Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Toxicita volně dostupných analgetik ve vztahu k lidskému zdraví

diplomová práce

Autor práce: Bc. Stanislav Vodvářka
Studijní program: Ochrana obyvatelstva
Studijní obor: Civilní nouzová připravenost

Vedoucí práce: prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.

Datum odevzdání práce: 20.05.2013

Abstrakt

V současné době představují analgetika širokou řadu léčiv, která jsou určena k tišení až potlačování subjektivní bolesti. Analgetika jsou léky rozdělované na dvě početné skupiny, a to na analgetika opioidní (morfin, kodein) a neopioidní (salicyláty, anilínové deriváty aj.).

Některá neopioidní analgetika, kromě snižování bolesti, mohou navíc vykazovat antipyretický (snižující horečku) a antiflogistický (protizánětlivý) účinek. Společnou vlastností uvedených látek je ovlivnění metabolismu prostaglandinů (láky podobné hormonům zvyšující citlivost nervových zakončení), redukcí jejich hladiny se snižuje vnímání bolesti.

Různorodá skupina analgetik neopiátového charakteru je v českých lékárnách k dostání buď pouze na lékařský předpis, nebo jsou i volně prodejná. Mezi lidmi jsou tato léčiva považována za celkově neškodná i v situaci, že se výrazně překročí jejich správné dávkování. Dosavadní literární prameny však udávají fakta, která naznačují, že není na škodu přistupovat při užívání i těch nejběžnějších analgetik s respektem, neboť i tato mohou být ve vysokých dávkách pro člověka jedem. Proto se i jeví zvolená tematika zajímavou i užitečnou.

Záměrem práce je převážně sledování otázky toxicity právě skupin volně prodejných analgetik. Cílem je zjistit četnost akutních fatálních intoxikací, způsobených těmito přípravky, a to nejen na území ČR, ale i v zahraničí. Byl sestaven souhrn léčiv s analgetickým účinkem, podávaných perorálně, jež nejsou vázána podmínkou lékařského předpisu. Za účelem získat celkový počet úmrtí na předávkování analgetiky v ČR, v období let 2006-2011, byla provedena pouze částečně analýza výsledků, obdržených od jednotlivých soudně lékařských oddělení krajských nemocnic ČR. Prostřednictvím ÚZIS se následně uskutečnila extrakce počtu úmrtí z informačního systému Zemřelí, která zahrnovala jen úmrtí na akutní intoxikace analgetiky dle zvolených a přesně definovaných kombinací diagnostických kódů (MKN10). Výsledky byly rozšířeny o obdobný výčet dat z Národního registru hospitalizovaných, který měl ozřejmit i otázku akutních intoxikací analgetiky spojených s přežitím. U obdržených dat byla vyhodnocena celková kazuistika. Závěrečnou analýzou údajů o počtech úmrtí na

předávkování drogami, provedenou z jednotlivých Výročních zpráv o stavu ve věcech drog, byla objasněna druhá hypotéza, která vyžadovala právě srovnání ročních rozdílů za sledovanou dobu 6 let, v počtech úmrtí na předávkování analgetiky, oproti předávkováním drogami. Zjištěné riziko, které analgetika představují v ČR, je v práci kontrastováno se zaznamenanými počty otrav analgetiky ve světě. Zprávy pro srovnání v této problematice byly získány rozborem světové literatury.

Výsledky pro otravy analgetiky v ČR, za dobu 2006-2011, jsou zastoupeny počtem 53 zjištěných úmrtí a 2024 případy hospitalizovaných osob pro akutní otravu, jako důsledek jejich předávkování. Tímto je dostatečně potvrzena první hypotéza ve svém znění, že farmaka určená k tišení bolesti, jež jsou součástí téměř každé domácí lékárny, mohou způsobit i smrt.

Zprávy získané rozborem světové literatury jen více utvrzují v existenci jistého rizika, které běžně dostupná analgetika představují, neboť v zahraničí bývají často spojeny s případy sebevražd, zejména pak léčiva obsahující paracetamol. Například ve Velké Británii předávkování paracetamolem dokonce představuje nejčastější příčinu úmyslného sebepoškozování, které činí ročně desetitisíce případů. V USA je každoročně odhadováno 16 500 úmrtí na NSAID a na 1600 akutních selhání jater kvůli otravě paracetamolem. Otravy analgetiky nejsou ojedinělé ani ve východním světě, ale je uváděna jakási korelace nižšího počtu úmrtí v Asii při otravách těmito léky, pro celkovou výrazně nižší konzumaci alkoholu oproti západním civilizacím.

Za období 2006-2011 bylo zjištěno 253 případů předávkování nelegálními drogami oproti 53 případům smrtelných otrav analgetiky. Jednotlivé výroční zprávy o stavu ve věcech drog uvádějí i každoročně mnohonásobně převyšující počet předávkování drogami, než je tomu v případě otrav analgetiky. Tím je vyvrácena druhá hypotéza, že volně prodejná analgetika mají v ČR ročně na svědomí více případů úmrtí než nelegální drogy.

Zůstává však stále otázkou, kolik z celkového zjištěného počtu intoxikací analgetiky, ať už spojených s úmrtím nebo s přežitím, je ve skutečnosti čistě způsobená volně prodejnými analgetiky. Přesto získané, ale ne zcela přesně určené a blíže definované výsledky, jsou důsledkem obtížné cesty v získávání dat o tomto problému

v ČR, nejen v rámci nastavené politiky ohledně poskytování informací, ale i nedořešené evidence požadovaných údajů o otravách analgetiky.

Abstract

Analgesics represent a large group of medicines which is used for suppresing subjectively perceived pain. Analgesics can be divided into two large groups, opioids (e.g. morphine, codeine) and non-opioids (salicylates etc).

Some of the non-opioids can be used as anti-inflammatory and/or antipyretics as well. All non-opioids influence metabolism of prostaglandins (substances similar to hormones which increase the senstivity of neural endings); by reducing prostaglandins levels non-opioid analgesics lower the perception of pain.

Diverse group of non-opioid analgesics is available in Czech pharmacies as prescription medicines or for sale over the counter. They are regarded as harmless among patients, even if they are used in doses which exceed the recommended dose. As it seems the usage of these analgesics should be more careful because these drugs can become poisonous to human beeings in higher doses as mentioned in different resources. Chosen topic of this thesis is therefore interesting and beneficial as well.

The aim of this work is mainly to assess the toxicity of over-the-counter analgesics and to find out the frequency of fatal intoxications caused by these analgesics in the Czech Republic and abroad. A list of peroral over-the-counter analgesics was created. A partial analysis of data from medical judicial departments of regional hospitals in the Czech Republic was performed in order to obtain total number of deaths caused by overdosing with these drugs. Using ÚZIS the number of deaths was extracted from information system Deceased. These logged deaths were caused only by acute intoxication with analgesics and were chosen on basis of precisely defined combinations of diagnostic codes (MKN10). Results were then expanded by similar enumeration from the National register of hospitalized, by which we specified the amount of intoxications where patients survived. Overall case report was evaluated from processed information. The number of deaths caused by analgesics and commonly misused addictive substances were compared by which the second hypothesis was clarified. The data was obtained from Annual reports about substance misuse and 6 years were compared in total. Identified risk of analgesic in Czech Republic was compared with registered cases

of overdosing in world. Data used for comparing were gained from analysis of world literature.

During the years 2006 – 2011, 53 deaths and 2024 hospitalizations in the Czech Republic were caused by acute intoxication as a result of overdosing with mentioned medication. Our first hypotesis can be confirmed on the basis of these numbers, and therefor it can be said that over-the-counter medicines used for suppressing pain can cause death.

On the basis of analysis of world literature a certain risk is seen in fact that these analgesics – mainly paracetamol – are often linked with suicides. For instance in United Kingdom thousands of cases of self-harm are caused by overdosing with paracetamol. In USA 16 500 deaths are thought to be caused by NSAIDS and 1600 acute liver failure incidents are caused by overdosing with paracetamol annualy. Intoxication with analgesics can be seen in Asia as well but the incidence of deaths is lower which could be caused by lower consumption of alcohol compared to western civilizations.

Illegal drugs caused 253 intoxications during the years 2006 -2011 compared to 53 cases of deaths caused by overdosing by analgesics. Annual reports about substance misuse report that deaths caused by illegal drugs are more common than deaths caused by over-the-counter analgesics in the Czech Republic.

There remains a question: What percentage of analgesics intoxications, where patient survived or not, is caused only by over-the-counter analgesics without any other cause. The information governance, law and good practice about sharing information as well as incomplete evidence could be one of the reasons why the acquired not specifically defined results about intoxications caused by analgesics is not fully reflecting the situation in the Czech Republic.

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji diplomovou práci jsem vypracoval samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své diplomové práce, a to – v nezkrácené podobě – v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných fakultou – elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 20.05.2013 .....

(jméno a příjmení)

Poděkování

Především děkuji vedoucímu své práce panu prof. RNDr. J. Patočkovi, DrSc. za řadu cenných rad a inspiraci. Za poskytnutí informací důležitých pro zpracování výsledků této práce dále děkuji: primáři soudně lékařského oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. doc. MUDr. F. Vorlovi, CSc., vedoucí oddělení klinické a soudní toxikologie Krajské nemocnice Liberec, a.s. Mgr. J. Macháčkové, primáři oddělení soudního lékařství a toxikologie Nemocnice Sokolov R. Macháčkovi, primářce oddělení soudního lékařství a toxikologie nemocnice Ústeckého kraje MUDr. A. Vlčkové, primáři oddělení soudního lékařství Pardubické krajské nemocnice, a.s. MUDr. P. Toupalíkovi, Ph.D. Děkuji Ing. B. Nechanské, která je vedoucí odboru analýz, publikací a externí spolupráce Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR a jejímu kolegovi J. Jannovi. Za některé doplňující odborné rady o problematice volně prodejných léčiv děkuji i PharmDr. M. Molíkovi, vedoucímu organizační jednotky OKL 402 - České Budějovice, spadající pod organizaci Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Obsah

Seznam použitých zkratek……11

Úvod……12

1 Teoretická část……13

1.1 Analgetika……....13

1.2 Analgetika narkotického typu……..14

1.3 Analgetika nenarkotického typu…….....15

1.3.1 Deriváty kyseliny salicylové – salicyláty……...15

1.3.2 Anilínové deriváty…….....19

1.3.3 Pyrazolonové a pyrazolidindionové deriváty…….23

1.3.4 Deriváty kyseliny anthranilové – fenamáty……25

1.3.5 Deriváty arylalkanových kyselin…….....27

1.3.6 Arylsulfonamidy (oxikamy)……31

1.3.7 Inhibitory COX-2…….....32

1.4 Souhrn léčiv s analgetickým účinkem, podávaných perorálně, která nejsou vázána podmínkou lékařského předpisu……..……33

1.4.1 Salicyláty…….34

1.4.2 Anilínové deriváty……..35

1.4.3 Deriváty kyseliny propionové…….36

1.4.4 Deriváty kyseliny aryloctové……..37

2 Hypotézy a metodika výzkumu…….39

3 Výsledky……..40

3.1 Četnost smrtelných otrav volně prodejnými analgetiky v ČR, v letech 2006-2011 s ohledem na celkové akutní intoxikace analgetiky……...40

3.1.1 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2006……..45

3.1.2 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2007……..45

3.1.3 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2008……..45

3.1.4 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2009……..46

3.1.5 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2010……..47

3.1.6 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2011……..47

3.1.7 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2006……..49
3.1.8 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2007……..49
3.1.9 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2008……..50
3.1.10 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2009……51
3.1.11 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2010……....52
3.1.12 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2011……....52
3.2. Četnost úmrtí na předávkování drogami za údobí 2006-2011…….53
3.2.1 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2006…….54
3.2.2 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2007…….57
3.2.3 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2008…….59
3.2.4 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2009…….61
3.2.5 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2010…….63
3.2.6 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2011…….66
4 Diskuze……68
4.1 Otravy analgetiky v ČR…….68
4.2 Volně prodejná léčiva a jejich toxicita v souvislosti s četností akutních intoxikací a mortalitou ve světě jako důsledek jejich předávkování……...71
4.3 Vzácná příčina celkové resekce žaludku……...…81
5 Závěr……83
6 Seznam informačních zdrojů……85
7 Klíčová slova…….....94

Seznam použitých zkratek

CIS_DIAGNOZA – číselník diagnóz
CNS – centrální nervový systém
COX – cyklooxygenasa
EMCDDA – Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost
FN – fakultní nemocnice
GHB – gamahydroxybutyrát
GIT – gastrointestinální trakt
HPLC-DAD – metoda vysokoúčinné kapalinové chromatografie s detekcí diodovým polem
IQR – hodnota mediánu a rozptylu
IS ZEM – Informační systém zemřelí
KAS – kyselina acetylsalicylová (ASA)
KS – kyselina salicylová (SA)
KI – kontraindikace
Kraje ČR:
- PHA – Hlavní město Praha
- STC – Středočeský
- JHC – Jihočeský
- PLK – Plzeňský
- KVK – Karlovarský
- ULK – Ústecký
- LBK – Liberecký
- HKK – Královéhradecký
- PAK – Pardubický
- VYS – Vysočina
- JHM – Jihomoravský
- OLK – Olomoucký
- ZLK – Zlínský
- MSK – Moravskoslezský

MDMA – extáze (3,4-methylendioxy-N-methylamfetamin)
MKN-10 – Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize
NAC – N-acetyl-cystein
NSA – nesteroidní antiflogistika
NSAID – nesteroidní antirevmatika (antiflogistika)
NSPZL – nesteroidní protizánětlivé látky
ODD – oddělení
OPL – omamná a psychotropní látka (právní výraz)
PG – prostaglandiny
SLO – soudnělékařské oddělení
SPC – souhrn údajů o léku
SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv
THC – tetrahydrocannabinol
TMA – trimetoxyamfetamin
ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, též SZO)

Úvod

V současnosti máme možnost se setkat na pultech lékáren s velkou řadou léků, které jsou určeny především k tišení až potlačování bolesti, tj. označované jako analgetika, která mohou mít i další terapeutický účinek, např. antiflogistický (protizánětlivý) či antipyretický (snižující horečku).

V podvědomí lidí jsou tato farmaka zpravidla považována za celkově neškodná i v případě, že je výrazně překročeno jejich dávkování. Z odborných literárních pramenů je však zřejmé, že není na škodu přistupovat při užívání i těch nejběžnějších analgetik s respektem, neboť i tato mohou být ve vysokých dávkách pro člověka nebezpečná. A z tohoto důvodu se jeví zvolená tematika zajímavou i užitečnou.

Jak známo, analgetika jsou vydávána buď na lékařský předpis, nebo mohou být i volně prodejná. Záměrem práce je sledovat převážně otázku toxicity právě skupin volně prodejných analgetik.

Cílem práce je zjistit četnost akutních fatálních otrav, způsobených volně dostupnými analgetiky, a to nejen na území ČR, ale i v zahraničí. Dále pak následná analýza těchto případů a jejich vzájemné porovnání.

Práce byla zvolena nejen za účelem lépe pochopit problematiku spojenou s volně dostupnými analgetiky, ale i řadu otázek ve spojení s jejich nebezpečností pro člověka. Výběr tématu této práce by svým uceleným souborem poznatků a popřípadě zajímavých výsledků mohl také přispět i k poučení v širším kontextu.

1 Teoretická část

1.1 Analgetika

Bolest je nepříjemným až nesnesitelným smyslovým a emočním pocitem, který je vyvolaný poraněním nebo chorobným procesem. Bolest jako taková není nemocí, dysfunkcí či poškozením organismu. Je to v podstatě pouze příznak a důsledek. Bolest má ochranný význam, protože má za úkol signalizovat nebezpečí poškození organizmu. Detailní mechanismus vzniku tohoto smyslového vjemu není dosud uspokojivě vysvětlen. V periferiích organismu se nacházejí receptory bolesti (nocireceptory), jež reagují na mechanická, termická i chemická podráždění a dále na tkáňové působky uvolňované v zánětlivé tkáni. Takovými působky jsou eikosanoidy, především prostaglandiny, dále histamin a pravděpodobně i kininy. Vzniklý signál se pak přenáší do mozku, který jej vyhodnotí jako bolest.

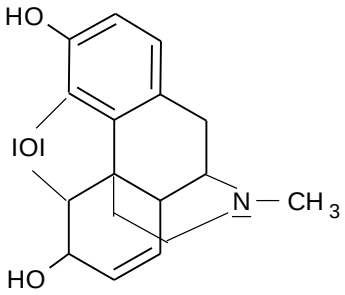
Existují látky mající schopnost snižovat až potlačovat pocit bolesti aniž by však významně ovlivnily smyslové vnímání a vědomí. Tyto látky se nazývají analgetika. Mnohá analgetika vykazují též protizánětlivý (antiflogistický) a antipyretický účinek. Přestože analgetika neléčí příčiny onemocnění, jejich podání může výrazně napomáhat vlastnímu léčení tím, že sníží zátěž a stres organismu způsobené bolestí, zánětem a zvýšenou teplotou.

Analgetika jsou děleny podle míry a mechanismu účinku na analgetika narkotická, označovaná též anodyna či opioidní analgetika a na neopioidní analgetika, která zahrnují analgetika-antipyretika spolu s nesteroidními protizánětlivými látkami (NSPZL) (12).

1.2 Analgetika narkotického typu

Analgetika narkotického typu neboli opioidní analgetika a anodyna se používají ke zvládání silných bolestí. Jejich název vyplynul ze skutečnosti, že tyto látky ve vyšších dávkách vyvolávají krom analgezie (potlačení bolesti) též spánek či ztrátu vědomí, tj. mají narkotické účinky. Anodyna interagují jako agonisté s opioidními receptory v centrálním nervovém systému (CNS), jejichž přirozenými ligandy jsou endorfiny. Tyto látky zvyšují práh vnímání bolesti. Jejich působení je však selektivní a neovlivňují vnímání ostatních podmětů (dotyků, tlaku, teploty) (12). Klasickým představitelem opioidních analgetik je morfin.

morfin



Morfin spolu se svými syntetickými deriváty a syntetickými náhražkami tvoří důležitou skupinu velmi účinných analgetik, které jsou užívány ke zmírnění až potlačení silné viscerální bolesti. Účinek těchto látek se projevuje přímým inhibičním účinkem na míchu a nepřímým vlivem, působením na struktury mozkového kmene, se zvyšuje práh pro bolest.

Tyto látky tedy působí prostřednictvím morfiových receptorů, umístěných hlavně presynapticky v synapsích substantia gelatinosa zadních kořenů míšních. Tím zřejmě dochází k inhibici uvolnění excitačního mediátoru – substance P.

Uvedený systém plní úlohu v inhibici přenosu vzruchů tenkými vlákny C. Přímý vliv morfinu v supraspinálních oblastech kontrolního descendentního systému zatím

nebyl s jistotou prokázán. Zmíněné účinky lze odstranit za pomoci maloxonu, který je antagonistou morfinu.

Při opakovaném podání je však silný analgetický účinek doprovázen velmi vážným rizikem vzniku toxikomanie (morfinismu). Nejprve psychická závislost záhy přechází i ve fyzickou s abstinenčními příznaky, jako je pocení, třes, epileptiformní křeče, kolaps. Projeví se asi 10 hodin po poslední dávce morfinu a vrcholí za 2–3 dny (29).

1.3 Analgetika nenarkotického typu

Zahrnuje analgetika-antipyretika spolu s nesteroidními protizánětlivými látkami (NSA). Tato léčiva se užívají k potlačení mírnějších bolestí, horečky a různých zánětů. Podstatou účinku všech těchto látek je inhibice enzymu cyklooxygenasy (COX), která zahajuje biosyntézu prostaglandinů (PG) z kyseliny arachidonové (12).

Jejich využití se neomezuje pouze na analgezii, ale tyto látky vykazují i významné účinky antipyretické a některé z nich i účinky protizánětlivé a antirevmatické. Ve srovnání s narkotickými analgetiky působí též euforizačně, avšak podstatně slaběji (29).

Ke zvýšení analgetického účinku se nenarkotická analgetika často kombinují s dalšími látkami, např. kofeinem a kodeinem (12). To umožňuje farmaka tohoto typu podávat opakovaně, i dlouhodobě. Na druhé straně, ale i je nutno zvážit jejich snadnou dostupnost a přítomnost v řadě léků dosažitelných i bez lékařského předpisu (29).

Podle chemické struktury se dělí neopioidní (nenarkotická) analgetika na deriváty kyseliny salicylové, deriváty anilinu, deriváty pyrazolonu a pyrazolidindionu, deriváty kyseliny anthranilové, deriváty 2-arylalkanových kyselin a arylsulfonamidy.

1.3.1 Deriváty kyseliny salicylové – salicyláty

Salicyláty patří k nejstarším léčivům s dodnes zachovaným terapeutickým významem zejména kvůli antiagregačnímu účinku aspirinu (10).

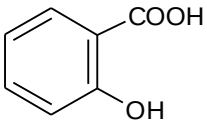
Hlavním představitelem je kyselina salicylová, která je v přírodě obsažena v mnoha rostlinách. Připravili ji Kolbe a Lauteman v r. 1860. Ale už r. 1831 isoloval Leroux z vrbové kůry (Cortex salicin) heteroglykosid salicin, z něhož připravil Piria r. 1838 kyselinu salicylovou. V r. 1875 ji doporučil Buss jako antipyretikum (46). Kyselina salicylová (kyselina o-hydroxybenzoová) je zároveň základní chemickou strukturou, od níž jsou odvozeny další salicyláty (17).

