

Rizikové kombinácie kardiovaskulárnych liečiv u starších pacientov a faktory zvyšujúce pravdepodobnosť ich výskytu

Martin Wawruch¹, Kamil Stratený¹, Agáta Mačugová¹, Andrej Dukát², Ján Murín³, Lenka Kostková¹, Vladimír Šišovský⁴, Dalibor Hojsík⁵, Viera Kristová¹

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

²2. Interná klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

³1. Interná klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

⁴Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

⁵Ústav súdneho lekárstva, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

Cieľ: Cieľom predkladanej práce bola analýza prevalence rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv. Zároveň sme hodnotili faktory pacienta, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť výskytu takýchto kombinácií.

Metódy: Do štúdie sme zaradili 600 pacientov vo veku ≥ 65 rokov hospitalizovaných na Internom oddelení Nemocnice s Poliklinikou v Považskej Bystrici. Na identifikovanie rizikových kombinácií kardiovaskulárnych farmák sme použili štúdiu autorov Vlahovič-Palčevski a Bergman. Najvýznamnejšie charakteristiky pacienta asociované s výskytom rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv sme určili pomocou modelu binárnej logistickej regresie (SPSS for Windows, 15. verzia).

Výsledky: Rizikové kombinácie kardiovaskulárnych farmák podľa Vlahovič-Palčevski a Bergmana sme zaznamenali u 47 pacientov (7,8%). Najčastejšie sa v našom súbore vyskytli kombinácie inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) s K^+ – šetriacimi diuretikami alebo s prípravkami kálie. Ako najvýznamnejšie prediktory prítomnosti týchto kombinácií vyzneli: polyfarmácia (odds ratio (OR) = 2,38; 95% interval spoľahlivosti (CI) = 1,50–3,79), imobilizácia (OR = 1,87; 95% CI = 1,16–3,00) a fibrilácia predsiení (OR = 1,73; 95% CI = 1,13–2,64).

Záver: Starší pacienti predstavujú rizikovú skupinu z hľadiska liekových interakcií s ohľadom na častú polymorbiditu a polyfarmáciu. Predkladaná štúdia dopĺňa poznatky o predpisovaní rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv u starších chorých. Výsledky štúdie poukazujú na pomerne nízku preskripciu vysoko rizikových kombinácií warfarínu s NSAID a na prevažujúce používanie potenciálne rizikových kombinácií, ktoré pri pravidelnom sledovaní laboratórnych hodnôt a klinického stavu pacienta môžu patriť do oblasti racionálnej preskripcie. Aj napriek relatívne nízkemu výskytu potenciálne rizikových kombinácií kardiovaskulárnych farmák v hodnotenom súbore je potrebné kontinuálne sledovať preskripciu rizikových liekových kombinácií a prednášať danú problematiku v rámci kontinuálneho medicínskeho vzdelávania.

Kľúčové slová: liekové interakcie, inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, nesteroidové antiflogistiká, warfarín, diuretiká.

Risky combinations of cardiovascular drugs in elderly patients and factors increasing the probability of their occurrence

Aim: The aim of the presented work was to analyse the prevalence of risky combinations of cardiovascular drugs. We assessed also patients' characteristics that increase the probability of their occurrence.

Methods: We enrolled 600 patients aged 65 years or more admitted to the Department of Internal Medicine of the Hospital in Považska Bystrica. To identify risky combinations of cardiovascular drugs the study of Vlahovič-Palčevski et Bergman was applied. To define the most important patient's characteristics associated with the occurrence of risky combinations of cardiovascular medications, the binary logistic regression model (SPSS for Windows, 15th version) was used.

Results: Risky combinations of cardiovascular drugs according to Vlahovič-Palčevski and Bergman were found in 47 patients (7.8%). The combinations of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors with potassium sparing diuretics or with potassium supplements were found to be the most common. Polypharmacy (odds ratio (OR) = 2.38; 95% confidence interval (CI) = 1.50–3.79), immobilization (OR = 1.87; 95% CI = 1.16–3.00) and atrial fibrillation (OR = 1.73; 95% CI = 1.13–2.64) were considered the most important patient's characteristics associated with prescription of risky combinations.

