errors in children under the age of 1 year reported to the National Poisons Information Centre of Ireland XXXV International EAPCCT 26-29 May 2015, St Julian's, Malta. *Clin Toxicol* 2015;53(1): 284.
21. Cicero TJ, Inciardi JA, Munoz A. Trends in the abuse of oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002–2004. *Journal of Pain.* 2005. 6(10), 662–672.
22. Ciociano N, Bagnasco L. Look alike/sound alike drugs: a literature review on causes and solutions. *Int J Clin Pharm.* 2014 Apr;36(2):233-42.
23. Cousins DH, Gerrett D, Warner B. A review of medication incidents reported to the National Reporting and Learning System in England and Wales over 6 years (2005-2010). *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Oct;74(4):597-604.
24. Crawford SY, Cohen MR, Tafesse E. Systems factors in the reporting of serious medication errors in hospitals. *J Med Syst* 2003;27:543-51.

25. Davidhizar R, Lonser G. Medication errors: what case managers can do. *Hospital Case Management* 2002;10:77–80.
26. Dean B, Schachter M, Vincent C a kol. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9315):1373–1378.
27. Desel H. Jahresbericht 2013. Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein (GIZ-Nord) 2014;1-24.
28. Doyon S, Klein-Schwartz W, Lee S a kol. Fatalities involving acetaminophen combination products reported to United States poison centers. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Dec;51(10):941-8.
29. Drugs [internet]. Buprenorphine hydrochloride (sublingual) Images [vid. 29. října 2016]. Dostupné z <https://www.drugs.com/buprenorphine-images.html>.
30. Durkheim E. Suicide, a study in sociology. American Book-Knickerbocker Press, USA, New York, First Press; 1951. p. 44.
31. Eizadi-Mood N, Sabzghabae AM, Saghaei M a kol. Benzodiazepines co-ingestion in reducing tricyclic antidepressant toxicity. *Med Arh*. 2012;66(1):49-52.
32. Elamin M, Thanacoody R. Paracetamol-induced hepatotoxicity despite paracetamol concentrations below treatment threshold. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 52 (4), Suppl.1:299-299.
33. Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. *BMJ*. 2011 Apr 19;342:d2218.

34. Finkelstein Y, Macdonald EM, Hollands S a kol. Risk of suicide following deliberate self-poisoning. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:570–575.
35. Finkelstein Y, Macdonald EM, Hollands S a kol. Repetition of intentional drug overdose: a population-based study. 2016. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Aug;54(7):585-9.
36. Friedman RA. The changing face of teenage drug abuse - The trend toward prescription drugs. *New England Journal of Medicine*. 2006. 354, 1448–1450.
37. Friese B, Moore RS, Grube JW a kol. How parents of teens store and monitor prescription drugs in the home. *J Drug Educ*. 2013;43:223–233.
38. Geib AJ, Babu K, Ewald MB a kol. Adverse effects in children after unintentional buprenorphine exposure. *Pediatrics* 2006;118:1746–1751.
39. Ghanem M, Gamaluddin H, Mansour M a kol. Role of impulsivity and other personality dimensions in attempted suicide with self-poisoning among children and adolescents. *Arch Suicide Res*. 2013;17(3):262-74.
40. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK a kol. The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am. J. Psychiatry*. 2006. 163, 1898–1904.
41. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006. 63, 332–339.

42. Hawton K, Bergen H, Simkin S a kol. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry*. 2010 May;196(5):354-8.
43. Hawton K, Hall S, Simkin S a kol. Deliberate self-harm in adolescents: a study of characteristics and trends in Oxford, 1990–2000. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003;44(8):1191–8.
44. Hempstead, KA, Phillips JA. Rising suicide among adults aged 40–64 years: the role of job and financial circumstances. *Am. J. Prev. Med.* 2015; 48, 491–500.
45. Henry JA. Epidemiology and relative toxicity of antidepressant drugs in overdose. *Drug Saf.* 1997 Jun;16(6):374-90.
46. Hinson JA, Roberts DW, James LP (2010). Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol.* (196):369–405.
47. Hritz RW, Everly JL, Care SA. Medication error identification is a key to prevention: A performance improvement approach. *J Healthc Qual* 2002;24:10-7.
48. Chan TY. Prevention of medication error and unintentional drug poisoning in the elderly. *Hong Kong Med J.* 2006 Oct;12(5):332-3.
49. Chen LH, Hedegaard H, Warner M. Quickstats: rates of deaths from drug poisoning and drug poisoning involving opioid analgesics—United States, 1999–2013. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 64, 32.