Kyselina salicylová má spolu se svými deriváty především účinky analgetické. Za stavu, kdy je bolest doprovázena zánětlivou reakcí, se jejich účinek zvyšuje, oproti účinku opioidních analgetik. Další kvalitou účinku je tedy protizánětlivý a antirevmatický účinek. Salicyláty mají dále účinky urikosurické a antiagregační (29).

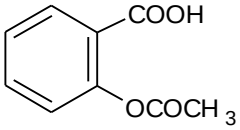
Derivátem kyseliny salicylové je kyselina acetylsalicylová (kyselina 2-acetyloxybenzoová). Acetylací kyseliny salicylové se značně snížilo nepříznivé působení na sliznice. Po resorpci se acetát odštěpí (s poločasem 15–20 minut), takže pak in vivo zbývá salicylová kyselina (27). O acetylsalicylové kyselině platí v podstatě totéž, co bylo řečeno o kyselině salicylové a jejích derivátech (46). Přestože bylo do léčby horečky, bolestí a zánětu zavedeno mnoho nových látek, zůstala kyselina acetylsalicylová v těchto indikacích nejvíce předepisovaným lékem. Navíc slouží též jako standard, se kterým jsou ostatní látky s analgeticko-antipyretickými a protizánětlivými účinky srovnávány (17).

Kyselina acetylsalicylová (syn. ASPIRIN, zkratky KAS nebo ASA) je nejen dobrým analgetikem a účinným antipyretikem, ale ve vyšších dávkách má i dobré protizánětlivé účinky (antiflogistické). Dávky kyseliny acetylosalicylové se liší podle indikace. Jako antiagregans se používá jedenkrát denně dávka do 100mg. Antipyreticky působí dávky 3krát 500mg (v řadě přípravků je také obsažen vitamin C). Jako analgetikum lze podávat dávky do 3–4 g denně. Denní dávky větší než 6 g mají protizánětlivé účinky (29).

kyselina salicylová



kyselina acetylosalicylová



Kyselina acetylsalicylová je indikována především k tlumení bolesti mírné až střední intenzity, ke snížení zvýšené tělesné teploty při horečnatých onemocněních (52).

Podání salicylátů je kontraindikováno u přecitlivělosti na salicyláty, u hemorhagických diatéz, při plánovaných chirurgických zákrocích s předpokládaným větším krvácením, u vředové choroby (i u pacientů s anamnézou tohoto onemocnění), u dny a při astma bronchiále.

Při projevech intoxikace salicyláty, ale i po jiných NSPZL je nutné okamžité snížení dávek nebo vysazení léku. Protože ostatní NSPZL mají podobné nežádoucí účinky, je třeba jejich nasazení velice pečlivě zvážit (17).

Útlum bolesti za pomoci salicylátů má dvě složky, periferní komponentu a centrální komponentu. Periferní komponenta je dávána též do souvislosti s potlačením syntézy PGE, čímž odpadá senzibilizující vliv prostaglandinů na účinek mediátorů bolesti i zánětu. Analgezie po podání salicylátů však nastupuje už po nižších dávkách, to svědčí o tom, že není totožná s protizánětlivým účinkem. Centrální komponenta není dosud jednotně vysvětlována, snad se na ní podílí určitý stabilizující vliv vůči buněčným membránám (29).

Terapeutické, nežádoucí i toxické účinky jsou závislé na plazmatické koncentraci salicylátů. Pro dosažení protizánětlivých účinků u revmatických onemocnění musí být plazmatické koncentrace takové, že se začínají projevovat již nežádoucí účinky. Jedním ze zřetelných příznaků u normálně slyšících pacientů je zvonění v uších (tinitus). Ještě vyšší koncentrace vyvolávají celou řadu nežádoucích účinků neurologických a mohou vést až ke komatu. Účinky salicylátů na dýchání jsou důležité, neboť napomáhají poruchám acidobazické rovnováhy, jež se vyskytují při otravách salicyláty. Asi v pěti procentech případů u pacientů může docházet k hepatomegalii, zvýšení transamináz a

žloutence. Dále může dojít k poškození ledvin. Salicyláty též stimulují sekreci steroidů v nadledvinách (17).

Farmakokinetická vlastnost po podání salicylátů je velmi rychlé vstřebávání z trávicího ústrojí a snadná distribuce do organismu. Salicyláty mají schopnost se silně vázat na krevní bílkoviny, a to až v 80 %. Jejich hladina je v přímé závislosti na pH krve i moče (29). Během 30 minut dochází k hladinám, které se již projeví terapeutickým účinkem. Maximální hladina salicylátů v krvi je obvykle dosažena asi dvě hodiny po p.o. podání přípravku. Rektální absorpce je pomalejší než po p.o. podání (17).

Metabolizace salicylátů probíhá především v játrech, vylučovány jsou močí. U lidí užívajících dlouhodobě léky obsahující salicyláty dochází k poškození ledvin, které je způsobeno nekrózou ledvinných papil, ledvinovou hypertenzí apod (29). Močí jsou salicyláty vylučovány převážně jako kyselina salicylová a její konjugáty. Salicyláty procházejí placentární bariérou a prostupují do mateřského mléka. Krátkodobé podávání však u kojenců potíže nevyvolává.

Interakce salicylátů s jinými farmaky jsou velmi rozsáhlé a jsou jak farmakodynamické, tak farmakokinetické. Velmi výrazné je vytěsnění jiných látek z vazby na plazmatické proteiny (17).

Nežádoucí účinky po podání salicylátů jsou poměrně časté, vyskytují se až u 6 % léčených. Častější bývají také alergické příhody (29). Mezi hlavní nežádoucí účinky patří: Gastroduodenální potíže, provázené nauzeou, dyspeptickými potížemi, epigastrickým tlakem a vomitem. Dochází k žaludečním erozím, a u citlivých pacientů mohou vzniknout žaludeční vředy. Dokonce může dojít až ke vzniku perforace žaludeční stěny.

Mohou se objevit i známky krvácení, na kterém má podíl antiagregační účinek. Po salicylátech se vyskytuje okultní krvácení, jež může vést až k hypochromní anémii. Ve 20 % takto postižených pacientů se může vyskytnout meléna a hematemeza. Zvýšená krvácivost se může projevit epistaxí a krvácením do kůže. Dále se vyskytují tinitus i poruchy krvetvorby (může se vyskytnout trombocytopenie, ale i aplastická anémie a agranulocytóza).

Projevy přecitlivělosti po KAS i jiných salicylátech jsou: horečka, kožní erupce a provokace asthmatického záchvatu. Jde většinou o pseudoalergické stavy, které nejsou podmíněny imunologickými reakcemi, ale změnou tvorby eikosanoidů, mohou se proto objevit i při prvém podání látky.

Mezi ostatní toxické účinky po podání salicylátů se řadí především rizika renálních a jaterních poruch. Chronické podávání salicylátů těhotným ženám může ohrozit plod. U dětí je to tzv. Reyeův syndrom (hyperpyrexie, metabolická acidóza, zvracení, neuropsychické poruchy, křeče a poruchy funkce jater) (17).

V současné době se osobám do 15 let nedoporučuje vůbec podávat jako antipyretikum KAS při tlumení horečky. Účinky této kyseliny jsou sice známy už více než 100 let, ale medicínské výzkumy ukázaly, že podávání této látky u dětí s akutní respirační virózou mohou způsobit zmíněný Reyeův syndrom.

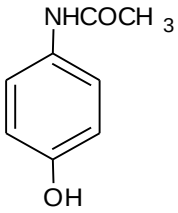
Jeho příčina není doposud zcela jasná, ale vztah mezi podáváním acetylsalicylátů a vznikem syndromu s následným akutním postižením jater a postižením mozku – encefalopatie, je příznačný. Úmrtnost je varující, a proto se také nedoporučuje podávat čaje s obsahem salycilátů, jako jsou například vrbová kůra a nať tužebníku (22).

Při toxických dávkách dochází k tininu, hučení v uších a k zastřenému vidění (8). Známkou intoxikace je Kussmaulovo dýchání (29). U kyseliny acetylosalicylové je smrtelná dávka 20–30 g. Otravy se vyskytují ojediněle, zpravidla v kombinaci s jinými léky (55).

1.3.2 Anilinové deriváty

Anilinové deriváty jsou analgetiky i antipyretiky srovnatelné se salicyláty. Mají však velmi slabé účinky protizánětlivé a téměř žádné účinky antirevmatické a urikosurické (29). Jejich použití je především vhodné v situacích, kdy KAS vyvolává zažívací potíže a zvýšené krvácení. Obě látky však nemají dostatečně silné protizánětlivé účinky, a proto nemohou být v této indikaci samostatně použity. Základní látkou skupiny anilinových derivátů je acetaminofen (paracetamol) (17).

acetaminofen



Paracetamol (p-hydroxyacetanilid) byl poprvé syntetizován v roce 1877. Na farmaceutický trh byl paracetamol uveden v roce 1953 společností Sterling-Winthrop (23). To když bylo prokázáno, že se jedná o aktivní metabolit původně používaného analgetika fenacetinu (4-ethoxyacetanilidu neboli N-(4-ethoxyfenyl acetamidu) (28).

Oproti paracetamolu byl ale fenacetin postupem času označen za hlavního původce chronických nefritid a nekróz ledvinných papil, klinicky popisované arteriální hypertenze, tumorů dolních cest dýchacích a předčasného stárnutí. Proto fenacetin již v mnoha zemích vyřadili z užívání (30).

V 80. letech již paracetamol v prodejích předstihl aspirin a poté, co bylo upozorněno na závažné nežádoucí účinky fenacetinu, se stal globálně jedním z nejužívanějších analgetik (23). O fenacetinu bylo totiž zjištěno, že ve velkých dávkách vyvolává vznik tumorů pánve, takže paracetamol, který tyto nežádoucí účinky neměl, se zdál být lékem téměř ideálním (28).

Acetaminofen je tedy po KAS nejužívanějším analgetikem-antipyretikem a pravděpodobně nejvhodnější látkou pro pediatrickou praxi. Používá se p.o. nebo rektálně, ale i injekčně. V terapeutických dávkách (0.5–1,0 g několikrát denně) je bezpečným lékem. Parcetamol většinou lze podat i u pacientů, kteří mají hypersenzitivitu na salicyláty (17). V terapeutických dávkách je indikován zejména k tlumení akutních a subakutních bolestí, jako jsou bolesti hlavy, zubů a svalů, i u horečnatých onemocnění (virózy, nachlazení, stavy po očkování) (52).

Mezi nejčastější kontraindikace patří alergie na paracetamol a akutní hepatitis. Opatrnosti je třeba u poruchy funkce jater nebo ledvin (28).

Mechanismus účinku paracetamolu není znám do všech detailů, pravděpodobně spočívá v urychlení biotransformace prostadlandinu G2 – mediátoru nocicepce a edému na prostaglandin H2, jež není mediátorem (52). Paracetamol je rychle a téměř zcela absorbován z GIT (17). Je rychle distribuován do tělesných tekutin a jeho nejvyšší plazmatické koncentrace je dosaženo po 30–60 minutách.

Metabolizace probíhá v játrech na základě hydroxylace, desacetylace a konjugace s cysteinem a kyselinou glukuronovou. Hydroxylační metabolity vedou k tvorbě methemoglobinu, k hemolýze a účinkům hepatotoxickým (29).

Biotransformace paracetamolu se ubírá třemi cestami. První (hlavní) vede ke konjugaci za vzniku glukuronidu, druhá ke vzniku sulfátu paracetamolu. Třetí cesta, kterou se přeměňuje zhruba třetina množství látky, vede ke vzniku vysoce reaktivní sloučeniny, N-acetyl-benzochinoniminu. Tato látka je přímo zodpovědná jak za nekrózu jaterní tkáně, tak za nekrózu ledvinných tubulů. V játrech je N-acetylbenzochinonimin tvořen reakcí zpostředkovanou cytochromy P-450 (izoenzymy označovanými jako CYP2E1, CYP1A2 a CYP3A4), v ledvinách pak analogicky za účasti cyklooxygenázy (PGH– syntázy). Asi 90 % terapeutické dávky se vylučuje močí během 24 hodin.

Při metabolismu paracetamolu vzniká velmi reaktivní metabolit, N-acetyl-p-benzochinon, který je rychle inaktivován vazbou na glutathion. Je-li však dávka paracetamolu vyšší nebo je-li situace změněna např. vyčerpáním zásob glutathionu (např. hladověním nebo v důsledku konzumace alkoholu), může se vazebná kapacita glutathionu vyčerpat. V takovém případě se metabolit váže kovalentně na hepatocyty a působí hepatotoxicky, což může vést ke smrti (28).

Paracetamol, pokud je užíván v doporučených dávkách, je dobře tolerován. Proto je k dispozici bez lékařského předpisu (8). Avšak v případě akutního předávkování jde o velice nebezpečný stav, který může vést až k fatálnímu jaternímu selhání. Smrtelná dávka je 5–20 g (55).

Intoxikaci paracetamolem můžeme rozdělit do třech fází. V prvním stádiu intoxikace dochází k akutním gastointestinálním poruchám - nauzea, zvracení, kožní projevy, teplota, slizniční léze. Druhá fáze je provázena relativně dobrým stavem bez zvracení, trvá asi 2 dny, obvykle se objevuje oligurie. Projevy třetí fáze: mezi 3. až 5.

dnem se objevuje žloutenka, fulminantní jaterní selhání, hemoragie, jaterní encefalopatie.

Při předávkování je limitující obsah glutathionu v jaterních buňkách. Při jeho (relativním) nedostatku se aktivní metabolity kovalentně váží na proteiny cytosolu a endoplazmatického retikula v centrilobulární části s následnou centrilobulární nekrózou jaterních buněk (neprojevuje se dříve než za 12 hodin po předávkování, spíše po 3–5 dnech, ale po 4–6 dnech je již nekróza méně pravděpodobná), dále nastává renální tubulární nekróza až hypoglykemické kóma.

Hepatotoxicita je potencována phenobarbitonem, zatímco glutathion má naopak protektivní efekt. Jaterní poškození po více než 15 g může mít fatální následky i přes včasnou léčbu. Jako pozdní komplikace se může rozvinout syndrom diseminované intravaskulární koagulace.

Riziko poškození jaterního parenchymu je závislé na hladině léčiva a době od požití acetaminofenu, výpočet rizika platí pro období 4–15 hodin po požití. Do 4 hodin od požití je predikce nespolehlivá vzhledem k pokračující absorpci léčiva. Nad 15 hodin od požití je pozdě na terapeutický zákrok (28).

Určitá část paracetamolu je tedy oxidována vlivem cytochromu P-450 na toxický, vysoce reaktivní intermediát N-acetyl-p-benzochinonimin, který normálně reaguje s glutathionem za tvorby netoxické sloučeniny. Za předávkování paracetamolem proto snadno dochází k depleci jaterního glutathionu. Intermediát se potom kovalentně váže na bílkoviny jater za vzniku fatální jaterní nekrózy.

Aby se zabránilo tomuto nežádoucímu účinku, podává se v některých zemích paracetamol současně s methionem, jakožto prekursorem glutathionu, čímž se zabrání jeho depleci (8).

Na předávkování paracetamolem jsou obzvláště senzitivní děti. Při předávkování těchto léků, ke kterému může dojít u dětí již při dávce 140 mg/kg hmotnosti, je závažné postižení ledvin a jater. Smrtelné následky může mít u dětí již dávka 3 g (22).

Při suicidiálních nebo náhodných otravách paracetamolem (dávkami vyššími než 10g) se musí spotřebované množství SH-skupin játrům nahradit podáním acetylcysteinu

(27). Včasná diagnóza předávkování je životně důležitá, neboť časným podáním N-acetylcysteinu, jako antidota se může zamezit ireverzibilnímu poškození jater (8).

Při dlouhodobém podání může mít paracetamol účinky hepatotoxické, dále se může objevit trombocytopenie a agranulocytóza (28). Dlouhodobá terapie přípravky samotného paracetamolu nevyvolává poruchu ledvin, jak je dříve vyvolávaly dlouhodobě podávané kombinované přípravky se stimulujícími účinky. Proti fixní kombinaci paracetamolu s kodeinem nelze mít námitky (27).

Při používání paracetamolu je však nutné se vyvarovat některých zdraví ohrožujících interakcí. Je třeba varovat, že k takové situaci může dojít už po běžných dávkách např. PARALENU. Léčiva, u kterých byla prokázána klinicky významná léková interakce s paracetamolem: alkohol, anestetika, antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, lamotrigin), antituberkulotika (isoniazid, rifampicin), kontraceptiva, sulfinpyrazon, warfarin, zidovudin, metoclopramid, cholestyramin.

Nejvíce ohrožení jsou lidé konzumující alkohol (i dosti malé množství), a to zejména v případě, kdy při nemoci nahradí obvyklou dávku alkoholu paracetamolem. Jejich játra mají vyšší hladinu enzymů, které zpracovávají alkohol i paracetamol a zároveň obsahují snížené množství látky potřebné k odstranění jedovatého meziproduktu vznikajícího z paracetamolu. Pokud dotyčný jedinec přestane pít alkohol a začne užívat paracetamol, všechny jaterní enzymy se soustředí na tvorbu jedovaté látky (28).

Propacetamol je proléčivem paracetamolu, je vhodný k injekční aplikaci, kdy se dávají dvojnásobné dávky než u paracetamolu. Přípravků s tímto léčivem lze použít u bolestí i během těhotenství a laktace (17)

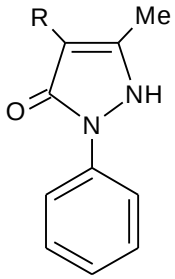
1.3.3 Pyrazolonové a pyrazolidindionové deriváty

Patří mezi nejstarší skupinu nesteroidních antiflogistik v užším slova smyslu. Tato léčiva jsou vysoce účinná, ale též silně toxická. Jejich význam výrazně poklesl, když bylo jejich užívání postupně v některých státech pro svou rizikovost zakázáno. Bohužel

až život ohrožující nežádoucí účinky, především útlum krvetvorby i komplikované případy peptického vředu s perforací nebo krvácením, ale i trávicí obtíže lehčího rázu, přetrvávají vzhledem k dlouhému biologickému poločasu (u některých 50–100 hodin) dlouho, a tím jsou více nebezpečné (52).

Prvním farmakem ze strany pyrazolonů byl fenazon (2-fenyl-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-3H-pyrazol-3-on, ANTIPYRIN). Fenazon byl prvotně připraven Knorrem r. 1883. Látka měla výborné antipyretické účinky, proto byla velmi používaným a oblíbeným antipyretikem a analgetikem.

fenazon



Dalším pyrazolidindionovým analgetikem a antipyretikem je propyfenazon (2-fenyl-4-isopropyl-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-3H-3-on, PYREUMA, LARADON, součást kombinovaných přípravků SARIDON, VALETOL). Od fenazonu byla odvozena velká škála antipyretik a analgetik. Příkladem je aminofenazon (PYRAMIDON). Aminofenazon je účinnější než fenazon, ale proti jeho požívání se také objevily jisté výhrady. Z důvodu, že produktem jeho metabolických přeměn je dimethylamin, který může být v kyselém prostředí nitrosován účinkem nitritů za vzniku kancerogenního N-nitroso-dimethylaminu. Další analog je metamizol, jeho synonymem je dipyron (NOVALGIN, NOVAMISULFON). Metamizol je jedním z metabolitů aminofenazonu.

Deriváty pyrazolidin-3,5-dionu jsou užívány především jako protizánětlivé látky. Mají silné nežádoucí účinky na GIT, proto je vyloučené jejich dlouhodobé podávání při léčbě chronických zánětů (12).

Pyrazolidinové deriváty je možné použít jen ke krátkodobému podávání, a to zejména pro zdolání akutních bolestivých stavů, např. akutního dnavého záchvatu nebo exacerbace ankylozující spondylitidy (52).

Mezi zástupce patří fenylbutazon (4-butyl-1,2-difenylpyrazolidin-3,5-dion, BUTAZOLIDIN, BUTACOTE) a původní československý preparát kebuzon 4-(3-oxobutyl)-1,2- difenylpyrazolidin-3,5-dion, KETAZON) (12). Mezi novější pyrazolidinové NSA o nižší účinnosti se řadí ketofenylbutazon. Tento derivát má i nižší riziko nežádoucích účinků a kratší biologický poločas.

1.3.4 Deriváty kyseliny anthranilové – fenamáty

Fenamáty jsou deriváty kyseliny N-fenylantranilové (52). Látky této skupiny svou intenzitou protizánětlivého účinku předčí salicyláty a pyrazolony, analgeticky a antipyreticky působí slaběji. Oproti salicylátům mají větší orgánovou toxicitu. Mají nepříznivý vliv na trávicí ústrojí, játra, CNS a kůži (57).

