

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Analýza vybraných rizik farmakoterapie

Vedoucí dizertační práce: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

2013

Mgr. Martin Doseděl

Poděkování:

Děkuji svému školiteli prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. za odborné vedení mého postgraduálního studia. Velký dík náleží i mým rodičům a mé přítelkyni za obětavou podporu během celé doby mého postgraduálního studia.

Dále děkuji svým kolegům za spolupráci, podněty a vstřícnost při řešení výzkumných projektů souvisejících s mou dizertační prací.

doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.

PharmDr. Stanislav Havlíček

MUDr. Otto Herber

MUDr. Igor Karen

Mgr. Aleš Kuběna

Mgr. Josef Malý

PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.

PharmDr. Barbora Růžková

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně pod vedením svého školitele. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, 15.6.2013

Mgr. Martin Doseděl

Tato práce vznikla za podpory SVV 267 005.

Obsah

Obsah	4
Úvod práce.....	6
Cíle	8
Rizika, která může přinášet nedostatečná léčba vybraných kardiovaskulárních onemocnění – sekundární prevence infarktu myokardu	9
Teoretická část.....	9
Režimová a dietní opatření u pacientů v sekundární prevenci KVO	9
Farmakoterapie pacientů po IM.....	11
Léčiva s protektivním účinkem na kardiovaskulární systém a snižující mortalitu v sekundární prevenci IM.	12
Ostatní léčiva podávaná po IM.....	14
Praktická část.....	16
Cíl	16
Studie č. 1	16
Studie č. 2	19
Diskuze – společná pro obě dvě studie.....	22
Limity studií	28
Závěr.....	28
Analýza postojů, názorů a zkušeností praktických lékařů s generickými léčivými přípravky a generickou substitucí v České republice.	29
Teoretická část.....	29
Praktická část.....	33
Cíl	33
Metodika.....	33
Výsledky.....	34
Diskuze	42
Limity studie.....	47
Závěr.....	48
Rizika a bezpečnost samoléčení volně prodejnými léčivými přípravky s obsahem nesteroidních protizánětlivých látek se zaměřením na ibuprofen.	49

Teoretická část.....	49
Definice samoléčení, benefity a rizika OTC léčiv.....	49
Pozitiva a negativa, která sebou nese změna statusu výdeje léčivých přípravků.....	49
Nesteroidní protizánětlivá léčiva – dělení, spotřeba, nežádoucí účinky, lékové interakce	51
Praktická část.....	57
Cíl.....	57
Metodika.....	57
Výsledky.....	57
Diskuze.....	60
Limity studie.....	65
Závěr.....	65
Závěr práce.....	66
Seznam použitých zkratk.....	68
Seznam tabulek.....	71
Seznam grafů.....	72
Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací.....	73
Práce publikované in extenso.....	73
Abstrakta.....	74
Ústní prezentace.....	75
Postery.....	77
Abstrakt.....	78
Abstract.....	82
Přílohy.....	87
Příloha č.1 – Dotazník o generické substituci.....	87
Příloha č. 2 – Dotazník o samoléčení bolesti a ibuprofenu.....	92
Příloha č. 3 – Vybraná publikovaná sdělení.....	95
Citovaná literatura.....	122

Úvod práce

Dnešní medicína je plně založena na stanovení lékařské diagnózy a na léčbě pomocí léčivých přípravků, prostředků zdravotnické techniky, na chirurgickém řešení či na kombinaci těchto opatření. Tato radikální změna, která nastala v posledních sto letech, byla umožněna revolucí ve vývoji, použití a účinnosti léčiv, kdy s pochopením fyziologických a patofyziologických procesů v organismu a s vývojem technologických a biotechnologických schopností dochází k vývoji a produkci čistých terapeutických agens, u nichž můžeme stanovit jejich bezpečnost a efektivitu. Exponenciální nárůst vědeckých poznatků v posledních asi 100 letech přinesl zásadní zvrát v našem přístupu k léčivům. Před 20. stoletím nebyl prodej a užívání léčiv přísně regulován centrálně vládou. Léky byly používány „bez záruky“ a bylo jen na zdravém rozumu uživatele, jak tyto „léky“ užíval. Tato situace vedla centrální vlády k intervencím, regulacím a požadavkům, aby léčiva byla čistá a neznečištěná. S pokrokem v přírodních vědách a s rozvojem možností definovat a stanovit účinnost léčiv přišel požadavek na prokázání bezpečnosti léčiv.¹

Ve druhé polovině 20. století přichází požadavek ke stanovení účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků ještě před jejich zavedením na trh. Se zavedením těchto požadavků dochází k velkému rozvoji preklinického testování a klinických studií. Dnes nám klinické studie poskytují základní informace o terapeutickém profilu daného léčiva, o jeho bezpečnosti a účinnosti a jsou oním zlatým standardem při tvorbě doporučených postupů léčby jednotlivých onemocnění. Od objevení nové molekuly k jejímu uvedení na trh uplyne v dnešní době v průměru asi 12-15 let. Většina z tohoto času je věnována podrobným preklinickým testům hodnocení a klinickým studiím fáze 0-III. Díky tomuto testování se z asi 10 000 látek, které jsou dnes nasyntetizovány jako potenciální léčiva, do klinické praxe dostane v průměru jedna látka. Ostatní jsou během tohoto vývoje vyřazeny z důvodu jejich toxicity či z důvodu jejich malé účinnosti.¹

Ačkoli klinické studie poskytují hodnotné informace o účinnosti a bezpečnosti léčiv, po zavedení léčiva na farmaceutický trh se léčivo dostává velkému počtu heterogenních pacientů, kvalitativně se lišících od kohort zastoupených v klinických studiích. Například u antiepileptik bylo spočítáno, že podmínky klinických studií (jejich vyřazovací kritéria) splňuje pouze 9 % pacientů, kterým jsou antiepileptika podávána v klinické praxi.² Z tohoto plyne, že s podáním léčiva široké skupině pacientů mohou vyvstat další rizika, která nebyla a ani nemohla být v rámci klinických studií prováděných v předregistrační fázi odhalena.

Tato léková rizika mohou v praxi zásadně ovlivňovat terapeutickou hodnotu jednotlivých léčiv. Z historie je známý dostatek příkladů o omezení indikací léčiv či o jejich stahování z trhu pro výskyt závažných nežádoucích účinků, které nebyly zaznamenány v rámci klinických studií a objevily se až při používání léčiva v každodenní klinické praxi. Jako

příklad můžeme jmenovat stažení cerivastatinu pro zvýšení výskytu rhabdomyolýzy či cisapridu pro zvýšené riziko lékových interakcí, které byly příčinou jeho zvýšené kardiotoxicity.^{3,4} V dnešní době jsou nežádoucí účinky, vyskytující se u léčiv v klinické praxi, hlášeny zdravotnickými pracovníky do farmakovigilančních center lékových agentur a farmaceutických firem, jsou analyzovány a popřípadě jsou vydávána příslušná opatření.

S farmakologií jsou však spojena i jiná rizika než je pouze výskyt nežádoucích účinků. V klinické praxi se relativně často vyskytují tzv. drug-related problems (DRP/DRPs; lékový problém/lékové problémy).⁵ DRP je definován jako událost nebo okolnost spojená s farmakoterapií, která skutečně či potencionálně brání v dosažení zamýšlených zdravotních výsledků.⁶ Mezi DRP patří například předepsání nevhodných léčiv z důvodu věku, přidružených onemocnění či klinického stavu pacienta, předpis nevhodných dávek, duplicita léčiv, nepředepsání léčiva, které zásadně snižuje mortalitu na základní onemocnění, klinicky relevantní lékové interakce, riziko non-compliance či výskyt nežádoucích účinků.

Ve své dizertační práci jsem se zaměřil na popis a analýzu vybraných rizik farmakoterapie, vybraných DRPs, která se mohou vyskytovat v každodenní klinické praxi.

Cíle

Cílem této práce bylo popsat vybraná rizika farmakoterapie. Hlavní část práce byla zaměřena na popis, analýzu a návrh minimalizace vybraných rizik farmakoterapie v každodenní klinické praxi.

Konkrétně byla práce zaměřena na:

1. Analýzu preskripce evidence-based medicine léčiv v sekundární prevenci infarktu myokardu praktickými lékaři v České republice.
2. Analýzu postoje, znalosti a zkušenosti praktických lékařů s generickými léčivými přípravky a s generickou substitucí.
3. Analýzu samoléčení bolesti pomocí volně prodejných přípravků s důrazem na užívání ibuprofenu u seniorů v České republice.

Rizika, která může přinášet nedostatečná léčba vybraných kardiovaskulárních onemocnění – sekundární prevence infarktu myokardu

Teoretická část

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou hlavním důvodem morbidity a mortality dospělé populace ve vyspělých zemích. V posledních dvou dekádách klesá mortalita na KVO ve vyspělých zemích, ale velmi rychle stoupá v rozvojových zemích.⁷ Očekává se, že do roku 2020 budou kardiovaskulární onemocnění hlavním důvodem mortality i ve většině rozvojových zemí.⁸ V roce 2008 zemřelo na světě více než 17 milionů lidí na kardiovaskulární onemocnění a více jak 3 miliony z nich zemřelo před 60. rokem věku.⁷ Česká republika patří k zemím s vysokou kardiovaskulární mortalitou. V roce 2011 zemřelo na nemoci oběhové soustavy v ČR 52 725 lidí, což představovalo 49,3 % ze všech úmrtí v daném roce. I když vývoj standardizované úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění klesl v České republice za posledních 25 let na polovinu, stále je nad průměrem zemí Evropské unie.⁹

Jedním z kardiovaskulárních onemocnění s vysokou prevalencí je infarkt myokardu. V roce 2010 bylo v ČR hospitalizováno s touto diagnózou skoro 16 000 pacientů a přes šest tisíc lidí na IM zemřelo, což představovalo asi 6 % ze všech úmrtí v ČR v tomto roce.^{9,10}

Pacienti po prodělaném infarktu myokardu jsou ve vysokém riziku úmrtí na KVO. U komplikovaných případů se roční mortalita pohybuje až kolem 25 %, u málo rizikových pacientů je mortalita nižší a pohybuje se kolem 1–3 %. Nepříznivou prognózu těchto pacientů je možno ovlivnit sekundární prevencí. Jedná se o soubor opatření ovlivňující všechny rizikové faktory KVO. Správná sekundární prevence by měla být kombinací režimových a dietních opatření s farmakoterapií.¹¹

Režimová a dietní opatření u pacientů v sekundární prevenci KVO

K režimovým a dietním opatřením v sekundární prevenci IM patří:¹²

- zanechání kouření – benefit zanechání kouření je dobře zdokumentován. Zanechání kouření po prodělaném IM se zdá být nejvíce efektivní ze všech preventivních opatření. Metaanalýza 20 kohortových studií uvádí snížení mortality o 0,64 [95% konfidenční interval (CI) 0,58–0,71] u pacientů, kteří přestali po IM kouřit oproti pacientům, kteří kouřili dále.¹³
- snížení hmotnosti – energetický příjem by měl být limitovaný na množství energie, které bude dostatečné k udržení, popřípadě získání „body mass indexu“ (BMI) pod 25

kg/m². Ke stanovení rizika KVO lze kromě BMI použít i obvod pasu nebo poměr obvodu pas/boky. I když se zdá, že měření obvodu pasu a poměru obvod pas/boky může být přesnější ve stanovení rizika celkové mortality, a některými odbornými společnostmi jsou upřednostňována, zatím zde není silná evidence jejich přínosu před BMI, aby toto stanovení nahradily v každodenní klinické praxi.¹² Snížení váhy u obézních lidí i lidí s nadváhou je doporučeno a je doprovázeno příznivým efektem na výši krevního tlaku a na dyslipidémii, což může vést ke snížení rizika KVO. U obézních osob by měl pokles energie představovat 15–30 % ve srovnání s předchozím energetickým příjmem. Dieta by měla být nastavena tak, aby docházelo k pozvolnému váhovému úbytku asi o 0,5 kg/týden.¹⁴

- změna jídelních návyků – zdravá strava patří k základním kamenům prevence KVO. Mezi základní pravidla patří:¹²
 - omezení nasycených tuků v potravě (pod 10 % z energetického příjmu za den)
 - co nejvíce omezit trans-nenasycené tuky (pod 1 % denně)
 - příjem chloridu sodného pod 5 g denně
 - zvýšit příjem vlákniny (30–45 g denně) z celozrnných produktů, ovoce a zeleniny
 - 200 g ovoce denně rozděleno do 2–3 dávek
 - 200 g zeleniny denně rozděleno do 2–3 dávek
 - zařadit aspoň 2x týdně do jídelníčku rybu, z toho jednou tučnou
 - omezit konzumaci alkoholu na 20 g denně u mužů a 10 g denně u žen
- fyzická aktivita – pravidelná fyzická aktivita redukuje mortalitu i morbiditu na KVO jak u zdravých jedinců, tak u jedinců s rizikovými faktory KVO i u nemocných s KVO.¹² Meta-analýza zahrnující převážně muže ve středním věku, z nichž většina byla po infarktu myokardu (IM), koronárním arteriálním bypassu (CABG), perkutánní transluminální koronární angioplastice (PTCA), s anginou pectoris anebo měli angiograficky prokázanou ICHS, zjistila, že v dlouhodobém a střednědobém horizontu (> 12 měsíců) aerobní cvičení snižuje celkovou i kardiovaskulární mortalitu a v krátkodobém horizontu (< 12 měsíců) snižuje nutnost hospitalizace. Celkové riziko IM, CABG a PTCA nebylo sníženo, ale byla naznačena možnost zlepšení kvality života.¹⁵ U pacientů s KVO nepřináší studie dostatečnou informaci o objemu aerobního cvičení. Objem by měl být zvažován individuálně u každého pacienta. U pacientů v nízkém riziku s předchozím IM, CABG, PTCA, stabilní anginou pectoris nebo chronickým srdečním selháním je doporučen aerobní trénink v trvání 30 minut 3–5 x do týdne. U pacientů ve středním a vysokém riziku musí být doporučení fyzické aktivity striktně individualizováno. Přesto i u hodně limitovaných pacientů je

doporučena alespoň minimální fyzická aktivita, která přispívá k soběstačnosti pacientů a pozitivně působí i na depresi, jež provází tato onemocnění.¹⁶

- management psychosociálních faktorů – je doporučena multimodální behaviorální intervence, zahrnující edukaci o zdravém životním stylu, fyzikálním cvičení a psychologickou terapii psychosociálních faktorů a podporu schopnosti vyrovnat se s onemocněním. V případě klinicky signifikantních symptomů deprese či anxiety by měla být zvážena farmakoterapie. Tento přístup může snižovat depresivní náladu a může zvyšovat kvalitu života, přesto evidence o jeho benefitu na kardiovaskulární mortalitu je nekonzistentní.¹²

Farmakoterapie pacientů po IM

U pacientů po IM je doporučena farmakoterapie zvýšených rizikových faktorů KVO jako je hypertenze, dyslipidémie či diabetes mellitus. Dále by měla být pacientům po IM podána léčiva, která prokazatelně dle velkých klinických studií a metaanalýz snižují u pacientů v sekundární prevenci IM mortalitu (antiagregancia – kyselina acetylsalicylová, popř. klopidogrel, statiny, beta-blokátory, inhibitory ACE či ARB).^{11,17,18}

Hypertenze

Zvýšená hladina krevního tlaku (systolického i diastolického) zvyšuje kardiovaskulární riziko u pacientů v sekundární i primární prevenci KVO. Zvýšení systolického tlaku krve (TK) o 20 mm Hg a diastolického o 10 mm Hg zvyšuje dvojnásobně riziko úmrtí na srdeční selhání a cévní mozkovou příhodu. Cílové hodnoty TK by měly být pod 140/90 mm Hg a u vysoce rizikových pacientů pod 130/80 mm Hg. Léčba je především prováděna pomocí farmakoterapie, ale zapomínat by se nemělo ani na aplikaci režimových a dietních opatření.¹⁷ Z farmakoterapie pak preferujeme po IM inhibitory ACE či ARB a BB bez ISA. Pro kombináční léčbu pak lze užít i jiné skupiny antihypertenziv.¹⁸

Diabetes mellitus

Epidemiologické studie prokázaly lineární závislost mezi glykemií a rizikem KVO. Proto všichni pacienti po IM by měli být vyšetřeni, zda mají normální metabolismus glukózy, poruchu glukózové tolerance či diabetes mellitus.¹⁷ Cílová hodnota léčby je glykémie na lačno pod 6 mmol/l a koncentrace glykovaného hemoglobinu $\leq 4,5$ % dle IFCC (International Federation of Clinical Chemistry).¹⁹ Léčba je komplexní a zahajuje se ihned po stanovení diagnózy diabetu mellitu. Vedle režimových opatření je lékem volby metformin, pokud není nutno podat inzulin. Dále lze zvážít léčbu ostatními antidiabetiky, pouze léky ze skupiny thiazolidindionů (glitazony) nejsou u pacientů po IM doporučeny (u pacientů se srdečním selháním jsou kontraindikovány).^{17,20}

Dyslipidémie

Zvýšené plazmatické hladiny cholesterolu a LDL-cholesterolu jsou jedním z hlavních rizikových faktorů morbidity a mortality na KVO. Dalším nezávislým rizikovým faktorem je hypertriglyceridémie a nízká hladina HDL-cholesterolu. Výsledná koncentrace LDL-cholesterolu je u pacientů po IM < 2,5 mmol/l (dle některých zdrojů pod 2,0 mmol/l) a celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l. Nízká hladina HDL-cholesterolu (< 1,0 mmol/l u mužů a 1,2 mmol/l u žen) a vysoká hladina triglyceridů (> 1,7 mmol/l) se považují za ukazatele zvýšeného kardiovaskulárního rizika. Lékem volby u pacientů po IM je statin, v případě potřeby je možné jej po zvážení rizik léčby kombinovat s ostatními hypolipidemiky dle lipidogramu nemocného.^{11,12,17}

Léčiva s protektivním účinkem na kardiovaskulární systém a snižující mortalitu v sekundární prevenci IM.

Antiagregancia

Antiagregační léčba u pacientů po IM vede k následnému snížení re-infarktů i mortality. V metaanalýze šesti studií byl prokázán benefit užívání ASA oproti placebo na celkové kardiovaskulární příhody a na celkovou mortalitu u pacientů v sekundární prevenci KVO. Průměrná doba sledování byla 33,3 měsíců. Aspirin oproti placebo snižoval o 21 % (OR 0,79; 95% CI 0,72–0,88; $p < 0,01$) pravděpodobnost kardiovaskulární příhody a o 13 % (OR 0,87; 95% CI 0,76–0,98; $p < 0,03$) celkovou mortalitu. Navíc dvě ze zařazených studií s pacienty po ICHS prokázaly u těchto pacientů statisticky významné snížení celkové mortality, velkých kardiovaskulárních příhod a infarktů myokardu. V této metaanalýze nebyl zjištěn benefit užívání vyšších dávek (300 mg denně) oproti dávkám nižším (50–100 mg). Výskyt velkých krvácení byl u ASA významně zvýšen oproti placebo. U dávek 50–100 mg bylo risk ratio 2,09 (95% CI, 1,33–3,28) a u dávek 300 mg 3,02 (95% CI, 1,51–6,03).²¹ Nízká dávka ASA tedy prokazatelně snižuje celkovou mortalitu a morbiditu u pacientů v sekundární prevenci KVO. U pacientů po IM je doporučeno celoživotní podávání ASA.^{17,22,23} Dávky jež jsou doporučeny českými guideliney jsou v rozmezí 75–100 mg denně.^{11,17} V případě hypersensitivity na ASA mohou pacienti podstoupit desenzibilizaci a pokračovat v terapii ASA. Pokud jsou pacienti opravdu intolerantní k ASA, lze použít klopidogrel (75 mg/denně) jako dlouhodobou sekundární prevenci.²⁴ V některých případech je vhodné užívat duální antiagregační léčbu. Nejčastěji se jedná o kombinaci ASA a klopidogrelu. Místo klopidogrelu lze dále použít prasugrel, ticagrelol či tiklopidin. Jednotlivé národní guideliney se neshodují v délce, po jakou by měla být tato kombinace užívána. Nejnovější evropské guideliney, ze kterých vychází i guideliney české, doporučují duální antiagregační léčbu užívat po STEMI 12 měsíců, s minimem 1 měsíc u pacientů s prostým kovovým stentem a 6 měsíců u pacientů se stentem uvolňujícím léčiva.²⁴

Beta-blokátory

Ze starších metaanalýz vyplývá, že užívání betablokátorů u pacientů po IM snižuje v dlouhodobém horizontu (studie od 6 do 48 měsíců) riziko celkové mortality o 23 % (95% CI 15–31 %) a v krátkodobém horizontu (většina studií v řádu dnů a týdnů) pouze o 4 % (95% CI -8–15 %). V této metaanalýze byla kardioselektivita betablokátorů nesignifikantně asociována s menším benefitem. Vnitřní sympatomimetická aktivita byla téměř signifikantně asociována také v souvislosti s menší benefitem. Bylo proto doporučeno vyhnout se v této indikaci BB s ISA a preferovat BB bez ISA. Největší evidence podporovala dlouhodobé užívání propranololu, timololu a metoprololu.²⁵ Benefit BB při dlouhodobém užívání po STEMI je dobře prokázán, ale většina studií s nimi je datována do doby před příchodem moderní reperfuční terapie a farmakoterapie. Orální podání BB v časných fázích STEMI se zdá být prospěšné, ale vysoké, brzy podané intravenózní dávky byly asociovány se zvýšeným rizikem mortality. Proto je kontraindikované časné podání BB u pacientů s hypotenzí a městnavým srdečním selháním. U většiny pacientů je tedy rozumné počkat s nasazením BB do doby stabilizace pacienta a pak raději podat BB perorálně než intravenózně. V současných studiích zkoumajících pacienty po perkutánní koronární intervenci (PCI) nejsou zkoumány účinky BB. Není však nerozumné extrapolovat jejich přínos i pro tyto pacienty.²⁴

