

# Polypragmazio a lékové interakce v ambulantní praxi

PharmDr. Jan Šaloun, doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.

**Článek prezentuje vybrané výsledky studie zaměřené na detailní analýzu preskripce u skupiny pacientů užívajících současně 5 a více léčiv. Cílem bylo ověření možností lékárníka v identifikaci rizik polypragmazio a lékových interakcí se spektrem informačních zdrojů běžně dostupných v lékárně základního typu. Zejména se jednalo o zjištění výskytu potenciálních lékových interakcí v rámci celého souboru i v rámci jednotlivých skupin pacientů podle počtu medikací, diferenciaci potenciálních lékových interakcí podle relativní míry závažnosti a dále o vytipování nejrizikovějších kombinací léčiv ve sledovaném souboru. Z důvodu komplexnějšího pohledu na terapii polymorbidních pacientů bylo také sestaveno pořadí deseti nejčastěji předepisovaných léčiv ve sledovaném souboru. Klíčová slova: lékové interakce, medikace, pacient, polypragmazio.**

## Úvod

V současné době může lékař díky velmi široké paletě léčiv a pokroku na poli technologie lékových forem volit léčivý přípravek prakticky „na míru“ konkrétnímu pacientovi. Tato možnost však na druhou stranu přináší některá úskalí. Především klade velké nároky na odbornou zdatnost lékaře, na jeho orientaci v dostupných léčivech a na detailní znalost jejich možností a potenciálních rizik. Pro lékaře v ambulantní praxi jsou někdy také problematicky dostupné výsledky recentních studií. Tato úskalí mohou následně rezultovat do polypragmazio s možnými zdravotními riziky pro pacienta (1), nehledě na snižující se *patient compliance* a narůstající náklady terapie.

Léková polypragmazio je definována jako stav, kdy pacient – v některých případech zbytečně – užívá léčivých přípravků příliš mnoho, příliš dlouhou dobu nebo v nadměrných dávkách. O polypragmazio se mluví i v tom případě, kdy pacient užívá i jen jeden ne nezbytně nutný léčivý přípravek (4).

Nejvýrazněji vystupuje problém polypragmazio do popředí u populace seniorského věku. Hlavním důvodem je častá polymorbidita v této věkové skupině. V České republice je v současné době 13% obyvatel starších než 65 let, ale tato skupina spotřebuje téměř 40% předepsaných léčivých přípravků (5). Současný demografický vývoj navíc směřuje k dalšímu vyhocení tohoto stavu.

Každý farmaceut z lékárenské praxe se pravidelně setkává s pacienty, kteří užívají současně větší množství léčiv. U mnoha z těchto pacientů je možné zaznamenat výskyt potenciálních lékových interakcí různé závažnosti. Tento fakt se stal podkladem rozsahem nevelké, přesto svými výsledky zajímavé studie, zaměřené na možnosti vyhledávání a hodnocení závažnosti lékových interakcí za pomoci informačních zdrojů běžně dostupných v lékárně základního typu. Studie byla vypracována na Ústavu humánní farmakologie a toxikologie FaF VFU Brno a obhájena v rámci rigorózního řízení. Jejím cílem byla detailní analýza farmakoterapie ambulantních pacientů navštěvujících konkrétní lékárnou základního typu a užívajících současně 5 a více léky předepsaných léčivých přípravků. Těmto pacientům byla následně nabídnuta konzultace, zaměřená na problematiku jejich medikace. Z důvodu nečekaného zájmu ze strany pacientů byly pro tuto činnost v konečné fázi vyčleněny konzultační hodiny.

## Metodika

Primárním úkolem bylo vymezit pro účely práce dostatečně velký soubor pacientů a tomu odpovídající délku období pro terénní sběr dat. Na základě frekvenční analýzy pacientů navštěvujících konkrétní lékárnou, stanovení pacientů s 5 a více léky předepsanými me-

dikacemi jakožto cílové skupiny a stanovení nutné velikosti souboru na minimálně 100 pacientů, byl jako optimální časový úsek zvolen jeden kalendářní měsíc.

Sekundárním úkolem bylo zvolit dostatečně kvalitní, ale zároveň v lékárně dostupné informační systémy a zdroje dat, hodnotící bezpečnost léčiv při polypragmazio. Jednotlivé zjištěné zajímavé údaje, týkající se interakcí léčiv, byly prověřovány u více informačních zdrojů. Při jejich základní selekci se s určitými výhradami osvědčily komponenty lékárenského programu PaENIUM, který obsahuje funkci zobrazení interakcí dispenzovaných léčivých přípravků se základním vyhodnocením závažnosti a mechanismu interakce.