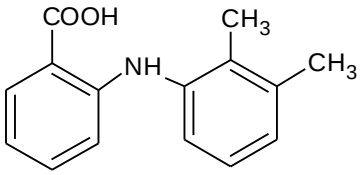
Deriváty kyseliny N-fenylantranilové se tedy vyznačují velmi dobrou analgetickou účinností, mají však za následek vyšší výskyt nežádoucích účinků, především průjmů. Pro klinické využití se fenamáty aplikují při terapii zánětlivých a degenerativních onemocnění kloubů, páteře a měkkých tkání. Vhodné jsou též pro zdolávání dysmenorey (menstruační křeče) a akutních migrenózních záchvatů (52).

Tyto protizánětlivé látky s vedlejším účinkem na GIT jsou rozpustné v tucích. Tato jejich vlastnost umožňuje vstřebávání kůží a zejména užívání ve formě gelů a mastí k lokálním topickým aplikacím.

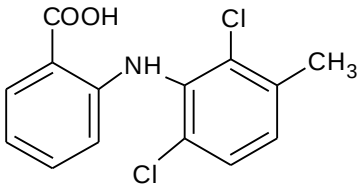
Mezi známé anthraniláty (fenamáty) patří kyselina mefenamová (kyselina N-(2,3-dimethylfenyl)-anthranilová, MEFENACID, PARKEMED, FENDOL), kyselina meklofenamová (kyselina N-(2,6-dichlor-3-methylfenyl)-anthranilová, MECLOMEN), dále kyselina flufenamová (kyselina N-(3-trifluormethyl-fenyl)-anthranilová, ANSATIN, MERALEN) a kyselina tolfenamová (kyselina N-(3-chloro-o-tolyl)-

benzoová, CLOTAM) (12). Kyselina tolfenamová je NSA s dobrou analgetickou účinností a tolerancí (52).

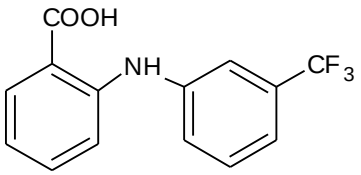
kyselina mefenamová



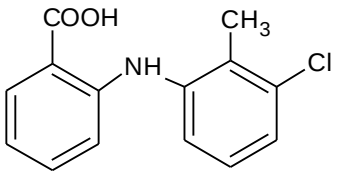
kyselina meklofenamoá



kyselina flufenamová

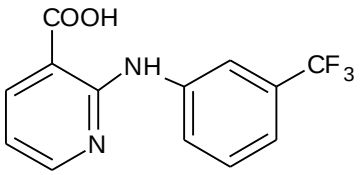


kyselina tolfenamová



Podle strukturní příbuznosti se k uvedené skupině farmak řadí i kyselina niflumová (kyselina 2-[[3-(trifluormethyl)fenyl]amino]pyridin-3-karboxylová, ACTOL, FLUNIR, NIFLURIL), neboť kyselina nikotinová představuje „azaanalog“ kyseliny anthranilové (12).

kyselina niflumová



1.3.5 Deriváty arylalkanových kyselin

Nesteroidní antiflogistika ze skupiny arylalkanových kyselin se vyznačují dobrým protizánětlivým, analgetickým a antipyretickým účinkem. Rozdělují se na deriváty kyseliny octové, jež mají vyšší účinek, ale i obvykle více nežádoucích účinků a na deriváty kyseliny propionové, které jsou lépe tolerovány (52).

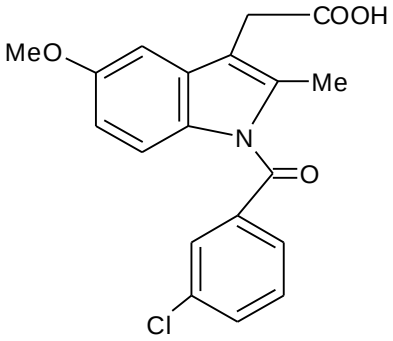
Aryloctové kyseliny jsou velmi účinné protizánětlivé látky, ale bohužel způsobují poškození GIT. Z tohoto důvodu, se stejně jako fenamáty používají zejména ve formě mastí a gelů pro lokální topické aplikace.

Oproti tomu arylpropanové kyseliny se řadí mezi vysoce účinná analgetika s antiflogistickými účinky. Výhodou je relativně nízký vedlejší účinek na GIT. Nejznámější i nejrozšířenější z této kategorie je ibuprofen, který se stále objevuje na farmaceutickém trhu od 60. let 20. století.

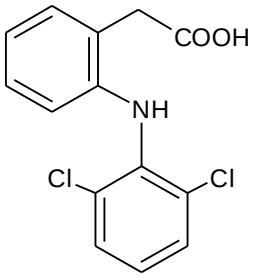
Léčivé přípravky ze skupiny derivátů arylalkanových kyselin je možné podávat i po dobu několika týdnů až měsíců. Tyto látky mají krátký biologický poločas a vylučují se močí z velké většiny v podobě metabolitů. Klinické využití těchto léčiv spočívá převážně v terapii zánětlivých a degenerativních onemocnění kloubů, páteře a měkkých tkání, v tlumení bolestí (např. u nádorových onemocnění, poúrazových stavů, dysmenorey nebo bolesti hlavy či zubů). Antipyretického účinku derivátů kyseliny propionové se navíc využívá u horečnatých stavů různé etiologie (52).

Jedním z prvních zástupců arylalkanových kyselin, zavedených do klinické praxe r. 1963 byl indometacin (kyselina [1-(4-chlorbenzoyl)-6-methoxy-2-methylindol-3-yl]octová, INDREN, METINDOL, INDOMET), látka která v současné době patří k nejrozšířenějším protizánětlivým léčivům. Podstatou účinku indometacinu (stejně jako u ostatních arylalkanových kyselin) je inhibice COX. Nevýhodou indometacinu jsou silné nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt (průjmy, bolesti břicha, pankreatitida). Případně způsobuje rovněž silné bolesti hlavy, závratě a deprese (12). Poměrně zřídka se vyskytují kožní komplikace (57).

indometacin



diklofenak



Antiflogistik typu aryloctových kyselin existuje značná řada. Za všechny stojí za zmínku diklofenak (kyselina 3-[(2,6-dichlorfenyl)aminofenyl]octová, VOLTAREN) se silnými protizánětlivými a analgetickými účinky (12). Diklofenak je nesteroidní antiflogistikum a antirevmatikum přibližně shodné protizánětlivé a analgetické účinnosti jako indometacin, avšak pacienty je lépe snášen. Nežádoucí účinky se projevují bolestmi v epigastriu, meteorismus, nausea, průjem, bolesti hlavy, závratě a kožní exantémy. Bývá kontraindikován u vředové choroby, v dětském věku a v graviditě (57).

Předávkování se projeví zvracením, gastrointestinálním krvácení, průjmem, závratí, tinitem nebo křečemi. Dojde-li k intoxikaci, hrozí akutní selhání ledvin nebo poškození jater. Mechanismem účinku diklofenaku je inhibice biosyntézy prostaglandinů.

Absorbce množství diklofenaku je v lineárním vztahu k velikosti dávky. Asi polovina léčivé látky je metabolizována již v průběhu prvního prostupu játry ("first pass efekt"). Nebyla zjištěna žádná kumulace látky při dodržování doporučeného dávkovacího schématu a při zachovávání doporučených intervalů mezi jednotlivými dávkami.

Diklofenak je vázán z 99,7 % na plazmatické bílkoviny, hlavně na albumin (99,4 %) a proniká do synoviální tekutiny. Dvě hodiny po dosažení maximálních plazmatických hladin je koncentrace léčivé látky vyšší v synoviální tekutině než v plazmě a zůstává zvýšena po dobu 12 hodin.

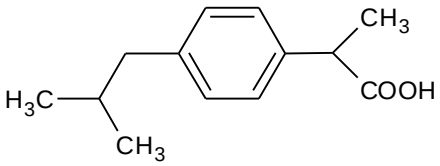
Biotransformace diklofenaku probíhá částečně glukuronidací intaktní molekuly, ale hlavně jednorázovou a vícečetnou hydroxylací a methoxylací. Výsledkem celého procesu je vytvoření několika fenolických metabolitů (3'-hydroxy-, 4'hydroxy-, 5-hydroxy-, 4',5-dihydroxy- a 3'-hydroxy-4'-methoxy diklofenaku), z nichž je většina následně přeměněna na glukuronidové konjugáty. Dva z těchto fenolických metabolitů jsou biologicky aktivní, ale v mnohem menší míře než diklofenak.

Asi 60 % podané dávky je vyloučeno močí jako glukuronid konjugát intaktní molekuly a jako metabolity, z nichž je většina rovněž konvertována na glukuronid konjugát. Méně než 1 % je vyloučeno v nezměněné formě. Zbytek dávky je vyloučen ve formě metabolitů žlučí do stolice.

2-Arylpropanové kyseliny se staly v průběhu posledních 30 až 40 let nejpoužávanějšími analgetiky a antiflogistiky. Z mnoha farmak tohoto strukturního typu je důležité na prvním místě zmínit oblíbený a masově používaný ibuprofen (kyselina (RS)-2-(4-isobutylfenyl)propanová, BRUFEN, BRUFALGIN, DOLGIT, NUROFEN, IBALGIN). Pro svou nízkou toxicitu a minimálním nežádoucím účinkem na GIT je ibuprofen volně prodejným léčivem (12).

Ibuprofen je NSA s krátkým biologickým poločasem, dobrým analgetickým, antipyretickým a relativně slabým protizánětlivým účinkem. Má výbornou gastrointestinální toleranci a proto je vhodný k dlouhodobému podávání (52).

ibuprofen



Nežádoucí účinky spjaté s léčbou se zpravidla vztahují k farmakologickému účinku ibuprofenu na syntézu prostaglandinů. Nejčastější zpozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální povahy, poruchy trávení a průjem se vyskytují u přibližně 10–30 %

léčených pacientů. Za občasného užívání s maximální denní dávkou 1200 mg jsou nežádoucí účinky málo časté.

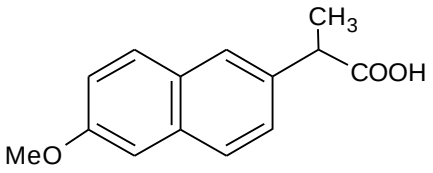
Riziko příznaků toxicity je po dávkách >80–100 mg/kg. Dávka 12 g v kombinaci s alkoholem u teenagera způsobila akutní tubulární nekrózu. Příznaky intoxikace zahrnují nauseu, bolesti břicha, zvracení (eventuelně hematemeza), bolesti hlavy, tinnitus, zmatenost, ztráty vědomí, křeče, nystagmus, rozmazané vidění, bradykardii, hypotenzi. Důsledkem je metabolická acidóza, hypernatrémie, poškození ledvin, hematurie, eventuelně poškození jater.

Farmakologické vlastnosti ibuprofenu jsou způsobeny jeho schopností snižovat syntézu prostaglandinů. Ibuprofen prodlužuje krvácivost reverzibilní inhibicí agregace trombocytů. Ibuprofen inhibuje syntézu prostacyklinu v ledvinách, to může vést u pacientů s chronickou renální insuficiencí, srdeční nedostatečností a jaterní insuficiencí a také v situacích změn objemu plazmatické tekutiny k redukci syntézy prostaglandinů a akutnímu ledvinnému selhání, retenci tekutin a srdečnímu selhání. Při současném podávání ibuprofenu s nízkodávkovanou KSA může tlumit její vliv na agregaci destiček.

Ibuprofen je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a je ve značné míře (99 %) vázán na plazmatické proteiny a rychle metabolizován v játrech pomocí cytochromu P450, přednostně CYP2C9, na dva neaktivní metabolity, 2-hydroxyibuprofen a 3-karboxyibuprofen. Po perorálním podání léku je mírně pod 90 % perorální dávky ibuprofenu nalezeno v moči jako produkty oxidačního metabolizmu a jejich glukuronidované konjugáty. Velmi malé množství ibuprofenu je vyloučeno v nezměněném stavu močí. Exkrece probíhá tedy ledvinami, je rychlá a kompletní. Ibuprofen je prakticky kompletně vyloučen 24 hodin po užití poslední dávky.

Analogické použití jako je tomu u ibuprofenu má i látka naproxen (kyselina (+)-(S)-2-(6-methoxynaft-2-yl)-propanová, NAPROSYN, NAXEN); v tomto případě je registrovanou substancí účinný (+)-(S)-stereoisomer (12). Naproxen je dobře působícím NSA, které se odlišuje od předešlých látek zejména delším biologickým poločasem (14 hodin). Pro jeho silnou vazbu na bílkoviny je u něho větší možnost lékových interakcí (57).

naproxen



Do klinické praxe byla zavedena celá řada dalších arylpropanových kyselin (např. ketoprofen, pirprofen, suprofen, kyselina tlaprofenová) (12).

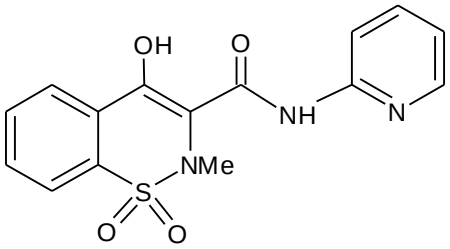
1.3.6 Arylsulfonamidy (oxikamy)

Patří mezi poměrně novou skupinu nesteroidních antiflogistik, která byla zavedena do praxe koncem 70. let. Mají dlouhý poločas setrvání v krevní plazmě a vysokou účinnost. Oxikamy jsou léčiva s malou terapeutickou šíří. Pro jejich dlouhý biologický poločas, který činí obvykle kolem 30–40 hodin se mohou podávat v jedné denní dávce. Nebezpečí kumulace léčiva v organismu je vyšší, tudíž je třeba oxikamy podávat obezřetně u těžších poruch funkce ledvin, zvláště u starých osob (52).

Nejznámějšími představiteli jsou piroxikam (4-hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-benzothiazin-3-karboxamid, FELDEN, ARTHREMIN), isoxikam (4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methylizoxazol-3-yl)-2H-benzothiazin-3-karboxamid, MOXIKAM) a tenoxikam (4-hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-thieno-[2,3-e]-1,2-thiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid, LIMAN, TILCOTIL, MOBIFLEX, DOLMEN) (12).

Piroxikam je oxikamové NSA s biologickým poločasem 30–70 hodin; maximální koncentrace v plazmě je dosaženo 5 hodin po podání. Podávání dávky piroxikamu vyšší než 20 mg denně vede obvykle k intoxikacím. V případě, že není doporučovaná ranní dávka účinná, je lépe zaměnit piroxikam za NSA jiné skupiny, neboť zvyšování dávky není možné pro riziko nežádoucích účinků (52). Piroxikam je léčivo používané při onemocnění pohybového ústrojí a je účinný také u akutního dnavého záchvatu.

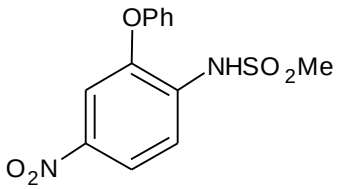
piroxikam



1.3.7 Inhibitory COX-2

Tato léčiva představují poslední generaci protizánětlivých látek s účinkem lokalizovaným pouze v místě zánětu. Zřejmě nejznámější z inhibitorů COX-2 je nimesulid (N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)methansulfonamid, ALGOLIDE, FOLID, EUDOLENE, MESULID, NIMESIL) (12).

nimesulid



Nimesulid je nesteroidním antiflogistikem a relativně selektivním inhibitorem cyklooxygenázy 2 s poměrně dobrou gastrointestinální tolerancí. Bývá indikován při akutních i chronických zánětlivých nebo degenerativních onemocnění kloubů a páteře, mimokloubního revmatismu, u pooperačních a poúrazových zánětů, při nádorových onemocnění aj. (52).

Mezi dalšími arylsulfonamidy selektivně inhibující COX-2 jsou celecoxib a rofecoxib.

1.4 Souhrn léčiv s analgetickým účinkem, podávaných perorálně, která nejsou vázána podmínkou lékařského předpisu

V souhrnu jsou uvedena všechna volně prodejná farmaka, vykazující analgetické účinky, se kterými se v současnosti můžeme setkat na českém trhu léčiv. Volně prodejná léčiva jsou ta, která nejsou vázána na lékařský předpis a definuje je vyhláška Mzd ČR č.43/1987 Sb.

Všechny hromadně vyráběné léčivé přípravky, podléhají před uvedením na trh v České republice registraci. Za registračního procesu je posuzována dokumentace, ve které budoucí držitel registračního rozhodnutí prokazuje bezpečnost, účinnost včetně kvality přípravku. Posudku podléhá dále indikace, kontraindikace, dávkování přípravku, klasifikace pro výdej, ale i příbalová informace pro pacienta a návrh textů na obal léčivého přípravku. Jako součást rozhodnutí o registraci je soubor dat o přípravku (SPC), jež je hlavním zdrojem informací o léčivém přípravku a slouží tak lékařům i zdravotnickým odborníkům (53).

Komplexní právní normou v ČR zabývající se otázkou kvality, bezpečnosti a účinnosti léčiv je zákon č. 79/1997 Sb. ve znění zákona č. 149/2000 Sb. V ČR stanoví podrobnosti o registraci léčivých přípravků a rozsah zveřejňovaných údajů vyhláška č. 473/2000 Sb.

Kromě podmínky registračního osvědčení, musela léčiva vyhledávaná pro tento souhrn mít i charakter obchodovaného léku. Splněním těchto kritérií byl utvořen souhrn léčivých přípravků, které jsou skutečně v současné době volně dostupné. Podkapitoly utvořeného souhrnu jsou členěny dle typu terapeutické účinné látky.

Uváděný souhrn léčivých přípravků pro tuto práci byl utvářen na základě konzultací a spolupráce s vedoucím regionálního pracoviště SÚKL v Českých Budějovicích PharmDr. Michalem Molíkem i následného pomocného vyhledávání,

především podle názvu účinné látky a zadané selekce v databázi, zaměřené pouze na výběr léčivých přípravků bez lékařského předpisu, kterou umožnily průběžně aktualizované internetové stránky SÚKL.

Aktualizace registračních údajů pro tento souhrn je ze dne 13. února 2013.

1.4.1 Salicyláty

Farmaka s obsahem kyseliny acetylsalicylové

ACYLPYRIN, ACYLPYRIN EFFERVESCENS, ANOPYRIN 400 MG, ASPIRIN, ASPIRIN 100, ASPIRIN PROTECT 100

Přípravky, které obsahují kyselinu acetylsalicylovou v kombinaci s dalšími účinnými látkami

ACIFEIN (acidum acetylsalicylicum, paracetamolum, coffeinum)

ACYLCOFIN (acidum acetylsalicicum, coffeinum)

ASPIRIN C (acidum acetylsalicicum, acidum ascorbicum)

GODASAL 500 MG (acidum acetylsalicicum, glycinum)

NEO-CEPHYL (acidum acetylsalicicum, coffeinum)

THOMAPYRYN (acidum acetylsalicylicum, paracetamolum, coffeinum)

Tyto léky spadají do identifikační skupiny analgetik-antipyretik a bývají indikovány k léčbě mírných až středně silných bolestí, jakými jsou bolesti hlavy, migréna, bolesti zubů, bolesti při menstruaci, revmatické bolesti, bolesti zánětlivého původu, horečka, nachlazení.

Kontraindikovány jsou v případě přecitlivělosti na složku přípravku, při příznacích astmatu, nosních polypů, angioedému nebo kopřivky po podání salicylátů nebo jiných NSA v anamnéze. Dále při poruchách krevní srážlivosti, u těžkých jaterních nebo renálních insuficiencí, těžkých nekontrolovaných srdečních selhání (54)

1.4.2 Anilínové deriváty

Léčiva obsahující účinnou látku paracetamol

MEXALEN 500 MG, PANADOL, PANADOL NOVUM 500 MG, PANADOL RAPIDE, PARALEN 100, PARALEN 125, PARALEN 500, PARALEN SUS, PARAMAX RAPID 500 MG, PARAMEGAL 500 MG

Přípravky obsahující paracetamol v kombinaci s dalšími účinnými látkami

ACIFEIN (paracetamolum, acidum acetylsalicylicum, coffeinum)

ATARALGIN (paracetamolum, guaifenesinum, coffeinum)

COLDREX HORKÝ NÁPOJ CITRON, COLDREX HORKÝ NÁPOJ CITRON S MEDEM, COLDREX JUNIOR CITRON, COLDREX MAXGRIP CITRON, COLDREX MAXGRIP LESNÍ OVOCE (paracetamolum, phenylephrini hydrochloridum, acidum ascorbicum)

COLDREX NOČNÍ LÉČBA (paracetamolum, phenylephrini hydrochloridum, dextromethorphani monohydricum)

COLDREX TABLETY (paracetamolum, coffeinum, phenylephrini hydrochloridum, terpinum monohydricum, acidum ascorbicum ethylcelluloso obductum)

FEMBRISAN (paracetamolum, acidum ascorbicum, phenylephrini hydrochloridum)

GRIPOSTAD (paracetamolum, acidum ascorbicum, coffeinum, chlorphenamini maleas)

HUMEX COLD (paracetamolum, chlorphenamini hydrogenomaleas)

PANADOL EXTRA (paracetamolum, coffeinum anhydricum)

PANADOL EXTRA RAPIDE (paracetamolum, coffeinum)

PARALEN GRIP CHŘIPKA BOLEST (paracetamolum, coffeinum, phenylephrini hydrochloridum)

PARALEN GRIP CHŘIPKA KAŠEL (paracetamolum, dextromethorphani hydrobromidum monohydricum, phenylephrini hydrochloridum)

PARALEN EXTRA PROTI BOLESTI (paracetamolum, coffeinum)

PARALEN GRIP HORKÝ NÁPOJ, PARALEN HOT DRINK (paracetamolum, phenylephrini hydrochloridum)

PARAMAX COMBI 500 MG/65 MG (paracetamolum, coffeinum)

SARIDON (paracetamolum, propyphenazonum coffeinum)

THOMAPYRYN (paracetamolum, acidum acetylsalicylicum, coffeinum)

TRIGRIP (paracetamolum, cofeinum, acidum ascorbicum, chlorphenamini maltas)

VALETOL (paracetamolum, propyphenazonum coffeinum)

VICKS SYMPTOMED COMPLETE CITRÓN (paracetamolum, phenylephrini hydrochloridum, guaifenesium)

Analgetický a antipyretický účinek léčivých přípravků je užíván k léčbě horečky, zejména při bakteriálních a virových infekcích, bolestech zubů, hlavy, při neuralgii, bolesti svalů nebo kloubů nezánětlivého původu. Léčí bolesti vertebrogenního původu a bolestivé menstruace.