Conclusion: Elderly persons represent a vulnerable group regarding drug-drug interactions because of the common presence of polymorbidity and polypharmacy. Present study is one of the studies that provide information on prescription of risky combinations of cardiovascular drugs in elderly patients. The significant proportion of risky combinations observed in present study may be considered rationally prescribed when laboratory markers and patients status is regularly monitored. Implementation of this topic within the framework of continual medical education is needed.

Key words: drug-drug interactions, angiotensin-converting enzyme inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, warfarin, diuretics.

Úvod

Starší ľudia predstavujú vulnerabilnú skupinu populácie z hľadiska farmakoterapie. Podľa údajov štúdií cielených na populáciu geriatrických pacientov 6,6–41,3 % hospitalizácií je spôsobených nežiaducimi účinkami (NÚ) liečiv (1). Časté súčasné užívanie viacerých farmák (polyfarmácia) je príčinou zvýšeného rizika liekových interakcií. Fenomén polyfarmácie dokumentujú domáce i zahraničné štúdie zamerané na problematiku farmakoterapie v geriatrickej. Podľa domácich zdrojov užívajú starší obyvatelia v domovoch dôchodcov priemerne 4,8 liekov. Najviac (priemerne 5,4) ich užívali ľudia vo vekovej kategórii 80–84 ročných (2). Wawruch a kol. zaznamenali užívanie ≥ 6 liečiv až u 62,3 % hospitalizovaných pacientov pri prepustení z nemocnice (3).

Vekom dochádza ku viacerým zmenám na úrovni farmakokinetiky a farmakodynamiky liečiv. Znižuje sa funkčná kapacita orgánov podieľajúcich sa na eliminácii liečiv (obličky, pečeň). Okrem poklesu funkcie eliminačných orgánov sa na zmenách farmakokinetiky liečiv podieľajú viaceré faktory: napr. znížená sekrécia slín, zvýšené pH žalúdočnej šťavy, spomalená črevná pasáž, redukcia celkovej telesnej vody v organizme, relatívne zvýšenie zastúpenia tukov, hypoalbuminémia. Tieto zmeny prehĺbujú prítomné pridružené ochorenia (napr. chronická renálna insuficiencia). Významnou príčinou komplikácií farmakologickej liečby u starších ľudí je znížená compliance. Vekom sa mení schopnosť pacienta dodržiavať pokyny lekára. Na zníženej compliance sa podieľajú poruchy kognitívnych funkcií, zmyslových orgánov, ochorenia pohybového aparátu, ekonomické aspekty liečby, nedostatočná informácia o lieku zo strany lekára a mnohé ďalšie farmakoterapeutické a psychosociálne faktory (4, 5).

Cieľom predkladanej práce bola analýza prevalencie rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv u seniorov prijatých na hospitalizáciu. Zároveň sme hodnotili faktory pacienta, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť výskytu rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv.

Pacienti a metódy

Súbor 600 hospitalizovaných pacientov sme pre našu retrospektívnu štúdiu selektovali z 1 045 pacientov prijatých na hospitalizáciu na Interné oddelenie Nemocnice s Poliklinikou v Považskej Bystrici v období od 1. 12. 2003 do 31. 3. 2005. Do štúdie sme zaradili iba pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí mali v dokumentácii všetky potrebné údaje pre naše hodnotenie. Neanalyzovali sme chorých, ktorí počas hospitalizácie zomreli.

U každého chorého sme evidovali demografické údaje – vek, pohlavie, údaj o sociálnom zabezpečení (žije osamelo alebo s inou osobou), zisťovali sme, či bol pacient imobilný, opakovane hospitalizovaný v danom roku. Zaznamenali sme všetky pridružené ochorenia uvedené v dokumentácii v súlade s 10. revíziou Medzinárodnej klasifikácie chorôb (6). Pacienta, ktorý mal súčasne 4 a viac z nasledovných chronických ochorení sme považovali za polymorbídneho: ischemická choroba srdca, artériová hypertenzia, srdcové zlyhanie, fibrilácia predsiení, diabetes mellitus, chronická obštrukčná choroba pľúc alebo bronchiálna astma, psychiatrické diagnózy (demencia, depresia), ochorenia GITu (vredová choroba žalúdka a dvanástnika, nešpecifické zápalové ochorenia čriev) a choroby pohybového aparátu (osteoporóza, artritída). Na určenie kritéria polymorbidity sme využili metodiku štúdie Veehofa a kol. (7). U každého pacienta sme zaznamenali všetky liečivá, ktoré mal uvedené pri prijatí do nemocnice. V prípade užívania fixných kombinácií sme hodnotili každé liečivo zvlášť. Pre určenie hranice polyfarmácie sme využili prácu Williamsona a Chopina, podľa ktorých užívanie 6 a viac liečiv je spojené so zvýšeným rizikom komplikácií farmakoterapie (8).

