

Mgr. Karolína Russ
karolina.russ@vtn.agel.cz

Mgr. Tereza Vaňková
tereza.vankova@nnj.agel.cz

oddělení Klinické farmacie
nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice
nemocnice AGEL Nový Jičín

www.coskf.cz



OBEČNÁ FARMAKOLOGIE

FARMAKOKINETIKA

se zabývá studiem osudu léčiv (LČ) v organismu, popisuje farmakokinetické děje (absorpci, distribuci a eliminaci)

→ *co udělá tělo s lékem*

FARMAKODYNAMIKA

studuje účinky LČ a jejich mechanismy v závislosti na dávce a cestě vstupu do organismu

→ *co udělá lék s tělem*

FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetické děje - ADME

- **A**bsorpce
- **D**istribuce
- **M**etabolizmus (biotransformace)
- **E**xkrece (vylučování)
- metabolizmus + exkrece = eliminace

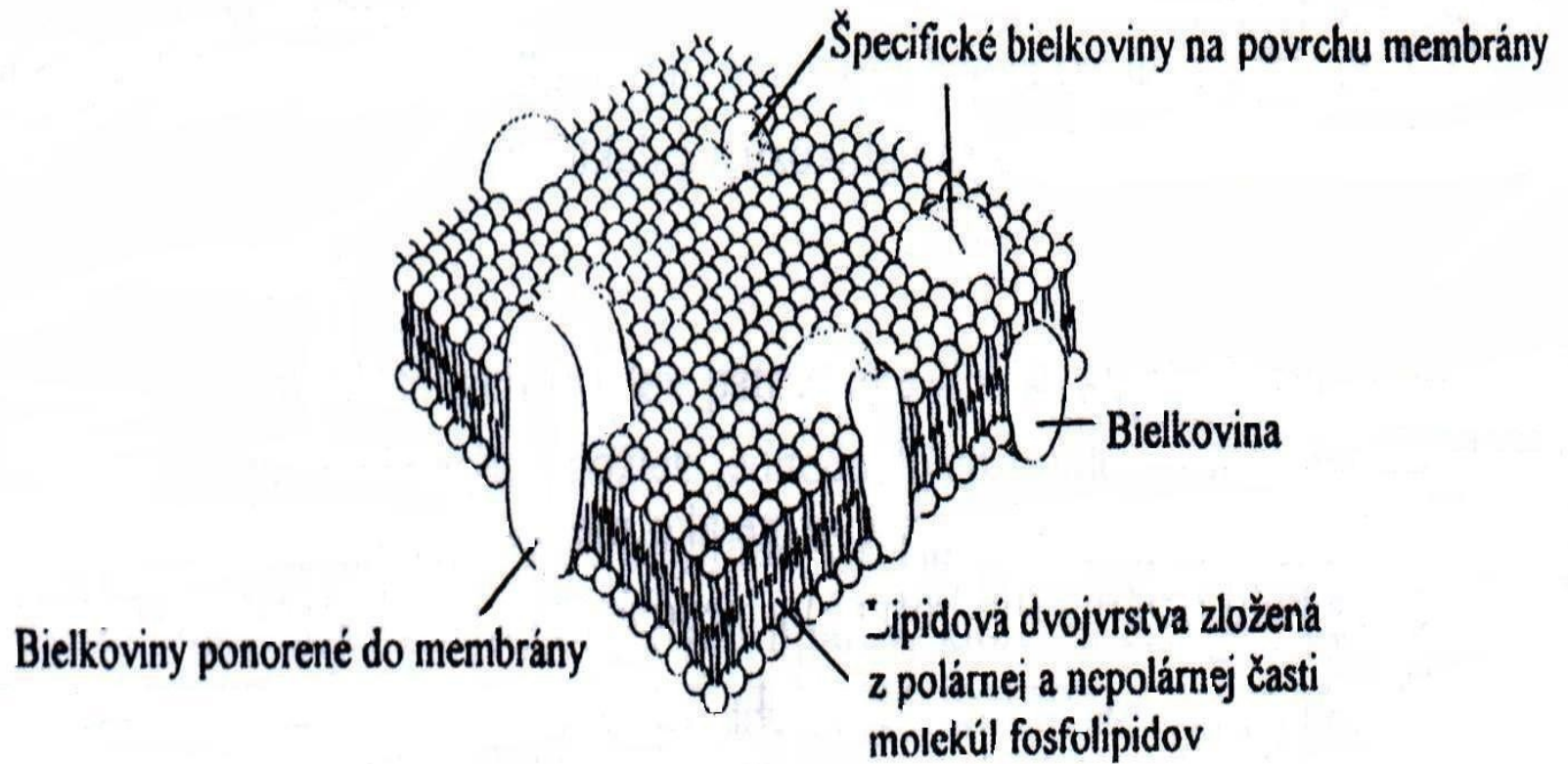
Fyzikálně-chemické (F-CH) vlastnosti léčiv