Kontraindikace nastává při přecitlivělostech na složky přípravku, dále při deficitu glukózo-6-fosfátdehydrogenázy, hemolytické anémii u těžkých forem renální či hepatální insuficience, akutní hepatitidě, současném podání léků atakujících játra, při alkoholismu. Přípravky nebývají vhodné podávat dětem s nízkou tělesnou hmotností. Vyšší dávky v 1. trimestru těhotenství nejsou zpravidla vhodné a při kojení se mohou podávat pouze krátkodobě (54).

1.4.3 Deriváty kyseliny propionové

Přípravky obsahující účinnou látku ibuprofen

APO-IBUPROFEN 400 MG, APO-IBUPROFEN RAPID 400 MG SOFT CAPSULES, BRUFEN 400, BRUFEN SIRUP, IBALGIN 200, IBALGIN 400, IBALGIN BABY, IBALGIN RAPID, IBUBERL 400 MG, IBUBERL PRO DĚTI

100MG/5ML PERORÁLNÍ SUSPENZE, IBUMAX 200 MG, IBUMAX 400 MG, IBUPROFEN 400 MG GALMED, IBUPROFEN AL 400, IBURION 200 MG , IBURION 400 MG, NUROFEN 200 MG, NUROFEN 400 MG, NUROFEN INSTANT 400 MG ROZPUSTNÝ PRÁŠEK, NUROFEN PRO DĚTI, NUROFEN PRO DĚTI 4% JAHODA, NUROFEN PRO DĚTI ACTIVE, NUROFEN RAPID 200 MG CAPSULES, NUROFEN RAPID 400 MG CAPSULES

Přípravky s léčivou látkou naproxenum nitricum

NALGESIN S

Antiflogistické, analgetické a antipyretické účinnky u výše uvedených farmak jsou využívány při léčbě zánětlivých a degenerativních kloubních onemocnění, mimokloubního revmatismu a chorob páteře. Jako analgetikum-antipyretikum při horečnatých stavech, nemocech z nachlazení, bolestech hlavy různé etiologie, bolestech zubů a bolestivé menstruaci.

Ke KI dojde za přecitlivělosti na některou ze složek léku. U přecitlivělosti na jiná NSA v anamnéze, v případě aktivního nebo rekurentního peptického vředu. KI bývají dále při gastrointestinálním krvácení nebo perforacích souvisejících s předchozí terapií NSA v anamnéze, při poruchách hemokoagulace a hemopoézy, závažném srdečním selhání, 3. trimestr těhotenství, dětem do 6 let (54).

1.4.4 Deriváty kyseliny aryloctové

Léčiva s obsahem diclofenacum natrium

APO-DICLO 25 MG, DICLOFENAC AL 25, DICLOREUM 50, DICLOREUM 100, VERAL 25 MG

Léčiva s obsahem diclofenacum kalicum

VOLTAREN ACTIGO EXTRA

Tato NSA a analgetikum léčí zánětlivá a degenerativní revmatické onemocnění, akutní záchvat dny, bolestivé otoky nebo záněty po poraněních nebo operacích, bolestivé a zánětlivé stavy v gynekologii, adjuvantní léčení při bolestivých infekcích ucha, nosu nebo krku.

KI platí pro přecitlivělost na složky obsažené v přípravku a přecitlivělost na jiná NSA v anamnéze, dále při vředové chorobě, GIT krvácení, při těžkém srdečním selhání, za těžké poruchy funkce jater a ledvin. Také jsou KI ve 3. trimestru těhotenství (54).

2 Hypotézy a metodika výzkumu

Hypotéza zní, že farmaka, určená především k tišení bolesti, jež jsou součástí téměř každé domácí lékárny, mohou způsobit i smrt. Volně prodejná analgetika mají v ČR ročně na svědomí více případů úmrtí, než nelegální drogy.

Při tvorbě diplomové práce byly z podstatné části čerpány informace z dostupné odborné literatury, s doplněním o internetové zdroje (především databáze Google Scholar, PubMed, Scirus).

Dále byl sestaven souhrn léčiv s analgetickým účinkem, podávaných perorálně, která nejsou vázána na lékařský předpis. Za účelem získání informací o celkovém počtu úmrtí ve spojení s akutní otravou analgetiky v ČR za období let 2006-2011, byla provedena pouze částečně analýza výsledků, obdržených od jednotlivých soudních oddělení a ústavů soudních lékařství. Prostřednictvím ÚZIS se následně uskutečnila extrakce počtu úmrtí z informačního systému Zemřelí, která zahrnovala jen úmrtí na akutní intoxikace analgetiky dle zvolených a přesně definovaných kombinací diagnostických kódů (MKN10). Výsledky byly rozšířeny o obdobný výčet dat z Národního registru hospitalizovaných, jež měl ozřejmit i otázku akutních intoxikací analgetiky spojených s přežitím. U obdržených dat byla vyhodnocena celková kazuistika.

Závěrečnou analýzou údajů o počtech úmrtí na předávkování drogami, provedenou z jednotlivých Výročních zpráv o stavu ve věcech drog, byla objasněna druhá hypotéza, která vyžadovala právě srovnání ročních rozdílů za sledovanou dobu 6 let v počtech úmrtí na předávkování analgetiky, oproti předávkováním drogami.

Zjištěné riziko, které analgetika představují v ČR, je v práci kontrastováno se zaznamenanými počty otrav analgetiky ve světě. Zprávy pro srovnání v této problematice byly získány rozborem světové literatury.

3 Výsledky

3.1 Četnost smrtelných otrav volně prodejnými analgetiky v ČR, v letech 2006-2011 s ohledem na celkové akutní intoxikace analgetiky

Prioritním cílem výsledků této práce je zjišťování počtu úmrtí v ČR, které jsou důsledkem předávkování volně prodejnými léčivy typu analgetik. Záměrem bylo provést analýzu dat, jež měly být zjištěny na jednotlivých soudních odděleních v ČR za údobí let 2006-2011.

Data z informačních databází jednotlivých ústavů soudních lékařství a soudních oddělení byla pro tuto práci získávána převážně cestou telefonického a e-mailového spojení, popřípadě i prostřednictvím osobního kontaktu. Dotazy byly směřovány nejen ke zjištění počtu úmrtí na volně prodejná analgetika, ale i na přítomnost alkoholu při uvedeném typu intoxikací.

Bohužel tvorba výsledků práce byla ztížena v mnoha případech podmínkou souhlasu právních oddělení jednotlivých krajských nemocnic o poskytování požadovaných informací i přesto, že se v žádném případě nejednalo v dotazech o citlivé údaje. Tato skutečnost, jež by z časového hlediska představovala jistě příliš zdlouhavou cestu a možná i nejistotu kladného vyrozumění, znemožnila tak ucelenou formu zjišťovaných hodnot.

Doposud, z 8 dotazů za účelem zmapování situace pro Jihočeský, Jihomoravský, Karlovarský, Liberecký, Moravskoslezský, Plzeňský, Ústecký kraj a Kraj Vysočinu bylo ve dvou případech (Ústav soudního lékařství FN U sv. Anny v Brně, Ústav soudního lékařství FN Plzeň) odkazováno právě na nutnost souhlasu právního oddělení jednotlivých nemocnic o možnosti poskytnutí požadovaných údajů. Zbývající ústavy a oddělení soudních lékařství nebyly dále kontaktovány, neboť by v současné době, velice pravděpodobně většina z nich poskytovala požadované informace pouze po splnění již zmíněné podmínky. Údaje o problematice tedy byly za požadované 6tileté období získány pouze v 5 krajích.

Pouze jeden případ fatální intoxikace, způsobený primárně předávkováním volně prodejnými léčivy byl zjištěn v Karlovarském kraji. Jednalo se o předávkování 57letého muže paracetamolem a ibuprofenem současně v kombinaci s alkoholem. Případ byl zaznamenán v roce 2007. Údaje byly poskytnuty soudním oddělením Nemocnice Sokolov.

Absence fatálních intoxikací za údobí 2006-2011 byla zjištěna v Jihočeském, Libereckém, Pardubickém a Ústeckém kraji. Data byla obdržena ze soudního oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., oddělení klinické a soudní toxikologie Krajské nemocnice Liberec, a.s., oddělení soudního lékařství Nemocnice Pardubice a ze soudního lékařství Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem – tabulka 4-1.

V Jihočeském kraji byl ve třech případech intoxikace léčivy detekován paracetamol a ibuprofen, vlastně léčiva, která by splňovala kritéria hledaných fatálních intoxikací. U zmíněných otrav ale detekovaná léčiva v těle zemřelého byla zastoupena jen současně s dalšími různými léky, které již nespadají do kategorie volně prodejných analgetik. Toxický účinek byl navíc ve dvou případech znásoben současným požitím alkoholu.

Při bližším rozboru těchto třech případů se ukázalo, že výše dávek paracetamolu nebo ibuprofenu, naměřených v krevním séru u intoxikovaných osob, jak vyplývá z hodnot toxikologických vyšetření, nepřekročila ani v nejmenším terapeutické hladiny. Za smrtí jsou v uvedených případech otrav zodpovědná především léčiva, zahrnutá do skupiny léků vázaných na lékařský předpis.

Data na soudním oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. byla dohledávána od r. 2006 až po současnost. A závěrem, pro zjištěné hodnoty na soudním oddělení českobudějovické nemocnice je tedy v podstatě nulový počet fatálních intoxikací, způsobených primárně léčivy, která by spadala do kategorie volně prodejných analgetik.

Ústav soudního lékařství FN U sv. Anny v Brně provádí toxikologická vyšetření nejen pro Jihočeský kraj, ale i pro kraj Vysočina. Pro nesplnění podmínky souhlasu právního oddělení FN U sv. Anny v Brně nebyly získány informace o problematice v Jihomoravském kraji a Kraji Vysočina.

Tabulka 4-1: Počet zemřelých na otravu analgetiky v jednotlivých krajích ČR za údobí 2006-2011

Kraj	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Počet mrtí celkem	Alkohol	Účinná látka přípravku
PHA									
STC									
JHC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLK							neudáno		
KVK	0	1	0	0	0	0	1	ano	paracetamol, ibuprofen
ULK	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LBK	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HKK									
PAK	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VYS							neudáno		
JHM							neudáno		
OLK									
ZLK									
MSK									
Celkem		1					1	1	

Pro nedostačující údaje o problematice smrtelných otrav volně prodejnými analgetiky v ČR, které znemožňují zpracovat ucelenou formu dat, popřípadě i dostatečné závěry, byly dotazy následně podány i na Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.

Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR jsou každoročně zasílány ze všech soudních oddělení a ústavů soudních lékařství ke statistickému zpracování data, vztahující se k veškerým příčinám úmrtí, otrav léčivy nevyjímaje.

Jak ale bylo zjištěno, soudní oddělení zasílají jednou ročně výkaz, na kterém nejsou zjišťována toxikologická vyšetření pro volně prodejná analgetika. Nemohla být tedy ani zjištěna účinná látka léčivých přípravků, ani současné požití alkoholu.

Byl však k dispozici počet zemřelých z informačního systému Zemřelí a z tohoto systému bylo možné udělat extrakci úmrtí pro přesně definovanou kombinaci kódů diagnóz ze skupiny T a X, Y – tabulka 4-2.

Požadavek byl utvářen kombinacemi kódů z tzv. Číselníku diagnóz CIS_DIAGNOZA (MKN – 10), který je v souladu s desátou revizí mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, pod garancí ÚZIS.

MKN-10 má za úkol zajistit, aby na území všech členských států Světové zdravotnické organizace (SZO) byly nemoci, úrazy, příčiny smrti a další přidružené zdravotní problémy shodně vykazovány a tříděny, tudíž byly i mezinárodně srovnatelné.

Z důvodu hypotetické možnosti ve významné rozdílnosti v počtu smrtelných otrav analgetiky oproti počtu přeživších intoxikovaných, byl zaslán na ÚZIS i požadavek o sdělení shodných kombinací diagnostických kódů, který měl objasnit tento bod problému. Počet hospitalizací pro intoxikaci analgetiky v ČR v letech 2006-2011 byl zjištěn z Národního registru hospitalizovaných – tabulka 4-3.

Diagnostické kódy, jejichž kombinace byla zvolena pro extrakci otrav na vybrané skupiny léčiv:

T39 – Otrava neopioidními analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky

. 0 Salicyláty

. 1 Deriváty 4-aminofenolu

. 2 Pyrazolonové deriváty

. 3 Jiná nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSA)

. 8 Jiná neopiátová analgetika a antipyretika, nezařazená jinde

. 9 Neopiátové analgetikum, antipyretikum a antirevmatikum NS

X40 – Náhodná otrava neopioidními analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky a expozice jejich působení

X60 – Úmyslné sebeotrávení neopioidními analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky a expozice jejich působení

Y10 – Otrava neopioidními analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky a expozice jejich působení, nezjištěného úmyslu

Tabulka 4-2: Počet zemřelých podle vybraných příčin úmrtí v ČR v letech 2006-2011

Kódy MKN-10	**Kódy MKN-10**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**Celkem**
X40	T39.0	1	0	0	0	0	0	1
X40	T39.1	0	0	0	1	0	0	1
X40	T39.2	0	0	0	1	0	0	1
X40	T39.3	0	1	0	0	1	0	2
X40	T39.8	0	0	1	0	1	1	3
X40	T39.9	0	3	1	2	0	0	6
Náhodných otrav celkem		**1**	**4**	**2**	**4**	**2**	**1**	**14**
X60	T39.0	2	1	0	0	0	0	3
X60	T39.1	0	0	0	0	0	0	0
X60	T39.2	0	0	0	0	0	0	0
X60	T39.3	0	1	2	1	0	1	5
X60	T39.8	0	2	0	2	2	0	6
X60	T39.9	2	3	5	1	3	2	16
Úmyslných sebeotrav celkem		**4**	**7**	**7**	**4**	**5**	**3**	**30**
Y10	T39.0	0	0	0	0	0	0	0
Y10	T39.1	0	0	0	0	0	0	0
Y10	T39.2	0	0	0	0	0	0	0
Y10	T39.3	0	0	0	0	1	0	1
Y10	T39.8	0	0	0	1	0	0	1
Y10	T39.9	1	0	0	1	3	2	7
Nezjištěný úmysl otrav celkem		**1**	**0**	**0**	**2**	**4**	**2**	**9**
Celkem otrav		**6**	**11**	**9**	**10**	**11**	**6**	**53**

Extrakcí úmrtí na analgetika z obecného registru mortality – informačního systému Zemřelí (IS ZEM), jež poskytl ÚZIS, bylo zjištěno za období let 2006-2011 celkem 53 fatálních intoxikací spojených s analgetiky. Z toho 14 případů náhodných otrav, 30 sebevražd a zbývajících 9 případů činí otravy nezjištěného úmyslu neopioidními analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky a expozice jejich působení.

Nebylo však zcela možné přesně určit, zda se ve všech případech jednalo výlučně o volně prodejné přípravky.

3.1.1 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2006

V roce 2006 byly zaznamenány smrtelné otravy analgetiky v 6 případech. Z toho 1 náhodná otrava, 4 sebevraždy a 1 otrava nezjištěného úmyslu.

Náhodná otrava byla způsobená salicyláty (X40 a T39.0). Úmyslné sebeotrávení se objevilo v důsledku předávkování salicyláty (X60 a T39.0) ve dvou případech, dále se vyskytla 2 úmyslná sebeotrávení neopiátovým analgetikem (X60 a T39.9).

Šestý případ úmrtí byl v důsledku otravy nezjištěného úmyslu neopiátovým analgetikem (Y10 a T39.9).

3.1.2 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2007

Za rok 2007 byly zjištěny fatální intoxikace 11krát. K náhodné otravě došlo 4násobně, sebevražd bylo zaznamenáno 7. Nebyly zachyceny žádné případy otrav s nezjištěným úmyslem.

O náhodnou otravu šlo v 1 případě jinými NSA (X40 a T39.3) a 3krát neopiátovým analgetikum, antipyretikum a antirevmatikum NS (X40 a T39.9). Jednou byla zachycena sebeotrava salicyláty (X60 a T39.0), jedenkrát jiným NSA (X60 a T39.3), ve dvou případech sebeotrava jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky, nezařazenými jinde (X60 a T39.8) a poslední byly 3 smrtelné sebeotravy neopiátovými analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky NS (X60 a T39.9).

3.1.3 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2008

Rok 2008 ukazuje celkem 9 případů úmrtí v souvislosti s otravou analgetiky. Z toho zahrnují náhodné intoxikace 2 případy, sebevražd je 7 a otravy s nezjištěným úmyslem nebyly zjištěny.

V záznamech náhodných otrav se jedná o jiná neopiátová analgetika a antipyretika nezařazená jinde (X40 a T39.8) a v druhém případě o otravu neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Úmyslné sebeotravy neopioidními analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky a expozice jejich působení zaujímají dvakrát diagnostickou kombinaci, svědčící pro otravu jiným NSA (X60 a T39.3), a pětkrát pro neopiátová analgetika, antipyretika a antirevmatika NS (X60 a T39.9).

3.1.4 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2009

V roce 2009 se v 10 případech jednalo o fatální intoxikaci analgetiky. Čtyři náhodné otravy, 4 sebevraždy a u 2 nezjištěný úmysl.

U náhodných otrav se jedenkrát jednalo o dg. kódy X40 a T39.1, tedy náhodná otrava způsobená derivátem 4-aminofenolu. Dále v jednom z případů šlo o náhodnou otravu pyrazolonovými deriváty (X40 a T39.2) a dvakrát o otravu neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Čtyřikrát byl zachycen úmysl při samointoxikaci. Z toho jednou při otravě jiným NSA (X60 a T39.3), dvakrát při otravě jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky, nezařazených jinde (X60 a T39.8) a 1 případ úmyslné sebeotravy neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X60 a T39.9).

Otravy neopioidními analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky a expozice jejich působení u nezjištěného úmyslu byly přítomny poprvé na otravu jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky, nezařazených jinde (Y10 a T39.8) a podruhé způsobené otravou neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (Y10 a T39.9).

3.1.5 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2010

Za rok 2010 byly zjištěny 11krát smrtelné otravy analgetiky. O náhodnou otravu šlo pouze ve dvou případech, sebevraždy byly zjištěny 5krát a nezjištěný úmysl při smrtelné otravě pak 4krát.

Náhodné otravy byly způsobeny jednou jiným NSA (X40 a T39.3) a podruhé jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky, nezařazenými jinde (X40 a T39.8).

U sebevražd se jednalo dvakrát o otravu způsobenou jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky, nezařazenými jinde (X60 a T39.8) a 3krát o otravu neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X60 a T39.9).

Ve 4 případech pak byla konstatována otrava nezjištěného úmyslu neopioidními analgetiky. Tato kategorie obsahovala 1 otravu jiným NSA (Y10 a T39.3) a 3 otravy neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (Y10 a T39.9).

3.1.6 Úmrtí na předávkování analgetiky za rok 2011

V roce 2011 se ukázalo 6 případů úmrtí, způsobených otravami analgetiky. Pouze jedenkrát šlo o náhodnou otravu, třikrát o úmyslnou sebeintoxikaci a dvakrát nebyl zjištěn úmysl.

Náhodná otrava byla způsobena jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky, nezařazenými jinde (X40 a T39.8).

Sebevraždy jsou spojeny jednou s jiným NSA (X60 a T39.3) a dvakrát s otravou způsobenou neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X60 a T39.9).

Otravy nezjištěného úmyslu byly tedy zachyceny dvakrát pro dg. kombinaci Y10 a T39.9, které svědčí o otravě způsobené neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS.