Na identifikovanie rizikových kombinácií kardiovaskulárnych farmák sme použili štúdiu autorov Vlahović-Palčevski a Bergman (tabuľka 1) (9). Z liekových kombinácií, ktoré títo autori považovali za vysoko rizikové sme vybrali kombinácie farmák, ktoré ovplyvňujú kardiovaskulárny systém. Nehodnotili sme kombinácie psychofarmák. Ku kombináciám inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) s K⁺ – šetriacimi diuretikami sme nezahrnuli kombinácie ACE inhibítorov so spironolaktónom. Dôvodom je uplatnenie tohto aldosterónového antagonistu

v terapii srdcového zlyhania v štádiu NYHA III–IV (10).

Určili sme faktory pacienta, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť užívania rizikových kombinácií liečiv. Za týmto účelom sme porovnali výskyt znakov pacienta (vek ≥ 75 rokov, pohlavie, osamelosť, polymorbidita, imobilizácia, rehospitalizácia, užívanie ≥ 6 liečiv pri prijatí do nemocnice a jednotlivé pridružené ochorenia) medzi skupinou chorých, ktorí mali prítomnú rizikovú kombináciu a skupinou pacientov, ktorí nemali prítomné takéto kombinácie liečiv.

Údaje pre naše hodnotenie sme čerpali z dokumentácie pacientov spôsobom priameho manuálneho vypisovania dát z chorobopisov, ktoré boli následne vložené (v kódovanej podobe) do tabuľky spracovateľnej v štatistickom programe SPSS for Windows, verzia 15. Zber dát sme realizovali pri plnom rešpektovaní etických princípov a zákona o ochrane osobných údajov.

Štatistické hodnotenie

Spojité parametre sme vyjadrili ako priemer ± smerodajná odchýlka. Diskrétné znaky sme charakterizovali početnosťou ich výskytu a percentuálnym zastúpením. Diskrétné znaky sme medzi skupinami pacientov s rizikovými kombináciami liečiv a bez nich porovnali χ²-testom. Najvýznamnejšie znaky predisponujúce na prítomnosť rizikových kombinácií liečiv sme určili multivariantnou analýzou, použitím modelu binárnej logistickej regresie. Ako vstupné parametre modelu sme zaradili tie znaky pacienta, ktoré významne ovplyvnili prítomnosť rizikových kombinácií pri univariantnom hodnotení χ²-testom. Pre najvýznamnejšie prediktory bol určený parameter odds ratio (OR) a 95% interval spoľahlivosti pre OR. OR v našej štúdii vyjadruje, koľkokrát majú pacienti s daným znakom vyššiu

Tabuľka 1. Klasifikácia rizikových kombinácií liečiv podľa Vlahović-Palčevski a Bergman (9)

Rizikové kombinácie	Klinická závažnosť
ACE inhibítory + K ⁺ -šetriace diuretiká	C
ACE inhibítory + substitučné prípravky s obsahom kálie	C
K ⁺ -šetriace diuretiká + substitučné prípravky s obsahom kálie	D
Beta-blokátor + BVK	D
Diuretiká + NSA	C
Warfarín + NSA	D
Beta-blokátor + antiastmatiká	C
BZD anxiolytiká + BZD hypnotiká	*
ACE – angiotenzín-konvertujúci enzým; BVK – non-dihydropyridínové blokátory vápnikových kanálov (verapamil, diltiazem); NSA – nesteroidové antiflogistiká. Klinická závažnosť: C – interakcia môže viesť ku zmenám terapeutického efektu alebo ku manifestácii NÚ, avšak je možné zvládnuť túto interakciu zmenou dávkovania liečiva. Použitie takejto kombinácie vyžaduje adjustáciu dávkovania. D – interakcia môže mať závažné klinické dôsledky v zmysle NÚ alebo terapeutického zlyhania. Takýmto kombináciám je potrebné sa vyhnúť. * – neuvedený stupeň klinickej závažnosti	

pravdepodobnosť na užívanie rizikových kombinácií v porovnaní s pacientmi bez takéhoto znaku (11).