- dobrá rozpustnost v tucích:
 - látky **lipofilní** (hydrofobní)
 - snadno procházejí membránami
 - vstupují do CNS
 - špatně se vylučují močí
- dobrá rozpustnost ve vodě:
 - látky **hydrofilní**
 - procházejí membránami hůře (špatně se resorbují)
 - dobře se vylučují močí

Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv

- acidobazické vlastnosti:
 - většinu LČ tvoří slabé kyseliny a zásady - v závislosti na pH prostředí jsou více či méně disociovány
 - disociované LČ má nižší lipofilitu a vyšší hydrofilitu – špatná rozpustnost v tucích – horší prostup přes biologické membrány
- molekulová hmotnost:
 - LČ s nižší molekulovou hmotností procházejí snadno přes póry v membránách

Stavba membrány



Transport látek přes membránu

1. pasivní difúze přes lipoidní stěnu membrány
2. přestup léčiva přes membránové póry
3. facilitovaná difúze
4. aktivní transport
5. pinocytóza

Transport látek přes membránu

1. pasivní difúze:

- **nejdůležitější mechanismus vstřebávání léčiv**
- LČ rozpustné v tucích (lipoidní charakter membrány)
- nevyžaduje dodání vnější energie, hnací silou je koncentrační rozdíl LČ na obou stranách membrány

2. prostup přes membránové póry:

- prostupují LČ rozpustné ve vodě
- limitováno velikostí LČ (např. nízkomolekulární cukry)

Transport látek přes membránu

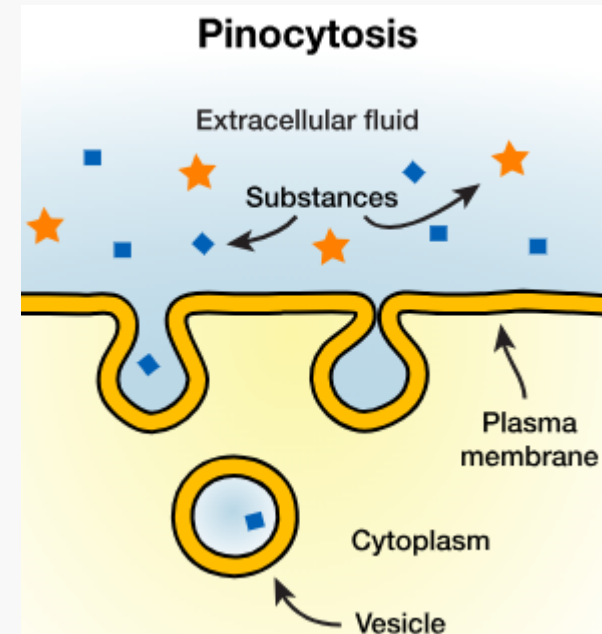
3. & 4. nosičový a aktivní nosičový transport

- pomocí nosičů v membráně, na které se LČ váže bez dodání energie (po koncentračním spádu) =
facilitovaná difúze
- s dodáním energie (proti koncentračnímu spádu) =
aktivní nosičový transport
- LČ podobná látkám tělu vlastním (glukóza, aminokyseliny, tuky)
- **P glykoprotein** - významný transmembránový nosič
- vylučování toxických látek a léků z buňky

Transport látek přes membránu

5. pinocytóza:

- přenos velkých molekul vytvořením výchlípký membrány (kapénky tuku, molekuly bílkovin)
u LČ méně často, např. v placentě