Všechny medikace a potenciální interakce u jednotlivých pacientů byly dále konfrontovány s následujícími informačními zdroji:

- Modul Vademecum InfoPharm 2005.1, který je integrální součástí informační databáze AISLP od verze 2004.4. Tento modul obsahuje interakce obecně užívaných léčivých látek a jeho součástí jsou rovněž tematické články vysvětlující mechanismus interakce, její relativní závažnost a rovněž odkazuje na publikované studie týkající se konkrétní problematiky.
- SPC články jednotlivých výrobců léčiv (zdroje AISLP). Zde je nutno upozornit na podstatný fakt. Jednotliví výrobci u svých léčivých přípravků obsahujících tutéž léčivou látku, v téže síle a téže lékové formě (například Nolicin®, tbl., 400 mg, Gyralblock®, tbl., 400 mg) uvádějí ve svých SPC člancích své vlastní informace a data, a to v rozsahu a podrobnosti podle svého uvážení (více k této problematice viz zákon č. 79/1997 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů a jeho prováděcí předpisy). Údaje uvedené v těchto člancích se v některých případech značně liší. Tyto difference se týkají počtu a potenciální závažnosti vyjmenovaných interakcí, ale i informací jako je např. způsob podání.
- Konkrétní publikované studie uvedené v odborných časopisech, jako například British Medical Journal, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics a přístupných obvykle v elektronické podobě (www.bmj.com, Elsevier, MEDLINE/PubMed a další). Tedy články v podobě volně zpřístupněných full textů.
- Odborné lékařské slovníky. Použit byl Praktický slovník medicíny, Vokurka M,



Hugo J, 5. vydání, Maxdorf, 490 stran, ISBN: 80-85800-81-0, 1998 a dále na internetu on-line přístupný Velký lékařský slovník www.maxdorf.cz/lis.html.

- Osobní konzultace s praktickými a odbornými lékaři.

Na základě syntézy získaných poznatků a informací z výše jmenovaných informačních zdrojů byly jednotlivým interakcím léčiv přiřazeny stupně závažnosti. Zde je třeba upozornit na fakt, že relativní závažnost je různými autory v rozličných zdrojích hodnocena rozdílně. Bylo proto třeba zvolit na základě shody s jinými zdroji jednu komplexní databázi jako pramen určující a ostatní materiály s ní konfrontovat. Pozice ústředního informačního zdroje byla svěřena databázi AISLP 2004.4 a jejímu modulu Vademecum InfoPharm 2005.1, ze kterého je převzata i základní pětistupňová klasifikační škála (stupeň 1 – nejnižší závažnost interakce, stupeň 5 – nejvyšší závažnost interakce). Výhodou této databáze je její obecná rozšířenost v zařízeních lékárenské péče a rutinní užívání v denní praxi, kde plní úlohu jednoznačně nejpoužívanějšího informačního zdroje.

### Základní charakteristika souboru

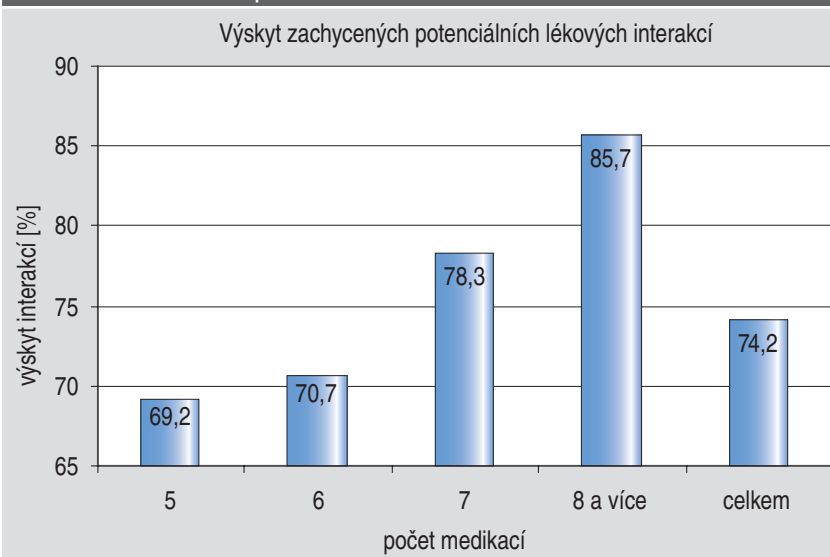
Konečná velikost sledovaného souboru představovala 124 pacientů rozdělených do čtyř skupin podle počtu medikací. Byly to skupiny s pěti (39 pacientů), šesti (41 pacientů), sedmi (23 pacientů) a konečně s osmi a více léčivými přípravky (21 pacientů). Pacientům byl z důvodu ochrany osobních údajů, ale zároveň pro zachování přehlednosti a vyloučení duplicit, přidělen číselný kód. Na medikaci souboru se podílelo 34 preskribujících lékařů. Věk pacientů ve sledovaném souboru se pohyboval v širokém rozmezí od 17 do 97 let a průměrný věk celého sledovaného souboru byl 67,9 roku.