Tabulka 4-3: Počet hospitalizací pro intoxikaci analgetiky v ČR v letech 2006-2011

Kódy MKN-10	**Kódy MKN-10**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**Celkem**
X40	T39.0	9	3	7	1	3	7	30
X40	T39.1	8	7	6	5	13	8	47
X40	T39.2	2	2	2	1	1	1	9
X40	T39.3	41	37	29	21	32	21	181
X40	T39.8	17	18	14	10	10	17	86
X40	T39.9	45	29	23	21	27	16	161
Náhodných otrav celkem		**122**	**96**	**81**	**59**	**86**	**70**	**514**
X60	T39.0	13	20	19	15	17	18	102
X60	T39.1	18	16	17	23	18	13	105
X60	T39.2	3	10	3	8	3	8	35
X60	T39.3	96	79	91	69	85	78	498
X60	T39.8	38	46	56	42	22	39	243
X60	T39.9	85	73	54	47	45	68	372
Úmyslných sebeotrav celkem		**253**	**244**	**240**	**204**	**190**	**224**	**1355**
Y10	T39.0	1	1	1	2	0	2	7
Y10	T39.1	2	1	6	0	1	2	12
Y10	T39.2	0	0	1	0	0	0	1
Y10	T39.3	8	5	7	16	4	5	45
Y10	T39.8	7	5	4	5	4	8	33
Y10	T39.9	7	9	17	6	7	11	57
Nezjištěný úmysl otrav celkem		**25**	**21**	**36**	**29**	**16**	**28**	**155**
Celkem otrav		**400**	**361**	**357**	**292**	**292**	**322**	**2024**

Počet intoxikací analgetiky, spojený s přežitím v ČR byl získán prostřednictvím ÚZIS, výčtem a zpracováním dat z Národního registru hospitalizovaných. Výsledkem je mezi roky 2006-2011 celkem 2024 akutních intoxikací analgetiky, jež nebyly spojeny s úmrtím pacientů. Z toho je 514 náhodných otrav, 1355 pokusů sebevraždy a u 155 případů nebyl u otrav zjištěn úmysl.

3.1.7 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2006

Rok 2006 uvádí celkem na 400 případů v souvislosti s akutní intoxikací analgetiky. Náhodných intoxikací bylo 122, 253 úmyslných sebeotrav a 25 otrav bez zjištěného úmyslu.

Mezi náhodnými intoxikacemi je zastoupena 9krát otrava salicyláty (X40 a T39.0), 8krát deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 2krát deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 41 případů otrav jiným NSA (X40 a T39.3), 17 jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky, nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 45 otrav s dg. X40 a T39.9, tedy náhodné otravy neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS.

Intoxikace se sebevražedným úmyslem byly zastoupeny v počtu 13 salicyláty (X40 a T39.0), 18 deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 3 deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 96 jiným NSA (X40 a T39.3), 38 jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 85 neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Intoxikace nezjištěného úmyslu pak činí 1 případ otravy salicyláty (X40 a T39.0), 2 deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 8 jiným NSA (X40 a T39.3), 7 jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 7 případů neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

3.1.8 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2007

V roce 2007 je zachyceno celkem 361 akutních otrav analgetiky, spojených s přežitím. Z toho náhodné intoxikace v počtu 96 případů, sebevražedné otravy 244 případů, nezjištěný úmysl 21krát.

Náhodné otravy tvoří 3krát salicyláty (X40 a T39.0), 7krát deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 2krát deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 37 případů je způsobeno jiným NSA (X40 a T39.3), 18 jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazených

jinde (X40 a T39.8) a 29 neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Sebevražedné pokusy, jejichž důsledkem byla rozvinutá akutní toxicita, byly zastoupeny 20 případy se salicyláty (X40 a T39.0), v 16 deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 10 z toho deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 79krát jiným NSA (X40 a T39.3), dále 46 případů jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazených jinde (X40 a T39.8) a skupinu uzavírá 73 záznamů otravy s neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Otravy s nezjištěným úmyslem jsou po rozboru tvořeny v počtu 1 salicyláty (X40 a T39.0), 1 deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 5 jiným NSA (X40 a T39.3), 5 jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazených jinde (X40 a T39.8) a 9 neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

3.1.9 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2008

Za období roku 2008 se ukazuje, že celkový počet hospitalizovaných osob s akutními otravami analgetiky činí 357 případů, 81 náhodných otrav, 240 sebeintoxikací a 36 kazuistik bez zjištěného úmyslu.

Náhodné otravy zastupuje 7 případů se salicyláty (X40 a T39.0), 6 deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 2 deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 29 jiným NSA (X40 a T39.3), 14 jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 23 otrav neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Úmyslné sebeintoxikace tvoří 19 případů způsobených léčivy se salicyláty (X40 a T39.0), 17 deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 3 deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 91 jiným NSA (X40 a T39.3), 56 jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 54 neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Otravy neopioidními analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky a expozice jejich působení u nezjištěného úmyslu jsou způsobeny v jednom případě salicyláty (X40 a T39.0), v 6 deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), jednou deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 7krát jiným NSA (X40 a T39.3), 4krát jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 17 případy neopiátovými analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky NS (X40 a T39.9).

3.1.10 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2009

V roce 2009 je celkový počet hospitalizovaných s otravami analgetiky 292 kazuistik. Z toho 59 případů otrav náhodných, 204 jako důsledek pokusu o sebevraždu a 29 otrav nezjištěného úmyslu.

Mezi náhodnými intoxikacemi je zastoupena jedenkrát otrava salicyláty (X40 a T39.0), pětkrát deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), jedenkrát deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 21 případů otrav jiným NSA (X40 a T39.3), 10 jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 21 otrav neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS.

Otravy vyvolané při pokusu sebevraždy zahrnovaly 15 případů se salicyláty (X40 a T39.0), 23 s deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 8krát deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 69 jiným NSA (X40 a T39.3), 42 jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 47 neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Skupina intoxikací nezjištěného úmyslu ukazuje na 2 otravy salicyláty (X40 a T39.0), 16 jiným NSA (X40 a T39.3), 5 jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 6 případů neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

3.1.11 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2010

V roce 2010 se vyskytlo celkem 292 případů zaznamenaných akutních otrav analgetiky, tedy shodný údaj, jaký byl zachycen v minulém roce. Rozbor však zahrnuje 86 záznamů náhodných otrav, dále 190 sebeintoxikací s úmyslem a 16 případů otrav nezjištěného úmyslu.

Náhodné otravy jsou ve 3 případech důsledkem salicylátů (X40 a T39.0), 13krát deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), jednou deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 32krát jiným NSA (X40 a T39.3), 10krát jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 27krát otravou neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Rozbor celkového počtu úmyslných sebeotrávení je zastoupen pro rok 2010 v 17 případech otravami salicyláty (X40 a T39.0), 18 deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), třemi otravami deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 85krát jiným NSA (X40 a T39.3), dále 22 případy intoxikací jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a je i 45 záznamů o otravách s neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Nezjištěný úmysl otrav je v jednom případě s dg. kódem svědčícím pro deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 4 případy způsobené jiným NSA (X40 a T39.3), 4 jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 7krát otravou neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

3.1.12 Hospitalizovaní po předávkování analgetiky za rok 2011

Celkový počet přeživších pacientů za rok 2011, kteří byli hospitalizováni pro akutní intoxikaci analgetiky, činí 322 případů. Z toho pak jde o 70 náhodných otrav, 224 sebeotrav a 28 otrav s nezjištěným úmyslem.

V 7 případech byly zjištěny náhodné otravy salicyláty (X40 a T39.0), 8krát deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 1krát deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 21krát jiným

NSA (X40 a T39.3), 17krát jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 16krát neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Úmyslné sebeotravy tvořily 18 případů způsobených léčivy se salicyláty (X40 a T39.0), 13 deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 8krát deriváty pyrazolonu (X40 a T39.2), 78krát jiným NSA (X40 a T39.3), 39krát jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a v 68 případech neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

Nezjištěný úmysl při otravách neopioidními analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky a expozice jejich působení byl zaznamenán v počtu 2 případů otrav salicyláty (X40 a T39.0), 2 otrav deriváty 4-aminofenolu (X40 a T39.1), 5krát jiným NSA (X40 a T39.3), u 8 případů jinými neopiátovými analgetiky a antipyretiky nezařazenými jinde (X40 a T39.8) a 11krát neopiátovým analgetikem, antipyretikem a antirevmatikem NS (X40 a T39.9).

3.2 Četnost úmrtí na předávkování drogami za údobí 2006-2011

Nepostradatelným důvodem pro analyzování tohoto problému je nutnost objasnění druhé hypotézy této práce, která zní, že volně prodejná analgetika mají v ČR ročně na svědomí více případů úmrtí, než nelegální drogy. Zásadní údaje o problematice drog za požadované období, byly extrahovány z výročních zpráv o stavu ve věcech drog v ČR.

Za sledované období bylo zjištěno celkem 1272 úmrtí na předávkování nelegálními drogami, těkavými látkami a psychotropními léky. Celková předávkování pouze nelegálními drogami a těkavými látkami činí 253 případů, psychotropní léčiva způsobila 1014 úmrtí. V rozmezí 6 let se pětkrát nepodařilo určit látku, která vedla k předávkování – tabulka 4-4.

Tabulka 4-4: Souhrn smrtelných předávkování drogami v ČR za roky 2006-2011

Droga	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Celkem
Nespecifikováno/neznámo	5	0	0	0	0	0	**5**
Celkem nelegální drogy a těkavé látky	37	40	44	49	55	28	**253**
Celkem psychotropní léky	170	173	194	176	139	162	**1014**
Celkem včetně léků	212	213	238	225	194	190	**1272**

3.2.1 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2006

V roce 2006 bylo zjištěno 212 úmrtí na předávkování nelegálními drogami, těkavými látkami a psychotropními léky. Z toho 37 předávkování bylo pouličními drogami (tj. ilegálními OPL a těkavými látkami), 170 psychoaktivními léky a u 5 předávkování se nepodařilo zjistit látku, která smrtelné předávkování způsobila. Bylo identifikováno celkem 10 případů smrtelných předávkování (nelegálními) opiáty, především heroinem, z toho ve 3 případech byl identifikován opiát v kombinaci s alkoholem a v 1 případě s pervitinem. Pervitin se stal příčinou předávkování ve 12 případech, z toho v 1 případě v kombinaci s MDMA.

Z pouličních drog byly v r. 2006 nejčastější příčinou předávkování těkavou látkou se 14 případy, z toho ve dvou případech se jednalo o plyn do zapalovače (chlapci ve věku 14 a 15 let).

V r. 2006 nebyla identifikována předávkování s nálezem metadonu či buprenorfinu (byla však identifikována 2 úmrtí na septickou endokarditidu v Ústeckém kraji, z toho v 1 případě u uživatele buprenorfinu (Subutexu) – tyto případy nejsou zahrnuty mezi předávkování). MDMA byl nalezen v 1 případě v kombinaci s pervitinem (klasifikováno jako předávkování pervitinem). Ani v r. 2006 nebyl hlášen žádný případ předávkování halucinogeny a THC.

Předávkování psychotropními léčivy představují velmi heterogenní kategorii a její přesné zhodnocení je obtížné. Zahrnuje totiž předávkování sebevražedná, náhodná či bez zjištěného úmyslu, a to jak léky lege artis předepsanými, tak léky zneužívanými. Celkem bylo v r. 2006 zjištěno 170 případů předávkování psychotropními léky, z toho

50 případů předávkování benzodiazepiny a 16 předávkování léky s obsahem opiátů – tabulka 4-5 (35).

Tabulka 4-5: Smrtelná předávkování drogami v ČR v r. 2006 podle skupin drog, věkových skupin a pohlaví

Droga/věk. skupina	<15	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40- 44	45- 49	50-54	55-59	60-64	>64	Neznámo	Celkem		
														Muži	Ženy	Celkem
Jen opiáty nebo opioidy (vyjma megafonu)	0	0	1	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	**9**
Jen metadon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**0**
Více látek včetně Opiátů/opioidů	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	**1**
- z toho obsažen metadon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**0**
Celkem opiáty	**0**	**0**	**1**	**4**	**4**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**10**	**0**	**10**
Jedna nebo více látek, nikoli však opiáty/opioidy	**1**	**2**	**6**	**4**	**6**	**1**	**2**	**2**	**1**	**1**	**1**	**0**	**0**	**21**	**6**	**27**
- z toho obsaženy těkavé látky	1	1	2	4	4	0	0	2	0	0	1	0	0	12	2	**14**
- z toho obsažen pervitin	0	1	4	0	2	1	2	0	1	1	0	0	0	8	4	**12**
- z toho obsažen kokain	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	**1**
- z toho obsaženy taneční Drogy (např. MDMA)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**0**
- z toho obsaženy halucinogeny	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**0**
Psychotropní léky	**0**	**2**	**5**	**14**	**6**	**19**	**24**	**20**	**24**	**22**	**11**	**23**	**0**	**82**	**88**	**170**
- z toho obsaženy benzodiazepiny	0	0	0	3	5	5	7	5	8	6	4	7	0	26	24	**50**
Nespecifikováno/neznámo	0	0	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	5	0	**5**
Celkem mimo léků	**1**	**2**	**7**	**8**	**10**	**1**	**2**	**2**	**1**	**1**	**1**	**1**	**0**	**31**	**6**	**37**
Celkem	**1**	**4**	**12**	**25**	**17**	**20**	**27**	**22**	**25**	**23**	**12**	**24**	**0**	**118**	**94**	**212**

3.2.2 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2007

V r. 2007 bylo zjištěno 213 úmrtí na předávkování nelegálními drogami, těkavými látkami a psychotropními léky. Z toho 40 předávkování bylo pouličními drogami, tj. ilegálními OPL a těkavými látkami, a 173 psychotropními léky. V r. 2007 se ve všech případech podařilo zjistit látku, která smrtelné předávkování způsobila.

Bylo identifikováno celkem 14 případů smrtelných předávkování (nelegálními) opiáty, především heroinem (10 potvrzených či velmi pravděpodobných případů), z toho byl v 8 případech identifikován opiát samotný, ve 4 případech v kombinaci s pervitinem (v 1 případě navíc s nálezem benzodiazepinů), v 1 případě v kombinaci s MDMA a etanolem a v 1 případě se jednalo o metadon v kombinaci s benzodiazepiny. Pervitin byl příčinou předávkování v 11 případech, z toho v 1 případě v kombinaci s THC a ve dvou případech s psychotropními léky. Ve 14 případech se jednalo o předávkování těkavými látkami, ve 2 případech se jednalo o plyn do zapalovače (oba chlapci ve věku 17 let). V r. 2007, nebylo identifikováno předávkování s nálezem buprenorfinu. MDMA byl nalezen v 1 případě v kombinaci s heroinem a etanolem (klasifikováno jako předávkování opiáty – viz výše). Ani v r. 2007 nebylo hlášeno žádné předávkování halucinogeny a THC.

Celkem bylo v r. 2007 zjištěno 173 případů předávkování psychotropními léky, z toho 58 případů předávkování benzodiazepiny a 24 předávkování léky s obsahem opiátů- tabulka 4-6 (36).

Tabulka 4-6 : Smrtelná předávkování drogami v ČR v r. 2007 podle skupin drog, věkových skupin a pohlaví

Droga/věk. skupina	<15	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40- 44	45- 49	50-54	55-59	60-64	>64	Neznámo	Celkem		
														Muži	Ženy	Celkem
Jen opiáty nebo opioidy (vyjma megafonu)	0	0	1	4	2	0	0	0	1	0	0	0	0	8	0	8
Jen metadon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Více látek včetně Opiátů/opioidů	0	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	6
- z toho obsažen metadon	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Celkem opiáty	**0**	**0**	**4**	**6**	**3**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**13**	**1**	**14**
Jedna nebo více látek, nikoli však opiáty/opioidy	**0**	**2**	**6**	**5**	**3**	**3**	**1**	**0**	**2**	**1**	**2**	**1**	**0**	**24**	**2**	**26**
- z toho obsaženy těkavé látky	0	2	4	1	1	2	1	0	2	0	1	0	0	13	1	14
- z toho obsažen pervitin	0	0	2	3	2	1	0	0	0	1	1	1	0	10	1	11
- z toho obsažen kokain	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
- z toho obsaženy taneční Drogy (např. MDMA)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- z toho obsaženy halucinogeny	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychotropní léky	**0**	**5**	**9**	**11**	**17**	**13**	**19**	**14**	**24**	**17**	**20**	**24**	**0**	**87**	**86**	**173**
- z toho obsaženy benzodiazepiny	0	1	2	3	4	5	8	2	10	4	6	13	0	31	27	58
Nespecifikováno/neznámo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Celkem mimo léků	**0**	**2**	**10**	**11**	**6**	**3**	**1**	**0**	**3**	**1**	**2**	**1**	**0**	**37**	**3**	**40**
Celkem	**0**	**7**	**19**	**22**	**23**	**16**	**20**	**14**	**27**	**18**	**22**	**25**	**0**	**124**	**89**	**213**

3.2.3 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2008

V r. 2008 bylo zjištěno 238 úmrtí na předávkování nelegálními drogami, těkavými látkami a psychotropními léky. Z toho bylo 44 předávkování pouličními drogami, tj. nelegálními drogami a těkavými látkami, a 194 psychotropními léky. V r. 2008 se ve všech případech podařilo zjistit látku, která smrtelné předávkování způsobila.

Bylo identifikováno celkem 15 případů smrtelných předávkování (nelegálními) opiáty, především heroinem (12 potvrzených či velmi pravděpodobných případů), z toho byl v 7 případech identifikován opiát samotný, ve 2 případech v kombinaci s pervitinem, v 6 případech v kombinaci s etanolem nebo s psychotropními léky (z toho se v 1 případě jednalo o metadon v kombinaci s etanolem a barbituráty). Pervitin byl příčinou předávkování v 19 případech, z toho v 1 případě v kombinaci s THC a ve 3 případech s psychotropními léky. V 10 případech se jednalo o předávkování těkavými látkami, z toho v jednom případě je možno uvažovat o vdechnutí plynu do zapalovačů.

V r. 2008, stejně jako nikdy v minulosti, nebylo identifikováno předávkování s nálezem buprenorfinu (i když bylo poprvé hlášeno úmrtí z jiných příčin s nálezem buprenorfinu) a nebylo ani hlášeno žádné předávkování kokainem, MDMA, halucinogeny nebo (jako zatím nikdy v minulosti) THC nebo jiným kanabinoidem.

Celkem bylo v r. 2008 zjištěno 194 případů předávkování psychotropními léky, z toho 77 případů předávkování benzodiazepiny a 37 předávkování léky s obsahem opiátů- tabulka 4-7 (37).

Tabulka 4-7: Smrtelná předávkování drogami v ČR v r. 2008 podle skupin drog, věkových skupin a pohlaví

Droga/věk. skupina	<15	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40- 44	45- 49	50-54	55-59	60-64	>64	Neznámo	Celkem		
														Muži	Ženy	Celkem
Jen opiáty nebo opioidy (vyjma megafonu)	0	0	1	5	1	5	0	0	0	0	0	0	0	11	1	12
Jen metadon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Více látek včetně Opiátů/opioidů	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
- z toho obsažen metadon	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Celkem opiáty	**0**	**0**	**1**	**6**	**1**	**7**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**14**	**1**	**15**
Jedna nebo více látek, nikoli však opiáty/opioidy	**0**	**3**	**5**	**6**	**5**	**5**	**2**	**2**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**22**	**7**	**29**
- z toho obsaženy těkavé látky	0	1	1	1	2	4	0	0	0	1	0	0	0	8	2	10
- z toho obsažen pervitin	0	2	4	5	3	1	2	2	0	0	0	0	0	14	5	19
- z toho obsažen kokain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- z toho obsaženy taneční Drogy (např. MDMA)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- z toho obsaženy halucinogeny	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychotropní léky	**1**	**4**	**6**	**10**	**20**	**16**	**25**	**21**	**28**	**22**	**9**	**32**	**0**	**102**	**92**	**194**
- z toho obsaženy benzodiazepiny	0	2	2	6	6	6	13	10	11	7	4	10	0	42	35	77
Nespecifikováno/neznámo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Celkem mimo léků	**0**	**3**	**6**	**12**	**6**	**12**	**2**	**2**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**36**	**8**	**44**
Celkem	**1**	**7**	**12**	**22**	**26**	**28**	**27**	**23**	**28**	**23**	**9**	**32**	**0**	**138**	**100**	**238**

3.2.4 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2009

V roce 2009 bylo zjištěno 225 úmrtí na předávkování nelegálními drogami, těkavými látkami a psychotropními léky. Z toho bylo 49 smrtelných předávkování pouličními drogami, tj. nelegálními drogami a těkavými látkami, a 176 psychotropními léky. V roce 2009 se ve všech případech podařilo zjistit látku, která smrtelné předávkování způsobila.

Bylo identifikováno celkem 20 případů smrtelných předávkování (nelegálními) opiáty, především heroinem (15 potvrzených či velmi pravděpodobných případů). V 16 případech byly opiáty identifikovány samotné nebo případně s etanolem (2 případy), z toho v jednom případě šlo pravděpodobně o smrtelné předávkování opiem, v jednom se jednalo o samotný metadon a v dalším o kombinaci metadonu a heroinu. Ve čtyřech dalších případech byl opiát příčinou smrtelného předávkování v kombinaci s ostatními nealkoholovými drogami, z toho dvakrát s benzodiazepiny, jednou s benzodiazepiny a pervitinem a jednou s pervitinem a THC.