Statiny

Benefit statinů v sekundární prevenci KVO byl prokázán v mnoha klinických studiích a metaanalýzách. Dlouhodobá léčba statiny je indikována u všech nemocných s akutním koronárním syndromem. Novější práce naznačují benefit časné a intenzivní statinové terapie pro pacienty po IM. Recentní metaanalýza prokázala, že intenzivní terapie statiny snižuje výskyt kardiovaskulárních úmrtí, nefatálních IM, CMP a revaskularizací oproti méně intenzivní terapii statiny. S každým snížením LDL-cholesterolu o 1 mmol/l se proporčně snižovalo riziko obdobně jako ve studiích porovnávajících podání statinů a kontrol.²⁶ Statiny snižují koncentraci lipidů v krvi, ale mají i řadu nelipidových účinků, kterými zlepšují funkci endotelu, přispívají ke stabilizaci aterosklerotického plátu, mají antioxidační a protizánětlivé účinky a inhibují tvorbu trombu. Statiny by tedy měly být podány všem pacientům s akutním IM bez ohledu na koncentraci cholesterolu. Podávány by měly být nejméně ve střední (lépe ve vysoké) dávce od prvního dne hospitalizace. Cílem léčby je dosažení koncentrace LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l, u pacientů s největším rizikem < 1,8 mmol/l. Léčba nižší dávkou statinů by měla být zvážena u pacientů ve vyšším riziku vzniku nežádoucích účinků (starší pacienti, pacienti s postižením jater či ledvin, s předchozím výskytem nežádoucích účinků při léčbě statiny, nebo u pacientů s rizikem lékových interakcí statinů). Koncentrace lipidů by měla být znovu stanovena po 4–6 týdnech (dle některých guidelinů až po 3 měsících) od akutního IM a léčba popřípadě upravena s ohledem na dosažení cílových hodnot, snášenlivost a bezpečnost terapie. Dlouhodobé užívání statinů snižuje mortalitu během pěti let asi o 30 %. Pro podání fibrátů a ostatních hypolipidemik jako léků první volby po akutním IM není

dostatek důkazů. Guideliny Evropské kardiologické společnosti připouštějí použití ezetimibu u pacientů po akutním IM, pokud je u nich známa intolerance jakékoli dávky statinů.^{17,24,26,27}

Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátory receptoru pro angiotensin II

Je dobře doloženo, že inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) by měly být podány všem pacientům se STEMI s ejekční frakcí $\leq 40\%$ nebo projevy srdečního selhání; dále pacientům s arteriální hypertenzí, diabetem či chronickým renálním onemocněním. Je prokázáno, že jejich podání již v akutní fázi se projeví malým, ale přesto signifikantním snížením 30-ti denní mortality (přičemž největší benefit je pozorován během prvního týdne). ACE inhibitory by měly být těmto pacientům nasazeny do 24 hodin od projevů STEMI. Podle metaanalýzy se zdá být prospěšné podání ACE inhibitorů i u pacientů po IM se zachovalou funkcí levé komory a dle doporučení Evropské kardiologické společnosti by mělo být zváženo u všech pacientů po STEMI. Blokátory receptoru pro angiotenzin II (ARB) jsou indikovány po IM obdobně jako ACE inhibitory a jsou alternativou při jejich intoleranci. Pro podání při akutním IM máme z ARB data pro valsartan (dávkování 2x denně) a pro dlouhodobé podání v sekundární prevenci pro telmisartan. Redukce mortality při podání ACE inhibitorů či ARB se v sekundární prevenci IM projeví až po několikaletém sledování. Redukce mortality činí asi 20–25 % a je kvantitativně srovnatelná s betablokátorů či ASA.^{11,17,24,28}

Ostatní léčiva podávaná po IM

Antagonisté aldosteronových receptorů

Antagonisté aldosteronových receptorů (spironolakton, eplerenon) jsou indikovány u pacientů po IM, u nichž je porušena funkce levé komory ($EF \leq 40\%$) nebo mají diabetes mellitus a to v kombinaci k BB a ACE inhibitorům. Léčba antagonisty aldosteronových receptorů by měla být podávána těmto pacientům, pokud je u nich hladina kreatininu $< 221 \mu\text{mol/l}$ u mužů a $< 177 \mu\text{mol/l}$ u žen a kalémie $< 5 \text{ mmol/l}$.^{17,24,29,30}

Antikoagulancia

Antikoagulancia (heparin, enoxaparin, fondaparinux, abciximab, v zahraničí i bivalirudin) se podávají v přípravě pacientů na PCI či v jejím průběhu. V sekundární prevenci STEMI jsou antikoagulancia indikována u pacientů s nástěnnými tromby levé komory alespoň po dobu 3 měsíců. Dále u pacientů s jasnou indikací antikoagulace (např. fibrilace síní s $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS} \geq 2$ nebo mechanická náhrada chlopně) musí být antikoagulancium podáno společně s antiagregační léčbou. U pacientů s duální antiagregační léčbou z důvodů implantace stentu a s obligátní indikací antikoagulační léčby je třeba minimalizovat délku podávání duální antikoagulace z důvodů minimalizace rizika krvácení. Dle českých doporučených postupů by

v takovém případě měl být klopidogrel podáván pouze jeden měsíc od implantace stentu a cílové hodnoty international normalized ratio (INR) při léčbě warfarinem by měly být mezi 2,0–2,5. U určité skupiny pacientů po STEMI a s nízkým rizikem krvácivých příhod se jeví býti efektivní přidání 2,5 mg rivaroxabanu k duální antiagregaci (aspirin + klopidogrel) a měla by u těchto pacientů dle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti být tato možnost zvážena. V současných českých guidelineech tato možnost není zmíněna.^{17,24}

Nitráty

Rutinní podávání nitrátů po STEMI se neukázalo být efektivním a není tedy doporučeno. Podání intravenózních nitrátů může být efektivní v určitých situacích v akutní fázi IM (hypertenze, srdeční selhání) ale musí být zajištěno, že pacient neužíval inhibitory fosfodiesterázy typu 5 v předchozích 48 hodinách a nemá infarkt pravé komory a hypotenzi. Nitráty jsou cenné léky pro kontrolu anginózních symptomů v akutní fázi i při chronické léčbě po IM.²⁴

Antagonisté kalcia

Metaanalýza studií neprokázala přínos užívání kalciových antagonistů (CaB) v časných fázích STEMI. Není zde tedy racionální důvod pro podávání CaB v akutní fázi IM. V sekundární prevenci IM může být jako alternativa při kontraindikaci BB (obzvláště pro astma bronchiale a případně chronickou obstrukční chorobu) a při nepřítomnosti srdečního selhání podán verapamil, který snižuje výskyt reinfarktů i celkovou mortalitu. Užívání dihydropyridinových CaB neprokázalo benefit u pacientů po IM a jejich indikace pacientům po IM je odůvodnitelná jen v případě jasné indikace jako je arteriální hypertenze (preferenčně BB a ACE-inhibitory) nebo angina pectoris.^{24,31}

Další léčiva

Není prokázán benefit rutinního podávání magnesia, trojkombinace glukóza-insulin-kalium nebo lidokainu pacientům se STEMI. Substituce vitamíny A, E či multivitaminovými prostředky není indikována v rámci sekundární prevence ICHS. Hormonální substituční terapie de novo (samotnými estrogeny či kombinace estrogenů s progesteronem) není indikována v sekundární prevenci STEMI.^{17,24}

Praktická část

V praktické části této kapitoly jsem se zaměřil na preskripci EBM léčiv pacientům po IM v České republice (ČR).

Provedli jsme dvě studie. Obě probíhaly u praktických lékařů (PL). První studie byla zaměřena na pacienty, u nichž na sekundární prevenci IM může PL spolupracovat s internistou nebo kardiologem. Druhá studie byla zaměřena pouze na pacienty, u kterých sekundární prevenci po IM provádí pouze PL.

Cíl

Cílem studií bylo provést analýzu předepisování EBM léčiv u pacientů v sekundární prevenci IM v ČR.

1. Analyzovat podíl pacientů, který má předepsán jednotlivá EBM léčiva a jejich kombinace.
2. Zjistit, zda je rozdíl v preskripci EBM léčiv v závislosti na věku a pohlaví pacientů.

Studie č. 1

Metodika

Pro studii byla použita vstupní data z projektu ATLET, který monitoroval léčebně preventivní péči praktických lékařů u nemocných ve vysokém riziku KVO.³² Projekt probíhal mezi lety 2005 až 2007 u 379 náhodně vybraných PL rovnoměrně rozmístěných po celé ČR. Celkem byla sledována léčebně preventivní péče u 7823 náhodně vybraných pacientů. Do hodnocení bylo zařazeno 5551 pacientů, u nichž jsme měli k dispozici kompletní lékovou anamnézu. Pro potřeby této studie byli zařazeni pacienti, kteří měli v anamnéze uveden IM.

Z lékové anamnézy pacientů byla sledována preskripce EBM léčiv (tzn. léčiv, u kterých máme doklady, že snižují mortalitu v sekundární prevenci IM). Takto jsme sledovali preskripci antiagregancií, betablokátorů, ACE inhibitorů a/nebo ARB, statinů a jejich kombinací.

Statistické hodnocení

Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí statistického softwaru SPSS verze 16®. Deskriptivní údaje o metrických veličinách uvádíme ve tvaru průměr ± směrodatná odchylka (SD). Závislost binární veličiny (typicky předepsání – nepředepsání léku z dané skupiny) na jednotlivých faktorech či jejich kombinaci byla statisticky vyhodnocena s pomocí zobecněných lineárních modelů (varianta: Bernoulliho rozdělení – logistická zprostředkující funkce). Ve speciálním případě jediné metrické nezávislé proměnné je výsledek ekvivalentní logistické regresi, ve speciálním případě binární nezávislé proměnné pak risk-ratio analýze čtyřpolní tabulky. Metodou zobecněných lineárních modelů byl také spočten odhad poklesu (nárůstu) šance předepsání léku na jeden rok věku.

Výsledky

Do vyhodnocení bylo zařazeno 1149 pacientů, kteří splňovali vstupní kritéria (IM v anamnéze, kompletní léková anamnéza). Charakteristika souboru pacientů je uvedena v tabulce 1 a v tabulce 2.

Tabulka 1: Charakteristika souboru pacientů – studie č. 1.

Počet osob	1149
Věk (roky)	65,9 ± 9,9
Muž (%)	66,3
BMI (kg/m ²)	28,8 ± 4,1
Obvod pasu (cm)	Muži – 99 ± 12 Ženy - 93 ± 14
Kuřáci (%)	33,0
STK (mm Hg)	140,0 ± 15,5
DTK (mm Hg)	81,8 ± 8,8
Celkový cholesterol (mmol/l)	6,0 ± 1,3
Triglyceridy (mmol/l)	2,4 ± 1,6
HDL-cholesterol	1,3 ± 0,5
Glykémie na lačno (mmol/l)	6,2 ± 2,1

Všechny hodnoty krom pohlaví a zastoupení kuřáků jsou uvedeny ve tvaru průměr ± SD. STK – systolický krevní tlak; DTK – diastolický krevní tlak

Tabulka 2: Podíl pacientů po IM, kteří dosahovali cílových hodnot léčby jednotlivých rizikových faktorů KVO.

	Procent pacientů (100 % = 1149))
Krevní tlak (< 130/80 mm Hg)	10,2
Celkový cholesterol (< 4,5 mmol/l)	11,4
Triglyceridy (< 1,7 mmol/l)	31,1
HDL-cholesterol (> 1,0 resp. 1,2 mmol/l)	69,8
Obvod pasu (≤ 102 resp. 88 cm)	54,4
BMI (< 30 kg/m ²)	64,5

Cílové hodnoty dle doporučeného postupu pro PL z roku 2004 „Prevence kardiovaskulárních onemocnění“³³.

Jednotlivé skupiny EBM léčiv užívalo mezi 75–77 % pacientů (viz. tabulka 3). Složitější situace byla u antitrombotické léčby. Pacienti měli většinou předepsáno jedno antiagregancium, ale ve studii se vyskytla i duální antiagregační léčba a léčba kombinací antiagregancia a antikoagulancia. Přes 6 % pacientů užívalo pouze antikoagulační léčbu (v naší studii pouze warfarin). Žádnou antitrombotickou léčbu pak nemělo po IM přes 16 % pacientů (blíže viz. tabulka 4).

Tabulka 3: Podíl pacientů po IM užívající léčiva z jednotlivých skupin EBM léčiv – studie č. 1

	Procent pacientů (100 % = 1149)
Antiagregační lék	77,3
Betablokátor	75,0
ACEI/ARB	76,8
Statin	74,5

Tabulka 4: Podíl pacientů po IM užívajících antitrombotickou léčbu

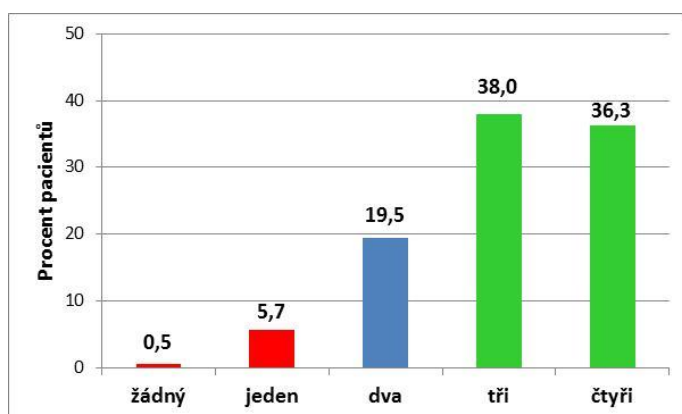
Antitrombotická léčba	Procent pacientů (100 % = 1149)
Žádná	16,6 %
ASA	73,9 %
Tiklopidin	0,5 %
Klopidogrel	0,3 %
Indobufen	0,1 %
ASA + klopidogrel	1,5 %
ASA + tiklopidin	0,3 %
ASA + indobufen	0,1 %
Warfarin	6,1 %
Warfarin + ASA	0,6 %

ASA – kyselina acetylsalicylová

Preskripce jednotlivých EBM léčiv nebyla u žádné ze čtyř skupin závislá na pohlaví pacientů. U tří skupin byla zjištěna závislost na věku pacientů. Betablokátor (p = 0,011) a antiagregancia (p < 0,001) byla méně předepisována starším pacientům. U betablokátorů klesala šance preskripce o 1,8 % a u antiagregancií o 3,4 % na jeden rok věku. Závislost preskripce ACEI/ARB na věku pacientů měla opačný směr. Tato léčiva byla předepisována častěji (p = 0,031) starším pacientům. Šance preskripce stoupala o 1,5 % na rok věku. Ve skupině statinů nebyla zjištěna závislost jejich preskripce na věku pacientů.

Pacienty jsme klasifikovali podle počtu předepsaných skupin EBM léčiv. Léčiva ze všech čtyř skupin byla předepsána 36,3 % pacientů. Naopak více jak 25 % pacientů mělo předepsáno léčiva pouze ze dvou či méně skupin EBM léčiv (blíže viz. graf 1).

Graf 1: Podíl pacientů po IM užívajících 1 – 4 EMB léčiva – studie č. 1 (100 % = 1149)



Studie č. 2

Metodika

Během roku 2011 byla provedena retrospektivní průřezová studie. Studie se zúčastnilo 18 PL, kteří byli v té době konzultanty odborné společnosti (Společnost všeobecného lékařství (SVL) ČLS JEP) v oblasti vzdělávání pro ostatní členy této společnosti. Do studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří měli v dokumentaci uveden IM (dle mezinárodní klasifikace nemocí, ICD-9: 410.xx; ICD-10: I21, I22) a sekundární prevenci IM u nich prováděl pouze PL (ne specialista v interní medicíně či kardiolog).

Data byla získána pomocí softwaru, který používají PL ve své praxi. Byl zaznamenán rok narození pacienta, jeho pohlaví, rok infarktu myokardu a aktuální léková anamnéza pacienta v době sběru dat.

Statistické hodnocení

Statistická analýza byla provedena pomocí statistického softwaru PASW[®] verze 18 (v dřívějších verzích označován jako SPSS[®]). Za signifikantní byla považována hodnota $p < 0,05$. Základní charakteristika pacientů je uváděna v procentech pro binární proměnné a jako průměr \pm směrodatná odchylka pro metrické proměnné. Aktuální věk mužů a žen, věk jejich prvního infarktu a dobu od tohoto prvního infarktu jsme porovnali pomocí neparametrického Mann-Whitney testu. Závislost binární proměnné (typicky předepsání – nepředepsání EBM léčiva) na ostatních faktorech (věk, pohlaví) nebo jejich kombinaci byly statisticky testovány pomocí zobecněných lineárních modelů (GLM⁺) – varianta: Bernoulliho rozdělení – logistická zprostředkující funkce. Ve speciálním případě, pro binární nezávislou proměnnou, je výsledek ekvivalentní porovnání poměru šancí pomocí čtyřpolní tabulky. V jiném speciálním případě spojité metrické nezávislé proměnné (např. věk) je numerický výsledek ekvivalentní standardní logistické regresi. Jiná varianta GLM⁺ – varianta: Poissonovo

rozdělení – logaritmická zprostředkující funkce byla použita pro analýzu závislosti počtu EBM léčiv na nezávislých proměnných (pohlaví, věk).

Výsledky

Všichni oslovení PL se zúčastnili studie. Celkem bylo do studie zařazeno 491 pacientů, což je 27,3 pacientů na jednoho PL. Základní charakteristiku sledovaného souboru uvádí tabulka 5. Nejstarší zaznamenaná epizoda IM byla z roku 1978 a nejmladší z roku 2011.

Tabulka 5: Charakteristika souboru pacientů – studie č. 2.

	Sledovaný parametr	Průměr ± SD (min.–max.)
Celkem (491)	Věk (roky)	70,7 ± 11,6 (35–96)
	Doba od IM (roky)	8,0 ± 6,6 (0–33)
	Celkem předepsaných léčiv	6,4 ± 3,3 (2–26)
Muži (340)	Věk (roky) *	68,8 ± 11,5 (35–96)
	Doba od IM (roky)	7,9 ± 6,6 (0–33)
	Celkem předepsaných léčiv	6,2 ± 3,3 (2–26)
Ženy (151)	Věk (roky) *	75,1 ± 10,7 (43–96)
	Doba od IM (roky)	8,2 ± 6,4 (0–26)
	Celkem předepsaných léčiv	6,9 ± 3,4 (2–22)

SD – standart deviation, směrodatná odchylka; IM – infarkt myokardu; *p < 0,001

Léčiva z každé ze čtyř EBM skupin léčiv byla předepsána od 77 do 80 % pacientům. Užívání jednotlivých skupin léčiv dle pohlaví uvádí tabulka 6. Muži a ženy se lišili signifikantně (p = 0,002) pouze v preskripci ACE inhibitorů, resp. ARB (ACEI/ARB).

Tabulka 6: Podíl pacientů po IM užívající léčiva z jednotlivých skupin EBM léčiv – studie č. 2

	BB (%)	ACEI (%)	ARB (%)	ACEI/ARB (%)	Statin (%)	1 AA (%)	2 AA (%)	AK (%)	AK+AA (%)
Celkem (491)	79,0	63,3	16,7	79,0	77,2	71,9	7,1	9,8	1,2
Muži (340)	79,1	67,7*	12,0*	79,5	78,3	70,9	8,8	10,2	1,5
Ženy (151)	78,8	53,6*	27,2*	77,5	74,2	73,5	3,3	8,6	0,7

BB – betablokátor; ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB - blokátor receptoru pro angiotenzin II, 1 AA – antiagregační léčba – monoterapie; 2 AA – duální antiagregační terapie; AK – monoterapie antikoagulanciem (ve studii pouze warfarin); AK+AA – kombinační léčba antiagregancium + antikoagulancium (ve studii pouze warfarin + ASA); *p < 0,05

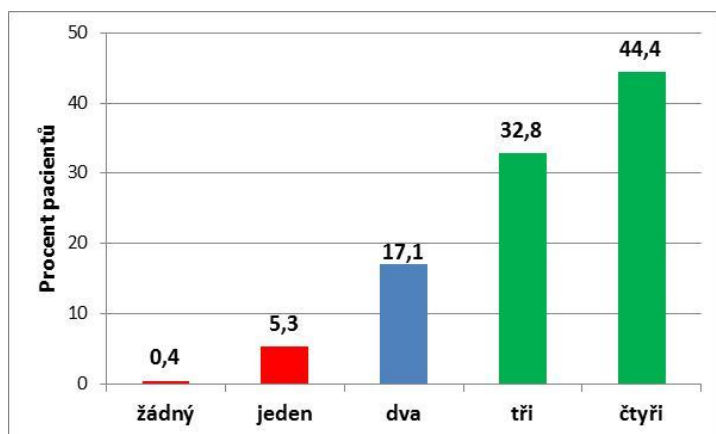
U všech čtyř sledovaných skupin EBM byl zaznamenán signifikantní rozdíl v závislosti jejich preskripce na věku pacienta. Všechny tyto skupiny byly méně předepisovány starším

pacientům (BB $p < 0,001$; statiny $p < 0,001$; ACEI/ARB $p = 0,007$; antiagregancia $p = 0,023$). Pokud se hodnotila závislost věk vs. pohlaví, tak preskripce ACEI/ARB (muži $p = 0,001$, ženy $p = 0,352$) a antiagregancií (muži $p = 0,009$, ženy $p = 0,864$) klesala signifikantně pouze u mužů a nikoli u žen.

Šance preskripce klesala na rok věku pacientů u betablokátoru o 4,5 % (95% CI = 2,3–6,7), u statinu o 4,3 % (95% CI = 2,3–6,5), ve skupině ACEI/ARB o 2,8 % (95% CI = 0,7–4,8) a u antiagregancií o 2,4 % (95% CI = 0,3–4,4).

Pacienty jsme též klasifikovali dle počtu EBM léčiv, která měli předepsána. Léky ze všech čtyř EBM skupin léčiv (BB + ACEI/ARB + statin + antiagregační lék) byly předepsány 44,4 % pacientů. Podrobné výsledky uvádí graf 2.

Graf 2: Podíl pacientů po IM užívajících 1 – 4 EMB léčiva – studie č. 2 (100 % = 491)



Počet předepsaných EBM léčiv se signifikantně nelišil u mužů a žen. Počet předepsaných EBM byl signifikantně ($p = 0,002$) závislý na věku pacientů. Průměrný počet předepsaných EBM léčiv klesal o 0,7 % (95% CI = 0,2–1,1) na každý rok věku.

Diskuze – společná pro obě dvě studie

Analýzu předepisování EBM léčiv po IM jsme provedli díky datům ze dvou studií. Obě dvě byly v určitých věcech jedinečné. První studie byla jedinečná v tom, že jsme krom užívání EBM léčiv mohli analyzovat i dosažení cílových hodnot kompenzace rizikových faktorů KVO (ve farmakoepidemiologii označovaných jako tzv. surogáty). Toto by použitím jiných informačních zdrojů, například databází zdravotních pojišťoven nebylo možné, protože tato data v nich nejsou dostupná. Tato data se nacházejí pouze v dokumentaci lékařů anebo v nemocničních informačních systémech. Proto získat a analyzovat data od více jak 350 PL je v podmínkách ČR jedinečné a velmi vzdáleně nám byla umožněno provést analýzu jakou je možno provádět např. ve Velké Británii díky dostupnosti databáze GPRD (General Practice Research Database), která je jedním z hlavních zdrojů farmakoepidemiologického výzkumu.³⁴

Druhá studie je originální v tom, že do ní byli zařazeni pouze pacienti, kteří byli v sekundární prevenci IM léčení pouze PL a na jejich léčbě se v době provedení studie nepodílel specialista v kardiologii nebo interní medicíně. Získali jsme tak data o tom jak léčí pacienty v sekundární prevenci IM praktičtí lékaři.