Štatistické testovanie sme realizovali na hladine významnosti $\alpha = 0,05$. Použili sme štatistický program SPSS for Windows 15. verzia.

Výsledky

Do súboru sme zaradili 600 pacientov, ktorých priemerný vek bol $76,6 \pm 6,5$ rokov. V hodnotenom súbore prevažovali ženy ($n = 351$; 58,5%), priemerný vek $77,1 \pm 6,1$. Muži tvorili 41,5 % hodnoteného súboru ($n = 249$), priemerný vek $75,9 \pm 7,0$.

Rizikové kombinácie kardiovaskulárnych liečiv sme zaznamenali u 47 pacientov (7,8%) (tabuľka 2). Najčastejšie sa v našom súbore vyskytli kombinácie ACE inhibítorov s K^+ – šetriaci diuretikami alebo s prípravkami kálie, pričom ani jeden z týchto pacientov neužíval súčasne furosemid. Z 10 pacientov s predpísanou kombináciou beta-blokátor + non-dihydropyridínový blokátor vápnikových kanálov, 8 mali prítomnú fibriláciu predsiení. Z kombinácií, ktoré hodnotili Vlahovič-Palčevski a Bergmann (9) ako vysoko rizikové, sme v našom súbore nezaznamenali ani jedného pacienta s kombináciou beta-blokátor + antiastmatikum a taktiež žiaden pacient neužíval súčasne K^+ – šetriace diuretiká so substitučnými prípravkami s obsahom kálie.

Pri univariantnom hodnotení sme zaznamenali výskyt rizikových kombinácií častejšie u polymorbídnych pacientov, u imobilných chorých a u pacientov, ktorí užívali 6 a viac liečiv. Z pridružených ochorení bolo užívanie rizikových kombinácií častejšie u chorých s fibriláciou predsiení (tabuľka 3).

V multivariantnej analýze pri použití modelu binárnej logistickej regresie vyzneli ako najvýznamnejšie prediktory prítomnosti rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv: polyfarmácia, imobilizácia a fibrilácia predsiení (tabuľka 4). Podiel správne predikovanej prítomnosti rizikových kombinácií bol v našom modeli 91,8%.

Diskusia

V predkladanej práci sme sa zamerali na analýzu potenciálne rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv v súbore pacientov, ktorí boli prijatí na hospitalizáciu na Interné oddelenie Nemocnice s poliklinikou v Považskej Bystrici. Ich farmakoterapia odrážala predovšetkým preskripciu praktickými lekármi. Avšak u pacientov opakovane hospitalizovaných na Internom oddelení v danom roku ($n = 228$) sa na predpisovaní liečiv vo významnej miere podieľali aj lekári tohto oddelenia. V hodnotenom súbore sme zazna-

Tabuľka 2. Rizikové kombinácie liečiv v hodnotenom súbore pacientov ($n = 600$) (Nemocnica s poliklinikou Považská Bystrica, Interné oddelenie, 1. 12. 2003–31. 3. 2005)

Rizikové kombinácie	Výskyt (%)
ACE inhibítory + K^+ -šetriace diuretiká	14 (2,3)
ACE inhibítory + substitučné prípravky s obsahom kálie	13 (2,2)
Beta-blokátor + BVK	10 (1,7)
Diuretiká + NSA	6 (1,0)
Warfarín + NSA	4 (0,7)

ACE – angiotenzín-konvertujúci enzým; BVK – non-dihydropyridínové blokátory vápnikových kanálov (verapamil, diltiazem); NSA – nesteroidové antiflogistiká. Ani jeden z pacientov s kombináciou ACE inhibítorov s K^+ – šetriacími diuretikami alebo s prípravkami kálie neužíval súčasne furosemid. Z 10 pacientov s predpísanou kombináciou beta-blokátor + BVK, 8 mali prítomnú fibriláciu predsiení

Tabuľka 3. Univariantná analýza znakov ovplyvňujúcich výskyt rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv