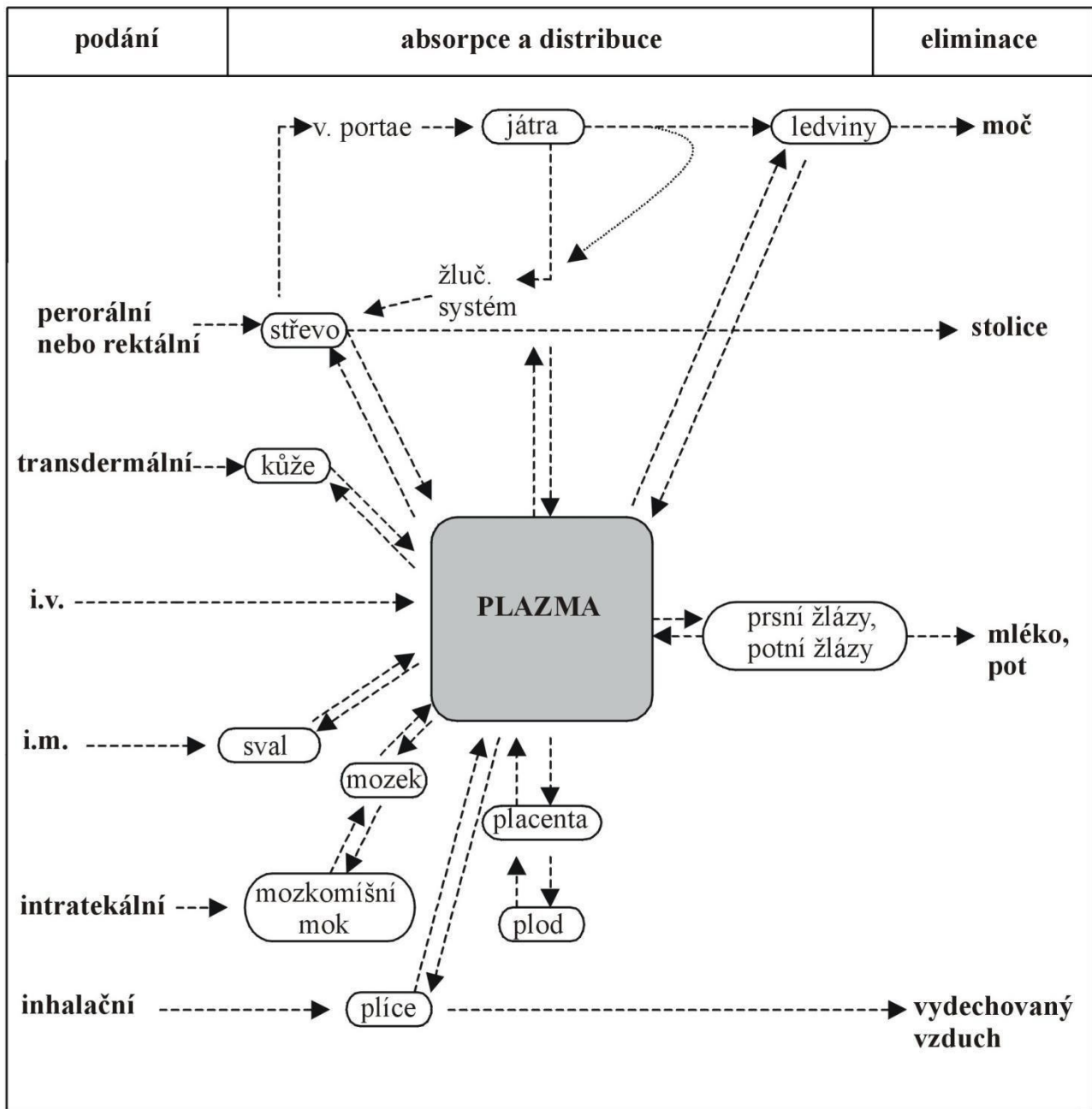


Farmakokinetické děje

- Absorpce
- Distribuce
- Metabolismus
- Exkrece

Absorpce

- **absorpce** = vstřebání léčiva (z místa podání do krve)
- **mimo i.v. podání**
- lék prochází membránou
- lipofilní LČ - dobře procházejí membránou, vstupují do CNS
- hydrofilní LČ - procházejí membránou hůře



Cesty podání léčiva

- ***enterální***
 - prochází střevem – p.o., rektální aplikace

- ***parenterální (injekční x neinjekční)***
 - obchází střevo – i.v., i.a., i.m., s.c., sublingualně, inhalačně, transdermálně,...