V obou dvou studiích bylo zastoupení hlavních skupin EBM terapie obdobné a dosahovalo 75–79 % pacientů, u antiagregační, případně antikoagulační léčby či jejich kombinací bylo jejich zastoupení vyšší a pohybovalo se v rozmezí 85–87 % pacientů. Alespoň tři ze čtyř EBM léčiv užívalo kolem 75 % pacientů v sekundární prevenci IM. S tím, že v druhé studii, která probíhala o pět let později, byla vyšší prevalence pacientů se čtyřkombinací těchto léků. Tato naše zjištění jsou porovnatelná s podobnými zahraničními studii, přestože se plně neshoduje jejich metodika. Porovnání našich studií s obdobnými studii v zahraničí uvádí tabulka 7.

Tabulka 7: Porovnání užívání EBM terapie se zahraničními studii

	ČR [#] 2005/2006	ČR [#] 2011	Rakousko ^{¥35} 2004	Francie ^{#36} 2006	Kanada ^{#37} 2003/04	Kanada ^{¥38} 2003-2005	USA ^{¥39} 2003	Norsko ^{#40} 1999/2000
Počet pacientů	1149	491	4105	11671	34735	290767	1135	767
Věk [roky]	65,9	70,7	68,8	64,8		77,0	63,8	> 70
BB [%]	75,0	79,0	74	82,4	77	78,1	63,9	74
ACEI/ARB [%]	76,9	79,0	67	79,5	70	78,4	51,8	38*
Statin [%]	74,5	77,2	67	85,4	72	79,2	62,6	35
ASA [%]	73,9				90			
Antiagregační lék [%]	77,3	80,2		92,0				70**
BB + ACE/ARB + statin	44,8	54,9	41				29,9	
BB + ACE/ARB + statin + antiagregační lék	36,3	44,4		62,1				

* pouze ACEI; ** ASA/antikoagulancium; # sledována preskripce; ¥ sledováno vyzvednutí receptu; BB – betablokátor, ACEI – inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu; ARB – blokátor receptoru pro angiotenzin II; ASA – kyselina acetylsalicylová

Podrobné porovnání našich studií se studii zahraničními je limitováno různou mírou selekce populace, měřením spotřeby EBM léčiv a rokem provedení studie. Navíc většina studií sleduje pacienty v časovém horizontu 3–6 měsíců od jejich propuštění či příjmu do nemocnice, kde byli hospitalizováni pro IM.^{35,36,38,39,40} Pacienti v naší druhé studii byli průměrně $8,0 \pm 6,6$ let po IM. V první studii jsme věk po IM nesledovali, ale data vycházela z dokumentace PL, tzn., že v souboru mohou být i pacienti těsně po IM, ale převažovat budou pacienti, kteří jsou dlouhodobě v sekundární prevenci IM. Pokud srovnáme naše studie se studií Tupina³⁶, jež probíhala na vzorku francouzských pacientů, a s kanadskou studií Austina³⁸, pozorujeme menší procentuální preskripci EBM léčiv pacienty po IM. Toto by mohlo souviset s menší preskripcí EBM léků PL ve srovnání s odborníky v oblasti kardiologie. Takto tomu bylo v obou výše zmíněných studiích. Ve Francii byla větší míra preskripce EBM terapie pacientům po IM asociována se specialisty v kardiologii anebo v univerzitních nemocnicích.³⁶ U prací ze Severní Ameriky tomu bylo obdobně a práce prokázaly, že preskripce EBM léků po IM závisela na typu pracoviště lékaře.^{38,39} Toto by mohlo souviset s dostupností doporučených postupů pro jednotlivé odbornosti. Tímto mohla být ovlivněna především naše první studie, kdy v roce 2005 SVL teprve začínala s komplexní tvorbou doporučených postupů. Druhá studie, která probíhala v roce 2011, kdy již byly v delším užívání doporučené postupy SVL a navíc studie byla provedena u PL, kteří byli krajskými konzultanty SVL či členy výboru této společnosti; z tohoto důvodu je třeba očekávat lepší znalost guidelineů, než by odpovídalo průměrnému PL. Výsledky této studie také byly velmi podobné výsledkům studií, které probíhaly i u specialistů v kardiologii a u lékařů v univerzitních nemocnicích^{36,38}. Otázkou je, jak preskripci EBM léků po IM byla ovlivněna v naší studii specialistou v kardiologii či interní medicíně. U první studie toto nedokážeme pro nedostupnost potřebných dat posoudit. Do druhé naší studie byli zařazeni jen ti pacienti, jejichž sekundární prevenci IM vedl pouze PL. Je pravděpodobné, že specialista nastavil terapii v krátkém odstupu po IM a pacienty předal do péče PL. Pacienti ve druhé studii měli průměrně 8 let po IM. Po takové době již očekáváme velmi malou „perzistenci“ preskripce specialisty a velký vliv PL na farmakoterapii.

Jak jsme uvedli výše, každé z EBM léčiv má po IM předepsáno asi 75 % pacientů. Přestože jde o údaj porovnatelný se zahraničím, není tato preskripce optimální. I když jsme nesledovali kontraindikace (komorbidity pacientů, projev nežádoucího účinku při terapii, či závažnou lékovou interakci) jednotlivých léčiv, můžeme usuzovat, že jejich zastoupení by nemělo být v některých skupinách EBM léků natolik časté, aby dokázalo vysvětlit, proč každý čtvrtý až pátý pacient po IM neužívá pro něj jasně indikované léčivo.

Například ACE inhibitory jsou absolutně kontraindikovány u pacientů s angioedémem v anamnéze, přecitlivělostí na dané léčivo, s oboustrannou signifikantní stenózou renální arterie a v případě těhotenství. Žen ve fertilním věku v naší studii bylo velmi málo a u dalších uvedených absolutních kontraindikací také nelze očekávat častý výskyt. Dále existují relativní

kontraindikace podání ACE inhibitorů (hyperkalémie, závažné poškození ledvin), u nichž však podání těchto léčiv nelze vyloučit. Zde bude záležet na posouzení konkrétního pacienta a při pečlivém monitorování se lze o jejich aplikaci u některých pacientů pokusit. V těchto případech by však měl PL spolupracovat při vedení sekundární prevence se specialistou pro daný obor (kardiolog, nefrolog) a tito pacienti by se tak neměli vyskytnout ve studii č. 2. Dalším důvodem proč není předepsán ACE inhibitor, může být výskyt nežádoucích účinků, které jsou buď přechodné (ortostatická hypotenze na začátku léčby) anebo se dají vyřešit záměnou ACE inhibitoru za ARB (dráždivý kašel) a neměly by být překážkou preskripce těchto léků. Velmi podobné jako u ACE inhibitorů to bude ve skupině statinů. Statiny mají dobrý bezpečnostní profil a nežádoucí účinky a kontraindikace nemohou dle našeho názoru vysvětlit, proč velká část pacientů po IM tyto léky neužívá. Příležitostně se může objevit zvýšení aktivity jaterních enzymů, které je však ve většině případů reverzibilní. U 5–10 % pacientů se rozvíjí myopatie, ale rozvoj rhabdomyolýzy jako nejzávažnějšího nežádoucího účinku je extrémně vzácný.¹² Na místě nejsou ani dřívější obavy ze zvýšení non-kardiální mortality (nádory, suicidia, deprese) nebo rozvoje mentálních onemocnění. Toto nebylo v postmarketingovém sledování potvrzeno.¹² O něco výraznější omezení nacházíme u betablokátorů a antiagregačních, popřípadě antikoagulačních léků. V případě betablokátorů jsou dle guidelinů pro PL absolutní kontraindikací astma bronchiale a AV-blok 2. – 3. stupně a relativní kontraindikace chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), ischemická choroba dolních končetin, bradykardie pod 50 tepů/minutu, podání sportovcům a fyzicky aktivním osobám.⁴¹ Zastoupení komorbidit opět neznáme, předpokládáme však, že některé mohou být častější, než tomu bylo v případě ACE inhibitorů a statinů. V případě netolerance BB při ischemické chorobě dolních končetin, v případě netolerance BB u nemocných s CHOPN či v případě diabetika s výskytem hypoglykemií je alternativou podat v sekundární prevenci IM verapamil, pro nějž máme též data o snížení mortality.⁴² V naší studii č. 2, kde jsme sledovali i preskripci verapamilu, mělo verapamil předepsáno 3 % pacientů, nedokážeme však určit, zda byl verapamil předepsán pro sekundární prevenci IM či jinou komorbiditu. Krvácení a velké riziko krvácení pak mohlo být důvodem k nepodání antiagregancií či antikoagulancií. Také zde bychom nepředpokládali velkou prevalenci těchto stavů, tak aby dokázali vysvětlit podíl pacientů, kteří neužívají antiagregační (popřípadě antikoagulační) lék.

Důvody přerušení léčby EBM léčivy po IM se ve své studii zabývala Hudsonová³⁷. Z tabulky 8 je patrné, že kontraindikace podávání EBM léčiv nejsou tak časté, aby dokázaly vysvětlit velký podíl pacientů, který po IM tato léčiva neužívá a to obzvláště ve skupině statinů a ACEI/ARB.

Tabulka 8: Důvody a podíl vysazení EBM terapie po IM dle studie Hudsonové³⁷

EBM léčivo	Důvod	Procent pacientů
Antiagregancia	malignita	6 %
	onemocnění GIT	4 %
	anemie	1 %
	demence	1 %
	krvácení do CNS	1 %
Betablokátory	měštnavé srdeční selhání	6 %
	poruchy vedení vzruchu	4 %
	CHOPN	3 %
	malignita	3 %
	ICHDK	2 %
	demence	1 %
ACEI/ARB	hypotenze	< 1 %
	malignita	4 %
	akutní renální selhání	2 %
	hypotenze	1 %
Statin	acidobazická nerovnováha	< 1 %
	malignita	8 %
	svalové potíže	< 1 %

V této studii Hudsonové též bylo zaznamenáno, že u starších pacientů byly vysazeny všechny skupiny EBM léků častěji než u mladších³⁷. Podobný trend jsme zaznamenali v našich dvou studiích. Kromě skupiny ACEI/ARB (kde byla závislost na věku opačná) a statinů (jejich preskripce se nelišila v závislosti na věku) v první studii, byly další skupiny EBM léčiv signifikantně méně předepisovány starším pacientům. Tento trend byl zaznamenán ve více studiích s podobnou metodikou.^{39,43,44} Toto může být vysvětleno zvyšujícím se počtem komorbidit ve vyšším věku, což může omezovat preskripci EBM léků z důvodů zvyšujícího se počtu kontraindikací.⁴⁴ Druhým důvodem může být obava lékařů před častějším výskytem nežádoucích účinků a lékových interakcí. Přestože nemáme stále dostatek validních dat o benefitu této léčby u pacientů ve vysokém věku, například z dat studie PROSPER vyplývá, že podávání statinů je nákladově efektivní v sekundární prevenci KVO nejméně do 84 let věku.⁴⁵ Dle START kritérií jsou jednoznačně indikovány i u pacientů seniorského věku ACEI inhibitory po IM, ASA či klopidogrel u nemocných s anamnesticky prokázaným onemocněním koronárních, mozkových či periferních tepen majících sinusový rytmus a statiny u nemocných s onemocněním koronárních, mozkových či periferních cév v anamnéze, kteří jsou nezávislí v aktivitách běžného denního života a jejichž odhadovaná doba přežití je delší než 5 let.⁴⁶

V obou dvou studiích nebyla zaznamenána závislost preskripce skupin EBM léčiv na pohlaví pacientů. Pokud se u skupiny ACEI/ARB hodnotila preskripce alespoň jednoho z těchto léků, nelišila se od sebe jednotlivá pohlaví. Pokud se však hodnotilo ACEI a ARB zvlášť, byly ženám signifikantně méně předepisovány ACEI a více ARB než mužům. Vysvětlení tohoto jevu je opět složité. Jedním z možných vysvětlení, i když dle našeho názoru nedokáže vysvětlit tak velký rozdíl v preskripci v závislosti na pohlaví, může být, že kašel jako nežádoucí účinek léčby ACEI se vyskytuje častěji u žen než u mužů.⁴⁷

Dále je potřeba nutně dodat, že v našich studiích jsme sledovali pouze chování lékařů. Byla sledována pouze preskripce léčiv, nikoli to, zda si pacient léčivé přípravky v lékárně vyzvedl a zda skutečně léčivé přípravky užíval. Např. ve studii Eagle et al. bylo zjištěno, že 6 měsíců po propuštění z nemocnice, kde byly hospitalizováni pro akutní koronární syndrom, neužívá 8 % pacientů ASA, 12 % BB, 13 % statiny a 20 % pacientů ACEI, přestože jim byly předepsány.⁴⁸ Ve skutečnosti tedy počet pacientů užívajících EBM terapii po IM bude menší, než naznačují naše dvě studie či studie rozebrané výše, které se zabývají preskripcí těchto léčiv či vyzvednutím léků v lékárně.^{35,38,39,36,37,40}

Za velký problém, na který nás upozornila první naše studie, považují, že pouze u malého procenta pacientů po IM je dosahováno cílových hodnot léčby rizikových faktorů KVO (viz. Tabulka 2). Krevní tlak a celkový cholesterol je kompenzován na cílovou hodnotu pouze u každého desátého pacienta. Zde by byl jistě velký prostor pro zlepšení kompenzací těchto rizikových faktorů. Dle subanalýzy studie Atlet, která byla podkladem pro první naši zde publikovanou studii, tři a více léků ke kompenzaci arteriální hypertenze užívá pouze 24 % všech pacientů (hodnocení i pacienti bez IM v anamnéze, ale všichni pacienti s KVO nebo ve vysokém riziku KVO).⁴⁹ Z toho plyne, že kombinační léčba arteriální hypertenze není stále plně využívána. Obdobně tomu bylo i v případě kompenzace celkového cholesterolu. Přes 75 % pacientů po IM užívá statin. Zde by bylo vhodné se zamyslet, zda jsou předepisovány dostatečné dávky vhodných statinů. Data z první studie jsou z roku 2005, kdy nejpotentnější statiny byly užívány velmi málo. Ze statinů naprosto převládal simvastatin (87 % ze všech pacientů užívajících statin; průměrná dávka 19,92 mg), atorvastatin užívalo pouze 10 % pacientů na statinové terapii a rosuvastatin tou dobou ještě nebyl na českém trhu dostupný.⁵⁰ Lze předpokládat, že v dnešní době, kdy většina pacientů užívá atorvastatin či rosuvastatin,⁵¹ bude situace o něco lepší, než naznačují data z naší studie. Velkým problémem zůstává též nikotinismus, 33 % pacientů po IM bylo kuřáky a centrální obezita, kdy skoro každý druhý pacient po IM byl ve vysokém riziku poškození zdraví s ohledem na jeho obezitu centrálního typu.

Jak je uvedeno výše jedna čtvrtina pacientů po IM užívá dva a méně EBM léků a velmi malé procento pacientů dosahuje cílových hodnot rizikových faktorů KVO, proto se pokusíme navrhnout opatření, která by mohla přispět k větší racionalitě preskripce PL. Domníváme se,

že mezi komplikované pacienty, které by měl PL konzultovat se specialisty, by měli být zařazeni i pacienti po IM, u kterých PL váhá nad preskripcí jednoho ze čtyř EBM léčiv. Svoji kontrolní roli musí sehrávat i plátcí zdravotní péče (zdravotní pojišťovny), které mohou buď cílenou analýzou spotřeb léčiv, nebo delegováním kontrolní funkce na farmaceuta přispívat k optimalizaci farmakoterapie. Lékárník také může přispět k motivaci pacientů ke změně jejich životního stylu a stravovacích návyků. Farmaceuti se mohou do systému zapojit také screeningem lékových problémů při poskytování konzultační činnosti v lékárně, tak i rozvíjením spolupráce s PL na půdě lékových informačních center. Jako optimální se nám jeví těsnější regionální spolupráce GP, lékárníků a klinických farmaceutů.

Limity studií

Studie č.1

Hlavní limitou této studie je nepřítomnost alespoň náhodné kontroly vyplňování formulářů pro tuto studii praktickými lékaři a jejich souhlas s dokumentací pacienta. Mezi limity můžeme zařadit i neúplné informace o kontraindikacích podání EBM terapie IM. Limitou, i když ne natolik podstatnou, by se mohlo jevit i to, že každý z PL ve studii měl ve vyhodnocení zařazené v průměru pouze tři pacienty po IM. Tito pacienti však dle protokolu projektu *Atlet*⁵² byli vybráni čistě náhodně.

Studie č.2

Hlavní limitou této studie je specifická skupina oslovených PL – konzultanti SVL ČLS JEP a chybějící informace o jejich socio-demografických charakteristikách. Limitou studie je též nízký počet participujících PL a dále chybějící informace o kontraindikacích EBM terapie a nesledování dávek předepsaných léčiv.

Závěr

Naše výsledky z obou studií ukazují, že užívání EBM terapie po infarktu myokardu je v České republice srovnatelné s ostatními vyspělými zeměmi, přesto není optimální. V analýze našich studií jsme našli vztah mezi věkem pacientů a preskripcí EBM terapie. Až na výjimky (statiny a ACEI/ARB v jedné studii) platilo, že EBM léky jsou méně předepisovány pacientům starším než mladším. Nebyla nalezena závislost mezi pohlavím pacientů a preskripcí EBM léčiv. Zjistili jsme též, že rizikové faktory KVO nejsou u těchto pacientů optimálně léčeny. Protože je zde stále velké procento pacientů, které není adekvátně léčeno, je třeba zaměřit se na zvyšování kvality péče o tyto pacienty. Svou roli by zde měli sehrát odborné společnosti praktických lékařů i specialistů, velké místo je zde i pro lékárníky a klinické farmaceuty. Velká a stále dostatečně neuplatňovaná je též role plátce zdravotní péče, který by měl garantovat kvalitní a dostupnou léčbu pro své klienty.

Analýza postojů, názorů a zkušeností praktických lékařů s generickými léčivy a generickou substitucí v České republice.

Teoretická část

Ve vyspělých státech každoročně stoupají náklady na zdravotní péči, a to i přesto, že vlády, zdravotní pojišťovny i poskytovatelé zdravotní péče se snaží udržet jejich růst pod kontrolou. Hlavními důvody rostoucích nákladů je stárnutí populace, pokrok ve vývoji zdravotnických technologií a také rostoucí očekávání společnosti v oblasti péče o zdraví.⁵³ Obdobně jako rostou výdaje na zdravotní péči jako celek, stoupají kontinuálně i náklady na léčivé přípravky (LP).^{53,54} Například v Německu představovaly náklady na ambulantní preskripci v roce 2004 více jak 24 miliard €. ⁵⁴ Ve Finsku mezi lety 1993–2003 stouply náklady na léčiva na jednoho pacienta více jak dvojnásobně (194 € v roce 1993; 432 € v roce 2003) a v roce 2002 představovaly výdaje na léčiva 15,9 % ze všech nákladů na zdravotní péči.⁵⁵ Ve Slovinsku byly náklady na léčiva v roce 2001 103 € na jednoho obyvatele, meziročně stouply o 7 %, a za léčiva bylo utraceno 17 % ze všech výdajů na zdravotní péči.⁵⁶

V České republice vzrosty mezi lety 2006 a 2011 celkové výdaje na zdravotní péči z 227 mld. na 289 mld. Kč. Dle odhadu Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) vzrostly celkové výdaje za léčivé přípravky (LP) ve stejném období z 55 mld. na 68 mld. Kč, což je nárůst o 23 %. Co se týká výdajů za léčivé přípravky na předpis hrazené ze zdravotního pojištění, tak nárůst mezi lety 2006–2011 byl pouze nepatrný (33,9 mld. Kč v roce 2006 a 34,1 mld. Kč v roce 2011). Větší dynamika růstu nákladů za LP byla zaznamenána u nákladů zdravotnických zařízení na LP a u přímých úhrad obyvatelstva v lékárnách (volný prodej + doplatky na recept). Mezi lety 2006–2011 vzrostly výdaje zdravotnických zařízení za LP o 83 % a přímé úhrady obyvatel za LP o 33 %.^{57,58}

Jednou z možných strategií jak omezit progresi nákladů na léčivé přípravky je vstup generických LP na trh a zavedení generické substituce či generické preskripcce.