### Výsledky

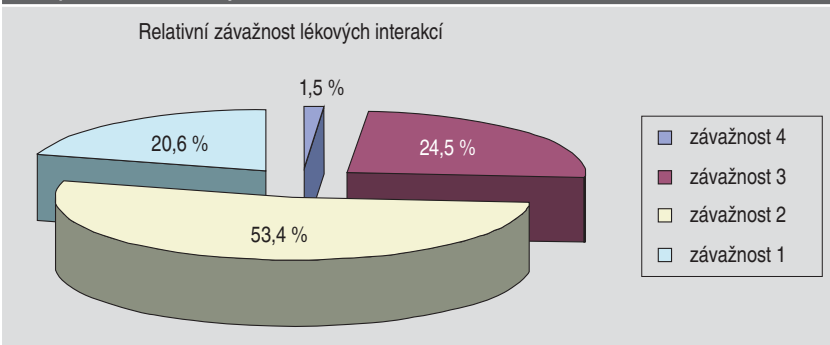
#### Vliv věku pacientů na počet medikací

Výsledky práce nasvědčují skutečnosti, že průměrný věk pacientů ve sledovaných skupinách medikovaných 5 a více léčiv přímo nesouvisí s konkrétním počtem medikací. Nebyl totiž shledán signifikantní rozdíl mezi průměrným věkem pacientů z jednotlivých skupin dle počtu předepsaných léčivých přípravků. Jak je

Graf 1. Srovnání frekvence výskytu zachycených potenciálních lékových interakcí v závislosti na počtu medikací. Kategorie „celkem“ je procentuálním vyjádřením potenciálních interakcí v celém souboru pacientů



Graf 2. Znárodnění frekvence výskytu zachycených lékových interakcí ve sledovaném souboru podle relativní míry závažnosti



ale z věkového průměru pacientů v rámci celého souboru (67,9 let) patrné, je polypragmazií zasažena především seniorská populace nad 65 let věku. V tomto parametru se sledovaný soubor pacientů shodoval s očekáváním a četnými literárními zdroji.

### Výskyt zachycených potenciálních lékových interakcí

Procentuální vyjádření pacientů potenciálně zasažených lékovými interakcemi v závislosti na počtu medikací vykazovalo u sledovaného souboru signifikantní nárůst. Studie publikované na toto téma (2, 3) se s tímto zjištěním plně ztotožňují. Následující graf 1 obsahuje údaje o procentu pacientů, u kterých existuje riziko manifestace lékových interakcí. Přitom u většiny pacientů se vyskytlo více potenciálně rizikových kombinací léčivých látek. Zde je třeba zmínit, že se jedná o sumu interakcí bez ohledu na jejich závažnost (viz níže).

### Relativní závažnost potenciálních lékových interakcí

Vyhodnocení relativní závažnosti zachycených potenciálních lékových interakcí ukázalo, že není možné, vzhledem k velké šíři spektra interakcí co do počtu i závažnosti, bez další diferenciacce hovořit o lékových interakcích jako o jedné skupině. Například interakce cetirizin – teofylin s relativní závažností 1, která je v databázi AISLP 2004.4 hodnocena jako „nezávažná“, se u naprosté většiny pacientů vůbec nemanifestuje. I v případě, že se tato interakce u pacienta projeví, je z ní vyplývající riziko nesouměřitelné např. s rizikem interakce chlorid draselný – spironolakton relativní závažnosti 4. Je proto třeba sledovat nejen výskyt lékových interakcí, ale zamyslet se i nad jejich možnými důsledky pro pacienta. V mnoha případech benefit dané kombinace léčiv výrazně převažuje míru eventuálního rizika.