50. Chiew AL, Fountain JS, Graudins A a kol. Correction: New guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2015 Oct 19;203(8):320.
51. Illing J, Morrow G, Kergon C a kol. How prepared are medical graduates to begin practice? A comparison of three diverse UK medical schools. 2008 [vid. 14. října 2016]. Dostupné z: http://www.gmc-uk.org/FINAL_How_prepared_are_medical_graduates_to_begin_practice_September_08.pdf_29697834.pdf.
52. Isbister GK, Duffull SB. Understanding probability and exposure in paracetamol overdose risk assessment. *Clin Toxicol (Phila).* 2013 Dec;51(10):1240.
53. Jonville AP, Autret E, Bavoux F a kol. Characteristics of medication errors in pediatrics. *DICP Ann Pharmacother* 1991;25:1113–8.
54. Juurlink DN. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Sep 26. doi: 10.1111/bcp.12793.
55. Kafadar H, Kafadar S, Tokdemir M. Suicides in adolescence: a twelve-year study from Eastern Turkey. *J Forensic Leg Med.* 2014 Oct;27:6-8.
56. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C a kol. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Journal of the American Medical Association* 2001;285:2114–20.
57. Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. *Neth J Med.* 2014 Jun;72(5):251-7.

58. Langerova P, Vrtal J, Urbanek K. Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective, observational, single-centre study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;115(6):560-4.
59. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging*. 2016 Jun 23;11:857-66.
60. Lavon O, Ben-Zeev A, Bentur Y. Medication errors outside healthcare facilities: a national poison centre perspective. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Mar;114(3):288-92.
61. Lovegrove M, Hampton LM, Budnitz DS a kol. Notes from the Field: Emergency Department Visits and Hospitalizations for Buprenorphine Ingestion by Children — United States, 2010–2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* [vid. 14. října 2016]. Dostupné z:
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6203a5.htm>.
62. Lynton R: Barbiturates. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 4th Edition. Saunders, Elsevier Inc 2007, 687-693.
63. Manakova E, Hubickova L. Antidepressant drug exposure during pregnancy. CZTIS small prospective study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32 Suppl 1:53-6.
64. Manceaux P, Jacques D, Zdanowicz N. Hormonal and developmental influences on adolescent suicide: a systematic review. *Psychiatr Danub*. 2015 Sep;27 Suppl 1:S300-4.

65. March J, Silva S, Petrycki S a kol. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) Team. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004. 292, 807–820.
66. Martinez C, Rietbrock S, Wise L a kol. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested casecontrol study. *BMJ*. 2005. 330, 389.
67. Maaskant JM, Vermeulen H, Apampa B a kol. Interventions for reducing medication errors in children in hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 10;(3):CD006208.
68. Maignan M, Richard A, Saviuc P a kol. On the phone medical dispatching of acutely self-poisoned patients: A three-year retrospective study XXXIII EAPCCT 28–31 May 2013, Copenhagen, Denmark. *Clin Toxicol* 2013;51(4):370.
69. McD Taylor D, Robinson J, MacLeod D a kol. Therapeutic errors among children in the community setting: nature, causes and outcomes. *J Pediatr Child Health* 2009;45:304–9.
70. McPhillips H, Stille C, Smith D a kol. Methodological challenges in describing medication dosing errors in children. In: Henriksen K, Battles J, Marks E, Lewin DI, eds. *Advances in patient safety: from research to implementation*. Vol 2. Concepts and methodology. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2005:213–23.
71. MHRA (2012). Commission on Human Medicines Paracetamol Expert Group. Benefit risk profile of Acetylcysteine in the management of paracetamol overdose. [vid.

15.srpna 2014] April 25, 2013. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con184709.pdf> (accessed August 15, 2014).

72. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH a kol. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care*. 2007 Apr;16(2):116-26.
73. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE a kol. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015 Dec;53(10):962-1147.
74. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr a kol. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Dec;52(10):1032-283.
75. Mrayyan MT, Shishani K, Al-Faouri I. Rate, causes and reporting of medication errors in Jordan: Nurses' perspectives. *J Nurs Manag*. 2007;15:659-70.
76. Mrazova K, Navratil T, Pelclova D. Consequences of Ingestions of Potentially Corrosive Cleaning Products, One-Year Follow-Up. *Int. J. Electrochem. Sci*. 2012; 7(3):1734.
77. Mrazova K, Navratil T, Pelclova D. Use and accidental exposure to hallucinogenic agents reported to the Czech Toxicological Information Centre from 1995 to 2008. *Subst Use Misuse*. 2011;46(4):460-5.
78. Mund ME, Quarcoo D, Gyo C a kol. Paracetamol as a toxic substance for children: aspects of legislation in selected countries. *J Occup Med Toxicol*. 2015; Dec 10;10.

79. Mund ME, Gyo C, Brüggmann D a kol. Acetylsalicylic acid as a potential pediatric health hazard: legislative aspects concerning accidental intoxications in the European Union. *J Occup Med Toxicol*. 2016 Jul 13;11:32.
80. Olfson M, Marcus MC, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: A case control study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006. 63, 865–872.
81. Olson K, Anderson IB, Benowitz NL a kol. *Poisoning & Drug Overdose*. 6th edition, USA: McGraw-Hill Companies, Inc., 2012. ISBN 978-0-07-178842-7.
82. Oren E, Shaffer ER, Guglielmo BJ. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. *American Journal of Health System Pharmacology*. 2003;60:1447–58.
83. Pakravan N, Waring WS, Sharma S a kol. Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 46(8):697-702.
84. Pedapati EV, Bateman ST. Toddlers requiring pediatric intensive care unit admission following at-home exposure to buprenorphine/naloxone. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:e102–e107.
85. Pelclova D, Bajgar J, Filipová J a kol. *Nejčastější otravy a jejich terapie*. Galen: Prague, 2009; 1-50.
86. Pelclova D a kol. *Nemoci z povolání a intoxikace*. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze, 3. vydání, Karolinum Praha 2014, 318 s. ISBN 978-80-246-2597-3, 978-80-246-2607-9 (pdf).

87. Pereska Z, Chibishev A, Bozhinovska C a kol. National register of acute poisonings: Role of the poison information center XXXIV International EAPCCT 27–30 May 2014, Brussels, Belgium. *Clin Toxicol* 2014;52(4): 342.
88. Personne M. Poisonings in Humans. In: Annual Report 2010. Swedish Poisons Information Centre 2011;10-20.
89. Petrolini VM, Borlenghi E, Scaravaggi a kol. Medication errors in the first 6 months of life XXXIV International EAPCCT 27–30 May 2014, Brussels, Belgium. *Clin Toxicol* 2014;52(4):323-324.
90. Pham JC, Story JL, Hicks RW a kol. National study on the frequency, types, causes, and consequences of voluntarily reported emergency department medication errors. *J Emerg Med.* 2011 May;40(5):485-92.
91. Poisindex [online databáze]. Paracetamol [vid. 30. prosince 2015] Truven Health Analytics Inc. © 2012-2015. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>.
92. Prescott LF, Park J, Ballantyne A a kol. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet.* 1977 2(8035):432-4.
93. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA a kol. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J.* 1979 Dec 1;2(6202):1435-6.
94. Price JH, Dake JA, Murnan J a kol. Elementary school secretaries' experiences and perceptions of administering prescription medication. *J Sch Health* 2003;73:373e9.

95. Renaud J, Berlim MT, McGirr A a kol. Current psychiatric morbidity, aggression=impulsivity, and personality dimensions in child and adolescent suicide: A case-control study. *Journal of Affective Disorders*. 2008. 105(1–3), 221–8.
96. Reynolds M, Jheeta S, Benn J a kol. Improving feedback on junior doctors' prescribing errors: mixed-methods evaluation of a quality improvement project. *BMJ Qual Saf*. 2016 Apr 4. pii: bmjqs-2015-004717.
97. Rhodes AE, Bethell J, Spence J a kol. Age-sex differences in medicinal self-poisonings. A population-based study of deliberate intent and medical severity. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43(8):642–52.
98. Roxburgh A, Hall WD, Burns L a kol. Trends and characteristics of accidental and intentional codeine overdose deaths in Australia. *Med J Aust*. 2015 Oct 5;203(7):299.
99. Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology*. 2004 Jul;40(1):10-5.
100. Santell JP. Medication errors: experience of the United States Pharmacopeia (USP) MEDMARX reporting system. *Journal of Medical Pharmacology* 2003;43:760–7.
101. Shah K, Barker KA. Out-of-hospital medication errors: a 6-year analysis of the national poison data system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:1080–5.
102. Schillie SF, Shehab N, Thomas KE a kol. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. *Am J Prev Med*. 2009;37(3):181–7.
103. Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 51(1):87-91.