Vstup generických LP na farmaceutický trh a obchodní soutěž mezi jejich výrobci přispívá ke snížení nákladů na léčiva. Generická substituce redukuje náklady na léčivé přípravky dvěma způsoby. Lékárníci mohou především substituovat originální LP s vyšší cenou za méně nákladné generické LP. Druhým způsobem snížení nákladů je pak stimulování cenové soutěže mezi výrobcem originálního LP a výrobcí generických LP.^{59,60}

Dle zkušeností „Social Insurance Institution of Finland“ (KELA) se na celkové úspoře národních výdajů za léčivé přípravky, kterých bylo dosaženo díky generické substituci během jednoho roku po jejím zavedení ve Finsku, podílela ze dvou třetin cenová soutěž mezi výrobcí a z jedné třetiny provádění generické substituce (GS) přímo v lékárně.⁵⁹ Ve Švédsku snížilo zavedení generické substituce nárůst nákladů na léčivé přípravky jak pro pacienty, tak i pro

státní rozpočet.⁶¹ V roce 2007 bylo ve Spojených státech 58–67 % vydaných LP generických, což je v porovnání s jinými státy velký poměr (Kanada – 48 %, Austrálie – 30 %, Japonsko – 17 %), přesto pokud by byla naplno využita možnost generické preskripce (experty stanovena na 80 % ze všech přípravků) bylo by možno uspořit odhadem až 11 % nákladů na LP.⁶²

Generické LP jsou dle definice LP, které jsou, co se týče účinné látky, chemicky identické originálnímu LP a mohou být uváděny na trh po vypršení patentové ochrany a dalších exklusivních obchodních práv originálního LP.⁶³

Generické LP obsahují stejnou účinnou látku, mají stejnou cestu podání a lékovou formu a předpokládá se i shodná účinnost a bezpečnost jako u originálního léčivého přípravku.⁶⁴ Generický LP nemusí procházet náročným preklinickým a klinickým testováním (studie na zvířatech, klinické testování, biologická dostupnost ad.), ale jejich účinnost a bezpečnost je prokazována tzv. bioekvivalenčními studiemi. Generické LP jsou považovány za bioekvivalentní originálnímu LP pokud rychlost a rozsah absorpce nevykazuje signifikantní rozdíl v porovnání s originálním LP a nebo pokud rozsah absorpce nevykazuje významný rozdíl a rozdíl v rychlosti absorpce je záměrný nebo lékařsky nevýznamný.⁶⁵

Bioekvivalenční studie se provádějí na minimálně dvanácti zdravých dobrovolnících (výjimečně na pacientech – např. u toxických léčiv používaných k léčbě rakoviny). Obvyklý počet probandů ve studii se pak pohybuje okolo třiceti. Testuje se jedna dávka nejvyšší síly zamýšlené pro trh. Hodnotícím kritériem je farmakokinetický profil LP na základě 12–18 odběrů. Primárně se zjišťují parametry charakterizující rozsah absorpce. Hlavním z těchto parametrů je plocha pod křivkou – AUC (area under the curve), dále se zjišťuje kumulativní renální exkrece – Ae, případně koncentrace léčivé látky u studií v ustáleném stavu. Sekundárně jsou pak zjišťovány farmakokinetické parametry, které charakterizují rychlost vstřebávání (minimální, maximální a průměrná plazmatická koncentrace – C_{max} , C_{min} , C_{av} ; fluktuace ($C_{max} - C_{min}$); t_{min} – čas, který uběhne mezi podáním léčivého přípravku a okamžikem, kdy je pozorována c_{max} ; $t_{1/2}$ – biologický poločas eliminace).⁶⁶

Proto, aby generická léčiva mohla být považována za bioekvivalentní originálnímu přípravku (v případě jeho nedostupnosti, přípravku, který doporučila WHO jako referenční) je třeba, aby 90% interval spolehlivosti poměru průměrných hodnot sledovaných parametrů ležel v intervalu 0,8–1,25. Tzn., že sledované farmakokinetické parametry – plocha pod křivkou, maximální plazmatická koncentrace ad. odpovídají 80–125 % hodnot originálního léčivého přípravku. Statistické hodnocení bioekvivalenčních studií probíhá na hladině významnosti 5 % (existuje 5% riziko nesprávného závěru) a ke statistickému zpracování by měl být použit ANOVA test (Analysis of Variance).^{64,66}

Generická substituce (GS) je termín používaný pro nahrazení předepsaného originálního léčiva léčivem jiným, které obsahuje stejnou účinnou látku.⁶⁰ GS byla v ČR legislativně

zavedena zákonem č.378/2007 Sb. platným od 31. 12. 2007. Tento zákon umožňuje lékárníkovi vydat místo předepsaného léčivého přípravku přípravek jiný, který však obsahuje stejnou účinnou látku(y). Dále musejí být splněny další podmínky. Lékař netrvá na vydání předepsaného přípravku, pacient s výdejem „náhradního“ přípravku souhlasí a substituovaný LP je shodný s původním přípravkem z hlediska bezpečnosti a účinnosti, obsahuje stejnou léčivou látku se stejnou cestou podání a stejnou lékovou formu. Obsahuje-li substituovaný LP jiné množství léčivé látky na jednotku, přepočítá lékárník dávkování tak, aby odpovídalo předpisu lékaře.^{67,81} I když není termín „generická substituce“ v tomto zákoně zmíněn, princip výdeje odpovídá GS jak je prováděna v zahraničí, a tento termín se vžil i v českém prostředí. I když zahraniční definice^{60,68} často uvádějí GS jako „náhradu“ originálního LP za generický LP, v českém prostředí dle zákonné definice je možná i substituce generického LP za jiný generický LP a dokonce i substituce generického LP za LP originální.

Bylo zmíněno, že GS je nástroj, který má v první řadě snižovat náklady zdravotních pojišťoven, nemocnic a pacientů na LP. GS ale může přinášet i rizika pro pacienty. Byla popsána například kazuistika subterapeutické hladiny INR (international normalized ratio) či případy výskytu nežádoucích účinků léčiv v souvislosti s GS.^{69,86} Tato a další rizika mohou pro pacienty plynout z rozdílů mezi pomocnými látkami a formulacemi lékové formy mezi originálním a generickým LP.⁸⁴ Dalším rizikem při provádění GS je riziko zdvojených dávek dvou různých léčivých přípravků se stejnou účinnou látkou.

Pro úspěšnost lékové politiky směřující k implementaci principů generické substituce či generické preskripce je rozhodující jakým způsobem budou tato opatření přijata lékaři, lékárníky a jejich pacienty.⁷⁰ Publikované údaje naznačují, že reformy spojené s generickou substitucí nejsou lékaři většinou přijímány příliš pozitivně, a to přesto, že jejich preskripce může být z větší části tvořena právě generickými léčivými přípravky.^{71,72} Proces zavádění generických léčiv a generické substituce do každodenní praxe může být ovlivněn neznalostí základních principů a řadou mýtů na straně lékařů, což zvyšuje nedůvěru v principy generické substituce.⁵⁵ Preskripci generických LP a větší rozvoj využívání generické substituce by pak mohlo podpořit větší množství informací o této problematice, které by pocházely z nezávislého akademického prostředí nebo další klinické testování generických LP.⁵⁶ Generická substituce může být odmítána i ze strany pacientů, což může souviset s nedostatkem informací. Lékaři i zde mohou sehrát pozitivní roli. S pacienty o problematice generických LP a generické substituce mohou více hovořit a ptát se jich na zkušenosti s generickými LP a generickou substitucí a popřípadě korigovat názory pacientů, pokud jsou postaveny na mylných informacích.⁵⁴

Po zavedení GS se téměř okamžitě rozpoutala vášnivá diskuze mezi zdravotníky o tom, zda jsou generické LP stejně kvalitní a bezpečné jako LP originální a zda systém generické

substituce je pro pacienty bezpečný a přínosný. Bohužel se většina této diskuze často neopírala o podložená fakta a převládala v ní emoční složka.

Katedra sociální a klinické farmacie farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy ve spolupráci se SVL ČLS JEP a Českou lékárnickou komorou (ČLnK) se rozhodla provést studii, zaměřenou na zjištění názorů vědomostí a zkušeností praktických lékařů, lékárníků a pacientů s generickými léčivými přípravky a generickou substitucí, a to po zhruba roce od jejího legislativního uvedení.

Praktická část

V praktické části této kapitoly jsem se věnoval analýze názorů, vědomostí a zkušeností praktických lékařů s generickými LP a generickou substitucí.

Provedli jsme velkou studii, která analyzovala názory, vědomosti a zkušenosti PL, lékárníků a pacientů s generickými LP a GS. Jak je zmíněno v teoretickém úvodu, GS přináší pro pacienty i určitá rizika. Tato rizika jsme analyzovali na zkušenostech a vědomostech PL s GS.

Cíl

Cílem této studie bylo:

1. zjistit a analyzovat názory praktických lékařů pro dospělé (PL) na generické LP a GS.
2. zjistit a analyzovat zkušenosti PL s generickými LP a GS
3. zmapovat a analyzovat míru vědomostí PL o GS

po prvním roce od legislativního ukotvení v ČR.

Metodika

Osloveni byli všichni PL, kteří se zúčastnili XXVII. výroční konference SVL ČLS JEP a všech krajských konferencí této odborné společnosti, a to v období od listopadu 2008 do března 2009.

Sběr dat probíhal pomocí dotazníku, který byl spolu s informacemi o jeho vyplnění distribuován všem účastníkům výše zmíněných akcí SVL ČLS JEP konaných v uvedeném období. Dotazníky byly shromažďovány na vyznačených místech a poté byly předány řešitelům studie.

Dotazník obsahoval celkem 28 otázek, které byly rozděleny do 5 částí. V první části byly získány demografické údaje o respondentovi (pohlaví, věk, velikost obce, v níž se nachází ordinace PL, údaj o získání atestace). Ve druhé části byla respondentům předložena tvrzení týkající se používání, nákladovosti a bezpečnosti originálních a generických LP a GS. Respondenti vyjadřovali míru souhlasu s těmito tvrzeními pomocí pětistupňové Likertovy škály (naprosto souhlasím – spíše souhlasím – nedokáži posoudit – spíše nesouhlasím – naprosto nesouhlasím). Tato část dotazníku byla převzata ze dvou zahraničních šetření a upravena na podmínky ČR.^{73,74} Ve třetí části byla zjišťována znalost legislativních podmínek, které musejí být splněny před uskutečněním generické substituce v ČR. Tyto znalosti byly ověřovány pomocí dichotomických otázek (ano – ne). Ve čtvrté části dotazníku byly monitorovány postoje PL ke generické substituci. Použita byla opět pětistupňová Likertova škála (pozitivní – spíše pozitivní – neutrální – spíše negativní – negativní). Dále zde byla pomocí výčtových otázek (s možností více odpovědí) zjišťována největší pozitiva (např. finanční úspora) a negativa (např. riziko duplicitního užívání léčiv), která dle mínění respondenta přinesla zavedení GS. Zkušenost respondenta s GS u jeho pacientů byla

zjišťována pomocí dichotomické otázky. Konkrétní případy zkušeností s generickými léčivými či s GS mohli respondenti uvést do připraveného volného pole. V poslední páté části dotazníku byla testována znalost chráněných názvů originálních léčivých přípravků od čtyř v praxi často používaných léčivých látek (atorvastatin, ramipril, metformin, omeprazol). Respondentům byly předloženy od každé léčivé látky firemní názvy léčivých přípravků a respondenti byli požádáni, aby určily originální léčivý přípravek.

Dotazník byl pilotován na 10 respondentech z řad PL. Průměrný čas na vyplnění dotazníku byl 15 minut.

Statistické hodnocení

Data byla ukládána do připraveného webového formuláře, odkud byla převedena do programu Microsoft Excel[®]. Pro provedení statistické analýzy byl použit statistický software PASW verze 18.0[®] (v dřívějších verzích označován jako SPSS[®]). Deskriptivní statistika je u metrických položek uváděna ve tvaru průměr ± směrodatná odchylka (SD), v některých případech je připojen 95% konfidenční interval. Pro testování závislostí postojů respondentů ke GS v závislosti na jejich věku, pohlaví nebo znalosti legislativních podmínek byl využit Pearsonův korelační test (r). Pro ověření závislosti znalostí originálních názvů LP na věku respondentů byl použit Kendallův tau korelační test (τ). Za signifikantní byla považována hodnota $p < 0,05$. Skóre respondentů kvantifikující jejich znalost legislativních podmínek GS bylo srovnáno s hypotetickým skóre, které by odráželo náhodné hádání, pomocí jednovýběrového t-testu. Vnitřní konzistence otázek zaměřených na legislativní podmínky GS byla testována pomocí Cronbach`s alpha měřítka reliability.

Výsledky

Demografická charakteristika

Celkem bylo osloveno 1840 PL. Vyplněný dotazník odevzdalo 263 PL, což představuje 14,3% návratnost. Tento počet získaných odpovědí představoval 5,0 % ze všech praktických lékařů v ČR.⁷⁵ Do hodnocení byly zařazeny všechny získané dotazníky. Demografickou charakteristiku respondentů uvádí tabulka 9.

Tabulka 9: Demografická charakteristika respondentů (N = 263)

Demografické údaje	
<i>Pohlaví</i>	
muži	86 (32,7 %)
ženy	177 (67.3%)
<i>Věk bez rozlišení pohlaví</i>	
průměr ± SD [roky]	52.2±13.7

mladší 44 let	44 (16.8 %)
45-54 let	110 (41.8 %)
55-64 let	74 (28.1 %)
starší 65 let	24 (9.1 %)
věk neuveden	11 (4.2 %)
<i><u>Věk dle pohlaví</u></i>	
průměrný věk žen ± SD [roky]	49.1±13.6
průměrný věk mužů ± SD [roky]	52.6±13.6
<i><u>Velikost obce, kde se nachází pracoviště</u></i>	
do 5000 obyvatel	49 (18.6 %)
5000-9999 obyvatel	32 (12,2 %)
10000-49999 obyvatel	72 (27,4 %)
50000-99999 obyvatel	37 (14,0 %)
100000-999999 obyvatel	47 (17,9 %)
nad 1 milion	26 (9,9 %)
<i><u>Atestace</u></i>	
Ano	248 (94.3%)

Názory praktických lékařů na originální a generické léčivé přípravky a generickou substituci

Názory PL na generické léčivé přípravky jsou sumarizovány v tabulce 10. Je patrné, že PL si myslí, že byli seznámeni s problematikou originálních a generických LP více v rámci postgraduálního studia než studia pregraduálního. Dle názoru PL jsou generické LP ve srovnání s přípravky originálními méně nákladné, je u nich legislativou požadována stejná bezpečnost a stejné garance jakosti (správná výrobní praxe – GMP) jako u originálních LP. Praktičtí lékaři též požadovali větší dostupnost výsledků bioekvivalenčních studií generických LP. U otázek týkajících se terapeutické ekvivalence, bioekvivalence, kvality, účinnosti a výskytu nežádoucích účinků generických LP v porovnání s originálním LP se respondenti rozdělili do dvou přibližně stejně početných skupin. Pro jednu skupinu respondentů jsou generické LP v těchto parametrech srovnatelné s originálním LP. Naproti tomu přibližně stejně velká skupina je opačného názoru.

Tabulka 10: Názory PL na tvrzení o originálních a generických léčivých přípravcích a generické substituci

	Naprostou souhlasím	Spíše souhlasím	Nedokážu posoudit	Spíše nesouhlasím	Naprostou nesouhlasím
V rámci pregraduálního studia jsem byl seznámen s problematikou generických a originálních LP.	17.5%	20.9%	14.8%	19.8%	27.0%
V rámci postgraduálního studia jsem byl seznámen s problematikou generických a originálních LP.	43.4%	38.0%	7.2%	8.0%	3.4%
Každý generický LP je ve srovnání s originálním LP terapeuticky ekvivalentní.	3.0%	39.2%	16.7%	30.8%	10.3%
Každý generický LP je ve srovnání s ostatními generickými LP terapeuticky ekvivalentní.	5.3%	37.3%	25.5%	25.8%	6.1%
Generický přípravek je bioekvivalentní s příslušným originálním LP.	5.3%	32.3%	33.8%	20.5%	8.0%
Potřebuji mít více informací o výsledcích hodnocení bioekvivalence u generických LP.	33.8%	40.0%	16.0%	6.8%	3.4%
Generický LP musí být ve stejné lékové formě (tablety, kapsle) jako jeho originální LP.	21.7%	28.9%	16.7%	21.3%	11.4%
Generické LP jsou ve srovnání s originálními LP méně kvalitní.	8.4 %	37.6 %	25.5 %	21.3 %	7.2 %
Generické LP jsou ve srovnání s originálními LP méně účinné.	3.0%	36.1%	22.1%	28.9%	9.9%

	Naprosto souhlasím	Spíše souhlasím	Nedokážu posoudit	Spíše nesouhlasím	Naprosto nesouhlasím
Generické LP mají ve srovnání s originálními LP více nežádoucích účinků.	3.0%	34.3%	26.6%	28.5%	7.6%
Generické LP jsou ve srovnání s originálními LP méně nákladné.	37.3%	47.9%	7.2%	5.7%	1.9%
U generických LP je legislativou požadována stejná bezpečnost jako u originálních LP.	39.2%	37.6%	12.5%	8.4%	2.3%
Při výrobě generických LP jsou vyžadovány stejné garance kvality výroby (správná výrobní praxe) jako u originálních LP.	27.4%	33.5%	23.1%	12.2%	3.8%
Generická substituce redukuje náklady pacientů na farmakoterapii.	30.8%	49.8%	13.4%	4.9%	1.1%

Znalost legislativních podmínek provedení generické substituce

V této části bylo zjišťováno, jak PL znají legislativní podmínky, které musejí být splněny před uskutečněním GS. Tabulka 11 ukazuje znalost těchto podmínek. Kromě souhlasu lékaře a stejné síly LP musí být dle platné české legislativy splněny všechny ostatní uvedené podmínky.

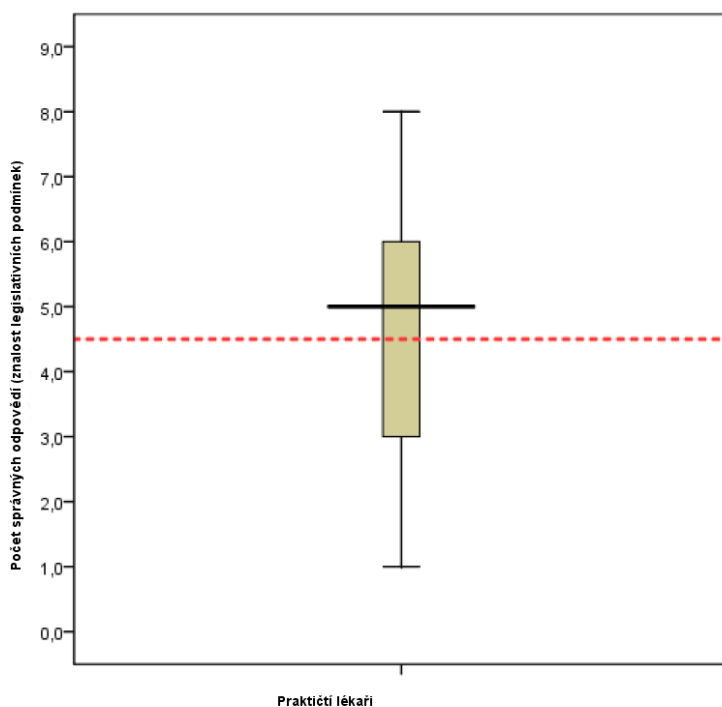
Tabulka 11: Míra znalosti legislativních podmínek GS (N = 263)

Legislativní podmínka	Správná odpověď N (%)
Stejná léčivá látka	216 (82.1%)
Souhlas pacienta	156 (59.3%)
Stejná celková dávka	148 (56.3%)
Stejná cesta podání	143 (54.4%)
Souhlas lékaře	136 (51.7%)
Stejná léková forma	123 (46.8%)
Stejná síla přípravku	111 (42.2%)
Na receptu není „Nezaměňovat“	108 (41.1%)
Nižší doplatek pacienta	86 (32.7%)

U otázek stran legislativních podmínek provedení GS byly možné dvě odpovědi „ano-ne“. Za každou správnou odpověď byl respondentovi udělen jeden bod (maximum 9 bodů). Ani jeden z respondentů nedokázal správně určit všechny legislativní podmínky provedení GS. Respondenti odpověděli správně v průměru $4,7 \pm 2,0$ otázky, $CI_{95\%} = (4,4-4,9)$, což pro 9 otázek se dvěma variantami odpovědí se jen málo liší od náhodného výběru odpovědí a rozdíl od „hodu mincí“ není ani signifikantní ($p = 0,173$). Dosažené skóre pravděpodobnostně odpovídalo znalosti odpovědi v průměru na 0,33 otázky, $CI_{95\%} = (-0,14-0,81)$, + v průměru $0,5 \cdot (9 - 0,33)$ správných odpovědí získaných náhodně. Blíže viz. graf 3.

Korelace otázka vs. celkové skóre nabývala signifikantně kladné hodnoty pro všechny otázky s výjimkou otázky týkající se podmínky „stejná síla substituovaného LP“, kde naopak dosáhla tato korelace silně záporné hodnoty ($r = -0,571$, $p < 0,001$). To znamená, že na ni odpovídali nesprávně s vyšší pravděpodobností právě ti respondenti, kteří v ostatních položkách prokázali lepší znalosti. Nesprávnost autorské odpovědi (důvod první volby pro tento jev) jsme vyloučili porovnáním s legislativou. Dalšími důvody mohou být buď „chytákovitost“ dané otázky nebo rozšířenost informačního zdroje mezi PL (leták, učebnice), který na danou otázku uvádí nesprávnou odpověď.

Graf 3: Znalost legislativních podmínek provedení GS

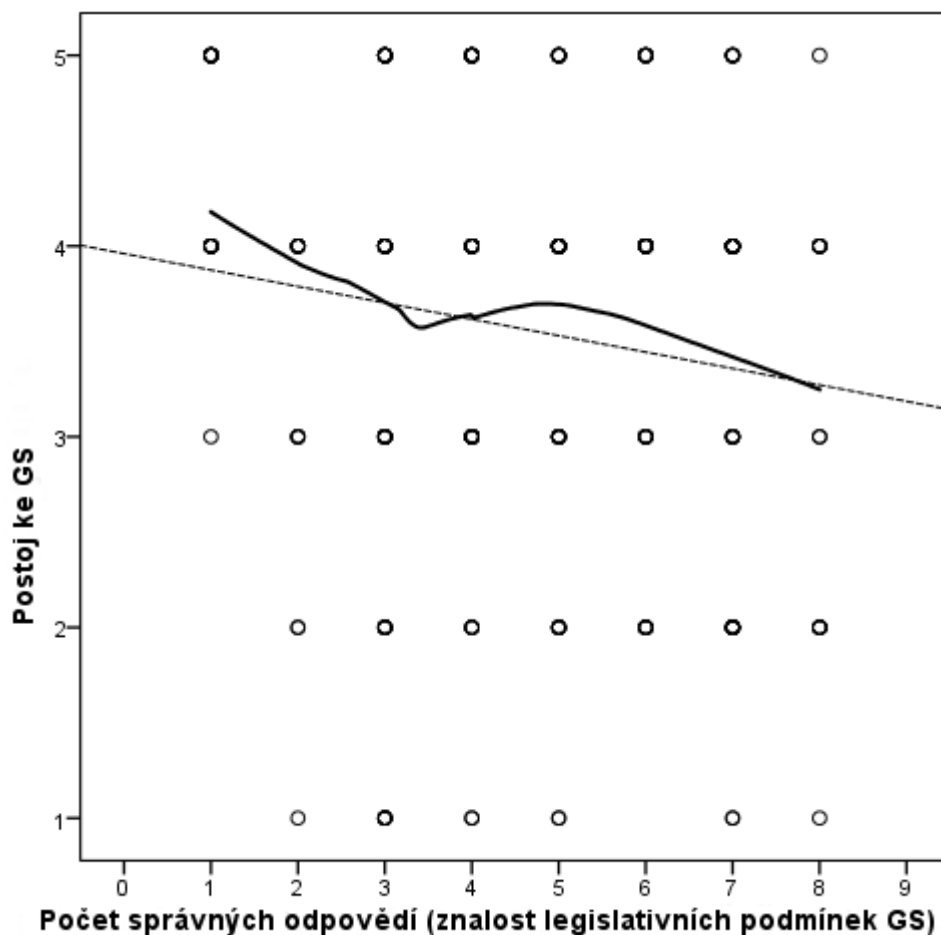


Postoje ke generické substituci a zkušenosti s generickou substitucí.

Pozitivní resp. spíše pozitivní postoj k provádění GS v lékárně mělo 5,3 %, resp. 16 % PL. Naopak téměř 36,1 %, resp. 23,2 % ji považovalo za spíše negativní, resp. negativní. Neutrální postoj k ní pak zaujímal 19,4 % respondentů. Při analýze dat bylo zjištěno, že existuje signifikantní závislost ($r = -0,135$; $p = 0,033$) mezi znalostí legislativních podmínek provedení GS a postojem respondentů ke GS. Respondenti, kteří prokázali lepší znalost legislativních podmínek, měli ke GS pozitivnější vztah (viz. graf 4). Mladší respondenti projeví signifikantně lepší znalosti o podmínkách GS ($r = -0,139$; $p = 0,028$), zároveň měli vstřícnější pohled na GS ($r = 0,143$; $p = 0,024$).