Cesty podání léčiva - *parenterální*

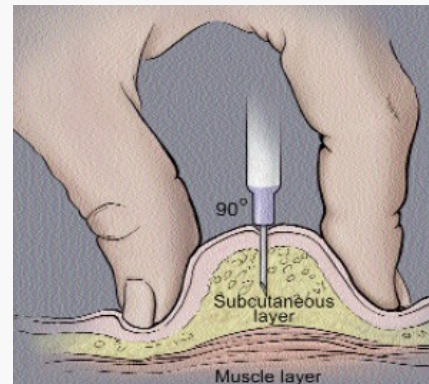
- i.v. podání a infuze
 - rychlý nástup účinku, nedráždí sliznice GIT, obchází játra
 - při velmi rychlé aplikaci možné závažné NÚ



- intraarteriální
 - tam, kde chceme dosáhnout vysoké koncentrace LČ v cílovém orgánu
 - cytostatika, RTG kontrastní látky

Cesty podání léčiva - *parenterální*

- i.m. podání (do svalu) ≈ účinek do 10-15 min
 - rychlost absorpce závisí na:
 - molekule léku a lékové formě (depotní přípravky)
 - typu svalu
 - prokrvení (! kriticky nemocní)
- s.c. podání (pod kůží)
 - pomalejší nástup účinku než i.m. (≈ 15-20 min)
 - menší prokrvení než ve svalu



Cesty podání léčiva - *parenterální*

- sublinguální podání – účinek \approx 2 min
 - aplikace lipofilních LČ (nitroglycerin)
 - *výhoda*: obchází játra
(výhoda u LČ s \uparrow first pass efekt)



- inhalační podání – účinek \approx 2 min
 - celkový úč.: aplikace těkavých a plyných LČ (celkové anestetika)
 - lokální úč.: aplikace aerosolů, prachových částic
(kortikoidy, β 2-mimetika)
 - *výhoda*: velká absorpční plocha; \downarrow celkových NÚ- lok. účinek

Cesty podání léčiva - *parenterální*

- intratekální podání
 - do subarachnoidálního prostoru
 - opiáty - silný analgetický účinek bez zvracení a zácpy
 - methotrexát – leukémie
- endotracheální a intraoseální
 - v resuscitační medicíně, aplikace adrenalinu a atropinu



Cesty podání léčiva - *parenterální*

- lokální podání
 - mukózní membrány (spojivky, nosohltan, ...)
 - kůže (transdermální podání) - masti, gely, roztoky, pasty, náplasti
- ! **pozor** - možnost systémové absorpce a NÚ!



- lokální podání se systémovým účinkem
 - náplasti (opioidní analgetické - fentanyl, hormonální antikoncepce)
 - nosní sprej - fentanyl



Cesty podání léčiva - *enterální*

- perorální podání - nástup účinku \approx 30min
 - nejjednodušší
 - *nevýhody*: rozklad LČ trávicími enzymy, presystémová eliminace játry, dráždí žaludek
 - hlavní místo absorpce tenké střevo



- rektální podání - nástup účinku \approx 15-20min
 - *výhody*: okolo 50% LČ obchází játra, možnost podání při nevolnosti, zvracení, bezvědomí, u dětí
 - *nevýhody*: absorpce je nepravidelná a neúplná
 - diazepam, antiemetika, analgetika

Farmakokinetické děje

- Absorpce
- Distribuce
- Metabolismus
- Exkrece

Distribuce

- přestup léku z cirkulace do tělesných tkání a orgánů
- distribuce závisí na:
 - **difuzi** (rychlost průniku léčiva z krevního řečiště do tkání)
↔ fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva
 - **vazbě na plazmatické bílkoviny** (pouze nevázaná část)
 - **perfuzi** (prokrvení tkáně, do které se léčivo distribuovalo)
 - **permeabilitě biologických membrán** cílového orgánu

Distribuce - vazba na proteiny

- LČ v krvi – volné x vázané na proteiny
 - **albumin** – nejdůležitější transportní protein
 - váže hlavně kyselé látky
 - 2 vazebná místa
 - *α 1 kyselý glykoprotein a lipoproteiny*
 - váží některé bazické a neutrální látky (cyklosporin, steroidy, vitaminy, ..)