Ve sledovaném souboru pacientů byl nejčastější výskyt potenciálních interakcí s relativní závažností 2, které tvořily 53,4% (109

případů) všech zachycených potenciálních lékových interakcí (celkový počet potenciálních lékových interakcí byl 204 případů). V této skupině se vyskytlo celkem 19 typů interakcí, z nichž nejčastější byla kombinace nesteroidních antiflogistik s ACE-inhibitory. Druhou nejčastější byla relativní závažnost 3, která tvořila 24,5 % (50 případů) všech zachycených potenciálních lékových interakcí. V této skupině se vyskytlo 10 typů interakcí, z nichž nejčastější byla kombinace ACE-inhibitorů s kalium šetřícími diuretiky. Následovala závažnost 1, jejíž podíl na celkovém počtu potenciálních interakcí činil 20,6 % (42 případů) a nejčastější v této skupině byla kombinace  $\beta$ -blokátorů s nesteroidními antiflogistiky. Závažností 1 bylo klasifikováno celkem 12 typů interakcí. Nejmenší zastoupení měla relativní závažnost 4 s 1,5 % (3 případy) podílem na celkovém počtu potenciálních interakcí. Tímto stupněm byla klasifikována kombinace spironolaktону s draslíkovými ionty, která byla jediným zástupcem relativní závažnosti 4 ve sledovaném souboru pacientů. Interakce s relativní mírou závažnosti hodnocenou dle modulu Vademecum InfoPharm 2005.1 stupněm 5 se ve sledovaném souboru pacientů nevyskytla. Grafické znázornění podílu jednotlivých skupin potenciálních lékových interakcí v závislosti na jejich relativní závažnosti znázorňuje graf 2.

### Deset nejčastěji předepisovaných léčivých látek

Seznam deseti nejčastěji předepisovaných léčivých látek ve sledovaném souboru pacientů jasně identifikuje nejčastější zdravotní kom-

plikace seniorské populace a nebyl z tohoto pohledu překvapivý. Čísla v závorce označují počet pacientů, kterým byly dispenzovány léčivé přípravky s obsahem těchto léčivých látek (celková velikost souboru byla 124 pacientů).

1. hydrochlorothiazid (53)
2. kyselina acetylsalicylová (48)
3. amilorid (31)
4. metoprolol (27)
5. furosemid (22)
6. alopurinol (21)
7. isosorbid–mononitrát (21)
8. etofylin (20)
9. pentoxifylin (18)
10. perindopril (18).

### Diskuze a závěr

Z výše prezentovaných výsledků je jasné patrné, že i v relativně nevelkém souboru pacientů, a pro doplnění je nutno říci, že i s nepříliš rozmanitou paletou léčivých přípravků, se kterou běžně disponuje praktický lékař, se může vyskytnout mnoho typů různě závažných potenciálních lékových interakcí. Důležité ale je zvážit na jedné straně možná rizika a na straně druhé potenciální benefit, který z konkrétní kombinace léčiv plyne.

Zvolená metodika samozřejmě způsobila určité omezení validity výsledků. Důvodem bylo sledování pacientů navštěvujících jednu konkrétní lékárnu. Pokud by tedy pacient navštívil ještě jiného lékaře a předepsané léčivé přípravky vyzvedl v jiné lékárně, mohlo tím samozřejmě dojít ke zkreslení výsledků. Lokalizací lékárny na malém městě s poměrně ustálenou klientelou však bylo toto riziko v zásadě marginální. Objektivně větším omezením byla nemožnost zachycení pacientů nakupujících volně prodejná léčiva a bylinné přípravky, i když i zde je neoddiskutovatelné riziko lékových interakcí.

Pro úplnost je třeba uvést, že některé interakce (např. medikací indukovaná hyperkalemie) mohly být též negovány další medikací (zde např. kličkovým diuretikem). Velikost souboru pacientů a dostupná data však neumožňovala řešit detailně tuto problematiku.

PharmDr. Jan Šaloun

Ústav aplikované farmacie FaF VFU Brno  
Palackého 1–3, 612 42 Brno  
e-mail: jan\_saloun@post.cz

### Literatura

1. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C et al. Drug–drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 944–948.
2. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug–drug and drug–disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 447–450.
3. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 666–671.
4. Smečka V, Kolář J. Lékárenství – Lékárenská činnost výdejní I. 1. vyd. Brno: Professional Publishing; 2000: 96 s.
5. Topinková E, Neuwirth J, Přehnal J. Vzdělávání v geriatricii jako imperativ výchovy lékařů. *Lék listy* 2001; 9: 6–8.