Za poslední měsíc se nesetkalo 202 (76,8 %) PL u svých pacientů s problémem, u kterého by měli podezření, že k němu došlo v souvislosti s GS. Respondenti, kteří odpověděli, že se s problémem u svých pacientů setkali, uváděli ve specifikaci nejčastěji, že pacient užíval dva přípravky se stejnou léčivou látkou současně, či se po převodu z jednoho přípravku na jiný objevily nežádoucí účinky či snížení účinnosti. Ve velkém procentu případů respondenti uváděli výskyt nežádoucích účinků typických pro určitou léčivou látku (např. otoky dolních končetin při užívání antihypertenziv ze skupiny kalciových blokátorů anebo suchý kašel po inhibitech ACE), které pravděpodobně dle popisu, který lékař uvedl v dotazníku, nemusely souviset s GS. Blíže se tomuto problému věnuji v diskuzi.

Graf 4: Závislost postojů praktických lékařů ke generické substituci v závislosti na znalosti legislativních podmínek GS.



Osa y: postoj ke GS (1 - pozitivní, 2 - spíše pozitivní, 3 - neutrální, 4 - spíše negativní, 5 - negativní); osa x: znalost legislativních podmínek GS (každá správná odpověď byla ohodnocena jedním bodem, maximum 9 bodů); závislost proložena regresní křivkou a „loess curve“ (křivka lokální regrese).

Pozitiva a negativa generické substituce vnímané praktickými lékaři

Za největší pozitiva zavedení systému GS považují praktičtí lékaři úsporu finančních prostředků pro pacienta a pro zdravotní pojišťovnu. Dále jako pozitivum hodnotí, že nemusejí sledovat aktuální výši doplatků pacienta na LP. Největší negativa naproti tomu vidí v tom, že nevědí, který konkrétní LP pacient užívá, není dle jejich názoru vyjasněna právní odpovědnost za případné nežádoucí účinky a nemohou tak převzít plnou odpovědnost za léčbu pacienta. Dále se respondenti obávali zdvojení dávek dvou přípravků se stejnou účinnou látkou. Podrobnější výsledky uvádí tabulka 12.

Tabulka 12: Pozitiva a negativa generické substituce jak jsou vnímány PL. (N = 263)

	N (%)
<i>Pozitiva</i>	
Úspora finančních prostředků pro pacienty.	197 (74,9 %)
Možná úspora finančních nákladů za LP pro zdravotní pojišťovny.	159 (60,5 %)
Lékař nemusí sledovat aktuální doplatky (spoluúčast pacienta) na LP.	124 (47,1 %)
Tlak farmaceutických firem je rozložen na více poskytovatelů zdravotní péče.	44 (16,7 %)
Vzrůst odborné prestiže lékárníka.	19 (7,2 %)
Možnost omezit sortiment LP v lékárně.	15 (5,7 %)
Jiná možnost.	15 (5,7 %)
<i>Negativa</i>	
Lékař neví, který konkrétní LP pacient užívá.	195 (74,1 %)
Lékař nemůže převzít všechny záruky za pacientovu léčbu.	167 (63,5 %)
Nevyjasněnost právní odpovědnosti při vzniku nežádoucích účinků.	142 (54,0 %)
Riziko zdvojení dávek LP se stejnou léčivou látkou nebo jiné chyby v užívání LP ze strany pacienta.	130 (49,4 %)
Možné odmítnutí léčby pacientem z důvodu eventuálně vyššího rizika nežádoucích účinků.	98 (37,3 %)
Možnost vzniku jednobarevných lékáren.	87 (33,1 %)
Jiná možnost.	18 (6,8 %)
Větší časová náročnost pro lékárníky.	16 (6,1 %)

Znalosti originální léčivých přípravků.

Z tabulky 13 je zřejmé, že originální léčivý přípravek od účinných látek ramipril a atorvastatin zná asi ¾ respondentů. Naproti tomu originální léčivý přípravek od omeprazolu či metforminu zná každý čtvrtý, resp. třetí praktický lékař.

Tabulka 13: Znalost originálních LP

	Správná odpověď N (%)	Nesprávná odpověď N (%)	Nevím N (%)
ramipril	206 (78,3 %)	17 (6,5 %)	40 (15,2 %)
atorvastatin	196 (74,5 %)	27 (10,3 %)	40 (15,2 %)
metformin	81 (30,8 %)	106 (40,3 %)	76 (28,9 %)
omeprazol	61 (23,2 %)	152 (57,8 %)	50 (19,0 %)

Diskuze

Bouřlivé názory a často nepodložená tvrzení ze strany lékařů, která se objevila po zavedení GS, byla prvním a hlavním impulzem pro provedení tohoto šetření. Dle literatury jsme předpokládali, že tyto negativní názory a tvrzení mohou souviset s neznalostí či nepochopením významu generických LP a GS v lékové politice a z neznalosti principů vstupu generických LP na farmaceutický trh.^{55,76} Proto jsme dotazník koncipovali tak, abychom mohli získat a analyzovat názory, vědomosti a zkušenosti PL s GS a generickými LP a mohli zjistit a analyzovat jak PL vnímají rizika GS.

Oslovili jsme SVL ČLS JEP s žádostí o spolupráci na tomto šetření, protože jsme předpokládali, že s garancí odborné společnosti se nám podaří získat dostatečně velký soubor dat. Přesto návratnost dotazníku byla nižší, než jsme původně očekávali, a než naznačují obdobné zahraniční studie.^{73,74} Toto mohlo být do jisté míry dáno rozdílnou metodikou získávání dat v naší a zahraničních pracích. Další vliv na menší návratnost dotazníků mohla mít relativní délka dotazníku a „rezervovaný zájem“ PL vyplňovat dotazníky týkající se tohoto tématu i dotazníků obecně. Takto rozsáhlý dotazník jsme se rozhodli použít z důvodu získání komplexního pohledu PL na generické LP a GS.

I když počet získaných odpovědí odpovídá asi pěti procentům populace PL v ČR, jsou demografické údaje respondentů téměř shodné (co se týká zastoupení pohlaví a věkové struktury) s daty o populaci PL jak jsou uváděna ÚZIS ČR.⁷⁵ Z tohoto pohledu se domníváme, že se nám podařilo získat reprezentativní vzorek PL. Může tu však existovat selekční bias z důvodů, že souhlas s vyplněním dotazníku dají především ti lékaři, kteří se o danou problematiku zajímají.

Názory PL na bioekvivalenci a terapeutickou ekvivalenci mezi originálním LP a generickým LP rozdělily PL do dvou přibližně stejně velkých skupin. Zhruba 40 % PL si myslelo, že generické LP jsou terapeuticky ekvivalentní originálnímu LP a přibližně stejně velká část byla opačného názoru. Velmi podobné to bylo s názory na bioekvivalenci mezi těmito přípravky. V porovnání s obdobným výzkumem, který se uskutečnil v Australii⁷⁴, jsou čeští PL negativnější v názoru na terapeutickou ekvivalenci a bioekvivalenci generických LP. Tento rozdíl může souviset s faktem, že australská studie byla provedena na studentech posledních ročníků lékařských fakult, tzn. na mladších respondentech, u kterých lze předpokládat lepší znalosti o problematice generických LP (i když s nimi ještě nemají klinické zkušenosti) než měla kohorta PL v naší studii. K tomuto závěru nás vedou i námi získané výsledky, které ukazují vstřícnější postoj mladších PL ke GS a rovněž i lepší znalosti o principech GS než mají jejich starší kolegové. Z výsledků obou studií je zřejmé, že respondenti buď dobře neporozuměli anebo neznali principy bioekvivalenčních studií anebo neměli důvěru v jejich provedení. Při těchto bioekvivalenčních studiích je právě prokázána bioekvivalence mezi generickým a originálním (popřípadě referenčním) LP. K lepšímu vnímání generických léčiv

by dle našeho názoru přispělo, kdyby výsledky bioekvivalenčních studií byly zveřejňovány. Toto bylo požadováno i respondenty v naší studii. Kvalitou bioekvivalenčních studií se v přehledovém článku zabývala van der Meersch a kol.⁷⁷ Ve svém článku autoři upozornili na to, že signifikantní část publikovaných studií nebyla provedena transparentně a mnohdy v nich chyběly důležité informace nutné k posouzení výsledků bioekvivalenčního testování jednotlivých přípravků (referenční LP, některé farmakokinetické parametry, popis testované populace, metodika testování, popis statistického hodnocení). Mají-li být vyvráceny mýty a předsudky spojené s generickými LP, je v zájmu výrobců těchto léčiv tyto nedostatky odstranit.

K větší důvěře v generické LP by mohlo přispět, kdyby lékové autority jako FDA či EMA začaly zveřejňovat kompletní výsledky bioekvivalenčních studií jednotlivých generických LP, nebo jen těch přípravků, které úspěšně prošly bioekvivalenčním testováním a mohou být používány v klinické praxi. Výsledky by měly být dohledatelné v přehledné databázi, do které by měli mít přístup zdravotničtí pracovníci. Nevíme, zda by toto opatření přispělo k větší důvěře PL v generické LP, ale byl by to krok k větší transparentnosti těchto studií (například i zveřejnění údajů kolik bylo významných odchylek, které se nezapočítávaly do hodnocení atd.).

Terapeutická ekvivalence se u jednotlivých generických LP, které splňují bioekvivalenční testování, předpokládá, a vyplývá z toho, že mají obdobné farmakokinetické parametry jako originální LP (dle EMA musí být C_{max} a AUC v rozmezí 80–125 % hodnot originálního LP a to při 90% CI).⁷⁸ Jak je uvedeno výše, více jak třetina PL si myslí, že tomu tak je, stejně velká skupina PL si myslí opak a třetina se k tomuto problému neumí vyjádřit. Je zajímavé, že když měli PL mezi sebou porovnat terapeutickou ekvivalenci mezi generickými LP navzájem, souhlasilo více jak 40 % PL s tvrzením, že jednotlivé generické LP jsou mezi sebou terapeuticky ekvivalentní a „jen“ asi 30 % bylo opačného názoru. Právě u názoru na terapeutickou ekvivalenci mezi generickými LP navzájem bychom však mohli očekávat větší skepsi PL. Při znalosti principů bioekvivalenčních studií bychom právě zde měli očekávat větší rozdílnost farmakokinetických parametrů, než by tomu mohlo být při porovnání generického a originálního (referenčního) LP mezi sebou. Teoreticky by variabilita farmakokinetických parametrů dvou generických LP mohla dosáhnout desítek procent (teoreticky i více jak 50 %).⁷⁸ V praxi je ale obvyklé, že rozdíl farmakokinetických parametrů mezi generickými a originálními LP je menší než 10 % (legislativně může být mezi 80–125 %, v průměru však v praxi byl 4,35 % pro C_{max} a 3,56 % pro AUC), čímž jsou ovlivněny i rozdíly mezi generickými LP navzájem⁷⁹.

Domníváme se, že problémem našich respondentů byl nedostatek znalostí z oblasti generických LP a GS, proto by měl být kladen mnohem větší důraz na vzdělávání v této oblasti v již pregraduálním a zcela jistě pak v postgraduálním studiu. Bylo by též pozitivní

vytvářet vazby mezi PL a lékárníky, a to již v rámci pregraduálního studia a rozvést diskuzi mezi těmito zdravotníky v postgraduální fázi studia i se zaměřením na pozitiva i negativa GS.

Dle našeho názoru by ke zvýšení důvěry PL v GS přispělo vydávání seznamu zaměnitelných LP, který by měla vydávat národní léková agentura, v českých podmínkách Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL), obdobně jako je tomu např. ve Finsku, kde tento seznam vydává Finnish Medicines Agency.⁸⁰

PL vnímali generické LP především jako prostředek k úspoře finančních prostředků a valná většina z nich souhlasila s tím, že generické LP redukuje náklady pacientů na farmakoterapii. Již z legislativy je dané, že generický LP musí mít při vstupu na trh nižší cenu než přípravek originální (pokud se jedná o vstup prvních generických LP k určitému originálnímu LP) a GS nelze realizovat bez finanční úspory pro pacienta. Toto vychází z české legislativy.⁸¹ Podobně je tomu i v jiných evropských zemích.

V naší studii se ukázalo, že PL měli povědomí o legislativních požadavcích na zabezpečení bezpečnosti a kvality výroby generických LP. PL se domnívali, že legislativa vyžaduje stejné bezpečnostní záruky u generických LP jako u originálních LP a také souhlasili s tvrzením, že správná výrobní praxe (GMP) je vyžadována ve stejné míře jak u originálních tak generických LP. Na druhou stranu i přes tyto skutečnosti se PL domnívali, že generické LP jsou méně kvalitní, méně účinné a mají více nežádoucích účinků než originální LP. Toto může ukazovat na předsudky PL směrem k výrobcům generických LP nebo nedůvěru v lékové agentury. Tato nedůvěra v generické LP však může být dána i vlastní negativní zkušeností PL nebo jejich pacientů s výskytem lékových problémů v souvislosti s generickými LP a GS. Některé signály ukazující na nedostatky generických LP (vyšší procenta nečistot, menší obsah účinné látky) nacházíme i v literatuře. Například studie porovnávající originální a generické LP s klopidozemem ukázala na nedostatky v kvalitě některých generických LP, v Norsku byly zaznamenány signály nežádoucích událostí v kontextu s generickými LP a GS, byla popsána kazuistika dekompenzace INR při substituci dvou přípravků s warfarinem a další lékové problémy související s GS.^{69,82,83}

V naší studii odpověděla asi 1/4 respondentů, že se za poslední měsíc setkala u svých pacientů s problémem, který by dávala do souvislosti s GS a tedy i generickými LP. Pokud budeme blíže analyzovat problémy, které PL reportovali, a které dle nich souviseli s GS, tak za nejzávažnější problém bychom považovali užívání dvou přípravků se stejnou účinnou látkou a tím pádem zdvojení dávky. Tento problém byl popisován relativně často. Jen ve dvou případech bylo specifikováno, že se jednalo o současné užívání dvou přípravků s karvedilolem a dokonce tří inhibitorů ACE. I když v jednom komentáři bylo uvedeno, že k duplicitě došlo díky preskripci dvou různých lékařů, většinou tomu tak bylo v souvislosti s GS v lékárně. Zde by se měla uplatňovat kontrolní funkce lékárníka, který by měl ověřovat, zda pacient porozuměl tomu, že mu byl substituován jeden léčivý přípravek za jiný. Jako

opatření je možno pacientovi na obal LP, jež mu je po substituci vydán, uvést i název LP, jež je uveden na lékařském předpise, a jež pacient užívá dlouhodobě. Toto opatření by mělo přispět k tomu, aby nedocházelo k duplicitnímu užívání LP se stejnou léčivou látkou. Pokud si lékárník není naprosto jist tím, že pacient nebude užívat oba léčivé přípravky se stejnou účinnou látkou, neměl by GS provést.⁸⁴ K další minimalizaci tohoto rizika by mohlo přispět opatření, kdy by bylo zákonem dáno, že hlavním nápisem na obalu LP musí být mezinárodní nechráněný název (INN) účinné látky (s nebo bez jména výrobce) a firemní název může být uveden pouze znatelně menším písmem. Toto opatření platí (s určitými drobnými modifikacemi) v některých evropských zemích (např. v Itálii či v Portugalsku)⁸⁵. Dalším opatřením jak omezit riziko duplicitního užívání a jak „splnit“ požadavek PL, aby věděli, který konkrétní LP pacient užívá, by bylo propojení informačních systémů lékařů a lékárníků, tak, aby tyto informace byly vždy dostupné všem zdravotníkům pečujícím o pacienta. Zde by však mělo zůstat zachováno právo pacienta na to, aby tyto informace byly dostupné konkrétnímu zdravotníkovi, jen pokud to pacient odsouhlasí (např. sdělí zdravotníkovi přístupový kód). Toto opatření však vyžaduje, aby povinnou výbavou ordinací lékařů byl počítač s přístupem k internetu.

Dalším často reportovaným lékovým problémem, který se objevil v souvislosti s GS, byl v naší studii výskyt nežádoucích účinků. Z definice generických LP (stejná účinná, různé pomocné látky) jsme očekávali zejména zvýšené riziko alergických reakcí. V literatuře byl například publikován výskyt alergických kožních reakcí po provedení GS dvou přípravků s obsahem allopurinolu.⁸⁶ Nežádoucí účinky typu alergických reakcí však nebyly respondenty v naší studii zmiňovány.

Některé nežádoucí účinky jsme také dle popisu, který nám PL poskytli, nemohli zařadit do souvislosti s provedením GS. Například výskyt otoků dolních končetin po užívání blokátorů kalciových kanálů nebo výskyt suchého kašle po inhibitech ACE. Výskyt typických NÚ určité léčivé látky je při provádění GS možný. Toto může být dáno rozdílnou C_{max} či AUC u substituovaných přípravků. Pokud však nebylo uvedeno, že se tyto nežádoucí účinky vyskytly po provedení GS, lze se s velkou pravděpodobností domnívat, že se jedná o projev typického nežádoucího účinku léčivé látky (např. při prvním předpisu inhibitoru ACE). Některé nežádoucí účinky typické pro účinnou látku však s GS souviset pravděpodobně mohly. Ve studii byla například reportována kazuistika, kdy došlo ke zvýšení kreatininy po záměně jednoho přípravku s obsahem statinu za druhý. Toto by mohlo souviset například s vyšší podanou dávkou statinu v generickém LP (viz. výše). Dále byla reportována nesnášenlivost určitých LP, ke které došlo po provedení GS.

Lékárník i PL by si měli být vědomi, že u některých LP je provádění GS limitováno. Mezi tato léčiva typicky patří léčiva s úzkým terapeutickým indexem (např. theophyllin, warfarin, hormony štítné žlázy, imunosupresiva, antiepileptika) nebo lékové formy s modifikovaným

uvolňováním. V takových případech by lékárníci měli dbát doporučení SUKLu a České lékárnické komory a GS provádět s opatrností anebo ji neprovádět vůbec.^{67,87} Dle mého názoru by bylo lepší se provedení GS v těchto případech vyhnout úplně. Nemáme však dostupná data, zda je toto doporučení dodržováno i v každodenní klinické praxi. Pokud by situace vyžadovala, dala by se provést náhrada či záměna. Tyto nástroje by též měly být využity s uvědoměním si limitů provádění bioekvivalenčních studií.

Byly-li v naší studii jmenovány konkrétní přípravky, u kterých se vyskytl lékový problém související s GS, pak málo kdy tak bylo po substituci originálního za generický LP, přesto, že si to PL mysleli (neznalost originálního LP). Většinou se jednalo o substituci dvou generických LP (např. Agen[®] vs. Hipres[®], Lozap[®] vs. Lorista[®]). Zde narážíme na neznalost originálních LP, která se prokázala i v našem šetření. Dle našeho názoru PL často za originální přípravek považují ten, který dosáhl jako první „masovějšího“ rozšíření. K tomuto tvrzení nás vedou výsledky naší studie, v níž PL správně určili originální přípravky od účinných látek atorvastatin a ramipril (Sortis[®], Tritace[®]) kdežto za originální LP k účinným látkám metformin a omeprazol považovali přípravky Siofor[®] a Helicid[®], které dosáhly jako jedny z prvních velkého rozšíření mezi PL. Toto nás pak vede k tvrzení, že debata o účinnosti a nežádoucích účincích originální vs. generický LP je zčásti debatou o porovnávání dvou generických LP, z čehož jeden z nich je PL považován za originální LP z toho důvodu, že jej znají od účinné látky jako první. Jinými slovy pro lékaře není důležitý přípravek z hlediska originality, ale z hlediska zkušeností s ním.

Z důvodů nízké úrovně spontánního hlášení nežádoucích účinků v ČR⁸⁸ se domníváme, že nejsou hlášeny ani nežádoucí účinky v souvislosti s GS. Pokud by byly tyto nežádoucí účinky hlášeny, mohly by být lékovou agenturou (v ČR Farmakovigilanční oddělení SUKL) zpracovávány, a mohly by být vydávány informace ohledně rizikových LP, po jejichž substituci se objevily nežádoucí účinky. Například v Norsku byl takto zaznamenán signál, že po záměně originálního amlodipinu (Norvasc[®]) za generický LP (Amlodipin Ratiopharm[®]) se často vyskytovaly závratě a bolesti svalů. Ve stejné studii právě s amlodipinem souvisel každý pátý reportovaný nežádoucí jev při provádění GS.⁸³

Nejenom velmi slabá znalost principů bioekvivalenčních studií a testování generických LP, ale i tristní neznalost legislativních podmínek byly dle našeho názoru klíčové důvody k zamítavému postoji PL ke GS a k obavám z rizik generických LP. Jen asi polovina z našich respondentů věděla, že s GS musí vždy souhlasit pacient (tj., že o ni nerozhoduje primárně lékárník) a zhruba stejná část PL si myslela, že k provedení GS je třeba souhlas lékaře (lékař sice může GS zakázat, ale musí tak učinit již při preskripci). Celkově byla znalost legislativních podmínek GS jen nepatrně lepší, než by odpovídalo náhodnému výběru.

To, že lékaři nejsou dostatečně edukováni v lékové politice dokládáme výsledky stejného dotazníkového šetření provedeného mezi lékárníky. Lékárníci projeví lepší znalosti principů

GS a generických LP, lépe znali legislativní podmínky provádění GS, originální LP od léčivých látek a ke GS měli signifikantně kladnější vztah než PL.⁸⁹

Vyšší podíl generických LP a racionální provádění GS může nejen snížit náklady pacientů a plátců zdravotní péče, ale může rovněž zvýšit dostupnost kvalitní zdravotní péče pro větší množství pacientů. Současně lze uspořené finanční prostředky použít k léčbě vzácných nebo nákladných onemocnění.⁹⁰ Hlavním úkolem je tedy zlepšit povědomí a znalost lékařů o generických LP, jejich vstupu na trh, o GS a naleznout takové nástroje, které by snížily jejich obavy o bezpečnost generických LP a GS a přispěly by k minimalizaci rizik, jež může do farmakoterapie přinášet GS. K tomuto bych navrhoval tato opatření (řazena sestupně dle důležitosti):

- 1) Legislativně změnit pravidla pro označování LP (nebo alespoň generických LP), kdy hlavním nápisem na obalu LP by měl být INN název účinné látky. (Ministerstvo zdravotnictví ČR – MZdČR, zákonodárna moc)
- 2) Zvýšit reportování lékových problémů vzniklých v souvislosti s generickou substitucí zdravotníků. Tyto reporty analyzovat, analýzy zveřejňovat a podle nich upravovat seznam vzájemně substituovatelných LP – viz. bod 3. (Odborné společnosti, ČLnK. Farmakovigilanční oddělení SUKL).
- 3) Vytvořit a pravidelně aktualizovat seznam konkrétních LP, které lze mezi sebou substituovat (lékové agentury, v ČR SUKL).
- 4) Propojit informační systémy lékařů a lékáren, aby i lékař věděl, který LP byl pacientovi substituován (MZdČR, SUKL, ČLnK, odborné společnosti)
- 5) Věnovat se problematice originálních a generických LP v rámci pregraduálního i postgraduálního studia. Tamtéž také diskutovat o výhodách a nevýhodách GS (univerzity, odborné společnosti).
- 6) Diskutovat o problémech GS na společných setkáních lékařů a lékárníků (odborné společnosti, ČLnK).
- 7) Zvážit zveřejňování úplných výsledků bioekvivalence studií (FDA, EMA, SUKL).