Distribuce

- pouze volné LČ může procházet přes membrány, být metabolizováno a vylučováno
- změny v poměru vázané a nevázané látky mohou vést ke změnám účinnosti LČ

Vazba na transportní proteiny - značné rozdíly mezi léčivy

| <u>léčivo</u> | <u>% vázaného léčiva</u> |
|-----------------|--------------------------|
| gentamicin | <10 |
| digoxin | 25 |
| glibenklamid | 99 |
| fenytoin | ≈90 |
| warfarin | >99 |

Farmakokinetické děje

- Absorpce
- Distribuce
- Metabolismus
- Exkrece

Metabolizmus

- metabolizmus = biotransformace
- je souhrn biochemických reakcí, kterými jsou látky endogenní (tělu vlastní) i exogenní (ze zevního prostředí) přeměňovány na metabolity
- **játra** (hlavní biotransformační orgán), ledviny, plíce, střevní stěna,...
- většina léčiv je metabolizována nespecifickými enzymy

Metabolismus

- **biodegradace** - vznikají metabolity s vyšší rozpustností ve vodě, které se nemohou reabsorbovat a z těla se vylučují (exkretují)
→ neúčinné/↓účinné / (toxické: pethidin → norpethidin) metabolity
- **bioaktivace** - některé látky, které jsou málo účinné nebo neúčinné, se na základě metabolické přeměny stanou látkami účinnými (*prodrug, prolék*) → účinné/ účinnější metabolity
 - kodein → morfin
 - enalapril → enalaprilát
 - klopidogrel/Trombex → thiolový (aktivní) metabolit
 - dabigatran-etexilát/Pradaxa → dabigatran
- některá léčiva se nemetabolizují a vylučují se v nezměněné formě - hydrofilní látky (např. gentamicin, metformin, gabapentin)

Enzymy cytochromu P450

- jsou oxidační enzymy
- významná úloha v 1. fázi metabolismu endogenních a exogenních látek
- na základě podobnosti v sekvenci aminokyselin se dělí do rodin a subrodin
- vyskytují se v játrech, v tenkém střevě, plicích, ledvinách,..
- nejvýznamnější CYP enzymy: **CYP3A4** (metabolizuje víc než 50% všech léčiv), **CYP2D6** (metabolizuje 25% všech LČ), **CYP2C9**, **CYP2C19**, **CYP1A2**, **CYP2E1**
- jsou místem **lékových interakcí**

Cytochrom P450

- **substrát** – látka, která se daným enzymem metabolizuje
- **inhibitor** – látka, která inhibuje nebo snižuje aktivitu enzymu
 - zvýšení koncentrace léčiva
 - prodloužení / ↑ účinku/ ↑ toxicity léčiva
 - proléčiva - inhibice tvorby aktivní látky → ↓ účinku
- **induktor** – urychluje/zvyšuje metabolismus léčiv
 - snížení koncentrace léčiva - snížení a zkrácení účinku léčiva
 - proléčiva – ↑ tvorba aktivní látky s možným ↑ toxicity

Cytochrom P450

CYP 3A4

| substrát | inhibitor | induktor |
|-----------------|---------------------|-----------------|
| lovastatin | clarithromycin | barbituráty |
| simvastatin | erythromycin | karbamazepin |
| cyklosporin | itakonazol | fenytoin |
| felodipin | ketokonazol | primidon |
| alprazolam | cyklosporin | rifampicin |
| karbamazepin | verapamil | třezalka |
| terfenadin | dilthiazem | |
| | grapefruitová šťáva | |
| | ritonavir | |

Faktory ovlivňující biotransformaci

- genetika (pomalí x rychlí metabolizátoři)
- věk: *novorozenci* - špatný metabolismus první dva týdny
(zejména nedonošení novorozenci)
děti - rychlý metabolismus, snižuje se od puberty na úroveň dospělých
stáří - metabolismus se snižuje
- choroby, snížená funkce eliminačních orgánů
- prostředí - interakce (induktory/inhibitory enzymů)