Pervitin byl příčinou smrtelného předávkování v 18 případech, z toho ve dvou případech v kombinaci s kokainem, po jednom v kombinaci s THC a s MDMA a ve třech případech v kombinaci s psychoaktivními léky. V 8 případech se jednalo o smrtelné předávkování těkavými látkami.

Byla hlášena 3 smrtelná předávkování syntetickými (tanečními) drogami – v jednom případě šlo o metoxylovaný derivát amfetaminu trimetoxyamfetamin (TMA), v jednom o 4-metylthioamfetamin (4-MTA) a v dalším o gamahydroxybutyrát (GHB) v kombinaci s diazepamem. V r. 2009, nebylo identifikováno smrtelné předávkování s nálezem buprenorfinu a nebylo ani hlášeno žádné smrtelné předávkování halucinogeny nebo THC či jiným kanabinoidem.

Celkem bylo v roce 2009 zjištěno 176 případů smrtelných předávkování psychotropními léky, z toho v 74 případech benzodiazepiny a ve 24 případech léky s obsahem opiátů - tabulka 4-8 (38).

Tabulka 4-8: Smrtelná předávkování drogami v ČR v r. 2009 podle skupin drog, věkových skupin a pohlaví

Droga/věk. skupina	<15	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40- 44	45- 49	50-54	55-59	60-64	>64	Neznámo	Celkem		
														Muži	Ženy	Celkem
Jen opiáty nebo opioidy (vyjma megafonu)	0	0	4	3	3	2	3	0	0	0	0	0	0	13	2	15
Jen metadon	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Více látek včetně Opiátů/opioidů	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	4
- z toho obsažen metadon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Celkem opiáty	**0**	**0**	**5**	**6**	**4**	**2**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**17**	**3**	**20**
Jedna nebo více látek, nikoli však opiáty/opioidy	**1**	**0**	**5**	**6**	**5**	**4**	**4**	**1**	**0**	**3**	**0**	**0**	**0**	**22**	**7**	**29**
- z toho obsaženy těkavé látky	0	0	2	1	1	0	1	0	0	3	0	0	0	8	0	8
- z toho obsažen pervitin	1	0	3	5	3	3	2	1	0	0	0	0	0	12	6	18
- z toho obsažen kokain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- z toho obsaženy taneční Drogy (např. MDMA)	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	3
- z toho halucinogeny	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nespecifikováno/neznámo	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Celkem nelegální drogy a těkavé látky (selekce D EMCDDA	**1**	**0**	**10**	**12**	**9**	**6**	**7**	**1**	**0**	**3**	**0**	**0**	**0**	**39**	**10**	**49**
Psychoaktivní léky	**2**	**4**	**7**	**5**	**15**	**16**	**20**	**31**	**21**	**20**	**14**	**21**	**0**	**94**	**82**	**176**
- z toho benzodiazepiny	0	1	1	3	18	7	9	13	7	10	6	9	0	42	32	74
Celkem	**3**	**4**	**17**	**17**	**24**	**22**	**27**	**32**	**21**	**23**	**14**	**21**	**0**	**133**	**92**	**225**

3.2.5 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2010

V roce 2010 bylo zjištěno 194 úmrtí na předávkování nelegálními drogami, těkavými látkami a psychotropními léky. Z toho bylo 55 případů podle selekce D standardu EMCDDA pro drogová úmrtí, tj. případů smrtelných předávkování nelegálními drogami a těkavými látkami, a 139 psychotropními léky. V roce 2010 se ve všech případech podařilo zjistit látku, která smrtelné předávkování způsobila.

Bylo identifikováno celkem 19 případů smrtelných předávkování (nelegálními) opiáty, především heroinem (13 potvrzených či velmi pravděpodobných případů). Ve 13 případech byly opiáty identifikovány samotné nebo případně v kombinaci s etanolem (6 případů), v dalších 6 případech v kombinaci s dalšími látkami (jako pervitinem, MDMA, léky). Ve dvou případech se pravděpodobně jednalo o smrtelné předávkování opiem (z toho jednou v kombinaci s etanolem, jednou v kombinaci s pervitinem a tramadolem).

V jednom případě bylo příčinou smrti předávkování fentanylem v kombinaci s etanolem (malé množství fentanylu bylo nalezeno rovněž u dalšího případu předávkování, klasifikovaného jako předávkování pervitinem). Metadon byl nalezen u dvou případů předávkování, z toho jednou v kombinaci s etanolem, u dalšího případu byl dále přítomen pervitin a benzodiazepiny.

Pervitin byl příčinou smrtelného předávkování v 18 případech, z toho v jednom případě s nálezem fentanylu, třikrát s THC, a po dvou případech s etanolem a psychoaktivními léky. V 16 případech se jednalo o smrtelné předávkování těkavými látkami (toluenem, chloroformem, éterem, propan-butanem a v jednom případě nastala smrt po vdechnutí plynu do zapalovače u 12letého chlapce).

Dále byla hlášena 2 smrtelná předávkování syntetickými (tanečními) drogami – v jednom případě šlo o MDMA (extázi) s nálezem stop pervitinu, v dalším o 4-metylthioamfetamin (4-MTA).

Nebylo identifikováno smrtelné předávkování s nálezem buprenorfinu a nebylo ani hlášeno žádné smrtelné předávkování halucinogeny nebo THC, či jiným kanabinoidem. V roce 2010 nebylo rovněž hlášeno žádné smrtelné předávkování s nálezem kokainu.

Celkem v roce 2010 bylo zjištěno 139 případů smrtelných předávkování psychotropními léky, z toho v 49 případech benzodiazepiny a v 36 případech léky s obsahem opiátů – tabulka 4-9 (39).

Tabulka 4-9: Smrtelná předávkování drogami v ČR v r. 2010 podle skupin drog, věkových skupin a pohlaví

Droga/věk. skupina	<15	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40- 44	45- 49	50-54	55-59	60-64	>64	Celkem		
													Muži	Ženy	Celkem
Jen opiáty nebo opioidy (vyjma megafonu)	0	2	1	1	6	0	2	0	0	0	0	0	11	1	12
Jen metadon	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
Více látek včetně Opiátů/opioidů	0	1	0	2	2	0	0	0	1	0	0	0	5	1	6
- z toho obsažen metadon	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
Celkem opiáty	**0**	**3**	**1**	**3**	**8**	**0**	**2**	**0**	**2**	**0**	**0**	**0**	**17**	**2**	**19**
Jedna nebo více látek, nikoli však opiáty/opioidy	**1**	**2**	**4**	**8**	**5**	**6**	**6**	**2**	**1**	**1**	**0**	**0**	**32**	**4**	**36**
- z toho obsaženy těkavé látky	1	1	2	4	1	1	5	0	1	0	0	0	14	2	16
- z toho obsažen pervitin	0	1	2	4	4	3	1	2	0	1	0	0	16	2	18
- z toho obsažen kokain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- z toho obsaženy taneční Drogy (např. MDMA)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	2
- z toho halucinogeny	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nespecifikováno/neznámo	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Celkem nelegální drogy a těkavé látky (selekce D EMCDDA	**1**	**5**	**5**	**11**	**13**	**6**	**8**	**2**	**3**	**1**	**0**	**0**	**49**	**6**	**55**
Psychoaktivní léky	**0**	**0**	**3**	**8**	**5**	**14**	**13**	**26**	**21**	**17**	**11**	**21**	**76**	**63**	**139**
- z toho benzodiazepiny	0	0	2	2	3	7	3	10	6	6	4	6	23	26	49
Celkem	**1**	**5**	**8**	**19**	**18**	**20**	**21**	**28**	**24**	**18**	**11**	**21**	**125**	**69**	**194**

3.2.6 Úmrtí na předávkování drogami za rok 2011

V roce 2011 bylo zjištěno 190 úmrtí na předávkování nelegálními drogami, těkavými látkami a psychotropními léky. Z toho bylo 28 případů podle selekce D standardu EMCDDA pro drogová úmrtí, tj. případů smrtelných předávkování nelegálními drogami a těkavými látkami.

Psychotropní léky byly příčinou předávkování u 162 případů. V roce 2011 se u všech případů podařilo zjistit látku, která smrtelné předávkování způsobila.

Bylo identifikováno celkem pouze 6 případů smrtelných předávkování (nelegálními) opiáty, což je vůbec nejméně od počátku podrobného sledování drogových úmrtí ve speciálním registru na soudně lékařských pracovištích. Heroin byl nalezen pouze v 1 případě (v kombinaci s pervitinem a etanolem), kodein v jednom případě (v kombinaci s pervitinem a benzodiazepiny). Metadon byl nalezen u dvou případů (vždy v kombinaci s léky), z toho jednou spolu s buprenorfinem – k nálezu buprenorfinu u smrtelného předávkování došlo v ČR vůbec poprvé. V jednou případě došlo k úmrtí po aplikaci opia.

Pervitin byl příčinou smrtelného předávkování v 16 případech, z toho ve dvou případech v kombinaci s léky a v dalších dvou případech se jednalo o předávkování pervitinem u německých občanů. Ve 4 případech se jednalo o smrtelné předávkování těkavými látkami, z toho ve dvou případech šlo o toluen. Dále bylo identifikováno 1 smrtelné předávkování ketaminem a 1 smrtelné předávkování kokainem (v kombinaci s THC a etanolem). V roce 2011 nebylo hlášeno smrtelné předávkování halucinogeny.

Celkem bylo v roce 2011 zjištěno 162 případů smrtelných předávkování psychotropními léky, z toho v 64 případech šlo o benzodiazepiny a v 32 případech léky s obsahem opiátů - tabulka 4-10 (40).

Tabulka 4-10: Smrtelná předávkování drogami v ČR v r. 2011 podle skupin drog, věkových skupin a pohlaví.

Droga/věk. skupina	<15	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40- 44	45- 49	50-54	55-59	60-64	>64	Celkem		
													Muži	Ženy	Celkem
Jen opiáty nebo opioidy (vyjma megafonu)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2
Jen metadon	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Více látek včetně Opiátů/opioidů	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0	3
- z toho obsažen metadon	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Celkem opiáty	**0**	**0**	**0**	**1**	**3**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**5**	**1**	**6**
Jedna nebo více látek, nikoli však opiáty/opioidy	**0**	**1**	**4**	**1**	**4**	**6**	**3**	**0**	**2**	**1**	**0**	**0**	**18**	**4**	**22**
- z toho obsaženy těkavé látky	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	4	0	4
- z toho obsažen pervitin	0	1	3	0	3	5	2	0	1	1	0	0	13	3	16
- z toho obsažen kokain	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
- z toho obsaženy taneční Drogy (např. MDMA)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
- z toho halucinogeny	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nespecifikováno/neznámo	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Celkem nelegální drogy a těkavé látky (selekce D EMCDDA	**0**	**1**	**4**	**2**	**7**	**7**	**4**	**0**	**2**	**1**	**0**	**0**	**23**	**5**	**28**
Psychoaktivní léky	**1**	**1**	**9**	**9**	**15**	**16**	**16**	**11**	**22**	**20**	**16**	**26**	**84**	**78**	**162**
- z toho benzodiazepiny	0	1	5	4	5	7	5	6	13	7	4	7	37	27	64
Celkem	**1**	**2**	**13**	**11**	**22**	**23**	**20**	**11**	**24**	**21**	**16**	**26**	**107**	**83**	**190**

4 Diskuze

4.1 Otravy analgetiky v ČR

Sledovaná četnost fatálních intoxikací způsobených pouze volně prodejnými analgetiky za roky 2006-2011 na území České republiky, zaznamenala jedinou otravu v roce 2007. Jednalo se o smrtelnou otravu, způsobenou primárně předávkováním léčivy, u kterých byly toxikologickými vyšetřeními zjištěny účinné látky paracetamol a ibuprofen. Jak se dále ukázalo, toxicita při předávkování léčivy byla násobena současným požitím alkoholu. Tento případ otravy byl zachycen na území Karlovarského kraje soudním oddělením Nemocnice Sokolov. Jde tedy zatím o jeden zjištěný případ úmrtí 57letého muže, na předávkování volně dostupnými léky ze skupiny neopioidních analgetik.

Zprávy, vztahující se k otázce počtu smrtelných úmrtí na předávkování analgetiky, získané v Jihočeském, Libereckém, Pardubickém a Ústeckém kraji, nezaznamenaly již žádný obdobný případ. Shromažďování celkových podkladů pro výsledky práce bylo však z významné většiny znemožněno přísnými podmínkami k poskytování veškerých informací nemocnicemi. Dotazovaná soudně lékařská oddělení (SLO) jednotlivých nemocnic tedy směla poskytovat informace jen se souhlasem právních ODD nemocnic, byť by pro výsledky této práce obsahovaly převážně číselné údaje a nikoliv citlivá data. Tato překážka nedovolila proto celý problém dostatečně analyzovat, nevznikl tak ani ucelený přehled o počtu úmrtí ve spojení s předávkováním analgetiky, která nemusí být výlučně předepisována pouze lege artis.

Zasláním požadavku na adresu ÚZIS, obsahujícím přesně definované kombinace diagnostických kódů dle číselníku diagnóz MKN10, bylo dosaženo výčtu dat z informačního systémů Zemřelí, který obsahoval počet zemřelých na předávkování analgetiky za roky 2006-2011. Výsledkem je celkem 53 fatálních intoxikací spojených s analgetiky. Z toho 14 případů náhodných otrav, 30 sebevražd a zbývajících 9 případů zahrnovaly otravy neopioidními analgetiky, antipyretiky a antirevmatiky a expozice

jejich působení u nezjištěného úmyslu. Počet úmrtí je v počtu 6 za rok 2006, 11 v roce 2007, 9 v roce 2008, 10 za rok 2009, 11 v roce 2010 a 6 evidovaných v roce 2011. Volně prodejná neopiátová léčiva sice nemohla být kódována odlišně, než tomu bylo v zasílaném požadavku na ÚZIS, přesto však nelze jednoznačně rozlišit, do jaké míry jsou zastoupeny z celkového počtu zjištěných úmrtí na předávkování analgetiky právě ta, jež nejsou běžně dostupná bez lékařského předpisu. Prostřednictvím IS ZEM bohužel nemohly být ani zjištěny účinné látky přípravků. Vezmeme-li tedy v úvahu, že převážná skupina ze zjištěného počtu úmrtí na otravu analgetiky obsahuje zejména léčiva prodejná bez lékařského předpisu, pak se situace v ČR nejeví nijak závažnou.

Analýzou obdobně obdržených dat z Národního registru hospitalizovaných, která obsahovala počet hospitalizovaných s akutní otravou analgetiky, se však dochází ke zcela rozdílným závěrům. A to, že oproti zmíněným 53 úmrtí na analgetika bylo zjištěno celkem 2024 případů hospitalizovaných osob s akutní intoxikací analgetiky v ČR za sledované období. Mezi roky 2006-2011 z 2024 akutních intoxikací analgetiky, jež nebyly spojeny s úmrtím pacientů, je 514 náhodných otrav, 1355 pokusů sebevraždy a u 155 případů nebyl u otrav zjištěn úmysl. Hospitalizovaní tedy převyšují počet úmrtí o 1971 případů. Za sledovanou dobu 6 let bylo zjištěno 400 hospitalizací v roce 2006, 361 v roce 2007, 357 v roce 2008, 292 za rok 2009, též 292 v roce 2010 a v roce 2011 pak 322. Jistě to tedy znamená, že léčiva, určená k tišení bolesti a mnohdy prodávaná bez lékařského předpisu, která nebudí mezi širokou veřejností svou mírou toxicity v podstatě žádný respekt, mohou představovat určité riziko. U počtu hospitalizovaných případů na akutní otravy analgetiky se již nedá hovořit o zanedbatelném údaji. Tato skutečnost sice zajisté vypovídá o kvalitě a dostupnosti lékařské péče v ČR, neboť v mnoha případech akutních intoxikací tohoto typu odvrátila smrt pacientů. Ale zároveň i představuje určitý problém, který není zcela v obecném povědomí a pravděpodobně nadále bude zvyšovat ekonomické náklady nemocnic, vynaložené na záchranu a léčbu v této souvislosti.

Zjištěný počet případů úmrtí na předávkování analgetiky v ČR dostatečně potvrzuje první hypotézu práce, která zní, že farmaka, určená k tišení bolesti, jež jsou často součástí téměř každé domácí lékárny, mohou způsobit i smrt.

Klíčová data, vztahující se k problematice drog pro dobu 2006-2011, byla extrahována z výročních zpráv o stavu ve věcech drog v ČR. Bylo tak zjištěno celkem 1272 úmrtí na předávkování nelegálními drogami, těkavými látkami a psychotropními léky. Celková předávkování pouze nelegálními drogami a těkavými látkami činí 253 případů, psychotropní léčiva způsobila 1014 úmrtí. Za sledovanou dobu nebyla v 5 případech určena látka, která vedla k předávkování.

Jako psychotropní léky jsou označeny ty, které ovlivňují náladu; antidepresiva, anxiolytika, stimulancia a antipsycholitika. Jestli-že budou porovnávána celková úmrtí na předávkování pouze nelegálními drogami a těkavými látkami v součtu 253 případů s počtem případů, jež byly spojené s předávkováním na analgetika sledovaného typu, bude pak jejich rozdíl činit mezi roky 2006-2011 rovných 200 případů. Z informací, uvedených v jednotlivých výročních zprávách o stavu v drogové problematice ČR, bylo získáno dostatečné množství argumentů, které jednoznačně vyvracejí druhou hypotézu práce. V tomto případě definovanou, že volně prodejná analgetika mají v ČR ročně na svědomí více případů úmrtí, než nelegální drogy.

Zásadním faktem je, že evidence otrav volně dostupnými analgetiky není v ČR zcela v pořádku, a to platí i o jejím publikování v odborné literatuře, které je nedostatečné. Všechny tyto skutečnosti ztěžují přístup k důležitým informacím o sledovaném problému v této práci. V současné době je zakládán tzv. Národní registr pitev a toxikologických vyšetření prováděných na odděleních soudního lékařství. Jeho účelem při zjišťování požadovaných údajů bude registrace údajů, získaných z pitev, a jejich toxikologických vyšetření ze SLO. V budoucnu by tak například mohl tento registr velmi usnadnit shromažďování výsledků i jejich analýzu v podobné práci.

Je uváděno, že souhrnná data budou sloužit i jako podpůrný zdroj při přípravě a předávání údajů o mortalitě a jejích příčinách do mezinárodních institucí, jako jsou zejména Světová zdravotnická organizace, Evropská komise a Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj.

Současným řešením problému, vztahujícímu se k počtu zjištěných 30 dokonaných sebevražd analgetiky a 1355 případů pokusů o sebevraždu otravou analgetiky, by mohl být případně omezený výdej léčiv bez lékařského předpisu v českých lékárnách. A po

úpravě legislativy i zajištěn dostatečný dohled nad jejím dodržováním. Pro eliminaci náhodných otrav, které byly zaznamenány celkem v 514 případech ve spojení s přežitím pacientů a 14 případech úmrtí, by jistě nebylo bez užitku dát více na vědomí možná rizika při užívání těchto léčiv. Neboť i ony mohou být po překročení terapeutických dávek silnými jedy.

4.2 Volně prodejná léčiva a jejich toxicita v souvislosti s četností akutních intoxikací a mortalitou ve světě jako důsledek jejich předávkování

Uvádí se, že otrava paracetamolem je častou příčinou hepatotoxicity v západním světě. Terapeutickou intervencí u otravy paracetamolem je inhibice absorpce, odstranění z cévního systému, protilátky a někdy až nezbytná transplantace jater (6).

Paracetamol je i jedním z léků, které děti nejčastěji náhodně požijí. Ale na rozdíl od situace u dospělých, smrt a hepatotoxicita u dětí z otravy paracetamolem jsou mimořádně neobvyklé události a ve většině případů se jedná o chronické otravy (45).

V Anglii a Walesu jsou otravy paracetamolem spojeny s případy 150-200 úmrtí ročně (34). Paracetamol se řadí mezi nejčastěji předávkovaná léčiva v mnoha oblastech světa, a je nejčastější příčinou akutního selhání jater ve Velké Británii a USA (50).

Předávkování paracetamolem ve Velké Británii dokonce představuje nejčastější příčinu úmyslného sebepoškozování, které činí přibližně 70 000 případů za rok. Tento fakt je i nejčastější příčinou selhání jater. Uvedený důsledek je u dospělých vzácností, pokud jsou dávky při požití nižší než 12g (47).

Paracetamol, jako nejčastěji předávkované léčivo ve Velké Británii, představuje 48 % z počtu hospitalizovaných otrav. Již v roce 1998 britská vláda proto zavedla legislativu, která snížila maximální velikost balení všech nešumivých tablet a kapslí obsahující aspirin (kyselina acetylsalicylová) nebo paracetamol, které mohou být prodávány nebo dodávány z jiných prodejen než registrovaných lékáren, a to na 16-25 tablet nebo kapslí (13).

Bateman et al. (4) však zpochybnil účinnost omezení velikosti balení paracetamolu. Ve skutečnosti se v odborné literatuře dochází k závěru, že omezení velikosti balení paracetamolu, používané ve Velké Británii, nevedlo ke snížení počtu úmrtí v souvislosti s paracetamolem.