104. Schwarz KA, Cantrell FL, Vohra RB, Clark RF. Suboxone (buprenorphine/naloxone) toxicity in pediatric patients: a case report. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:651–652.
105. Smith F, Francis SA, Gray N a kol. A multi-centre survey among informal carers who manage medication for older care recipients: problems experienced and development of services. *Health Soc Care Community* 2003;11:138e45.
106. Soor GS, Vukin I, Bridgman-Acker K, a kol. The effects of gender on adolescent suicide in Ontario, Canada. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21:179–185.
107. Stucky ER. Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting. *Pediatrics* 2003;112:431–6.
108. Stürer A, Hruby K, Felgenhauer N a kol.(2008) Paracetamol-Vergiftungen in Deutschland. Mitteilung der Gesellschaft für Klinische Toxikologie (GfKT) un der deutschen Giftinformationenszentren (GIZ). 2008. (V němčině) http://www.klinische-toxikologie.de/fileadmin/DOKUMENTE/MITTEILUNGEN/GfKT_Mitteilung_Paracetamol_2008-03-20.pdf.
109. SÚKLa 2016. [vid. 14. října 2016]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-21-verze-5?highlightWords=KLH-21+verze>.
110. SUKLb 2016. [vid. 3. listopadu 2016]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0002478>.
111. Swenson O. Accidental methadone intoxication masquerading as asthma exacerbation with respiratory arrest in a six-year-old boy. *Del Med J.* 2015 May;87(5):147-9.

112. Tadros A, Layman SM, Davis SM a kol. Emergency department visits by pediatric patients for poisoning by prescription opioids. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016 Jul 11:1-6.
113. Tam VC. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *Canadian Medical Association Journal* 2005;173:510–5.
114. Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev*. 2005;24(3):205-14.
115. Thanacoody HK, Gray A, Dear JW a kol. Scottish and Newcastle antiemetic pre-treatment for paracetamol poisoning study (SNAP). *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013 Apr 4;14:20.
116. The European Commission. DG Health and food safety. News and updates on pharmaceuticals. 2015. [vid. 14. října 2016]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm#dir.
117. TIS [online]. Informace o středisku [vid. 30. prosince 2015] Dostupné z: <http://www.tis-cz.cz/index.php/informace-o-stredisku/historie-centra>.
118. Torjesen I. Methadone is responsible for over half of accidental drug poisoning deaths in toddlers. *BMJ*. 2016 May 17;353:i2802.
119. Toxbase [online databáze]. Digoxin database [vid. 14. října 2016]. Dostupné z <http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/IProducts/Digoxin>———/.

120. TOXINZ Poisindex [online databáze]. Paracetamol [vid. 30. prosince 2015]. Dostupné z: <http://www.toxinz.com/>.
121. Tsirigotis K, Gruszczynski W, Tsirigotis M. Gender differentiation in methods of suicide attempts. *Med Sci Monit.* 2011;17:PH65–PH70.
122. Umetsu R, Abe J, Ueda N a kol. Association between Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy and Suicidality: Analysis of U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Data. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(11):1689-99.
123. Urban M, Navratil T, Pelcova D. Trends in CNS affecting drugs in the calls to the Toxicological Information Center from 1997 to 2012. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34 Suppl 2:25-30.
124. Urban M, Cagáňová B, Plačková S, Kurcová I, Pelcova D. Paracetamol poisonings in the Czech and Slovak Republic and N-acetylcysteine treatment. Data analysis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014;35 Suppl 2:180-5.
125. Urban M, Leššo R, Pelclová D. Unintentional Pharmaceutical-Related Medication Errors Caused by Laypersons Reported to the Toxicological Information Centre in the Czech Republic. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Jul;119(1):115-9.
126. Uribe CL, Schweikhart SB, Pathak DS, Dow M, Marsh GB. Perceived barriers to medical-error reporting: An exploratory investigation. *J Healthc Manag.* 2002;47:263-79.
127. ÚZIS [online]. Zdravotnická statistika [vid. 3. listopadu 2016] Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/zemreli>.

