



Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

**FARMAKOVIGILANCE V TOXIKOLOGICKÉM
INFORMAČNÍM STŘEDISKU**

PharmDr. Michal Urban

Praha 2016

Doktorské studijní programy v biomedicíně

*Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky*

Obor: Preventivní medicína

Předseda oborové rady:
Doc. MUDr. Alexander Čelko, CSc.

Školící pracoviště: Toxikologické informační středisko,
Klinika pracovního lékařství, 1. LF UK a VFN v Praze

Autor: PharmDr. Michal Urban

Školitel: Prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc.

Oponenti:
Doc. MUDr. Veronika Benešová, CSc.
MUDr. Sergej Zacharov, Ph.D.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne: v hod.
kde
.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě
..... fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Obsah

1.	ÚVOD	7
1.1	Otravy léky.....	7
1.2	Toxikologické Informační Středisko	7
1.2.1	Funkce	7
1.3	Lékové chyby laiků, náhodné otravy	8
1.4	Otravy paracetamolem.....	8
2	CÍLE A HYPOTÉZY.....	9
2.1	Trendy v otravách léky.....	9
2.2	Lékové chyby laiků a náhodné otravy.....	10
2.3	Otravy paracetamolem.....	10
3	METODIKA.....	11
3.1	Trendy v otravách léky.....	11
3.2	Lékové chyby laiků	12
3.4	Otravy paracetamolem.....	13
4.	VÝSLEDKY	15
4.1	Trendy v otravách léky.....	15
4.2	Lékové chyby laiků	16
4.3	Náhodné otravy	17
4.3.1	Náhodné otravy butamirátem.....	17
4.4	Otravy paracetamolem.....	18
5.	DISKUSE.....	18
6.	ZÁVĚR	22

7.	REFERENCE	26
8.	SEZNAM PUBLIKACÍ.....	28

Abstrakt (jednostránkový souhrn) v češtině

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

Cílem práce bylo analyzovat vývoj a trendy v dotazech na otravy léky ovlivňující centrální nervovou soustavu (CNS), charakterizovat příčiny lékových chyb způsobených laiky a analyzovat počet, příčiny, příznaky a závažnost otrav paracetamolem.

Data o konzultacích TIS byla extrahována za různá sledovaná období z elektronické databáze TIS, z propouštěcích zpráv pacientů hospitalizovaných pro tyto intoxikace a zároveň byli pacienti zpětně telefonicky dotazováni na průběh předávkování/otrav.

V období 1997-2002 počty konzultací na otravy tricyklickými antidepresivy a barbituráty výrazným způsobem klesly (o 366,7 % a 340,0 %), vzrostly počty dotazů na otravy selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a ostatními antidepresivy a benzodiazepiny (o 1347,4 % a 359,8 %). Děti do 5 let jsou nejpostiženější skupinou lékovými chybami laiků. V ČR je antidotum k léčbě paracetamolových intoxikací podáváno i v případech, kdy to stav pacienta nevyžaduje.

Výsledky této práce demonstrují současné trendy v otravách CNS léky na území ČR. Mezi hlavní příčiny lékových chyb u laiků patří chyby při dávkování s možnostmi prevence těchto otrav. Byl dokumentován současný přístup k antidotální léčbě paracetamolových intoxikací.

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

Abstract (jednostránkový souhrn) v angličtině

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

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 and also to analyze the numbers, causes, symptoms and severity of paracetamol intoxications.

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.

In the years 1997-2002 the number of calls caused by poisoning with tricyclic antidepressants and barbiturates decreased (by 366.7 % and 340,0 %) 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 caused by laymen. The antidote for the treatment of the paracetamol intoxications is administered even in cases where it is not necessary.

The results show current trends in the CNS affecting drugs in Czech Republic, describe causes of the medication errors in laymen, imply preventive measures to avoid the errors and demonstrate the current approach to the treatment of the paracetamol intoxications.

Key words: Drug overdose, medication errors, prevention, accidental poisonings, paracetamol.

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).

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 mimo jiné elektronickou databázi TISMAN s desítkami tisíc hesel potenciálně toxických škodlivin a Databázi bezpečnostních listů obsahující informace o komerčních přípravcích a jejich složení.

1.3 Lékové chyby laiků, náhodné otravy

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).

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.