Nicméně v Irsku Corcoran et al. (7) uvádí, že stažení z trhu pouze předepisovaných analgetických látek paracetamolu a Dextropropoxyfenu (distalgesic), vedlo k významnému snížení úmyslného předávkování (84%).

Mnoho případů otrav paracetamolem je spojeno se sebevražedným úmyslem. Dánská studie odhalila, že otravy paracetamolem jsou významným rizikovým ukazatelem psychických poruch, zejména afektivních poruch (19).

Studie, zabývající se podrobnostmi o epidemiologii akutních otrav na venkově Srí Lanky, ukazuje v průběhu několika let rychle vzrůstající počet akutních sebeotrav léčivy. Prospektivní studie byla provedena od září 2008 do ledna 2010 ve všech nemocnicích a lůžkových zdravotnických zařízeních v Anuradhapura, čtvrti North Central, v provincii Srí Lanky.

Do nemocnic v okrese Anuradhapura bylo s otravou přijato 3813 pacientů. Roční incidence byla 447 případů otrav na 100 000 obyvatel. Otravy léčivy tvořily 21 % všech otrav. Téměř polovina z nich (45,4 % (359/790)), byla v důsledku požití paracetamolu (49).

V Malajsii byl paracetamol zapleten v mnoha případech otrav po celé zemi. Asi 70 % případů tvořily ženy, děti byly zastoupeny minimálně. Intoxikace byly především v důsledku záměrné ingesce proti náhodným otravám. Ačkoli byly akutní otravy paracetamolem běžné, prognóza byla převážně dobrá (33).

Blanco Pampín a Morte Tamayo (5) uvádějí případ 38leté ženy, u které po přijetí na ambulantní oddělení psychiatrické léčebny byla diagnostikována porucha osobnosti. Po propuštění z nemocnice zmizela na pár hodin. Žena byla nalezena ve své domácnosti ve stavu polovědomí. Následoval spěšný převoz do nemocnice s provedením laváže žaludku a podpůrných opatření.

Nejvýznamnější analytické parametry na vstupu se vyznačovaly elevací enzymů jaterní cytolýzy, snížením hladiny protrombinu a trombocytopenií. I když v době přijetí

pacientka byla pouze napůl v bezvědomí, druhý den bylo v důsledku úplného bezvědomí nutné připojení k umělé plicní ventilaci. Stále však docházelo ke zhoršování klinického stavu, charakterizovaného existencí respirační tísně s bilaterálními chrůpky na plicích, nedostatečná periferní perfuze, kožní a slizniční žloutenka, hepatomegalie, absence břišní peristaltiky a akutní tubulární nekrózy se selháním ledvin a septickým šokem. Situace se vyvinula až v orgánové selhání a smrt po 18tém dnu od přijetí.

Toxické účinky paracetamolu u dospělých se vyskytují po požití 10-15 g (150 - 250 mg/kg tělesné hmotnosti), zatímco smrtící účinek při dávkách vyšších než 20-25 g. Některé faktory, jako je věk, strava, nedostatečná a špatná výživa, alkoholismus nebo sdružení s některými léky, jako jsou barbituráty, zvyšují toxický účinek této látky.

Studie, zkoumající výskyt a charakteristiky záměrných sebeotrav pacientů v hlavní nemocnici na Fidži, označila paracetamol jako nejčastěji používaný prostředek otrav (14).

Z WHO vytvořeného dokumentu, uvádějící první komplexní souhrn sebevražedných metod po celém světě, analyzující údaje o úmrtnosti s upozorněním, že data pro asijské a především africké země jsou neúplná, vyplývá, že sebevražedné otravy léky jsou častější u žen z Kanady, severských zemí a ve Velké Británii (1).

V Kapském Městě je zneužívání volně prodejných léčiv též problémem, spojeným s různými negativními důsledky, např. sebevraždami, souvisejícími s otravami paracetamolem (44).

Prospektivní studie, analyzující frekvenci a charakter akutních otrav v jihovýchodním Turecku mezi lety 2005-2006, udává 85% podíl autointoxikací. Z nich předávkování léčivy bylo hlavní příčinou (62,5 %). Nejčastěji se na otravách podílely psychiatrické léky (20 %) a paracetamol (17,5 %) (2).

V Austrálii jako nejčastějším původcem otrav mezi předškoláky, přijatých do nemocnice, byla skupina aromatických analgetik, včetně paracetamolu. Naštěstí jen velmi málo australských předškoláků umírá na otravy léčivy. Nízká závažnost otrav léčivy v Austrálii by mohla být odrazem účinných legislativních kontrol o dostupnosti jedů a léčiv (43).

V Malajsii byla provedena retrospektivní studie dospělých případů předávkování paracetamolem v průběhu pěti let. Cílem této studie bylo zkoumat výskyt hepatotoxicity z velkého vzorku dospělých, předávkovaných paracetamolem, u multietnické asijské populace a určit prediktivní faktory hepatotoxicity u těchto pacientů. Data byla analyzována ze dvou hlavních nemocnic v Kuala Lumpur (UMMC a GHKL). Studie vyhodnocuje údaje, získané od ledna 2005 až do prosince 2009 u 1024 pacientů. Medián věku činil 23 let. V 80% byly zastoupeny ženy. Etnické skupiny zahrnovaly Malajce (48 %), Číňany (20,9 %) a Indy (33,2 %). Střední hodnotu dávky požití paracetamolu tvořilo 10 (IQR 5,0 - 15,0) g, medián paracetamolu stanoveném v séru byl 274,80 (IQR 70,0-640,0) mmol / l.

U 75 pacientů (v 7,3 %) došlo k rozvoji hepatotoxicity. Dvaceti třem z 55 pacientů (41,8 %), kteří požili více než 10g paracetamolu byl se zpožděním (> 24 hodin) podán N-acetyl-cystein (NAC). Avšak u žádného pacienta nedošlo k akutnímu selhání jater, ani k úmrtí, navzdory vysokým dávkám po požití paracetamolu a opožděnému převozu do nemocnice.

V této studii se prokázalo, že i přes značné množství předávkování paracetamolem za časové období více než 5 let, se rozvinula hepatotoxicita pouze u 7,3 % z této multietnické asijské dospělé populace. Ani po nadměrné dávce paracetamolu nedošlo u žádného z pacientů k akutnímu selhání jater. Výsledky jsou v souladu s předchozími názory, že předávkování paracetamolem je pouze vzácnou příčinnou akutního jaterního selhání u Asiatů.

Alternativním vysvětlením pro vyšší indukovanou paracetamolovou hepatotoxicitu u západních pacientů může být vztah k požívání alkoholu. Chronická expozice alkoholu totiž zvyšuje subakutní toxicitu z předávkování paracetamolem o 2 až 3násobné zvýšení obsahu cytochromu P4502E1 v játrech, který je hlavní izoformou, zodpovědnou za generování toxického metabolitu paracetamolu.

Asi ve 25 % byla u západních pacientů po předávkování paracetamolem zaznamenána pravidelná konzumace alkoholu. Nadměrná konzumace alkoholu spolu s předávkováním paracetamolem byla hlášena u 20 – 40 % případů. Naproti tomu míra

spoluúčinku alkoholu po požití paracetamolu byla přítomna pouze ve 4,2 % v této studii a 10 – 17 % v jiných asijských studiích.

Je však možné, že strukturální rozdíly ve farmakogenetice metabolismu paracetamolu, mohou být hlavním důvodem pro rozdíly v hepatotoxicitě mezi bělochy a Asiaty. Klinický význam této změny v metabolismu však zůstává nejistý (31).

Čtyřicet devět případů pokusů o sebevraždu, zahrnujících pouze paracetamol, nebo kombinaci s jiným léčivem, byly zpracovány na UHWI Jamajka mezi lety 1994-2004. Většinu intoxikovaných tvořily ženy (84%) a průměrný věk byl 23 roků.

Paracetamol byl požit jako jediná látka v 71 % případů, ve 29 % pak spolu s dalším lékem. Průměrná doba hospitalizace byla tři dny. U jednoho pacienta se vyvinulo selhání jater, ale nedošlo k žádnému úmrtí (32).

V Saudské Arábii, bylo cílem studie šetření více než jednoho tisíce lékařských záznamů fakultní nemocnice King Khalid, spojených se všemi možnými případy otrav různých věkových skupin. Tato studie zahrnovala 1161 případů. Sebevražedný záměr byl pozorován u 297 případů (25,6 %). Použití léčiv zahrnovalo 30 různých typů farmakologických skupin. Paracetamol byl použit u 98 pacientů (8,4 %) (3).

Retrospektivní studie, provedená v období let 2005-2009, měla snahu zjistit, zda jsou charakteristiky sebevražedných činů způsobených otravami, jež byly monitorované po převozu na pohotovost ve Fakultní nemocnici v západní Indii, v souladu s pozorovanou světovou kazuistikou, stejně jako stanovení druhu nejčastěji používaného léku při pokusu o sebevraždu.

V průběhu pětiletého období bylo hlášeno 127 případů pokusů o sebevraždu otravami. Ženy ve volbě otravy za účelem sebevraždy výrazně převyšovaly muže, byly zjištěny v počtu 96 případů. Nejčastější věková skupina se vyskytovala mezi 16-30 rokem. Kategorie nejčastěji používaných léčiv představovala analgetika (52%), zejména paracetamol, který představoval své zastoupení v 26 % (58).

V Íránu ve Fakultní nemocnici Sina, ležící na severozápadě státu ve městě Tabríz, byl zjišťován počet případů acetaminofenových intoxikací mezi lety 2005-2007. Tabríz je městem se zhruba dvěma miliony obyvatel. Převážně 70 % z celkového počtu hospitalizací kvůli drogové intoxikaci bylo zachyceno právě v tomto městě.

Acetaminofen je tedy též běžně dostupným a volně prodejným léčivem i v Íránu. Záměrné a náhodné intoxikace paracetamolem byly nejčastěji příčinou přijetí do nemocnice. Za více než dvouleté období od ledna 2005 do ledna 2007 bylo zaznamenáno 85 pacientů, kteří byli hospitalizováni v Sině pro akutní otravu paracetamolem. K těmto typům otrav došlo u obou pohlaví a u všech věkových skupin. Přibližně 64 procent pacientů byly ženy. U dospělých převládaly otravy v důsledku sebevražd. Většina případů byla spojena s obsahem hepatotoxické dávky (nad 150mg/kg), nevedla však k žádnému úmrtí (42).

V Mexiku jsou mezi adolescenty nejčastěji užívanými léky v pokusech o sebevraždu analgetika, jako je paracetamol, kyselina acetylsalicylová, naproxen a tramadol (9).

Kromě acetaminofenových otrav i některá nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) patří mezi látky, které mají na svědomí otravy související nejčastěji s hepatotoxicitou. Diklofenak a Sulindac zůstávají nejčastěji hlášenými NSAID, jež jsou spojené s akutním indukovaným poškozením jater ve Spojených státech. K dispozici je stále v některých zemích i Nimesulid, nejvíce zodpovědný za akutní jaterní selhání (25).

V Japonsku je uváděn případ dvojnásobného pokusu o sebevraždu pomocí aspirinu. V zaparkovaném autě byla nalezena třicetiletá žena a sedmadvacetiletý muž. Navzdory okamžité hospitalizaci a intenzivní péči však žena zemřela. Při soudní pitvě nebyla zjištěna žádná vnější zranění či patologické nálezy. Muž se zotavil po 5 dnech hospitalizace.

Přestože byl screeningový drogový test negativní, policejním šetřením se prokázalo požití 120 tablet (330 mg/tableta, 39600 mg celková dávka) aspirinu (KAS).

Ze vzorků odebraných při pitvě byla analyzována KAS a dva druhy jejích metabolitů, pomocí vysoko účinné kapalinové chromatografie. Kyselina acetylsalicylová a její metabolity, nalezené ve vzorcích ženy, byly obdobně přítomny i u muže. Je stále nejasné, proč tento člověk přežil i přes zdánlivě fatální předávkování aspirinem.

V těchto případech bylo jednoduché diagnostikovat otravu aspirinem, ale je nutné si být vědomi i toho, že otravy léky nejsou zahrnuty v jednoduchých zkouškách drogového screeningu (20).

Jako další případ smrtelné otravy kyselinou acetylsalicylovou v Japonsku je popisována 52letá žena, která požila přibližně 300 tablet (325 mg) kyseliny acetylsalicylové při pokusu o sebevraždu. Byla analyzována koncentrace kyseliny salicylové (SA) a konjugátu glycinu a kyseliny salicylové v tělních tekutinách a orgánech pomocí modifikované vysoko účinné kapalinové chromatografie. Koncentrace SA, naměřené v srdci a femorální krvi, byly 1,1 mg/ml a 1,3 mg/ml, v tomto pořadí, výsledky byly mnohem vyšší, než je smrtící úroveň. Koncentrace SA byla 0,3-0,4 mg/g v mozku, 0,9-1,4 mg/g v plicích, 6-0,8 mg/g v játrech a 0,9 mg/ml v ledvinách (18).

Nedávná studie ukazuje charakteristické znaky předávkování drogami u mladých lidí, kteří se pokusili o sebevraždu v Koreji. Údaje byly získány retrospektivně z lékařského a psychiatrického grafického přehledu pacientů, kteří byli přijati na pohotovost v nemocnici Uijeongbu Panny Marie v Koreji, od ledna 2008 do března 2011. Z 30 pacientů, léčených na pohotovosti po předávkování drogami, byly vyloučeny dvě děti předávkované omylem. Proto byly analyzovány údaje jen u 28 pacientů. V této studii většina subjektů používá jako způsob sebevraždy jediný lék (82,1 %).

Analgetika, obsahující paracetamol, aspirin a antihistaminika (např. diphenhydramine, doxylamin) byly nejčastěji užívanými drogami. Analgetika s paracetamolem tvořily 42,9 % otrav léčivy se svými 12 případy. Aspirin a antihistaminika (např. difenhydramin, doxylamin) byly druhými nejčastějšími (n = 6, 21,4 %, n = 6, 21,4 %, v uvedeném pořadí).

Tyto léky jsou v Koreji levné a snadno dostupné v místních lékárnách bez lékařského předpisu nebo jakéhokoliv omezení. Děti a dospívající, kteří se pokusí o sebevraždu předávkováním léky, měli náklonnost k depresivním poruchám, zažívali interpersonální stres, vybírali si proto i snadno přístupná a nepředepisovaná léčiva. Z tohoto důvodu byla tendence používat méně smrtící metody s vyšší pravděpodobností

záchrany. Nicméně vyvíjené konkrétní politické úsilí a sociální vzdělávací programy jsou jistě oprávněné (24).

Aspirin, jeden z nejvíce a běžně užívaných léčivých salicylátů, je protizánětlivým antipyretikem, antirevmatikem a analgetikem. V roce 2005 v souvislosti s průzkumem Americké asociace, zaměřeným na toxikologické ohrožení, byly za pomoci Národních toxikologických středisek z databází analyzovány otravy a expozice.

Ukázalo se, že bylo hlášeno více než 20 000 expozic na aspirin a salicyláty, které si vyžádaly léčbu ve zdravotnických zařízeních. Z těchto expozic 50 % tvořilo úmyslné předávkování a 60 pacientů zemřelo (15).

V Německu je popisován případ sebevraždy 41letého muže, způsobené otravou kyselinou acetylsalicylovou. Podle svého vlastního vyjádření muž požil asi 200 tablet Aspirinu (65 g KAS) a zpočátku nejevil žádné příznaky intoxikace. 4-5 hodin po požití dvakrát zvracel, ale k jasným příznakům, jako byly křeče a srdeční arytmie nedošlo dříve než 11 hodin po požití. Resuscitace lékařem mimořádně nebyla úspěšná.

Chemicko-toxikologické analýzy (HPLC-DAD) krevních vzorků, odebraných v nemocnici přibližně 12 h po požití, ukázaly salicylát v koncentraci 475 mg/l do 557 mg/l. Koncentrace salicylátů post-mortem byla nebezpečně toxického rozsahu, tj. 762 mg/l v srdeční krvi a 215 mg/l ve femorální krvi. Všechny testované orgány obsahovaly stejné koncentrace smrtící KAS (např. 503 mg/l v játrech a 251 mg/l v mozku) (59).

Akutní intoxikace kyselinou acetylsalicylovou je těžká událost, která je pozorována vcelku běžně u dětí v důsledku široké dostupnosti tohoto léku bez lékařského předpisu. K případům vlastní otravy, vyplývající z předávkování, i nadále dochází, a ačkoli jsou méně časté, bývají velmi závažné a život ohrožující.

V Kanadě je uváděn případ 14leté dívky, převezené na pohotovost s tachypnoe a ve změněném duševním stavu v důsledku předávkování kyselinou acetylsalicylovou, při pokusu o sebevraždu. Při záchraně byl kladen důraz na dekontaminaci vysokými dávkami živočišného uhlí, a to i přes více než 4 hodiny po požití, dále byla použita alkalizace moči. Pouze včasné řízení může vyloučit nutnost dialýzy. Publikované případy intoxikací kyselinou acetylsalicylovou jsou stále přezkoumávány (11).

Aspirin (KAS) je široce používán jako volně prodejné léčivo k úlevě od bolesti po celém světě. Ale aspirin ve velkém množství patří i k nejčastěji používaným lékům v pokusech o sebevraždu.

Byl posuzován vliv ethanolu ve spojení s distribucí kyseliny salicylové a kyseliny salicylurové, které jsou hlavními metabolity kyseliny acetylsalicylové. Došlo se k závěru, že současné podání kyseliny acetylsalicylové a ethanolu zvyšuje koncentrace kyseliny salicylové (KS) v plazmě a orgánech, zejména v mozku. Ethanolem není však ovlivněna koncentrace salicylurové kyseliny v plazmě a ledvinách.

Tyto výsledky naznačují, že ethanol zvyšuje absorpci z gastrointestinálního traktu, ale nemá žádný vliv na jeho metabolismus. Aspirin je mnohdy při samootravách užit ve stejnou dobu s alkoholem. Je nebezpečné přijímat aspirin a alkohol ve stejnou dobu, neboť to může zvýšit akutní toxicitu kyseliny acetylsalicylové (21).

Jedním z nesteroidních protizánětlivých volně prodejných léčiv je ibuprofen, velmi často používán při léčbě bolesti a zánětu. K závažné toxicitě ibuprofenem dochází vzácně po úmyslných sebeotravách. Pacienti jsou obvykle asymptomatičtí, nebo se může u nich rozvinout pouze mírná gastrointestinální toxicita. Vyskytují se však zprávy, popisující úmrtí související s otravou ibuprofenem za izolovaného prodlouženého uvolňování tohoto léčiva.

Neobvyklé samo otravy ibuprofenem pouze u méně než 10 % pacientů mohou vést k rozvoji „život ohrožujících“ příznaků, jako je kóma, křeče, zástava dýchání, hypotenze nebo anurické renální selhání. Takové příznaky byly pozorovány jen u pacientů, kteří požili dávku vyšší než 400 mg/kg ibuprofenu.

Toxické účinky ibuprofenu jsou sice předvídatelné, ale na rozdíl od intoxikace paracetamolem, neexistuje účinná protilátka (60).

Existuje několik případů smrtelného předávkování ibuprofenem, především ve spojení se sebevraždami nebo i náhodným předávkování. V Itálii je hlášeno úmrtí po požití ibuprofenu 51letého muže s anamnézou psychiatrického onemocnění, který byl převezen na pohotovost s hlavními obtížemi, které následovaly po požití velkého množství léků při sebevražedném činu. Na místě činu bylo nalezeno více prázdných obalů od léků (ibuprofen, meloxikam, celekoxib, risperidon, citalopram, ketorolak,

bromazepam). Pacient zemřel 4 hodiny po přijetí na pohotovost, a to i přes intenzivní podpůrnou léčbu. Po provedení toxikologické analýzy odhadovaná koncentrace ibuprofenu v plazmě činila 600 mg/ml a v žaludečním obsahu pak pro tuto látku 200 mg/ml (26).

Drtivá většina expozic ibuprofenem nevede k mortalitě. V USA jsou hlášeny dva případy s osudovým masivním předávkováním ibuprofenem po požití.

V prvém případě se jednalo o 17letou dívku, převezenou na pohotovost po předávkování ibuprofenem. Dívka nereagovala, měla rozvinutou metabolickou acidózu a byla v podchlazeném stavu. Její sérová koncentrace ibuprofenu dosahovala 352 mg/ml. Přitom terapeutické rozmezí se pohybuje mezi 10-50 mg/ml. Přes intenzivní podpůrnou léčbu a kontinuální veno-venózní hemofiltraci dívka zemřela.

Ve druhém případě 49letý muž požil divalproát sodný a ibuprofen. Muž nereagoval, měl hypotenzi s významnou metabolickou acidózou. Jeho koncentrace v séru činila 260 mg/ml ibuprofenu, terapeutické rozmezí představuje pouze 50-100 mg/ml. Otrava skončila též úmrtím i za podpůrné hemodialýzy.

V roce 2005 Americká asociace toxikologických center obdržela zprávy o 71 109 expozicích a 25 úmrtích, spojených s užíváním ibuprofenu. Ale u většiny těchto hlášených intoxikací, podílejících se na úmrtí, bylo nepravděpodobné, že by byly způsobeny primárně ibuprofenem. V převážné většině zpráv nebyly potvrzeny koncentrace ibuprofenu. Četné zprávy v lékařské literatuře, popisující mezinárodní akutní intoxikace, bohužel trpí obdobnými omezeními (16).