	Pacienti		p
	bez rizikových kombinácií n = 553	s rizikovými kombináciami n = 47	
Sociodemografické znaky			
vek ≥75 rokov	323 (58,4)	32 (68,1)	0,195
ženské pohlavie	319 (57,7)	32 (68,1)	0,165
osamelosť	118 (21,3)	14 (29,8)	0,179
Klinické znaky			
polymorbidita (≥4 ochorení)	245 (44,3)	33 (70,2)	0,001
imobilizácia	111 (20,1)	17 (36,2)	0,010
rehospitalizácia	214 (38,7)	14 (29,8)	0,227
polyfarmácia (≥6 liečiv)	325 (58,8)	37 (78,7)	0,007
Pridružené ochorenia			
ICHS	442 (79,9)	37 (78,7)	0,843
artériová hypertenzia	421 (76,1)	40 (85,1)	0,161
srdcové zlyhanie	186 (33,6)	19 (40,4)	0,346
fibrilácia predsiení	59 (10,7)	20 (42,6)	<0,001
diabetes mellitus	202 (36,5)	20 (42,6)	0,411
CHOCHP/bronchiálna astma	108 (19,5)	11 (23,4)	0,653
demencia	81 (14,6)	8 (17,0)	0,660
depresia	47 (8,5)	5 (10,6)	0,617
ochorenia GITu	162 (29,3)	10 (21,3)	0,243
hepatálne ochorenia	148 (26,8)	17 (36,2)	0,166
ochorenia pohybového aparátu	237 (42,9)	16 (34,0)	0,240
vaskulárne ochorenia mozgu	129 (23,3)	10 (21,3)	0,749
renálna insuficiencia	101 (18,3)	11 (23,4)	0,385
ICHS - ischemická choroba srdca; CHOCHP - chronická obštrukčná choroba pľúc; GIT - gastrointestinálny trakt; jednotlivé znaky sú vyjadrené frekvenciou výskytu (% z n); p - štatistická významnosť podľa χ2 testu			

Tabuľka 4. Multivariantná analýza znakov ovplyvňujúcich výskyt rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv

Znak	OR	95% CI	p
polyfarmácia (≥ 6 liečiv)	2,38	1,50–3,79	<0,001
imobilizácia	1,87	1,16–3,00	0,010
fibrilácia predsiení	1,73	1,13–2,64	0,011

OR – pomer šancí (odds ratio); 95% CI – 95% interval spoľahlivosti (confidence interval); p – štatistická významnosť v logistickej regresii. Podiel správne predikovanej prítomnosti rizikových kombinácií bol v našom modeli 91,8%

menali 7,8% prevalenciu rizikových kombinácií. Najčastejšie sme evidovali kombinácie, ktoré môžu byť príčinou hyperkaliémie (ACE inhibitory + K^+ -šetriace diuretiká a ACE inhibitory + prípravky kália). V súbore sa vyskytli kombinácie farmák, ktoré v dôsledku vzájomného potencovania účinku môžu navodiť bradykardiu (beta-blokátor + non-dihydropyridínový blokátor vápnikových kanálov). Ku pomerne zriedkavo sa vyskytujúcim kombináciám patrili kombinácie diuretik s nesteroidovými antiflogistikami a warfarínu s nesteroidovými antiflogistikami. Z analyzovaných znakov pacienta vyzneli ako najvýznamnejšie prediktory výskytu rizikových kombinácií polyfarmácia, imobilizácia a fibrilácia predsiení.

Diagnostika prejavov liekových interakcií v podobe nežiaducich účinkov je pomerne zložitá v podmienkach klinickej praxe. Dôvodom sú komplikované a limitované možnosti hodnotenia kauzálneho vzťahu medzi podanými liekmi a príslušným nežiaducim účinkom. Preto sa pozornosť štúdií zameraných na hodnotenie možných interakcií orientuje na identifikovanie užívania liekových kombinácií, ktoré sú rizikové z hľadiska interakčného potenciálu. Problémom pri realizácii takýchto analýz je existencia mnohých klasifikácií, ktoré v rôznej miere zohľadňujú klinickú závažnosť možných interakcií (12, 13). V našej štúdii sme sa zamerali na hodnotenie rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv, keďže kardiovaskulárne diagnózy patrili ku najčastejším ochoreniam pacientov hodnoteného súboru. Pre našu analýzu sme zvolili klasifikáciu rizikových kombinácií použitú v štúdii autorov Vlahovič-Palčevski a Bergman (tabuľka 1) (9). Táto štúdia zohľadňovala klinickú závažnosť liekových interakcií.