Limity studie

Mezi limity studie bychom zařadili nižší návratnost dotazníku. Dotazník odevzdalo 14,3 % oslovených PL. Proč tomu tak bylo, bylo rozebráno v diskuzi. Dalším limitou studie mohl být selekční bias související s výběrem respondentů, protože oslovení byli pouze účastníci vzdělávacích akcí pořádaných SVL ČLS JEP. Rozsah možného zkreslení výsledků nedokážeme však posoudit. Z charakteru odborných akcí lze předpokládat, že mezi respondenty se nacházeli zejména PL se zájmem o obor a vlastní vzdělávání.

Závěr

Generická substituce je nástroj, který na jedné straně přispívá k úspoře finančních výdajů za léčiva, na druhou stranu může do farmakoterapie pacientů přinášet rizika. V naší studii jsme prokázali relativně slabou znalost praktických lékařů o principech vstupu generických LP na farmaceutický trh a o podmínkách provádění GS. Tato neznalost formuje názory praktických lékařů na generické LP i na jejich negativní vztah ke GS. Ke zlepšení situace by mohla přispět informační kampaň o dané problematice zaměřená na lékaře. Větší integrace praktických lékařů a lékárníků v praxi i při studiu na univerzitách by též mohla přispět k větší vzájemné důvěře, která je též jedním z předpokladů rozšíření GS. Byla navržena opatření, která by mohla přispět k minimalizaci rizik GS. K těmto opatřením by patřilo označování obalů LP přednostně INN názvem léčivé látky, a dále opatření ke zvýšení reportování lékových problémů vzniklých v souvislosti s GS, na jejichž základě by byl vytvořen a upravován seznam zaměnitelných LP.

Rizika a bezpečnost samoléčení volně prodejnými léčivými přípravky s obsahem nesteroidních protizánětlivých látek se zaměřením na ibuprofen.

Teoretická část

Definice samoléčení, benefity a rizika OTC léčiv

Samoléčení lze definovat jako léčení lehkých zdravotních obtíží pomocí volně prodejných léčiv (OTC). Tato léčiva jsou dostupná bez lékařského předpisu a jejich výběru nepředchází návštěva lékaře.⁹¹ Do samoléčení v širším slova smyslu lze zařadit i vedle registrovaných léčiv a parafarmaceutik také prostředky domácí medicíny a různé způsoby alternativní medicíny a farmacie.⁹²

V době, kdy WHO klade důraz na zodpovědnost každého jedince za své zdraví, lze uvědomělé samoléčení považovat za pozitivní součást zdravotního uvědomění. Léková politika v jednotlivých rozvinutých západních zemích se zaměřuje na podporu samoléčení prostřednictvím OTC léčiv. Například dle direktivy Evropské unie (92/26) mohou být léčiva prodávána bez lékařského předpisu, pokud jejich užití bez lékařského dohledu není nebezpečné, nejsou často užívány nesprávně, nejedná se o novou chemickou entitu či nejsou podávány parenterálně.⁹³ Přestože dle výše uvedeného se jako OTC léčiva mohou vydávat léčiva „relativně bezpečná“, může samoléčení přinášet pro pacienta i potencionální rizika. Tato rizika jsou rozebrána níže a jedná se především o rizika zahrnující nepřesnou diagnostiku a zpoždění diagnózy i závažného onemocnění, výskyt interakcí lék-lék, lék-nemoc či výskyt nežádoucích účinků.

Pozitiva a negativa, která sebou nese změna statusu výdeje léčivých přípravků

Status OTC léčiv či změna statusu výdeje z léčiv dostupných pouze na lékařský předpis (Rx) na OTC léčiva (switching) sebou nesou své výhody i nevýhody a možná rizika. Mezi hlavní výhody lze počítat:⁹⁴

1. **Zlepšený přístup pacientů k účinným léčivům** – potřeba návštěvy lékaře představuje pro mnoho pacientů značnou bariéru v přístupu k účinné zdravotní péči, a to z důvodů finančních, časových i z důvodů dostupnosti. Proto, pokud jsou léky dostupné bez lékařského předpisu,lepší se přístup pacientů k účinné terapii. Ve Švédsku změnilo status z Rx na OTC léčivo mezi lety 1980–1994 celkem 16 léčiv. Ve studii Carlstena byl u 14 z těchto léčiv zaznamenán nárůst prodeje. Tento nárůst byl zaznamenán brzy po změně statusu léčiva a průměrný nárůst po dvou letech od změny činil 36 %. Na druhou stranu byl zaznamenán pokles preskripce těchto léčiv na lékařský předpis. V průměru byla preskripce snížena o 26 % a tyto změny ušetřily asi 30 milionů dolarů ročně z národních nákladů na léčiva.⁹⁵ Ve Spojených státech amerických stouply tržby z 0,5% masti s obsahem hydrokortisonu po změně statusu na OTC léčivo z 12 milionů dolarů na 88 milionů dolarů. I když tato data podporují

hypotézu, že pacienti profitují z lepší dostupnosti těchto léčiv, nevíme, kolik pacientů užívá tato léčiva v indikovaných případech. Zvýšené užívání těchto léčiv může vést též ke zvýšeným nákladům a ke zvýšeným rizikům bez zvýšení benefitu pro pacienty.⁹⁴ U některých léčiv však máme doklady, že jejich switching z Rx na OTC léčivo byl efektivní. Tyto doklady existují např. pro odvykací léčbu závislosti na kouření pomocí substituční terapie nikotinem (NRT). Z review, které hodnotilo benefity a rizika switchingu NRT z Rx na OTC léčiva, vyplývá, že po 10 letech od tohoto kroku jsou OTC léčiva s NRT užívána bezpečně a efektivně bez velkého rizika nesprávného použití nebo zneužití.⁹⁶

2. **Snížení frekvence návštěv lékaře a nižší náklady na zdravotní péči** – o úspoře pro švédský systém zdravotní péče, jež vyplynula ze switchingu Rx na OTC léčiva je pojednáno již v bodě č. 1. V roce 1996 díky prodeji OTC léčiv činily úspory pro veřejné výdaje v USA 20 miliard \$. Asi 60 % z této úspory bylo dosaženo díky switchingu léčiv z Rx na OTC léčiva.⁹⁴ V USA po jednom roce od uvolnění blokátorů H₂-receptorů jako OTC léčiv bylo zaznamenáno u chronických uživatelů těchto léčiv statisticky významné snížení preskripce těchto léků i preskripce ostatních gastrointestinálních léků (inhibitory protonové pumpy, prokinetika, sukralfát).⁹⁷ V podobné studii opět v USA byl po jednom roce od uvolnění vaginálních antimykotických přípravků jako OTC léčiv zaznamenán snížený počet návštěv z důvodů vaginitid, snížená preskripce vaginálních antimykotik i snížené náklady pro plátce zdravotní péče. V souboru 59 tisíc pacientek byly měsíční úspory pro plátce zdravotní péče přes 42 tisíc \$ v nákladech na léčiva a od 12 tisíc do 25 tisíc \$ v nákladech na návštěvu lékaře (v závislosti na použité laboratorní metodě testování).⁹⁸

Přestože výše uvedené studie nasvědčují jednoznačnému finančnímu přínosu ze switchingu léčiv z Rx na OTC léčiva, kvantifikování tohoto efektu je velmi složité a nebylo zevrubně provedeno. I autoři výše citovaných studií uvádějí, že je potřeba provést více hodnocení a obsáhlejší studie a jejich analýzy. Tyto analýzy budou muset zahrnout faktory jako náklady na klinické vyšetření, kterým se pacienti vyhnou, pokud užívají OTC léčiva (a stanovit procento pacientů, kteří nakonec musejí vyšetření podstoupit, přestože užívají OTC léčivo), náklady na OTC léčivo ve srovnání s Rx léčivem, náklady na následné diagnózy a léčbu vyplývající z možného počátečního zpoždění diagnózy při užívání OTC léčiv, náklady na suboptimální terapii ve srovnání s terapií optimální, toxicitu léčiv pokud je pacient užívá sám ve srovnání s užíváním pod lékařským dohledem a výdajů za léčbu pacientů, jež neužívají OTC ve schválené indikaci. Dále bude muset být do analýzy zařazen ekonomický benefit z léčby OTC léčivy jako např. dřívější návrat do zaměstnání nebo zlepšený dojem zdraví.⁹⁴

3. **Zvýšení edukace a autonomie pacientů** – jak již bylo uvedeno výše, dokumenty WHO i další kulturní a sociální trendy vedly ke zvýšené zainteresovanosti pacienta v samoléčení i v kontrole nad jeho léčbou vedenou lékařem. Dostupnost OTC léčiv může zvýšit tyto trendy. Sami pacienti si dle průzkumů přejí, aby některá Rx léčiva byla dostupná bez lékařského předpisu a switching z Rx na OTC léčiva považují za nástroj úspory výdajů na léky. Pacienti také věří, že OTC léčiva, která byla dříve

dostupná jen na lékařský předpis, jsou více účinná než ta léčiva, která vždy byla dostupná jen jako OTC léčiva.^{94,99}

K hlavním potencionálním rizikům tohoto kroku lze zařadit:^{93,94}

1. **Nepřesnou diagnostiku onemocnění pacientem založenou na pocíťovaných symptomech** – samoléčení pacientů prostřednictvím OTC léčiv je závislé na pacientově úsudku (popřípadě na úsudku poradce, např. lékárník) o správné diagnóze obtíží či symptomů. Nesprávná diagnóza může vést k užívání neúčinných OTC léčiv. Například někteří autoři se domnívají, že pacient není schopen samostatně diagnostikovat vaginální mykotickou infekci, protože i zdravotník tak nemůže učinit pouze na základě symptomů. Podle této teorie by měly vaginální OTC léčiva užívat pouze pacientky, které mají diagnózu potvrzenou lékařem. Kromě evidencí o úspoře nákladů pro plátce zdravotní péče existují i relativně málo obsáhlá objektivní data o poškození zdraví v souvislosti se switchingem vaginálních antimykotik.¹⁰⁰
2. **Opožděnou diagnostiku a suboptimální terapii závažných onemocnění** – dostupnost blokátorů H₂-receptorů či inhibitorů protonové pumpy (PPI) pro krátkodobou léčbu dyspepsií a pálení žáhy může vést při jejich dlouhodobém užívání ke zpoždění diagnózy a tím i účinné terapie závažného onemocnění (například karcinom jícnu či žaludku, duodenální vřed). I když toto limitované studie nepotvrdily, nelze to vyloučit, protože senzitivita těchto studií detekovat tyto případy byla malá.⁹⁴ V již diskutovaných případech vaginálních antimykotik jako OTC léčiv si někteří lékaři mysleli, že viděli případy non-fungální vaginitidy, kdy došlo k prodloužení doby její léčby z důvodů užívání lokálních OTC antimykotik.¹⁰¹
3. **Výskyt nežádoucích účinků a lékových interakcí** – přestože riziko závažných nežádoucích účinků a lékových interakcí (lék – lék, lék – nemoc, lék – potrava) je u OTC léčiv obecně menší než u Rx léčiv, nejsou tato rizika zanedbatelná a je třeba jim věnovat pozornost, protože mohou vést i k velmi závažným nežádoucím účinkům. Mezi taková léčiva patří například NSAIDs, ASA, antacida, blokátory H₂ – receptorů, PPI ad.¹⁰²
Některé skupiny léčiv představují rizika, pokud jsou užívána masově a jsou dostupná i jako OTC léčiva. Například zvyšující se užívání antibiotik bez lékařského dohledu vede k nárůstu problému s rezistencí na tyto léky.^{103,104}

Nesteroidní protizánětlivá léčiva – dělení, spotřeba, nežádoucí účinky, lékové interakce

Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs) působí mechanismem účinku přes inhibici cyklooxygenázy a jsou rozsáhle používána ke zmírnění bolesti se zánětlivou složkou nebo i bez ní u pacientů s akutním či chronickým muskuloskeletárním onemocněním. V jednotlivé dávce mají NSAIDs analgetickou aktivitu srovnatelnou s paracetamolem. V pravidelně užívaných vyšších dávkách mají účinek jak analgetický, tak protizánětlivý, což je činí obzvláště použitelnými k terapii chronické nebo pravidelné bolesti v souvislosti se zánětem.

Tyto léky jsou vhodné k terapii bolesti u dysmenorey, bolesti zubů, některých bolestí hlavy a některých bolestí muskuloskeletárního původu.¹⁰⁵

Na základě selektivity k jednotlivým izoenzymům cyklooxygenázy se NSAIDs dělí do tří hlavních skupin: neselektivní, cyklooxygenáza (COX) 2 preferenční a COX-2 selektivní. V ČR jsou dostupné z neselektivních NSAIDs přípravky obsahující kyselinu acetylsalicylovou, ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen, piroxikam, indometacin, aceklofenak a kyselinu tiaprofenovou. Z COX-2 preferenčních pak přípravky od účinných látek nimesulid a meloxikam a z COX-2 selektivních přípravky s obsahem celecoxibu, parecoxibu a etoricoxibu. Jako OTC jsou registrovány v ČR perorální formy kyseliny acetylsalicylové, ibuprofenu, diklofenaku a naproxenu a lokální formy ibuprofenu a diklofenaku.^{106,107}

V roce 2012 bylo v ČR spotřebováno přes 16 milionů balení NSAIDs, za které bylo utraceno více jak 1,8 mld. Kč. V denních definovaných dávkách DDD to činí více jak 58 DDD na tisíc obyvatel a den. Nejvíce zastoupené NSAIDs byly léčivé přípravky obsahující ibuprofen, kterých bylo spotřebováno více jak 9 milionů balení, což představuje více než 32 DDD/t.o./den.¹⁰⁷ Právě u přípravků s obsahem ibuprofenu se můžeme domnívat, že velká část z nich byla vydána jako OTC léčiva.

NSAIDs patří mezi léčiva, u nichž se mohou objevovat často i závažné lékové interakce (LI) a nežádoucí účinky (NÚ). Tyto LI a NÚ mohou pro pacienty představovat závažné riziko a měli by být vždy brány do úvahy před preskripcí těchto léčiv či doporučením jejich užívání jako OTC léčiv.

Ze závažných NÚ to jsou především účinky na gastrointestinální trakt, játra, ledviny a kardiovaskulární systém.

Nežádoucí účinky nesteroidních protizánětlivých léčiv na gastrointestinální trakt

Nesteroidní antiflogistika jsou léčiva známá tím, že mohou poškozovat trávicí trubici. V posledních desetiletích se v odborné literatuře české i zahraniční objevuje větší množství přehledových článků i kazuistik, které popisují spektrum slizničních změn na celé trávicí trubici a rozebírají i možnosti prevence těchto komplikací. Užívání NSAIDs je spojeno s vysokým rizikem závažných a potenciálně fatálních komplikací na gastrointestinálním traktu (GIT).¹⁰⁸ Mechanismus tohoto NÚ je inhibice izoenzymu COX-1, který se podílí na cytoprotektivních pochodech na sliznici žaludku a duodena. Ukazuje se, že dalším mechanismem gastrointestinální toxicity nezávislým na COX-1 by mohla být možnost vazby NSAID na buněčnou membránu a její přímé poškození.¹⁰⁹ Lze říci, že riziko poškození GIT klesá v řadě COX neselektivní – COX-2 preferenční – COX-2 selektivní NSAIDs. I když u COX-2 selektivních NSAID je riziko gastrointestinální toxicity redukováno asi o 50 % v porovnání s COX neselektivními NSAIDs, přesto je stále větší než po podání placeba.^{110,111}

Větší riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků dále měla léčiva s dlouhým poločasem a lékové formy s postupným uvolňováním.^{109,112} Relativní riziko (RR) gastrointestinálního krvácení nebo perforace horního GIT bylo 4,50 (95% CI 3,82–5,31) pro tradiční NSAIDs a 1,88 (95% CI 0,96–3,71) pro koxiby. Menší RR než odpovídá průměru všech NSAID měly celecoxib 1,42 (95% CI 0,85–2,37), aceclofenac 1,44 (95% CI 0,65–3,20), rofecoxib 2,12 (95% CI 1,59–2,84), a ibuprofen 2,69 (95% CI 2,17–3,33). Větší riziko pak bylo pozorováno pro ketorolac 14,54 (95% CI 5,87–36,04) a piroxicam 9,94 (95% CI 5,99–16,50). Předpokládané RR bylo 5,63 (95% CI 3,83–8,28) pro naproxen, 5,57 (95% CI 3,94–7,87) pro ketoprofen, 5,40 (95% CI 4,16–7,00) pro indometacin, 3,98 (95% CI 3,36–4,72) diklofenak a 4,15 (95% CI 2,59–6,64) pro meloxicam.¹¹²

Hepatotoxicita indukovaná nesteroidními protizánětlivými léky

Hraniční zvýšení jednoho nebo více funkčních jaterních testů bylo hlášeno v klinických studiích až u 15 % pacientů užívajících NSAIDs. Hepatotoxicita je vzácný ale potencionálně závažný nežádoucí účinek NSAIDs a můžeme zde hovořit o tzv. skupinovém efektu („class effect“). Jedná se o idiosynkrastický typ hepatotoxicity. Symptomy jsou podobné jako u virové hepatitidy a zahrnují nauzeu, zvracení, anorexii, abdominální bolest v pravé horní části, únavu a žloutenku.¹¹³ Incidence hepatotoxicity při užívání NSAID je uváděna v klinických studiích v rozmezí od 0,29 případů/100000 osob (95% CI 0,17–0,51) do 9 případů/100000 osob (95% CI 6–15). Hepatopatie způsobená NSAIDs může mít různé formy od asymptomatických forem přes zvýšení jaterních transamináz až po fulminantní selhání jater. Některé NSAIDs byly z důvodu hepatotoxicity staženy z trhu (bromfenak, ibufenak a benoxaprofen). Některé další jako například nimesulid nebyly v některých státech nikdy povoleny, v některých se stahovaly z trhu (např. Argentina) anebo omezovaly jejich indikace (Evropa). Například nimesulid je v současnosti v ČR schválen pouze pro léčbu akutní bolesti a primární dysmenorey vždy jako lék 2. linie a to pouze po dobu 15 dní. Mezi NSAIDs s menší hepatotoxicitou patří ibuprofen a koxiby, mezi NSAIDs s více vyjádřenou hepatotoxicitou pak náleží ketorolac, či fluorbiprofen.^{113,114,115,116,117}

Kardiovaskulární riziko nesteroidních antiflogistik

Z výsledků intervenčních i observačních studií se zdá, že zvýšení rizika koronárních příhod je skupinovým efektem NSAIDs. Zdá se též, že za zvýšenou incidenci kardiovaskulárních příhod není zodpovědná selektivita ke COX-2 jednotlivých léčiv, ale absolutní stupeň inhibice COX-2.¹¹⁸ Přesto za nejvíce rizikové léky z hlediska zvýšeného rizika kardiovaskulárních a cerebrálních NÚ jsou dnes považovány koxiby¹¹³, i když v některých metaanalýzách jejich riziko kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí nebylo vyšší než u některých neselektivních NSAIDs. Jako nejbezpečnější analgetikum z pohledu kardiovaskulárních NÚ pro pacienty s osteoartrózou se dle Trelleho analýzy jeví podání naproxenu, jehož RR pro úmrtí na KV příčiny je 0,98 (95% CI 0,48–2,37). V této analýze měl největší RR úmrtí z KV příčin etorikoxib 4,07 (95% CI 1,23–15,70). Ostatní koxiby; celecoxib – RR 2,07 (95% CI 0,98–

4,55); rofekoxib – RR 1,5 (95% CI 0,88–2,84); lumirakoxib – RR 1,89 (95% CI 0,64–7,09) nebyly horší než ibuprofen – RR 2,39 (95% CI 0,69–8,64) nebo diklofenak - RR 3,98 (95% CI 1,48–12,70).¹¹⁹

Nesteroïdními antiflogistiky indukované nefropatie

Mechanismus tohoto nežádoucího účinku NSAIDs spočívá v inhibici obou izoform COX (COX-1, COX-2). Tyto obě izoformy jsou přítomny v ledvinách savců a přispívají k biosyntéze prostaglandinů. U pacientů užívajících NSAIDs se může vyvinout retence sodíku a vody, což může vést k mírným edémům a přibírání na váze (od 1 do 2 kg). U 1–5 % pacientů užívajících NSAIDs se rozvíjejí klinicky významné abnormality renálních funkcí. Akutní reverzibilní selhání ledvin se vyskytuje u 0,5–1 % pacientů, kteří mají navíc nějaké predispoziční faktory pro selhání ledvin, jako například městnavé srdeční selhání, závažné onemocnění jater, nefrotický syndrom, chronickou renální insuficienci či hypovolémii. Vzácným renálním NÚ při užívání NSAIDs je nefrotický syndrom s intestinální nefritidou a papilární nekróza. Všechna NSAIDs mohou způsobovat akutní renální postižení, přesto mezi nimi existují rozdíly. Z dostupných NSAIDs je největším inhibitorem ledvinových prostaglandinů indometacin a tudíž je asociován s vyšším rizikem akutního selhání ledvin. Nejméně potentním inhibitorem renálních prostaglandinů je kyselina acetylsalicylová. Mezi NSAIDs se středním potenciálem vyvolat akutní ledvinové selhání patří ibuprofen, diklofenak, naproxen a piroxikam. Koxiby se pak zdají být v tomto nežádoucím účinku kvalitativně podobné klasickým neselektivním NSAIDs.^{113,120}

Klinicky závažné lékové interakce NSAIDs

LI NSAIDs s ostatními léčivy či doplňky stravy mohou většinou potencovat nežádoucí účinky samotné skupiny NSAIDs. Proto největší interakční potenciál mají léky, které potencují riziko krvácení do GIT při užívání NSAIDs (např. antiagregancia, antikoagulancia, některá antidepresiva). Dále to jsou léky, které potencují orgánovou toxicitu (např. nefrotoxicitu či hepatotoxicitu) NSAIDs (např. cyklosporin, takrolimus), léky, jejichž účinnost je snižována kvůli inhibici syntézy prostaglandinů v ledvinách při užívání NSAIDs (antihypertenziva, diuretika) a léky, jejichž účinnost je zvýšena z důvodu jejich snížené clearance díky LI s NSAIDs (lithium, methotrexát). Přehled klinicky závažných a středně závažných lékových interakcí NSAIDs dle databáze Thomson-Micromedex[®] uvádí Tabulka 14. Často je závažnost LI ovlivněna dávkou a délkou podávání, přesto v rámci minimalizace rizik se při samoléčení snažíme těmito kombinacím vyhnout.