Farmakokinetické děje

- Absorpce
- Distribuce
- Metabolismus
- Exkrece

Exkrece - vylučování

- ledvinami - hlavní eliminační orgán
- játry - stolicí
- slinami
- potem
- mlékem - pozor při kojení (riziko pro kojence)
- plícemi (těkavé látky – alkohol, anestetika)

Faktory ovlivňující exkreci

- vazba na plazmatické proteiny
- příjem tekutin
- pH moči
- funkce ledvin: věk, pohlaví, choroby ledvin
- jiné látky – lékové interakce (digoxin x amiodaron – P gp)

Farmakokinetika v těhotenství

- změny farmakokinetiky u matky způsobené fyziologickými změnami v těhotenství
(absorpce, distribuce, eliminace – vliv na hladiny léčiv)
- teratogenní a nežádoucí vliv určitých léčiv na plod
- nejcitlivější období - 15. - 56.den (1.trimestr)
- KI určitých léčiv, zvážení poměru rizika pro plod a prospěchu pro matku

nejčastěji užívané léčiva v těhotenství jsou:

antimikrobiální látky, antiemetika, analgetika



Léčiva v těhotenství a kojení

- určitá léčiva užívaná matkou procházejí do mléka – nežádoucí účinky na dítě
- zvážit poměr výhod kojení pro matku a dítě a rizika expozice pro kojené dítě

- **užitečné zdroje informací:**

- www.sukl.cz (SPC – nic moc informací)
- www.fda.gov
- Farmakoterapie v těhotenství a při kojení (Maxdorf, 2.vydání, Vachek, Tesař...)
- Tabulky léčiv v těhotenství a při kojení (Maxdorf, Tížková, 2023)



Farmakokinetika ve stáří



- změny absorpce a biologické dostupnosti ve stáří
- změny v distribučním objemu (↓ svalové hmoty a celkové vody v těle, ↑ množství tuku) → prodloužení $t_{1/2}$ lipofilních léčiv
- změny metabolismu v játrech (↓ průtoku krve játry, ↓ metabolické aktivity enzymů)
- renální insuficience – snížené vylučování
- náchylnost: pády, zácpa, zmatenost, zhoršení kognice
- Beersova kritéria – seznamy léčiv nevhodných ve stáří

FARMAKODYNAMIKA

Farmakodynamika

- zabývá se účinky léčiva na organismus:
 - dle efektu:
 - žádoucí x nežádoucí
 - dle mechanismu účinku:
 - specifické x nespecifické

Účinek LČ

nespecifické působení

- závisí na F-CH vlastnostech LČ
- látky nevykazují stereospecificitu
- pro účinek jsou **nutné vyšší koncentrace LČ**

př: adsorbencia - Carbo medicinalis

osmoticky působící látky - osmotická laxativa, infúzní roztoky

diagnostika - RTG kontrastní látky

celková anestetika

specifické působení

- mechanismus účinku je dán především specifickými interakcemi léčiv s **receptory (cílová struktura)** za vzniku **komplexu receptoru s léčivem**, aktivací receptoru vzniká **signál**, který ovlivňuje efektor

receptor = proteinová makromolekula

- odpovídající **místo cílového orgánu**, na které se naváže molekula léčiva

Pojmy

- **afinita** - schopnost léku vázat se při určité koncentraci na receptor
- **vnitřní aktivita** - schopnost léku po navázání na receptor vyvolat v jeho konfiguraci změny, které vedou k signálu, ovlivnění efektoru a buněčné odpovědi - charakterizována maximálním dosažitelným účinkem

Pojmy

- **agonista** - lék, který aktivuje receptory podobně jako endogenní látky (naváže se na receptor a interakcí s ním vyvolává účinek):

plný agonista - vyvolá maximální možnou odpověď

parciální agonista (dualista) - vyvolá nižší než maximální odpověď

- v nepřítomnosti plného agonisty působí jako agonista, v přítomnosti plného agonisty mu neumožní uplatnit jeho plný vliv a chová se jako antagonist

- **antagonista** – lék, který po navázání na receptor brání navázání a účinku endogenních látek a agonistů, pouze receptor obsadí a neaktivuje (sám žádné účinky nemá, vnitřní aktivita = 0)

kompetitivní x nekompetitivní

Lékové interakce (LI)