Najčastejšie sme zaznamenali rizikové kombinácie, ktoré môžu viesť ku zvýšenej plazmatickej koncentrácii kália v dôsledku vzájomného potencovania hyperkaliemizujúceho účinku liečiv. Hyperkaliémia predstavuje závažnú až život ohrožujúcu komplikáciu, keďže vedie k poruchám srdcového rytmu v zmysle bradykardie až k zástave srdca. Ide o dávko závislý nežiaduci účinok, ktorý vyplýva z mechanizmu účinku príslušných farmák, je možné ho predvídať. Základom prevencie je pravidelné monitorovanie plazmatickej koncentrácie kália (12).

Špecifické postavenie má kombinácia ACE inhibítorov s antagonistom aldosterónu spironolaktómom. Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti sa spironolaktón pridáva k ACE inhibítorom, β -blokátorom a diuretikám pri pokročilom srdcovom zlyhaní v štádiu NYHA III–IV (10). Za predpokladu starostlivého monitorovania plazmatickej koncentrácie kália možno

túto kombináciu bezpečne používať (14). Z uvedených dôvodov sme v našej štúdii nezahrnuli kombináciu ACE inhibítorov so spironolaktómom u pacientov so srdcovým zlyhaním medzi rizikové kombinácie farmák.

Riziko predstavuje taktiež kombinovanie liečiv s bradykardizujúcim účinkom. Kombináciu beta-blokátorov s non-dihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov (verapamil, diltiazem) sme zaznamenali u 1,7% pacientov hodnoteného súboru. Takéto kombinácie sú racionálne indikované, najmä pokiaľ ide o ťažko farmakologicky kontrolovateľnú fibriláciu predsiení s rýchlym atrioventrikulárnym prevodom. Dizajn retrospektívnej štúdie však neumožňoval hodnotenie závažnosti fibrilácie predsiení. Predpokladom bezpečného používania týchto kombinácií sú pravidelné kontroly srdcovej frekvencie (15).

Z ďalších rizikových kombinácií sme zaznamenali kombinácie nesteroidových antiflogistik (NSA) s diuretikami (1% pacientov súboru) a s warfarínom (0,7% pacientov). NSA sú často predpisované liečivá u starších pacientov. K hlavným dôvodom preskripcie patria bolestivé muskuloskeletálne ochorenia. Zvýšené riziko spojené s užívaním NSA u starších ľudí je dané viacerými faktormi. Prevažne ide o lipofilné látky, pre ktoré sa vekom zväčšuje distribučný priestor. Redukcia renálnych funkcií znižuje klírens týchto liečiv. Zvyšuje sa riziko interakcií najmä s perorálnymi antikoagulanciami (12). Podľa Pipera a kol. sa pravdepodobnosť krvácania z GITu pri liečbe NSA zvyšuje pri súčasnom podávaní perorálnych antikoagulancií až 12krát (16). So zvyšujúcim sa vekom sa riziko krvávacích komplikácií zvyšuje (17). Základným predpokladom prevencie hemorágie pri warfarínovej terapii je pravidelné monitorovanie INR (international normalised ratio) a adekvátna edukácia pacienta (12, 18). Užívanie NSA môžu sprevádzať okrem gastrointestinálnych a hemoragických NÚ aj iné komplikácie, akými sú napr. zvýšenie krvného tlaku, retencia tekutín, poškodenie obličiek až renálna insuficiencia. NSA znižujú antihypertenzné pôsobenie diuretik, β -blokátorov a ACE inhibítorov (19).