Tabulka 14: Léčiva klinicky závažně interagující s NSAIDs¹¹³

Interagující léčivo	Riziko interakce
Antiagregancia (ASA, klopidoĝrel, prasugrel, tiklopidin, dipyridamol,)	Zvýšené riziko krvácení do GIT
Antikoagulancia (nízkomolekulární	Zvýšené riziko velkých krvácivých příhod (např. do

hepariny, heparin, fondaparinux, tirofiban, apixaban, rivaroxaban, warfarin)	GIT). U nízkomolekulárních heparinů popsáno i riziko epidurálního krvácení při provádění spinální punkce či neuraxiální anestezie
Ginkgo	Krvácení do GIT, kazuistika fatálního intracerebrálního krvácení
SSRIs	Zvýšené riziko krvácení (hlavně do GIT, ale popisovány i petechie, ekchymózy a epistaxe)
Venlafaxin, duloxetin, milnacipran	Zvýšené riziko krvácení, krvácivé příhody zahrnovaly epistaxi, petechie, ekchymózy, hematomy i život ohrožující krvácení
Cyklosporin	NSAIDs mohou potencovat nefrotoxicitu cyklosporinu, obzvláště u dehydratovaných pacientů
Methotrexát (vysoké dávky, podávané v onkologii)	Zvýšené riziko methotrexátové toxicity (leukopenie, trombocytopenie, anemie, nefrotoxicita, GIT ulcerace)
Takrolimus	Akutní selhání ledvin
Erlotinib	Riziko GIT krvácení a perforace
Tavolník vroubkovaný (<i>Spiraea crenifolia</i>)	Zvýšené riziko krvácení
Pentoxifyllin	Zvýšené riziko krvácení
Pemetrexed	Zvýšené riziko pemetrexetové toxicity (myelosuprese, renální a GIT toxicita)
ACEI, ARB	Snížený antihypertenzní a natriuretický účinek
Betablokátory	Snížený antihypertenzní účinek
Kalciové blokátory	Snížený antihypertenzní účinek, zvýšené riziko GIT krvácení
Kličková a thiazidová diuretika	Snížený diuretický a antihypertenzní účinek
Kalium šetřící diuretika	Snížený diuretický efekt, hyperkalémie, nefrotoxicita
Vorikonazol	Zvýšená hladina NSAIDs metabolizovaných přes CYP 2C9 (např. ibuprofen) a zvýšení jejich toxicity
Lithium	Zvýšené riziko toxicity lithia (slabost, tremor, nadměrná žízeň, zmatenost) – popisováno pro ibuprofen a indometacin
Deriváty sulfonfylmočoviny,	Zvýšené riziko hypoglykémie
Fenytoin	Zvýšené riziko toxicity fenytoinu (ataxie, hyperreflexie, nystagmus, tremor), obzvláště u pacientů s poškozenou funkcí ledvin.
Kyselina acetylsalicylová	Snížený antiagregační efekt ASA
Amikacin	Zvýšená expozice amikacinu – popisováno pro

	ibuprofen
Ofloxin, levofloxacin, norfloxacin	Zvýšené riziko stimulace CNS a konvulzivních záchvatů
Amiodaron	Zvýšená hladina NSAIDs metabolizovaných přes CYP 2C9 (např. ibuprofen) a zvýšení jejich toxicity

Praktická část

V praktické části jsem se zaměřil na analýzu názorů seniorů ohledně samoléčení analgetiky s důrazem na účinnou látku ibuprofen. Provedena byla dotazníková studie v domovech pro seniory.

Cíl

1. Cílem této studie bylo získat a zanalyzovat data o zkušenostech a znalostech seniorů se samoléčením bolesti pomocí OTC analgetik.
2. Zanalyzovat znalosti a pohled seniorů na účinnou látku ibuprofen.

Metodika

Provedeno bylo průřezové dotazníkové šetření v domovech pro seniory v Libereckém a Středočeském kraji. Osloveny byly všechny domovy pro seniory v Libereckém kraji (16), a z důvodu získání většího vzorku respondentů i dva domovy, které již spadaly pod Středočeský kraj, ale nacházely se blízko hranic Libereckého kraje. Studie byla prováděna od dubna do srpna 2010 a byla zvolena metodika vyplnění dotazníku při přímém rozhovoru s respondentem. Respondenty do studie vybírala přítomná ošetřující zdravotní sestra dle úrovně kognitivních funkcí jednotlivých obyvatelů domova. Dotazník obsahoval 19 otázek ve třech sekcích – sociodemografická a ekonomická data (věk, pohlaví, vzdělání, příjem), lokalizace a frekvence bolesti, léčba bolesti a znalosti o ibuprofenu (indikace, kontraindikace, LI, informační zdroje). Sedm z těchto otázek bylo uzavřených, 11 uzavřených s předdefinovanými možnostmi a s možností komentáře a jedna otázka (věk) byla otevřená. Srozumitelnost dotazníku byla testována v pilotním šetření.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena za pomoci statistického softwaru SPSS verze 16[®]. Metrické proměnné jsou uváděny ve tvaru průměr ± SD. Ordinální data (vzdělání, znalosti o ibuprofenu) byla analyzována s využitím neparametrického testu (Kendalova regrese). Pro jednotlivé korelace je uváděn příslušný Kendallův τ korelační koeficient ($\tau \in \langle -1, 1 \rangle$). Nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly mezi domovy v Libereckém a Středočeském kraji a tak jsou výsledky uváděny v jednom souboru.

Výsledky

Sociodemografická a ekonomická charakteristika pacientů

Sedm z 16 domovů pro seniory v Libereckém kraji souhlasilo s provedením studie v jejich zařízení. S provedením studie souhlasily oba oslovené domovy pro seniory v kraji Středočeském. Celkem bylo v době provádění studie v domovech ubytováno 921 klientů. Osloveno bylo 200 z nich a všichni s účastí ve studii souhlasili. Do studie se tedy zapojilo 21,7 % klientů těchto domovů. V jednotlivých domovech se do studie zapojilo mezi

13,0–36,3 % klientů jednotlivých domovů. Průměrný věk respondentů byl 83 ± 7 let. Charakteristiku respondentů uvádí tabulka 15.

Tabulka 15: Sociodemografická a ekonomická charakteristika respondentů (volně dle Matoulková¹²¹)

Charakteristika:	N (%)
Věk (roky)	
60-70	9 (4,5)
71-80	52 (26)
81-90	119 (59,5)
>90	20 (10)
Pohlaví	
žena	154 (77)
muž	46 (23)
Vzdělání	
základní	100 (50)
vyučen	57 (28.5)
středoškolské s maturitou	38 (19)
vysokoškolské	5 (2.5)
Velikost obce¹	
< 4999	80 (40.2)
5000 - 9999	20 (10.1)
10000 - 49999	30 (15.1)
50000 - 99999	15 (7.5)
100000 - 999999	25 (12,6)
>1000000	5 (2,5)
příjem (Kč)	
< 5000	9 (5)
5000 - 9999	68 (34)
9999 - 14999	48 (24)
nezodpovězeno	75 (36)

¹ Velikost obce, ve které respondent žil před umístěním do domova pro seniory

Frekvence lokalizace a samoléčení bolesti

Dle vyjádření samotných respondentů 64 % z nich odpovědělo, že trpí bolestmi téměř každý den. Jen malé procento respondentů netrpělo bolestmi nikdy. Nejčastější byly bolesti kloubů a svalů, bolesti zad a bolesti hlavy. Nejčastěji v odpovědi „jiná“ uváděli senioři bolesti dolních končetin a fantomovou bolest po amputaci. Blíže viz. tabulka 16.

Tabulka 16: Frekvence a lokalizace bolesti

Frekvence bolesti	N (%)
nikdy	15 (7,5)
méně než jednou za měsíc	15 (7,5)
několikrát měsíčně	21 (10,5)
každý týden	20 (10,0)
téměř denně	128 (64,0)
Lokalizace bolesti	N (%)
klouby a svaly	68 (34,0)
záda	58 (29,0)
hlava	28 (14,0)
břicho	23 (12,5)
jiná	61 (30,5)

V otázce co respondenti dělají, když mají bolesti, 55 % z nich navštíví lékaře a nechá si předepsat analgetikum na lékařský předpis, 19 % respondentů při bolesti navštěvuje lékárnu a bolest samoléčí prostřednictvím lékárníka či farmaceutického asistenta. Jelikož průzkum probíhal v domovech pro seniory, hrála zde velkou roli zdravotní sestra, kterou uvedlo jako poradní subjekt pro léčbu bolesti 12 % respondentů. Co se týká preference účinné látky používané k samoléčbě bolesti u seniorů, byly preferenční přípravky s obsahem ibuprofenu (35,6 %), následované paracetamolem (30 %) a kyselinou acetylsalicylovou (8,3 %). Téměř 10 % pacientů uvedlo v této otázce léčivé přípravky, které byly dostupné pouze na lékařský předpis. Lokální lékové formy obsahující NSAIDs používalo pouze 1,9 % respondentů.

Znalosti o ibuprofenu

Ibuprofen byl většinou (56,7 %) respondentů považován za lék proti bolesti. Pouze minoritní část respondentů si byla vědoma toho, že ibuprofen má antiflogistické (7,3 %) a antipyretické (5,2 %) účinky. Dvě procenta respondentů považovala ibuprofen za „lék na spaní“ a 31 % respondentů nemělo žádné znalosti o indikacích ibuprofenu. Byla nalezena pozitivní korelace mezi znalostmi o indikacích ibuprofenu a vzděláním respondentů. Platil vztah, že respondenti s vyšším dosaženým vzděláním měli lepší znalosti o indikacích ibuprofenu ($\tau = 0,220$; $p = 0,001$). Obdobně lepší znalosti o indikacích ibuprofenu měli mladší respondenti ($\tau = -0,142$; $p = 0.012$).

Obecně velmi nízké byly znalosti respondentů o NÚ a LI ibuprofenu. Většina respondentů (57,8 %) odpověděla, že nezná žádné NÚ ibuprofenu, více jak 16 % respondentů odpovědělo, že ibuprofen nemá žádné NÚ a pouze 9 % respondentů si je vědomo závažných NÚ. Starší respondenti považují NÚ ibuprofenu za méně závažné než respondenti mladší ($\tau = -0,207$;

$p = 0.017$). Valná většina respondentů (88,9 %) nezná žádný konkrétní NÚ ibuprofenu. Specifický NÚ pro ibuprofen pak byl schopný jmenovat pouze zhruba každý desátý respondent (11,1 %). Nejčastěji byly jmenovány NÚ související s „negativním působením na žaludek“ a možnost způsobovat gastroduodenální vředy. Podobně velmi nízké byly i znalosti o lékových interakcích ibuprofenu. 84 % respondentů neznalo žádnou konkrétní LI. Pokud byly některé konkrétní LI zmiňovány, týkaly se většinou léků „na ředění krve“ a léků „na vysoký krevní tlak“.

Informační zdroje o OTC léčivech obecně a o ibuprofenu

Co se týká výběru OTC léků, většina respondentů (58 %) odpověděla, že si OTC léky kupuje v lékárně na doporučení lékaře. Pouze u 13 % z nich je hlavním poradním subjektem ohledně volby OTC léčiva lékárník. Pro 10 % respondentů byla zdrojem informací ohledně OTC léčiv zdravotní sestra pracující v domově pro seniory.

Pro 43 % respondentů je lékař hlavním zdrojem informací ohledně užívání OTC léčiv. Druhým důležitým zdrojem informací o OTC léčivech byl pro pacienty příbalový leták, který byl hlavním informačním zdrojem pro 27 % respondentů. Lékárník byl hlavní informační zdroj pro 13 % respondentů. Pohlaví respondentů bylo signifikantním faktorem ohledně poradního subjektu, který radil respondentovi s výběrem OTC léčiv. Lékárníka jako poradní subjekt ohledně užívání OTC léků častěji využívali muži než ženy ($p = 0,01$). V jiných odpovědích nebyl signifikantní rozdíl v závislosti na věku, pohlaví a vzdělání.

Jako zdroj informací o nežádoucích účincích a kontraindikacích ibuprofenu uváděli respondenti nejčastěji lékaře (32,7 %), sestru, jež pracovala v domově pro seniory (17,8 %) a příbalový leták (12,1 %). Lékárník byl v tomto bodě zmíněn pouze u 5,1 % respondentů.

Diskuze

V naši studii jsme se zaměřili na populaci seniorů. Tato populace byla vybrána proto, že tato skupina obyvatel je často ve velké míře polymorbidní, užívá velké množství léků na lékařský předpis a často trpí bolestmi různého charakteru a lokalizace. Dále jsme zvolili tuto skupinu populace proto, že výsledky o samoléčení a znalostech o ibuprofenu zaměřené pouze na populaci seniorů nebyly námi nikde nalezeny. Senioři jsou též skupinou populace, pro kterou je užívání NSAIDs více rizikové, a to z důvodu fyziologických a patologických změn ve stáří (např. nižší prokrvení žaludeční sliznice – vyšší sklon k ulceracím), z důvodu častého užívání gastrotoxických léčiv (kortikoidy, NSAIDs), a léčiv interagujících s NSAIDs (antihypertenziva, SSRI, antiagregancia, antikoagulancia). Domovy pro seniory jsme zvolili proto, že nabízely dobře dostupnou cílovou populaci. Liberecký kraj byl zvolen proto, že byl pro tazatele dobře dostupný, byl zde odpovídající počet domovů pro seniory a ekonomicky lze tento kraj řadit k mírnému nadprůměru v rámci České republiky (průměrný plat v ČR v roce 2009 byl 23334 Kč; průměrný plat v Libereckém kraji byl 25 332 Kč).¹²² Byla stanovena

hranice 200 respondentů zařazených do studie. Pro nedostatek respondentů v Libereckém kraji jsme zařadili ještě dvě obdobná zařízení, která jsou blízko hranic Libereckého kraje, ale leží již na území kraje Středočeského. Jednotlivé části a otázky dotazníku byly formulovány na základě definice cílů studie a byly inspirovány též obdobnými studiemi provedenými v minulosti.^{123,124,125}

V naší studii jsme zjistili, že velká část (64 %) seniorů žijících v domovech pro seniory v České republice trpí bolestí téměř denně. Dle práce Helmeho¹²⁶ je prevalence bolesti u seniorů s chronickým onemocněním v institucionální péči mezi 70–80 % a nejčastěji trpí tyto nemocní bolestmi kloubů a zad. V norské studii se prevalence chronické bolesti zvyšovala s věkem a chronickou bolestí (delší než tři měsíce) v této studii trpělo 31,0 % respondentů v seniorském věku.¹²⁷ Ve studii proběhlé v 15 evropských zemích (bez České republiky) a Izraeli se též potvrdilo, že starší respondenti trpěli bolestí častěji než mladší. Téměř každý druhý respondent trpící bolestí užíval OTC léčivo (55 % NSAIDs, 43 % paracetamol, 13 % slabý opiod).¹²⁸ Nenalezli jsme žádná data, která by hodnotila incidenci či prevalenci bolesti a její management u institucionalizovaných pacientů v České republice. V dotazníkové studii Málka¹²⁹ a kol., která však měla jen přes 300 respondentů (rovnoměrně zastoupené všechny věkové kategorie), byla prevalence chronické bolesti v české populaci 20 %. Zde se však jednalo o populaci mladší. V této studii byl zaznamenán trend ve stoupající prevalenci chronické bolesti v závislosti na věku pacientů. Nejčastější bolesti, udávané respondenty v této studii, byly bolesti zad, hlavy a kloubů.

Pokud pacienti bolest samoléčili, nejčastěji používali perorální přípravky s obsahem ibuprofenu a paracetamolu. Pro většinu seniorů by měl být analgetikem volby z důvodů bezpečnosti (často přítomno onemocnění, při kterém je podání NSAIDs kontraindikováno) a účinnosti paracetamol.^{46,130} K důvodům, které vedly k tomu, že nejčastěji byl respondenty používán ibuprofen, bych dle mého názoru přičítal možnou negativní zkušenost respondentů s účinností paracetamolu a dlouhodobou přítomností ibuprofenu na českém trhu. Nepokládání paracetamolu za účinné analgetikum dle našeho názoru pravděpodobně vzniklo v populaci, kde byl tento lék užíván jen jako antipyretikum. Jednotlivá dávka 500 mg není dostatečně analgeticky účinná. Pro dobrou analgetickou účinnost je nutno užívat správné analgetické dávky (pro dospělého nad 60 kg je jednorázová dávka 1g). Pokud samotný paracetamol v dostatečné dávce nedostačuje, je třeba zvolit jiné analgetikum či paracetamol zkusit zkombinovat s ostatními analgetiky.^{131,132} Zde je však otázkou, zda by tyto pacienti neměli být vyšetřeni lékařem. Podání paracetamolu jako léku volby u seniorů navíc podporuje i výsledek naší studie, že respondenti vnímají ibuprofen jen jako analgetikum a ne jako antiflogistikum a nevyžadovali tak od těchto OTC antiflogistický efekt (pokud věděli, že je bolest způsobená zánětem). K samoléčení respondentů v naší studii byly využity i lokální formy NSAIDs. Jejich používání však bylo málo rozsáhlé (pouze necelá 2 % respondentů), a to přesto, že nejčastější lokalizací bolesti byly bolesti svalů a kloubů a bolesti zad. Právě pro některé

z těchto bolestí by měly být topické preparáty léky volby. Máme data o účinnosti těchto lokálních forem s výjimkou revmatoidní artritidy u chronických bolestivých stavů v revmatologii (osteoartróza, tenditidy, bolesti zad, aj.) i u bolestí akutních (úrazy, výrony, tendinopatie).^{133,134} Lokální lékové formy také mají minimum systémových NÚ a lokální NÚ také nejsou časté (většinou se jedná o solární dermatitidy).¹³³ Proto by lokální lékové formy NSAIDs měli být používány častěji, než tomu bylo v naší studii. Je ovšem třeba vzít v úvahu, že lokální aplikace na určitá místa těla (např. záda) může být pro některé pohybově omezené pacienty problematická.

Protože ze zkušeností z lékárenské praxe víme, že mezi analgetiky v české populaci dominuje ibuprofen, a protože je tento lék pro seniory relativně rizikovější než paracetamol, zaměřili jsme druhou část dotazníku na znalosti o ibuprofenu.

Znalosti o ibuprofenu byly v naší studii na velmi nízké úrovni, a to zejména znalosti o LI a NÚ. Studie ze zahraničí, i když se většinou liší v metodice provedení (nejčastěji populace, na které byl výzkum prováděn), naznačují podobný trend. V malé australské studii (většinou ženy mladší 50 let) neznali respondenti dokonale indikce ibuprofenu a většina z nich nikdy nečetla příbalový leták o NÚ a LI.¹³⁵ Obdobně byly slabé znalosti o správném užití NSAIDs (nejčastěji používán diklofenak) a jejich NÚ i u klientů lékáren v Jordánsku. Skoro 60 % respondentů navíc uvedlo, že při užívání NSAIDs mělo NÚ (nejčastěji GIT nevolnost).¹³⁶

Jelikož naše i zahraniční studie potvrzují velkou prevalenci bolesti u seniorské populace, senioři jsou rizikovou populací pro užívání NSAIDs, neznají rizika léčby NSAIDs a ve velké míře využívají pro mírnění bolesti samoléčení, je třeba se zaměřit na minimalizaci rizik, které může samoléčení této populaci přinášet. Převážná část respondentů v naší studii si léky k samoléčení obstarává buď v lékárně anebo u zdravotní sestry, která pracuje v domově pro seniory, protože je tato sestra pro ně pravděpodobně více dostupná (i když jsme mobilitu respondentů nesledovali). Protože se dá očekávat, že i senioři žijící mimo tyto domovy samoléčí svoje bolesti, dá se předpokládat, že pro ně nejdostupnější bude lékárna. Z tohoto důvodu by měl být lékárník či farmaceutický asistent tím odborníkem, který bude maximalizovat účinek samoléčení (hledat optimální léčiva či jiné volně dostupné strategie a vysvětlovat jejich správné používání) a minimalizovat jeho rizika (např. se vyhýbat nevhodným léčivům a snižovat rizikovost doporučené terapie). Možnosti maximalizace účinku a minimalizace samoléčení bolesti uvádí tabulka 17. Lékárník i farmaceutický asistent by měli při konzultaci s pacientem ohledně samoléčení vyhledávat vhodné léky na potíže pacienta, aktivně pátrat po možných rizicích terapie a snažit se je minimalizovat.

Tabulka 17: Možnosti maximalizace účinku a minimalizace rizik u OTC léčiv používaných na léčbu bolesti prováděných v rámci farmaceutické péče

Maximalizace účinku
<ul style="list-style-type: none"> • doporučení vhodných režimových a dietních opatření (např. vhodné a nevhodné pohybové aktivity u gonartrózy)
<ul style="list-style-type: none"> • informace ohledně užití léků <ul style="list-style-type: none"> ○ informace o správném dávkovacím schématu (dávky, dávkový interval) ○ informace o technice podání ○ informace o kombinaci s potravou
<ul style="list-style-type: none"> • doporučení synergické terapie (například systémové i lokální podání NSAIDs)
Minimalizace rizik
<ul style="list-style-type: none"> • odhalení kontraindikací samoléčení <ul style="list-style-type: none"> ○ k výskytu závažných symptomů (např. bolest hlavy s tuhnutím šíje, ranní ztuhlosti kloubů) ○ k chorobám pacienta – kontraindikace OTC vs. nemoc (např. vředová choroba gastroduodena vs. NSAIDs) ○ k ostatním léčivům a doplňkům stravy pacienta – kontraindikace lék – lék, lék – doplněk stravy (např. warfarin vs. NSAIDs)
<ul style="list-style-type: none"> • skupiny osob se zvýšeným rizikem samoléčení <ul style="list-style-type: none"> ○ těhotné a kojící ženy – omezené samoléčení, volba vhodných OTC léčiv ○ malé děti – dle věku omezené samoléčení, volba vhodných OTC léčiv ○ senioři – předpoklad polymorbidity, volba vhodných OTC léčiv
<ul style="list-style-type: none"> • omezení doby podávání OTC léčiv <ul style="list-style-type: none"> ○ bez doporučení lékaře samoléčení jen po omezeně dlouhou dobu – možnost zpoždění diagnózy závažného onemocnění (např. karcinom jícnu při dlouhodobém samoléčení pálení žáhy)
<ul style="list-style-type: none"> • odhalení možných NÚ, popř. je-li vhodné, tak poučit pacienta, aby byl schopný je sám identifikovat

Pozn. Kategorie minimalizace rizik a maximalizace účinku nejsou rigidní. Jedním opatřením můžeme jak minimalizovat rizika, tak maximalizovat účinek (např. informacemi o dávkách a o technice podání). Např. podáním informací o terapeutické dávce maximalizujeme účinek, informací o maximální dávce minimalizujeme rizika.