1.4 Otravy paracetamolem

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). Otrava se klinicky manifestuje především hepatotoxicitou a nefrotoxicitou vedoucí k encefalopatii, multiorgánovému selhání a následné smrti (Hinson a kol. 2010, Olson a kol. 2012). V nejzávažnějších případech s fulminantním selháním jater pacient upadá do komatu a bez terapie během 3-6 dnů umírá.

NAC (N-acetylcystein), donor sulfhydrylových skupin, se považuje za lék volby při předávkování

paracetamolem (Prescott a kol. 1979). Indikací pro léčbu NAC je toxická hladina paracetamolu v séru, kterou je dle Rumack-Matthew nomogramu 150 miligramů/litr (mg/l) za 4 hodiny od požití (Poisindex 2015, Wikitox 2015). Výjimku tvoří tzv. rizikovní pacienti, u kterých se doporučuje podávat NAC již při hladinách 100-149 mg/l. 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 4 hodin od požití bez ohledu na přítomnost či absenci rizikových faktorů. 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).

2 CÍLE A HYPOTÉZY

2.1 Trendy v otravách léky

Hypotéza:

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.

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.

2.2 Lékové chyby laiků a náhodné otravy

Hypotéza:

V případě náhodných otrav je zde předpoklad, že nejvíce ohroženou skupinou pacientů jsou děti a incidence těchto otrav je vzrůstající, což je 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. Zároveň zjistit počty, věkovou distribuci, závažnost dávky, prognózy a symptomů u náhodných otrav konzultovaných s TIS.

2.3 Otravy paracetamolem

Hypotéza:

Je zde předpoklad, že navzdory novým indikačním kritériím pro aplikaci NAC je zde předpoklad, že u nás

přetrvává velmi konzervativní, ne však zdůvodněný přístup v terapii intoxikací paracetamolem, kdy se NAC aplikuje i v případech, kdy zdravotní stav pacienta jeho podání nevyžaduje.

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.

3 METODIKA

3.1 Trendy v otravách léky

Data ohledně konzultovaných případů otrav léky ovlivňujícími 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.

Byl zjišťován celkový počet konzultací a jejich trend napříč jednotlivými podskupinami léků působících na CNS, přičemž ze 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 byly proto porovnávány jen v období 2005-2012.

Zároveň byla blíže porovnána závažnost a frekvence otrav způsobených jednotlivými skupinami léků působících na CNS.

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. 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. Taktéž byly vyřazeny duplicitní dotazy. Za pětileté období bylo evidováno na TIS 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 intoxikací 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 nomogramu.

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 %). Nejčastějším důvodem předávkování touto skupinou léků byl suicidální pokus. 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 ($p \leq 0.05$).

Za posledních 15 let byl vyzorován 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. 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 %).

4.2 Lékové chyby laiků

V letech 2013 a 2014 TIS zaznamenal celkově 32 229 konzultací, z nichž 38,3 % představovaly otravy léky. Celkově 1354 konzultací splňovalo charakteristiky neúmyslných lékových chyb způsobených laiky a bylo zařazeno do naší studie (Urban a kol. 2016).

Dospělí ve věku 20 a více let představovali pouze 38,0 % osob ze všech dotazů. Léky ovlivňující CNS a to především analgetika, psycholeptika a antidepresiva, byly přítomny ve většině dotazů, týkajících se lékových chyb způsobených laiky. Následovaly otravy léky působící na respirační systém a léky účinkujícími na trávicí trakt a metabolismus.

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.

Co se týká příčin chyb, tak nejčastěji šlo o užití léku v jiných než indikovaných stavech, užití nesprávné dávky či špatné porozumění příbalovému letáku (53,6 %) nebo 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 nebo příčinu neznámou (8,3 %).

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 působícími na respirační systém a trávicí trakt a metabolismus a dále léky působící na CNS.

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 %).

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.

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 u 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).

4.4 Otravy paracetamolem

Ve sledovaném období 200-2013 bylo evidováno na TIS a ve slovenském NTIC přes 5000 konzultací na 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. 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).

Plasmatické hladiny paracetamolu ode všech pacientů, kde bylo možné stanovit čas požití, byly naneseny na Rumack-Matthew nomogram. 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 ≥150 mg/l.

Hepatorenální selhání, encefalopatie a následné úmrtí v důsledku otravy paracetamolem byly zaznamenány u 3/196 pacientů.