Relatívne nízky výskyt rizikových kombinácií s nesteroidovými antiflogistikami v hodnotenom súbore možno čiastočne pripísať skutočnosti, že mnohé NSA sú voľno predajné liečivá. Pacienti často neinformujú lekára o užívaní týchto farmák, preto nemusia byť uvedené v dokumentácii, z ktorej sme čerpali údaje pre našu retrospektívnu štúdiu. Iným dôvodom nízkej prevalencie kombinácií warfarínu s NSA môže byť opatrnosť lekárov pri preskripcii takýchto kombinácií ako aj warfarínu samotného u starších ľudí. Autori štúdie ATRIA (The

anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study) hodnotili preskripciu warfarínu u pacientov s fibriláciou predsiení (20). V skupine chorých vo veku > 85 rokov bol warfarín predpísaný iba u 35,4%, kým u pacientov mladších ako 55 rokov až u 44,3%. K dôvodom zvýšenej opatrnosti lekárov pri preskripcii warfarínu starším ľuďom patria: nadmerné obavy z hroziaceho krvácania, potreba pravidelného monitorovania INR, uvedomovanie si rizika liekových interakcií pri polyfarmácii, opakované pády v anamnéze, znížená compliance pacienta, prítomnosť ochorení zvyšujúcich riziko krvácania, akými sú napr. vredová choroba žalúdka a dvanástnika alebo hepatálna insuficiencia (21). Na rozdiel od našej štúdie kombinácie warfarínu s NSA predstavovali najčastejšie rizikové kombinácie v retrospektívnej štúdii autorov Gagneho a kol. (22). Súčasné podávanie diuretik s NSA reprezentovalo najčastejšie potenciálne rizikové kombinácie v štúdii autorov Vlahovič-Palčevski a Bergman (9). Kombinácia diuretik s NSA môže u pacientov s hypertenziou a kongestívnym srdcovým zlyhaním viesť ku retencii tekutín (19).

Polymorbídni pacienti s polyfarmáciou predstavujú rizikovú skupinu z hľadiska liekových interakcií, čo dokumentuje častejší výskyt rizikových kombinácií u takýchto chorých v hodnotenom súbore. Ku podobným záverom dospeli aj Gagne a kol. (22). Počet predpísaných liečiv bol najvýznamnejším prediktorom prítomnosti rizikových kombinácií v práci Zhana a kol. (23).

Imobilizácia vyznela ako jeden z najvýznamnejších faktorov zvyšujúcich pravdepodobnosť užívania rizikových kombinácií liečiv. Neschopnosť samostatného pohybu a jej vplyv na užívanie potenciálne nevhodných farmák hodnotili Fialová a kol. v rámci parametra „závislosť v aktivitách denného života“ (24). Tento znak zahŕňal okrem schopnosti lokomócie aj udržiavanie osobnej hygieny a samostatné stravovanie. „Závislosť v aktivitách denného života“ vyznela ako nepriaznivý faktor spojený s častejším užívaním potenciálne nevhodných liečiv.

Z pridružených ochorení fibrilácia predsiení výrazne ovplyvňovala výskyt rizikových kombinácií. Tento výsledok súvisí so zastúpením kombinácií bradykardizujúcich liečiv (beta-blokátory + non-dihydropyridínové blokátory vápnikových kanálov). Použitie týchto kombinácií môže byť racionálne indikované napr. u pacientov s tachyfibriláciou predsiení, za predpokladu pravidelných kontrol srdcovej frekvencie.

Pacienti 75 a viac roční boli síce častejšie zastúpení v skupine chorých, ktorí užívali potenciálne rizikové kombinácie liečiv, avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný. Zvyšujúci sa

vek predstavoval rizikový faktor pre potenciálne rizikové kombinácie v práci Bjerruma a kol. (25).

Predložená práca si nenárokuje byť analýzou kvality preskripcie, keďže mnohé potenciálne rizikové kombinácie liečiv identifikované v našom súbore môžu byť racionálne predpisované pri adekvátnom monitorovaní laboratórnych hodnôt a klinického stavu pacienta. Retrospektívny dizajn štúdie neumožnil hodnotiť opodstatnenosť preskripcie jednotlivých liečiv a neumožnil sledovať viaceré ďalšie faktory, ktoré by bolo možné považovať za prediktory preskripcie rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv.

Záver

Predkladaná štúdia dokladuje, že v hodnotenom súbore pacientov prijatých na hospitalizáciu na Interné oddelenie Nemocnice s poliklinikou v Povážskej Bystrici bola preskripcia rizikových kombinácií kardiovaskulárnych liečiv u seniorov nízka. Viaceré zo zistených rizikových liekových kombinácií môžu byť pri adekvátnom monitoringu a klinickom sledovaní považované za racionálne predpísané. Potenciálne rizikové kombinácie boli prítomné najmä u pacientov s polymorbiditou, polyfarmáciou, u imobilných chorých a pacientov s fibriláciou predsiení.