- jedná se o působení mezi dvěma či více farmaky
- riziko výskytů interakcí stoupá s počtem podávaných léčiv, od 5 současně podávaných LČ – 4%; nad 16 LČ > 40%
- LI probíhají na 3 úrovních:
 - farmakodynamické
 - farmakokinetické
 - farmaceutické

Farmakodynamické interakce

= na úrovni receptorů

dochází k interakcím na cílové struktuře, kde se váže léčivo - léky „soutěží“ o to kdo se naváže na receptor

→ **KOMPETICE**

nebo

= na úrovni postreceptorových dějů

neváží se na stejné místo, ale vyvolávají

stejný účinek - **synergismus**

opačný účinek - **antagonismus**

Farmakokinetické interakce

1. na úrovni absorpce

- vliv změněného pH GIT
- vazba nebo tvorba chelátů (TTC, chinolonové ATB)
- vliv na žaludeční vyprazdňování a GIT motilitu
- kompetice o aktivní absorpční mechanismus
- toxický účinek na GIT
- změna střevní bakteriální flóry (ATB)

Farmakokinetické interakce

2. na úrovni distribuce

- LČ se v krevní plazmě vyskytují ve formě volné (účinná frakce) nebo vázané na krevní bílkoviny (zejm. na albumin, méně na glykoprotein) – rozsah vazebnosti LČ je různý
- současné podání LČ vysoce vázaných na bílkoviny krevní plazmy (warfarin, sulfonamidy, NSA, deriváty sulfonfylmočoviny,..) - vytěsnění z vazby na plazmatickou bílkovinu – zvýšení hladiny LČ v plazmě – možné nežádoucí až toxické účinky

Farmakokinetické interakce

3. na úrovni metabolismu

- na metabolismu LČ se nejvíce podílí cytochrom P-450:
CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, **3A4 (>50% všech LČ)**
- některé LČ působí jako inhibitory nebo induktory cytochromů –
mohou zvyšovat nebo snižovat hladiny jiných LČ

Farmakokinetické interakce

4. na úrovni renální exkrece

- mechanismem kompetice o aktivní transportní systém
- NSA (inhibují renální transportní proteiny pro methotrexát) snížením vylučování zvyšují toxicitu methotrexátu
- sekrece digoxinu je snížena chinidinem, amiodaronem, verapamilem (P glykoprotein)

Farmaceutické LI

- na podkladě F-CH vlastností léčiv
- reakce s rozpouštědly
- např. se jedná o LI v jedné injekční stříkačce/ infúzi – vznik sraženiny, zákalu
- informace – Trissel's IV Check

Nežádoucí účinky (NÚ) léčiv

- NÚ = nepříznivá nezamýšlená odpověď na podání jakékoliv dávky LP
- častá příčina hospitalizace pacientů

NÚ léčiv - klasifikace

a) dle četnosti (najdeme v SPC):

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

není známo

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky klarithromycinu jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů, jsou potíže postihující gastrointestinální ústrojí, jako nauzea, dyspepsie, bolesti břicha, zvracení a průjemy. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle nezávažné a jsou v souladu se známým bezpečnostním profilem makrolidových antibiotik (viz část b. bodu 4.8). Mezi jiné nežádoucí účinky patřily bolesti hlavy, pácheť v ústech a přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů. V klinických studiích nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl mezi incidencí těchto nežádoucích účinků mezi pacienty s nebo bez přítomné mykobakteriální infekce.

b. Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

Následující tabulka zobrazuje nežádoucí účinky hlášené z provedených klinických studií a ze zkušeností při užívání klarithromycinu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním, granulí pro přípravu perorální suspenze, prášku pro přípravu infuzního roztoku, tablet s prodlouženým uvolňováním a tablet s řízeným uvolňováním po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt je v souvislosti s klarithromycinem přinejmenším možný, jsou rozděleny dle následující frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky členěny dle klesající závažnosti, pokud bylo závažnost možno zhodnotit.