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 methylalkoholem v letech 2012-2013. Trvale také stoupá podíl dotazů od laiků, jimž TIS informace poskytuje až od 90. let minulého století.

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.

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.

V naší studii zaměřené na **léková pochybení laiků** (Urban a kol. 2016) 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.

V případě aplikace léku dítěti se 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 obzvláště, 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.

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 zvýšená 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.

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.

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.

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. 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. To poukazuje na skutečnost, 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.

V naší studii je určitým omezením opět fakt, že TIS i NTIC nepokrývají veškeré případy otrav. Zkušenější lékaři nepotřebují jednotlivé aspekty léčby 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.

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

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
- 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.

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:

- 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.

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 navrhaným 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. 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.
2. 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.
3. Hinson JA, Roberts DW, James LP (2010). Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol*. (196):369–405.
4. Chan TY. Prevention of medication error and unintentional drug poisoning in the elderly. *Hong Kong Med J*. 2006 Oct;12(5):332-3.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Poisindex [online databáze]. Paracetamol [vid. 30. prosince 2015] Truven Health Analytics Inc. © 2012-2015. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>.
11. 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.
12. Urban M, Navratil T, Pelclova 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.
13. Urban M, Cagáňová B, Plačková S, Kurcová I, Pelclova D. Paracetamol poisonings in the Czech and

Slovak Republic and N-acetylcysteine treatment. Data analysis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014;35 Suppl 2:180-5.

14. 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.

15. ÚZIS [online]. Zdravotnická statistika [vid. 3. listopadu 2016] Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/zemreli>.

16. Wikitox [online databáze]. Paracetamol [vid. 5. listopadu 2016]. Dostupné z: <http://curriculum.toxicology.wikispaces.net/>.

8. SEZNAM PUBLIKACÍ

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

Unintentional Pharmaceutical-Related Medication Errors Caused by Laypersons Reported to the Toxicological Information Centre in the Czech Republic.
Urban M, Leššo R, Pelclová D. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Jul;119(1):115-9. doi: 10.1111/bcpt.12578.
Epub 2016 Apr 25. **IF 3,097**

Paracetamol poisonings in the Czech and Slovak Republic and N-acetylcysteine treatment. Data analysis. Urban M, Cagaňová B, Plačková S, Kurcová I, Pelclova D. Neuro Endocrinol Lett. 2014;35 Suppl 2:180-5. **IF 0,82**

Trends in CNS affecting drugs in the calls to the Toxicological Information Center from 1997 to 2012.

Urban M, Navratil T, Pelclova D. Neuro Endocrinol Lett. 2013;34 Suppl 2:25-30. **IF 0,82**

Paracetamol intoxications in Czech Republic and Slovakia in the light of new treatment-line establishment. Interdisciplinary Toxicology - abstrakt ve sborníku.

N-acetylcysteine treatment of paracetamol poisonings in the Czech Republic and Slovakia: Outcomes and side effects. Urban M, Caganova B, Plackova S et al. CLINICAL TOXICOLOGY Volume: 53 Issue: 4 Pages: 257-257 Meeting Abstract: 50 Published: MAY 2015. EAPCCT 35th INTERNATIONAL CONGRESS - abstrakt.

Retrospective study of suspected butamirate intoxications. Interdisciplinary Toxicology - abstrakt ve sborníku.

Trends in CNS affecting drugs in the calls to the Toxicological Information Center in 1997-2012. Military Medical Science Letters - abstrakt ve sborníku.

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

Is Central Europe Safe from Environmental Lead Intoxications? A Case Series. Pelclová D, Šťastná J, Vlčková Š, Vlček K, Urban M, Laštovková A, Doležel Z. Cent Eur J Public Health. 2016 Jun;24(2):120-2. doi: 10.21101/cejph.a4640. **IF 0,525**

U0126, a mitogen-activated protein kinase kinase 1 and 2 (MEK1 and 2) inhibitor, selectively up-regulates main isoforms of CYP3A subfamily via a pregnane X receptor (PXR) in HepG2 cells. Smutny T, Bitman M, Urban M, Dubecka M, Vrzal R, Dvorak Z, Pavek P. Arch Toxicol. 2014 Dec;88(12):2243-59. doi: 10.1007/s00204-014-1254-2. Epub 2014 May 14. **IF 6,637**