Prevenciou liekových interakcií je pravidelné monitorovanie prejavov možných nežiaducich účinkov liečiv, vyhýbanie sa rizikovým kombináciám v situáciách, kedy existujú bezpečnejšie alternatívy liečby ako aj pravidelné prehodnocovanie rizika a benefitu predpísaných liekov pre konkrétneho pacienta. Racionalizácia preskripcie z komplexného pohľadu je úlohou predovšetkým lekárov integrujúcich disciplín, akými sú interná medicína a všeobecné lekárstvo. V prípade starších pacientov je touto integrujúcou disciplínou geriatra, ktorá umožňuje špecifickú diagnostiku, hodnotenie a riešenie problémov sprevádza-

júcich seniorský vek. Častá polyfarmakoterapia u pacientov vyššieho veku poukazuje na potrebu zvýšenej pozornosti v klinickej praxi aj v kontinuuálnom medicínskom vzdelávaní v oblasti geriatrickej farmakoterapie a liekových interakcií.

Práca bola podporená grantami VEGA 1/0135/09 a VEGA 1/0314/08.

Podakovanie

Ďakujeme MUDr. Petrovi Krutému, riaditeľovi Nemocnice s poliklinikou v Povážskej Bystrici, za umožnenie realizácie štúdie a MUDr. Martine Žikavskej za zber dát.

Literatúra

1. Beijer HJ, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46–54.
2. Bartošovič I, Krajčík Š, Hegyi L. Farmakoterapia v zariadeniach sociálnych služieb pre starých ľudí. *Praktický lekár* 2003; 83: 340–343.
3. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, et al. Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia. *Pharm World Sci* 2008; 30: 235–242.
4. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1564–1577.
5. Hegyi L. Compliance vo vyššom veku. *Geriatra* 2005; 11: 78–82.
6. ICD – 10th International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Geneva: WHO, 1992: 191.
7. Veehof LJJ, Stewart RE, Haaijer-Ruskamp FM, Meyboom-de Jong B. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract* 2000; 17: 261–267.
8. Williamson J, Chopin JM. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: a multicentre investigation. *Age Ageing* 1980; 9: 73–80.
9. Vlahović-Palcevski V, Bergman U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia-computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 217–220.
10. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–1140.
11. Wayne DW. Biostatistics: A foundation for analysis in the health sciences. 7th ed. Chichester: Wiley, 1999: 557.

12. Magulová L, Božeková L, Kriška M, eds. Interakcie liečiv v klinickej praxi. 2. vyd. Bratislava: Slovak Academic Press, 2004: 333.
13. Tatro DS. Drug interaction facts. 3rd ed. St. Louis: Facts and Comparisons, 1999: 1295.
14. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351: 585–592.
15. Hradec J. Farmakoterapie v kardiologii. In: Marek J, eds. Farmakoterapie vnitřních nemocí. 3. vyd. Praha: Grada Publishing, 2005: 25–62.
16. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735–740.
17. Beyth RJ, Landefeld CS. Anticoagulants in older patients. A safety perspective. *Drugs Aging* 1995; 6: 45–54.
18. Urbánek K, Kohlová I, Ůrge J, Marečková J. Informovanost, percepcie rizik a compliance pacientů užívajících warfarin. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22: 6–10.
19. Kriška M, eds. Riziko liekov v medicínskej praxi. Bratislava: Slovak Academic Press, 2000: 474.
20. Go A, Hylek EM, Borowsky LH, et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 927–934.
21. Chatap G, Giraud K, Vincent JP. Atrial Fibrillation in the elderly: Facts and management. *Drugs Aging* 2002; 19: 819–846.
22. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 141–151.
23. Zhan C, Correa-de-Araujo R, Bierman AS et al. Suboptimal prescribing in elderly outpatients: potentially harmful drug-drug and drug-disease combinations. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 262–267.
24. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348–1358.
25. Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. *Eur J Gen Pract* 2008; 14: 23–29.

doc. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D.

*Farmakologický ústav
LF Univerzity Komenského
Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
wawruch@hotmail.com
martin.wawruch@fmed.uniba.sk*