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté ($\geq 1/10$) | Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) | Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit)* |
|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---|--|
| Infekce a infestace | | | Celulitida ¹ , kandidóza, gastroenteritida ² , infekce ³ , vaginální infekce | Pseudomembranózní kolitida, erysipel |
| Poruchy krve a lymfatického systému | | | Leukopenie, neutropenie ⁴ , trombocytémie ³ , eosinofilie ⁴ | Agranulocytóza, trombocytopenie |

NÚ léčiv - klasifikace

b) dle mechanismů a klinických projevů:

typ A (augmented) - vyvolané stejným mechanismem jako účinky terapeutické, závislé na dávce, předvídatelné, např. hypotenze po antihypertenzivech

typ B (bizarre) - vyvolané genetickým (*idosynkrazie*) nebo imunologickým mechanismem (*alergie*: typ I – IV, typ I = anafylaktická reakce)

typ C (continuous/chronic) - při dlouhodobém užívání, např. prednison – iatrogenní Cushingův sy.

typ D (delayed) - např. teratogeneze, kancerogeneze

typ E (end of use) - syndrom z vysazení léčby/rebound fenomen, např. tachykardie po vysazení beta-blokátorů

NÚ léčiv - klasifikace

c) dle **klinického hodnocení léčiv** (kritéria farmakovigilance):

závažné/nezávažné

očekávané/neočekávané

pozn. *farmakovigilance* se zabývá sledováním NÚ léčivých přípravků po jejich uvedení na trh

Nežádoucí účinky léčiv - hlášení

www.sukl.cz



Léčiva

Zdravotnické prostředky

Lékárny

Zdravotnická zaříz



COVID-19

Hlášení nežádoucích účinků

Dostupnost léků

[Úvod](#) / Hlášení pro SÚKL

Hlášení pro SÚKL

Důležitá hlášení pro SÚKL

- Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku
- Hlášení závad

Nežádoucí účinky léčiv - hlášení

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku

Prosíme, hlase reakce, které považujete za neobvyklé nebo odlišné.
Při hlášení podezření na nežádoucí účinek si nemusíte být jisti tím,
že reakce byla způsobena lékem.

[FORMULÁŘ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ](#)



Kdo hlásí?



Co hlásit?



Jak hlásit?



Nežádoucí účinky léčiv - hlášení

Nejdůležitějším zdrojem informací o léčivém přípravku po jeho uvedení na trh jsou hlášení od zdravotnických pracovníků a pacientů. [redacted]

[redacted] Pacienti mají možnost nežádoucí účinky, se kterými se přímo setkají, nahlásit na SÚKL taktéž, nejde však o jejich zákonnou povinnost.

Prosíme Vás o hlášení jakéhokoliv podezření na [redacted] nebo [redacted] nežádoucí účinek léčivého přípravku ([více zde](#)). Hlaste také, máte-li podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt nebo neúčinnost léku. Dále prosíme o nahlášení chyb v přípravě či podání přípravku (zvláště pokud jsou spojeny s nežádoucím účinkem), zneužití, nesprávného použití nebo předávkování.

Definice a rozdělení nežádoucích účinků léčivých přípravku je možné nalézt v části [Často kladené dotazy](#).

Nahlásit podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku je možné [redacted] nejlépe vyplněním [elektronického formuláře](#) pro hlášení nežádoucí účinku. Dále je možné použít [formuláře ve formátu PDF](#) , zaslat e-mail s popisem nežádoucího účinku, případně jej nahlásit telefonicky.

Nežádoucí účinky léčiv

- to, zda se projeví při podání léčiva NÚ závisí na řadě faktorů:
 - dávka, nevhodný způsob aplikace, věk a stav pacienta (porucha jaterních, ledvinných funkcí), genetické rozdíly, pohlaví, tělesná váha, vznik toxických metabolitů léčiva, lékové interakce
- řešení:
 - dle závažnosti a charakteru reakce: vysazení (okamžitě při anafylaktické reakci + léčba akutního stavu), snížená dávky léčiva, pozorování pacienta, léčba vzniklé poruchy (např. substituce kaliem při terapii diuretiky), při toxické reakci – u některých léčiv možnost podání antidota (morfin – naloxon, benzodiazepiny – flumazenil)
- je důležité znát (nejen) polékové alergie pacienta a typ reakce na léčivo (zaznamenat do dokumentace) !!!

Děkuji za pozornost