V USA je každoročně hlášeno na 100 tisíc hospitalizací a 16 500 úmrtí v důsledku předávkování NSAID a 26 000 hospitalizací a 1600 akutních selhání jater kvůli otravě paracetamolem.

Mnoho dospělých trvale překračuje doporučené dávkování, v některých případech používá více přípravků obsahujících paracetamol a ibuprofen. Rizikové faktory, jako je užívání alkoholu nebo preexistující jaterní onemocnění, zhoršují problémy spojené s nesprávným používáním a zneužíváním paracetamolu (56).

Při rozboru světové literatury nebylo již záměrem shromažďovat, vyhodnocovat a porovnávat údaje, týkající se rozdílnosti v počtu úmrtí na předávkování analgetiky,

oproti celkovým úmrtím na předávkování spojená s drogami. Za zmínku ale stojí například informace, která uvádí, že podle amerických vládních statistik, se paracetamol podílí téměř pětkrát více na nutnosti léčebného zákroku na pohotovosti, než droga MDMA (3,4-methylenedioxy-N-methamphetamin, extáze) (48).

Jak se ukazuje, intoxikace běžně dostupnými analgetiky představují mnohdy aktuální problém i v zahraničí.

4.3 Vzácná příčina celkové resekce žaludku

Generální chirurgické oddělení Fakultní nemocnice Olsztyn v Polsku přijalo z interního oddělení 54letou ženu, která měla podstoupit operaci. U pacientky nastalo zúžení pyloru, vyvolané v důsledku konzumace léčiv při pokusu o sebevraždu. Přibližně pět měsíců před tím žena požila 60 nesteroidních antiflogistik (NSAID), včetně Ibupromu, Ketonalu, Diklofenaku, Aspirinu a 300 mg Tramalu.

Po této příhodě byla léčena na JIP a na interním oddělení. Během této doby byla pacientka vyživována parenterálně a enterálně. Před tímto incidentem žena nebyla léčena na koexistující onemocnění, jako revmatoidní artritida nebo deprese. V době přijetí na chirurgické oddělení pacientka pociťovala bolest v epigastriu s nevolností a zvracením s obsahem hlenu, jakož i neschopnost konzumovat jídlo ústně.

Histopatologické vyšetření z odebraného vzorku žaludku odhalilo existenci nekrotických a zánětlivých mas s granulací. Po provedené resekci žaludku dále vyšetření odhalilo hluboké, chronické a zánětlivé onemocnění se zhoršující se rozsáhlou ulcerací po celé délce, dosahující až k pyloru. Mikroskopické vyšetření prokázalo zánětlivé změny v četných lymfatických uzlinách.

Nesteroidní protizánětlivé léky jsou běžně používané v léčbě po celém světě. V některých zemích, například ve Spojených státech amerických, se používají NSAIDs ve velkých dávkách s postupným uvolňováním, a to zejména u starších pacientů. Podávání NSAID zahrnuje riziko komplikací, ke kterým dochází v trávicím traktu. Bylo

prokázáno, že tyto léky mohou způsobit poškození sliznice v žaludku a vyvolat komplikace, jako jsou vředy, krvácení, nebo perforace.

Za léčiva nejčastější související se sebevraždou jsou označeny benzodiazepiny a další psychotropní látky. Několik studií zkoumalo sebevražedné pokusy, které se týkají NSA předávkování. Dlouhodobé podávání NSAID, dokonce i v terapeutických dávkách, vede v zažívacím traktu ke komplikacím jako je zánět, ulcerace, krvácení, perforace žaludku a dvanácterníku. Spotřebou NSAID ve větším množství dochází k poškození sliznice žaludku vedoucí dokonce k celkové nekróze, jak bylo uvedeno v tomto případě.

Morfologické změny žaludku při požití velkého množství NSAID mohou být doprovázeny poškozením jater, ledvin a srdce. Nelson et al (41) popisuje případ selhání funkce jater, vyžadující transplantaci, a současně střevní nekrózu při spotřebě velkého množství paracetamolu a ibuprofenu schizofrenním pacientem. Toxická aktivita těchto léků poškozuje sliznici a zastavuje produkci prostaglandinů ve střevech. Masivní krvácení z dvanáctníkových nebo žaludečních vředů může být často pozorováno u pacientů, kteří konzumovali NSA i v terapeutické dávce. Morfologické změny v zažívacím traktu jsou zpravidla popsány v literatuře jako kolikvační nebo koagulační nekrózy, ale odkazují na otravy koncentrovanými louhy nebo kyselinami.

Toxická aktivita jakéhokoliv léku závisí nejen na spotřebované dávce, ale i na dalších okolnostech. Množství jídla, pití alkoholu a požívání jiných léků ovlivňuje klinický stav pacienta. Nejčastější otravy orální cestou způsobují změny v horní části trávicího traktu a vedou k poškození jater a ledvin. Současná literatura dosud neměla zprávy o celkové resekci žaludku v důsledku otravy s NSAID a Tramalu (51).

5 Závěr

Analgetika patří mezi látky, mající schopnost snižovat až potlačovat subjektivní bolest, aniž by však v zásadě ovlivnily smyslové vnímání a vědomí. Mnohá analgetika vykazují též antiflogistický a antipyretický účinek. Tyto látky mohou být vydávány buď na lékařský předpis, nebo mohou být i volně prodejné.

Cíl práce spočíval především ve zjišťování četnosti akutních fatálních otrav, způsobených pouze volně prodejnými přípravky tohoto druhu, a to nejen na území ČR, ale i v zahraničí.

Výsledky průzkumu otrav analgetiky v ČR za dobu 2006-2011, uvádějí 53 zjištěných úmrtí a 2024 případy hospitalizovaných pro akutní otravu, jako důsledek jejich předávkování.

Tato skutečnost dostatečně potvrzuje první hypotézu v jejím znění, že farmaka určená k tišení bolesti, jež jsou součástí téměř každé domácí lékárny, mohou způsobit i smrt.

Zprávy získané rozborem světové literatury jen více utvrzují v existenci jistého rizika, které běžně dostupná analgetika představují, neboť v zahraničí bývají často spojeny s případy úmyslných autointoxikací, zejména pak léčiva obsahující paracetamol. Například ve Velké Británii předávkování paracetamolem dokonce představuje nejčastější příčinu úmyslného sebepoškozování, které činí ročně desetitisíce případů. V USA je každoročně odhadováno 16 500 úmrtí na NSAID a na 1600 akutních selhání jater kvůli otravě paracetamolem. Otravy analgetiky nejsou ojedinělé ani ve východním světě, ale je uváděna jakási korelace nižšího počtu úmrtí v Asii při otravách těmito léky, pro celkovou výrazně nižší konzumaci alkoholu oproti západním civilizacím.

Za období 2006-2011, bylo zjištěno 253 případů předávkování nelegálními drogami oproti 53 případům smrtelných otrav analgetiky. Jednotlivé výroční zprávy o drogové problematice uvádějí i každoročně mnohonásobně převyšující počet předávkování drogami, než je tomu v případě otrav analgetiky. Tím je vyvrácena druhá hypotéza, že

volně prodejná analgetika mají v ČR ročně na svědomí více případů úmrtí než nelegální drogy.

Zůstává však stále otázkou, kolik z celkově zjištěného počtu intoxikací analgetiky, ať už spojených s úmrtím nebo s přežitím, je ve skutečnosti způsobených jen volně prodejnými analgetiky. Přesto získané, ale ne zcela přesně určené a blíže definované výsledky, jsou důsledkem obtížné cesty v získávání dat o problému v ČR, nejen v rámci nastavené politiky ohledně poskytování informací, ale i nedořešené evidence požadovaných údajů o otravách analgetiky.

Vhodnou reakcí, která by mohla vést ke snížení počtu náhodných otrav analgetiky, je jistě osvěta širší veřejnosti, třeba v podobě častěji publikovaných informací o této problematice. Řešením problému sebevražd analgetiky je zřejmě zavedení přísnější legislativy v podobě omezení výdeje volně prodejných přípravků, a vykonáváním dohledu nad dodržováním nově zavedených stanov.

Práce utvořila soubor informací z oblasti analgetik neopiátového charakteru, a proto by mohla být využita jako výukový text. Výsledky ale přinášejí i řadu podstatných a zajímavých informací, vztahujících se k četnosti otrav, a právě z tohoto důvodu případná publikace závěrů by mohla nabýt i širšího významu.

6 Seznam informačních zdrojů

1. AJDACIS-GROSS, V., G WEISS, M., RING, M. et al. *Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality databaze.* Bulletin of the World Health Organization, 2008, vol. 86 n. 9
ISSN 0042-9686

2. AKIN, D., TÜZÜN, Y., CIL, T. *The Profile of Acute Poisonings in South East of Turkey.* Dicle Medical Journal, 2007, 34(3):195-198
ICID: 887707

3. AL-BARRAQ, A., FARAHAT, F. *Pattern and determinants of poisoning in a teaching hospital in Riyadh, Saudi Arabia.* Saudi Pharmaceutical Journal, 2011, vol. 19, Issue 1, p. 57-63

4. BATEMAN, D. N. *Limiting paracetamol pack size: Has it worked in the UK?* Clin. Toxicol, 2009, 47, 536-541.

5. BLANCO PAMPÍN, J., MORTE TAMAYO, N. *Intoxicación suicida por paracetamol - Suicidal poisoning with paracetamol.* Cuad. med. forense no.29 Sevilla, 2002
ISSN 1135-7606

6. BROK, J., BUCKLEY, N., GLUUD, CH. *Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose.* Editorial Group: Cochrane Hepato-Biliary Group, 2009

7. CORCORAN, P., REULBACH, U., KEELEY, H. S. et al. *Use of analgesics in intentional drug overdose presentations to hospital before and after the withdrawal of distalgesic from the Irish market.* BMC Clin. Pharmacol, 2010, *10*, 6:1-6:8.

8. FENDRICH, Z. et al. *Farmakologie pro farmaceuty III*, Univerzita Karlova v Praze, Praha 2007

9. FLORES-PÉREZ, J., JURUÁREZ-OLGUÍN, H., FLORES-PÉREZ, C., ESPINOSA, L. R. *Suicide Attempts by Ingestion of Drugs in Adolescents in Mexico.* J Clinic Toxicol, 2011, S1:005.
doi:10.4172/2161-0495.S1-005

10. GALANDA, V. et al. *Klinická farmakológia salicylanov u detí a mladistvých*. Martin: Osveta, 1991. 240 s.
ISBN 80-217-0355-5.

11. GLATSTEIN, M., GARCIA-BOURNISSEN, F., SCOLNIK, D. et al. *Sudden-onset tachypnea and confusion in a previously healthy teenager*. Ther Drug Monit, 2010, 32(6):700-3.

12. HAMPL, F., PALEČEK, J. *Farmakochemie.* VŠCHT Praha. 1. vyd., 2002
ISBN-80-7080-495-5

13. HAWKINS, L. C., EDWARDS, J. N., DARGAN, P. I. *Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature.* Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience, 2007, 30 (6), p. 465-479

14. HENRY, S. AGHANWA. *Attempted suicide by drug overdose and by poison-ingestion methods seen at the main general hospital in the Fiji islands: a comparative study*. General Hospital Psychiatry, 2001, 23 (5), p. 266-271

15. HERRES, J., RYAN, D., SALZMAN, M. *Delayed salicylate toxicity with undetectable initial levels after large-dose aspirin ingestion.* Am J Emerg Med, 2009, 27(9):1173.e1-3.

16. HOLUBEK, W., STOLBACH, A., NUROK, S. et al. *A report of two deaths from massive ibuprofen ingestion.* Journal of Medical Toxicology, 2007, Volume 3, Issue 2, pp 52-55

17. HYNIE, S., *Farmakologie v kostce*, Triton, 2001
ISBN 80-7254-181-1

18. IHAMA, Y., AGEDA, S., FUKE, C., MIYAZAKI, T. *Autopsy case of aspirin intoxication: distribution of salicylic acid and salicyluric acid in body fluid and organs.* Department of Legal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa. Chudoku Kenkyu, 2007, 20(4):375-80.

19. JEPSEN, P., QIN, P. et al. *The association between admission for poisoning with paracetamol or other weak analgesics and subsequent admission for psychiatric disorder: a Danish nationwide case-control study.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2005, 22 (7), p. 645-651

20. KATO, H., YOSHIMOTO, K., IKEGAYA, H. *Two cases of oral aspirinoverdose.* Journal of Forensic and Legal Medicine, 2010, vol. 17, Issue 5, p. 280-282

21. KATO, H., YOSHIMOTO, K. KOBAYASHI, M. et al. *Oral administration of ethanol with aspirin increases the concentration of salicylic acid in plasma and organs, especially the brain, in mice.* European Journal of Pharmacology, 2010, vol. 635, Issues 1–3, p. 184–187

22. KOHUTOVÁ, R., *Nebezpečí otrav u malých dětí a jejich prevence*, Toxicology – Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc., 2006
[CIT. 2012-02-04]
Dostupný na wwww:
http://toxicology.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=23

23. KRŠIAK, M. et al., *Optimální dávkování paracetamolu při léčbě bolesti a horečky*, Praktické lékárenství, 2009
[CIT. 2012-02-05]
Dostupný na wwww: http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2009/05/01.pdf

24. KWEON, Y. S., HWANG, S., YEON, B. et al. *Characteristics of Drug Overdose in Young Suicide Attempters.* Clinical Psychopharmacology Neuroscience, 2012, 10(3):180

25. LEWIS, J. H., STINE, J. G. *Drug-induced Liver Disease (Third Edition)- Chapter 22 – Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Leukotriene Receptor Antagonists.* Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA, 2013, p. 369-401
ISBN:9780123878175

26. LODISE, M., DE-GIORGIO, F., ROSSI, R. et al. *Acute Ibuprofen intoxication:* report *on a case and review of the literature.* Am J Forensic Med Pathol, 2012, 33(3):242-6.
doi: 10.1097/PAF.0b013e318253d6ff.

27. LÜLLMAN, H., MOHR, K., HEIN, L. *Barevný atlas farmakologie*, Grada Publishing, 2004
ISBN 978-80-247-1672-5

28. MARKOVÁ, Z., *Pozor na paracetamol*, Toxicology – Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc., 2006
[CIT. 2012-02-03]
Dostupný na wwww:
http://toxicology.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=66

29. MARTÍNKOVÁ, J. et al. *Farmakologie bolesti a zánětu*, Univerzita Karlova Praha, 1984

30. MARTÍNKOVÁ, J. et al. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*, Grada Publishing, a.s., 2007. 380 s.
ISBN 978-80-247-1356-4

31. MARZILIVATI, A. R., NGAU, Y. Y., MAHADEVA, S. *Low rates of hepatotoxicity among Asian patients with paracetamol overdose: a review of 1024 cases*. BMC Pharmacology and Toxicology, 2012, 13 (1), p. 8,
doi:10.1186/2050-6511-13-8

32. MILLS, M. O., LEE, M. G. *Acetaminophen overdose in Jamaica.* West Indian Med J, 2008, 57(2):132-134.

33. MOHD ZAIN, Z., FATHELRAHMAN, A. I., AB RAHMAN, A. F. *Characteristics and outcomes of paracetamol poisoning cases at a general hospital in Northern Malaysia.* Singapore medical journal, 2006, 47 (2), p. 134-137

34. MORGAN, O., MAJEED, A. *Restricting paracetamol in the United Kingdom to reduce poisoning: a systematic revie.* Journal of Public Health, 2004

35. MRAVČÍK, V., CHOMINOVÁ, P., ORLÍKOVÁ, B. et al. *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2006 [Annual Report on Drug Situation 2006 – Czech Republic]*. Praha: Úřad vlády České republiky, 2007
ISBN 978-80-87041-22-2

36. MRAVČÍK, V., CHOMINOVÁ, P., ORLÍKOVÁ, B. et al. *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2007 [Annual Report on Drug Situation 2007 – Czech Republic]*. Praha: Úřad vlády České republiky, 2008

ISBN 978-80-87041-46-8

37. MRAVČÍK, V., PEŠEK, R., ŠKAŘUPOVÁ, K. et al. *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2008 [Annual Report on Drug Situation 2008 – Czech Republic]*. Praha: Úřad vlády České republiky, 2009
ISBN 978-80-87041-99-4

38. MRAVČÍK, V., PEŠEK, R., HORÁKOVÁ, M. et al. *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2009 [Annual Report on Drug Situation 2009 – Czech Republic]*. Praha: Úřad vlády České republiky, 2010
ISBN 978-80-7440-034-6

39. MRAVČÍK, V., PEŠEK, R., HORÁKOVÁ, M. et al. *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2010 [Annual Report on Drug Situation 2010 – Czech Republic]*. Praha: Úřad vlády České republiky, 2011
ISBN 978-80-7440-056-8

40. MRAVČÍK, V., GROHMANNOVÁ, K., CHOMYNOVÁ, P. et al. *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2011 [Annual Report on Drug Situation 2011 – Czech Republic]*. Praha: Úřad vlády České republiky, 2012
ISBN 978-80-7440-067-4

41. NELSON, H., KATZ, D., DUNN, T. et al. *Rhabdomyolysis and necrotic bowel after acetaminophen and ibuprofen overdose.* Pharmacotherapy, 2007, 27:608–612.

42. NOSHAD, H., SADREDDINY, S., ETEMADI, J. *Acetaminophen Self-Poisoning: Suicidal and Accidental.* IJPBS, 2010, 4 (1) :47-52

43. O'CONNOR, P. *Accidental poisoning of preschool children from medicinal substances, Australia.* Australian Institute of Health and Welfare Canberra, 2001, AIHW cat. no. INJCAT 39

44. PARRY, CH., PLUDDEMANN, A., BHANA, A. et al. *South African Community Epidemiology Network on Drug Use (SACENDU).* Medical Research Council, University of Durban-Westville, SANCA (Port Elizabeth), Elim Clinic, 1999, Phase 6

45. PENNA, A., BUCHANAN, N. *Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity.* British Journal of Clinical Pharmacology, 1991

46. RIEDL, O. et al. *Klinická toxikologie,* 5. vyd., Avicenum, 1980. 820 s

47. ROBINSON, D., SMITH, A. M., JOHNSTON, G. D. *Severity of overdose after restriction of paracetamol availability: retrospective study. BMJ,* 2000, 321(7266):926-927

48. SAVULESCU, J., FODDY, B. *A moral argument against the war on drugs,* 2012 [CIT. 2013-03-05]
Dostupný na www: http://theconversation.com/a-moral-argument-against-the-war-on-drugs-6304

49. SENARATHNA, L., JAYMANNA, S. F., KELLY, P. J. et al. *Changing epidemiologic patterns of deliberate self poisoning in a rural district of Sri Lanka.* BMC Public Health, 2012, 12, p. 593-593,

50. SHAH, A. D., WOOD, D. M., DARGAN, P. I. *Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning.* British Journal of Clinical Pharmacology, 2011, 71: 20–28.

51. SNARSKA, J., JACYNA, K., JANISZEWSKI, J. Et al. *Exceptionally rare cause of a total stomach resection*. World J Gastroenterol, 2012, v. 18(20)
PMC3360459

52. SUCHOPÁR, J. et al. *Remedia kompendium. 3. vyd.*, Panax Co, spol. s r.o., 1999. 772 s
ISBN 80-902126-5-4

53. SÚKL, *Registrace léčiv [on-line]*. Praha
[CIT. 2013-02-13]
Dostupný na wwww: http://www.sukl.cz/leciva/registrace-leciv

54. ŠKOP, B., ŠVIHOVEC, J. *Brevíř.* 20. vyd., Medical Tribune CZ, s. r. o., ve spolupráci s Inpharmex, spol. s. r.o., 2011
ISBN 978-80-87135-26-6

55. VOREL, F. *Toxikologie,* JU ZF České Budějovice, 1996
ISBN: 80-7040-172-9

56. WEISS, S. *Compliance packaging for over-the-counter drug products.* Journal of Public Health, 2009, vol. 17, Issue 2, p. 155-164

57. WENKE, M. et al. *Farmakologie-učebnice pro lékařské fakulty*, Avicenum, 1990. 600 s
ISBN 80-201-0028-8

58. WILLIAMS-JOHNSON, J., WILLIAMS, E., GOSSELL-WILLIAMS, M. et al. *Suicide attempt by self-poisoning: characteristics of suicide attempters seen at the emergency room at the University Hospital of the West Indies*. West Indian Medical Journal, 2012, vol. 61 no. 5
ISSN 0043-3144

59. WOLLERSEN, H., PREUSS, J., THIERAUF, A., MUSSHOFF, F., MADEA, B. *Suicide with acetylsalicylic acid.* Institut für Rechtsmedizin der Universität Bonn. Archiv für Kriminologie, 2007, 219(3-4):115-23.

60. WOOD, D. M., MONAGHAM, J., STREETE, P. et al. *Fatality after deliberate ingestion of sustained-release ibuprofen: a case report*. Critical Care, 2006, 10:R44 doi:10.1186/cc4850

7 Klíčová slova

Analgetika

Akutní intoxikace

Drogy

Úmrtí

Volně prodejná analgetika