128. Vaida AJ. The Institute for Safe Medication Practices and Poison Control Centers: Collaborating to Prevent Medication Errors and Unintentional Poisonings. *J Med Toxicol.* 2015 Jun;11(2):262-4.
129. Vries de EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM a kol. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Quality and Safety in Health Care.* 2008;16:216–23.
130. Waring WS, Jamie H, Leggett GE. Delayed onset of acute renal failure after significant paracetamol overdose: A case series. *Hum Exp Toxicol.* 2010 Jan;29(1):63-8.
131. Warner M, Chen LH, Makuc DM a kol. Drug poisoning deaths in the United States, 1980–2008. NCHS Data Brief Vol. no. 81. US Department of Health and Human Services, CDC, Hyattsville, MD [vid. 14. října 2016]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db81.htm>.
132. Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM.* 2003 May;96(5):369-74.
133. Wijlaars LPMM, Nazareth I, Whitaker HJ a kol. Suicide-related events in young people following prescription of SSRIs and other antidepressants: a self-controlled case series analysis. *BMJ Open.* 2013; 19;3(9):e003247.
134. Wikitox [online databáze]. Paracetamol [vid. 5. listopadu 2016]. Dostupné z: <http://curriculum.toxicology.wikispaces.net/>.
135. Wyke S, Tempowski J, Duarte-Davidson R a kol. The DeNaMiC project: Description of the nature of accidental misuse of chemicals and chemical products

[vid. 3. listopadu 2016]. Dostupné z:
<https://www.researchgate.net/publication/247096180>.

136. Yin HS, Dreyer BP, Ugboaja DC a kol. Unit of measurement used and parent medication dosing errors. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e354-61.
137. Zakharov S, Navratil T, Pelclova D. Analysis of medication errors of health care providers on the basis of data from the Czech Toxicological Information Centre over an 11-year period (2000–2010). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012a May;110(5):427-32.
138. Zakharov S, Navratil T, Pelclova D. Medication errors-an enduring problem for children and elderly patients. *Ups J Med Sci*. 2012b Aug;117(3):309-17.
139. Zakharov S, Navratil T, Pelclova D. Suicide attempts by deliberate self-poisoning in children and adolescents. *Psychiatry Res*. 2013a Nov 30;210(1):302-7.
140. Zakharov S, Navratil T, Pelclova D. Non-fatal suicidal self-poisonings in children and adolescents over a 5-year period (2007-2011). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013b Jun;112(6):425-30.
141. Zeleny T, Bencko V. Healthcare system financing and profits: all that glitters is not gold. *Cent Eur J Public Health* 2015;23(1):3.
142. Zullig KJ, Divin AL. The association between non-medical prescription drug use, depressive symptoms, and suicidality among college students. *Addictive Behaviors*. 2012. 37, 890–899.

143. Zullig KJ, Divin AL, Weiler RM a kol. Adolescent Nonmedical Use of Prescription Pain Relievers, Stimulants, and Depressants, and Suicide Risk. *Subst Use Misuse*. 2015;50(13):1678-89.

8. ZKRATKY

ACE	enzym angiotenzin-konvertáza
ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
ATC	Anatomicko-Terapeuticko-Chemická klasifikace
CNS	centrální nervový systém
CYP2E1	cytochrom P450 isoforma 2E1
GIT	gastrointestinální trakt
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
NAC	N-acetylcystein
NMUPD	nonmedical use of prescription drugs
NaSSa	noradrenergí a specifické serotonergní antidepresivum
NSAID	nesteroidní antiflogistika
NTIC	Národné toxikologické informačné centrum
OA	ostatní antidepresiva
PT/INR	protrombinový čas/mezinárodní normalizovaný poměr
SARI	antagonista serotonergních receptorů a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
SNRI	inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
SSRE	aktivátor zpětného vychytávání serotoninu
SSRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TCA	tricyklická antidepresiva
TIC	Toxicological information centre
TIS	Toxikologické informační středisko