Za účelem bezpečného samoléčení byl na našem pracovišti vypracován algoritmus (viz. tabulka 18), který dopomáhá v poskytování kvalitní farmaceutické péče (v našem pojetí minimalizaci rizik a maximalizaci účinku¹³⁷) při výběru OTC léčiva. Nejdříve by měl lékárník či farmaceutický asistent zjistit s jakým problémem pacient do lékárny přichází, poté by se měl snažit získat co nejvíce dalších informací o pacientovi – zda se jedná o těhotnou či kojící

ženu, seniora (věk nad 65 let), pacienta trpícího závažnějším onemocněním nebo pacienta užívajícího větší množství léčivých přípravků. K dalším důležitým údajům, které bychom měli před případným doporučením samoléčení znát, patří celková doba přetrvávání obtíží a případný výskyt varovných symptomů. Při znalosti pacienta se rozhodujeme o vhodnosti samoléčení nebo doporučíme pacientovi návštěvu lékaře. V dalších krocích vybíráme terapeutickou alternativu, konkrétní léčivý přípravek a lékovou formu vhodnou pro daného pacienta. Závěrem poskytujeme pacientovi informace o správném podání a uchovávání léčiva, připojujeme informace o režimových a dietních opatřeních, o kombinaci s potravou a v určitých případech o možných NÚ.⁹²

Tabulka 18: Obecný algoritmus výběru OTC léčiva.⁹²

1. Získání informací o potížích pacienta/přání pacienta
2. Získání podrobnějších informací o pacientovi
<ul style="list-style-type: none"> • délka potíží, doprovodné a varovné symptomy
<ul style="list-style-type: none"> • skupiny pacientů s omezením – malé děti, těhotné a kojící ženy, senioři, pacienti s těžším onemocněním (diabetes mellitus, KVO, astma bronchiale, jaterní onemocnění ...)
<ul style="list-style-type: none"> • užívané léčivé přípravky a doplňky stravy
3. Samoléčení – ano/ne (odeslání k lékaři)
4. Rozvaha terapeutických alternativ
5. Výběr konkrétního léčivého přípravku (lékové formy)
6. Dispensace
<ul style="list-style-type: none"> • informace o správném podání a uchovávání léčiva
<ul style="list-style-type: none"> • poskytnutí informací o režimových a dietních opatřeních
<ul style="list-style-type: none"> • upozornění na rizika farmakoterapie

Domníváme se, že lékárník či farmaceutický asistent je dostatečně vzdělaný odborník, který při dodržování výše uvedených algoritmů může přispívat k minimalizaci rizik, včetně lékových, plynoucích ze samoléčení pacientů pomocí OTC léčiv. Velká část respondentů v naší studii pak využívala zdravotní sestru pracující v domově pro seniory jako poradní subjekt ohledně rady stran samoléčení. Nevíme, jaká je edukace zdravotních sester ohledně rizik OTC léčiv. Z vlastních zkušeností (a i z obsahu pregraduálního a postgraduálního vzdělávání) si myslíme, že zdravotní sestra nedosahuje v těchto vědomostech úroveň farmaceuta či farmaceutického asistenta. Je tedy otázkou, zda by i sestry pracující v domovech pro seniory či v obdobných zařízeních neměly být edukovány o rizicích OTC léčiv alespoň v rámci postgraduálního vzdělávání.

Limity studie

Studie probíhala pouze v Libereckém kraji z důvodů dostupnosti tohoto kraje pro tazatele. Je tedy třeba zvážit, zda lze výsledky generalizovat na celou Českou republiku. Dalším limitou studie bylo, že jsme ve studii nerozlišovali délku trvání bolesti. Nemůžeme tak rozlišit mezi akutní a chronickou bolestí, přesto předpokládáme, že většina respondentů trpěla bolestí chronickou. Dále jsme nestanovovali vnímání závažnosti bolesti pacientem pomocí různých vizuálních škál. Poslední limitou je neznalost zastoupení respondentů se zdravotnickým vzděláním v naší studii, což by mohlo zkreslit výsledky. Přesto byly výsledky o znalostech účinku, LI a NÚ NSAIDs velmi slabé a domníváme se, že nebyly tímto významně ovlivněny.

Závěr

Data z naší studie potvrzují výsledky předchozích nemnoha studií, že znalosti populace o OTC léčivech jsou obecně slabé. Většina respondentů v naší studii si nebyla vědoma, že by ibuprofen byl spojený s nějakými lékovými problémy. Senioři jsou skupinou populace, na kterou by se měla z důvodů polymorbidity, polyfarmakoterapie a častého užívání OTC léčiv zaměřit farmaceutická péče. Častěji by se měla používat jako OTC analgetika u této populace paracetamol a lokální lékové formy NSAIDs. Lékárník či farmaceutický asistent by měli garantovat bezpečné a účinné samoléčení a snažit se minimalizovat výskyt lékových pochybení.

Závěr práce

V mé práci jsem se zaměřil na analýzu vybraných rizik farmakoterapie, která se vyskytují v každodenní praxi. Tato rizika jsou podle PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) označována jako DRPs (drug-related problems) a mohou významně poškodit pacienta. Zaměřili jsme se na tyto DRPs: chybění léčiv v rámci sekundární prevence infarktu myokardu, rizika generické substituce a jejich vnímání lékaři a způsob samoléčení bolesti a vnímání rizik samoléčení u seniorů.

V první části jsme provedli analýzu farmakoterapie v sekundární prevenci infarktu myokardu. Sledovali jsme preskripci terapie ze čtyř skupin léčiv, která mají EBM o snížení mortality u těchto pacientů. Z výsledků našich dvou studií provedených k této problematice vyplývá, že:

- 1) preskripce EBM léčiv pacientům po IM je sice porovnatelná se zahraničními studii, přesto není optimální.
- 2) kombinaci všech 4 čtyř EBM léčiv užívá v sekundární prevenci IM pouze asi 40 % pacientů. Nebylo však možno posoudit důvody nepodání těchto léčiv.
- 3) EBM léky jsou méně předepisovány pacientům starším. Senioři jsou ve zvýšeném riziku mortality a proto je nutno pečlivěji individualizovat farmakoterapii dle dnešních poznatků.
- 4) k optimálnějšímu dosažení cílů sekundární prevence IM pomůže dodržování doporučených postupů léčby.
- 5) maximalizaci účinku lze podpořit prováděním farmakoterapeutických auditů plátcem zdravotní péče prostřednictvím analyzování spotřeb léčiv či výhodněji farmakoterapeutickým managementem informovaným odborníkem (např. klinickým farmaceutem).

Ve druhé části práce jsem se zabýval analýzou znalostí, zkušeností a vědomostí praktických lékařů o generických léčivech a generické substituci. Z analýzy vyplynulo, že:

- 1) zhruba polovina PL považovala generické LP za stejně účinné a bezpečné jako originální LP a druhá polovina byla opačného názoru.
- 2) PL velmi málo znali legislativní podmínky provedení GS a pouze každý čtvrtý PL měl na ní pozitivní názor. Byla zjištěna závislost, že respondenti, kteří lépe znají legislativní podmínky provádění GS, k ní mají pozitivnější vztah.
- 3) asi čtvrtina respondentů se v poslední době setkala s problémem v souvislosti s GS. Nejčastěji bylo zmiňováno užívání dvou přípravků se stejnou účinnou látkou a výskyt NÚ po provedení GS.

Pro bezpečnější provádění GS navrhuje:

- 1) začlenit problematiku GS do pregraduálního i postgraduálního vzdělávání PL a lékárníků.
- 2) vytvořit mezi lékárníky a lékaři informační kanál, který umožní vzájemné informování o provedení GS.
- 3) vytvořit seznam konkrétních LP, které se dají mezi sebou substituovat.
- 4) podpořit v rámci farmakovigilance sběr dat ohledně problémů vzniklých s GS, jejich reportování a popřípadě provádění změn v seznamu zaměnitelných léčiv (viz. předchozí bod).
- 5) na úrovni lékových autorit zvážit označování generických léčivých přípravků tak, aby největším písmem byla vytištěna účinná látka a její síla.

Ve třetí části práce byla zpracována rizika samoléčení bolesti se zaměřením na nesteroidní antiflogistika. Na rizikové populaci seniorů bylo provedeno šetření o tom, jak provádějí léčbu a samoléčbu bolesti a o tom, jak vnímají léčivé přípravky s obsahem ibuprofenu. Bylo zjištěno, že:

- 1) u této populace je velká prevalence bolesti.
- 2) více jak 40 % respondentů si bolesti samoléčí a nejčastěji si chodí pro radu stran samoléčení do lékárny.
- 3) z účinných látek je k samoléčení nejčastěji využíván ibuprofen a paracetamol.
- 4) lokální přípravky s obsahem NSAIDs jsou používány jen zřídka, a musíme se zaměřit v dalších sledováních, jaké k tomu vedou důvody.
- 5) ibuprofen je vnímán jako bezpečný lék, i když má potenciál k nežádoucím účinkům a lékovým interakcím.
- 6) lékárna byla nejčastější zdroj volně prodejných léčiv, a je proto nutné zde zvyšovat informovanost o těchto léčivech. Byl navržen algoritmus, jak správně vybírat tato léčiva pro konkrétního pacienta. Tento algoritmus byl zaveden do výuky farmaceutické péče a chceme v dalších projektech sledovat jeho využívání v terénu.
- 7) sestra v domovech pro seniory je častým rádcem jaké léky si má klient těchto domovů koupit. Proto je nutno u této skupiny zdravotníků provádět edukaci minimalizace rizik při samoléčení (měl by provádět místní lékárník.)

Seznam použitých zkratk

ACE	angiotenzin konvertující enzym
ACEI	inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
ARB	blokátory receptoru pro angiotenzin II
ASA	kyselina acetylsalicylová
AUC	area under the curve - plocha pod křivkou plazmatických koncentrací
BB	betablokátor
BMI	body mass index
CaB	antagonisté kalcia
CABG	koronární arteriální bypass
CI	confidence interval – konfidenční interval
C _{max}	maximální plazmatická koncentrace
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
COX	cyklooxygenáza
ČLnK	Česká lékárnická komora
ČR	Česká republika
DDD	defined daily dose – denní definovaná dávka
DDD/t.o./den	denní definované dávky na tisíc obyvatel a den
DRP	drug-related problem
EBM	evidence-based medicine
EMA	European Medicines Agency (Evropská léková agentura)
FDA	Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv)
FP	farmaceutická péče
GIT	gastrointestinální trakt

GMP	good manufacturing practice – správná výrobní praxe
GS	generická substituce
CHA ₂ DS ₂ -VASc	skórovací stratifikace pro stanovení rizika embolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní bez přítomné chlopňové vady pro stanovení antitrombotické léčby (c hronic heart failure, h ypertension, a ge > 75 let[dvojnásobná váha], d iabetes mellitus, s troke v anamnéze [dvojnásobná váha], v ascular disease, a ge 65–74 let a s ex c ategory) ¹³⁸
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
INN	international non-proprietary name (mezinárodní nechráněný název)
INR	international normalized ratio
ISA	vnitřní sympatomimetická aktivita
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LI	léková(é) interakce
LP	léčivý přípravek
MI	myocardial infarction – infarkt myokardu
MZdČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
NRT	nicotin replacement therapy – substituční terapie nikotinem
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nesteroidní protizánětlivá léčiva)
NÚ	nežádoucí účinek (y)
OTC léčivo	over the counter – volně prodejné léčivo
PCI	perkutánní koronární intervence
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PL	praktický lékař pro dospělé
PPI	proton-pump inhibitor (inhibitor protonové pumpy)

PTCA	perkutánní transluminální koronární angioplastika
RR	relativní riziko
Rx léčivo	léčivo dostupné na lékařský předpis
SSRIs	selective-serotonin reuptake inhibitors (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
STEMI	infarkt myokardu s elevacemi ST
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SVL ČLS JEP	Společnost všeobecného lékařství, Česká lékařská společnost J. E. Purkyně
TK	tlak krve
USA	United States of America – Spojené státy americké
UZIS ČR	Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
WHO	World Health Organization – Světová zdravotnická organizace

Seznam tabulek

Tabulka 1: Charakteristika souboru pacientů – studie č. 1	17
Tabulka 2: Podíl pacientů po IM, kteří dosahovali cílových hodnot jednotlivých rizikových faktorů KVO. ..	17
Tabulka 3: Podíl pacientů po IM užívající léčiva z jednotlivých skupin EBM léčiv – studie č. 1	18
Tabulka 4: Podíl pacientů po IM užívajících antitrombotickou léčbu	18
Tabulka 5: Charakteristika souboru pacientů – studie č. 2	20
Tabulka 6: Podíl pacientů po IM užívající léčiva z jednotlivých skupin EBM léčiv – studie č. 2	20
Tabulka 7: Porovnání užívání EBM terapie se zahraničními studii	23
Tabulka 8: Důvody a podíl vysazení EBM terapie po IM dle studie Hudsonové ³⁷	26
Tabulka 9: Demografická charakteristika respondentů	34
Tabulka 10: Názory PL na tvrzení o originálních a generických léčivých přípravcích a GS	36
Tabulka 11: Míra znalosti legislativních podmínek GS	38
Tabulka 12: Pozitiva a negativa generické substituce jak jsou vnímány PL	41
Tabulka 13: Znalost originálních LP	41
Tabulka 14: Léčiva klinicky závažně interagující s NSAIDs	54
Tabulka 15: Sociodemografická a ekonomická charakteristika respondentů	58
Tabulka 16: Frekvence a lokalizace bolesti	59
Tabulka 17: Možnosti maximalizace účinku a minimalizace rizik u OTC léčiv prováděných v rámci FP	63
Tabulka 18: Obecný algoritmus výběru OTC léčiva.	64

Seznam grafů

Graf 1: Podíl pacientů po IM užívajících 1 – 4 EMB léčiva – studie č. 1 (100 % = 1149).....	19
Graf 2: Podíl pacientů po IM užívajících 1 – 4 EMB léčiva – studie č. 2 (100 % = 491).....	21
Graf 3: Znalost legislativních podmínek provedení GS.....	39
Graf 4: Závislost postojů praktických lékařů ke GS v závislosti na znalosti legislativních podmínek GS.....	40

Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací

Práce publikované in extenso

Publikace v časopise s IF

1. Matoulková P, Dosedel M, Růžková B, Kubena A. Information and awareness concerning ibuprofen as an ingredient in over the counter analgesics: a questionnaire-based survey of residents of retirement communities. Acta Pol Pharm. 2013; 70(2): 333-8.
2. Maly J, Dosedel M, Kubena A, Vlcek J. Analysis of pharmacists' opinions, attitudes and experiences with generic drugs and generic substitution in the Czech Republic. Acta Pol Pharm. 2013; 70(5): X-Y. - in press
3. Dosedel M, Hendrychova T, Maly J, Kubena A, Byma S, Vlcek J. Prescription of evidence-based medicine drugs by general practitioners to patients after myocardial infarction: outcomes from the Czech republic. Acta Pol Pharm. 2014; 71(1): X-Y. - in press

Publikace v časopisech indexovaných v databázi SCOPUS

4. Doseděl M, Malý J, Rudolf K. OTC léčiva a samoléčení průjmu a zácpy. Interní Med. 2011; 13(3): 127–133.
5. Vlcek J, Malý J, Dosedel M. Pharmaceutical care of patients with diabetes mellitus and its relationship to clinical pharmacy. Vnitr Lek. 2009; 55(4): 384-8.

Publikace v časopisech ze seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice

6. Doseděl M, Malý J., Rudolf K. Léčba průjmu a zácpy pomocí volně prodejných léčiv. Med. praxi 2012; 9(4): 167-173.
7. Malý J., Doseděl M. Volně prodejně přípravky používané v peri- a postmenopauze. Prakt. lékáren. 2012; 8(4): 181-186.
8. Malý J., Doseděl M. Měření krevního tlaku v lékárnách v České republice – analýza pilotního šetření. Prakt. lékáren. 2012; 8(3): 126-129.
9. Doseděl M, Malý J., Vlček J. Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management. Remedia. 2011, 21(5): 392-397.
10. Kubíček V., Doseděl M, Vytřísalová M. Sildenafil v léčbě erektilní dysfunkce. Remedia. 2011, 21(5): 351-355.
11. Doseděl M, Malý J., Procházka M. Možnosti samoléčení u vybraných chorob gastrointestinálního traktu u těhotných a kojících žen. Prakt. lékáren. 2011, 7(6): 280-285.

Ostatní publikace

12. Herber O., Býma S., Doseděl M., Karen I. Expozice pacientů hypolipidemikům při vstupu do studie Atlet. Kardiologie v primární péči. 2007, 2: 74-76.
13. Býma S., Hlúbik P., Hlúbik J., Karen I., Herber O., Doseděl M. Obezita a nadváha u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Practicus, 2007, 6: 94-97.
14. Herber O., Doseděl M., Býma S., Karen I. Má kontrola hlavních režimových opatření u nemocných se zvýšeným rizikem kardiovaskulárním onemocnění v primární péči efekt? Practicus, 2007,6: 146-148.
15. Býma S., Doseděl M., Herber O., Karen I. Léčebně preventivní péče všeobecných praktických lékařů u nemocných se zvýšeným rizikem onemocnění aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním. Practicus, 2006, 5: 256 – 261.

Abstrakta

1. Doseděl M., Maly J., Byma S., Herber O., Hojný M., Havlicek S., Kubena A., Vlcek J. Analysis of general practitioners` knowledge, opinions and experiences due to generic substitution and generic drugs in the Czech republic. Swiss Medical Weekly. 2009; 139(33-34, Suppl 175):S188.
2. Doseděl M., Karen I., Vlček J., Býma S.: Analýza léčby arteriální hypertenze praktickými lékaři u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Sborník abstrakt III. Česko-Slovenské konference klinické farmakologie, Rožnov pod Radhoštěm, 18. – 20. října 2007, s. 21-22, ISBN 978-80-7368-333-7.
3. Malý J., Ládová K., Doseděl M., Vlček J. Revize zdravotnické dokumentace – analýza lékových problémů. Ve sborníku abstrakt „XIV. Symposium klinické farmacie René Macha“, s. 40. ISBN 978-80-260-3391-2. XIV. Symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, 2012.
4. Suchánková B., Doseděl M., Malý J. Pilotní analýza měření krevního tlaku v lékárnách v ČR. Ve sborníku abstrakt „XIII. Symposium klinické farmacie René Macha“, s. 47. ISBN 978-80-260-1045-6. XIII. Symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, 2011.
5. Hadravová P., Malý J., Doseděl M., Hojný M., Havlíček S., Býma S., Vlček J. Analýza názorů lékárníků na generická léčiva a generickou substituci. Ve sborníku abstrakt „XII. Symposium klinické farmacie René Macha“, s. 29. ISBN 978-80-254-7871-4. XII. Symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, 2010.
6. Kotalová P., Malý J., Doseděl M., Hojný M., Havlíček S., Vlček J. Analýza lékových pochybení v preskripci identifikovaných farmaceutem. Ve sborníku abstrakt „XII. Symposium klinické farmacie René Macha“, s. 30. ISBN 978-80-254-7871-4. XII. Symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, 2010.
7. Maly J., Doseděl M., Hojny M., Havlicek S., Horak P., Vlcek J. The role of a pharmacist in safe medication practices – Czech experiences. In Abstract book „Clinical Pharmacy

at the Front Line of Innovation“, 39th ESCP European Symposium on Clinical Pharmacy 2010, Lyon, France.

8. Maly J., Dosedel M., Hojny M., Havlicek S., Byma S., Herber O., Kubena A., Horak P., Vlcek J. Analysis of pharmacist`s opinions and experiences of generic substitution and generic drugs in the Czech Republic. In Abstract book “Focus on pharmacotherapy - hospital pharmacists advancing patient care”, 15th Anniversary Congress of European Association of Hospital Pharmacists, 24-26 March 2010, Nice, France. 2010, s. 63.
9. Maly J., Dosedel M., Hojny M., Havlicek S., Byma S., Herber O., Kubena A., Vlcek J.: Patients` opinions and experiences of generic substitution in the Czech Republic. Swiss Med Wkly. 2009; 139(33-34, Suppl 175):S69.

Ústní prezentace

1. Doseděl M.: Spolupráce praktického lékaře a lékárníka při řešení lékových problémů - léčba deprese a úzkostných poruch. Vzdělávací akce pro praktické lékaře a lékárníky, Jihlava, 15.5.2013.
2. Doseděl M.: Spolupráce praktického lékaře a lékárníka při řešení lékových problémů - léčba deprese a úzkostných poruch. Vzdělávací akce pro praktické lékaře a lékárníky, Zlín, 6.5.2013
3. Doseděl M.: Vybrané lékové problémy u pacientů s KVO - možnosti spolupráce praktického lékaře a lékárníka. Vzdělávací akce pro praktické lékaře a lékárníky, Olomouc, 27.4.2013.
4. Doseděl M.: Lékové problémy (DRP) a jejich management při práci v lékárně. Okresní sdružení lékárníků, Prostějov, 22.10.2012.
5. Doseděl M., Kubínek R., Peč J.: Z psychiatrických kazuistik – lékové interakce a nežádoucí účinky léčiv. 28. Lékárnické dny, Kroměříž, 12.-14.10.2012.
6. Doseděl M.: Role farmaceuta při poradenství těhotným a kojícím ženám. VI. Kongres praktického lékařství, Olomouc, 11.-12.5.2012.
7. Doseděl M., Malý J.: Je methyldopa vhodná pro léčbu arteriální hypertenze u kojících žen? XIII. Sympozium klinické farmacie René Macha, Mikulov, 25. -26.11.2011.
8. Doseděl M., Malý J., Vlček J.: Specifika farmakokinetiky v dětském věku. XIII. Konference mladých lékárníků, Opava, 27. – 28.5. 2011.
9. Doseděl M., Malý J., Kuběna A., Býma S., Havlíček S., Vlček J.: Generická léčiva – analýza znalostí o jejich terapeutické hodnotě. 12. Česká konference klinické farmakologie, 14. Česká konference DURG, 17. Česká konference TDM, České Budějovice, 13.-16. 10. 2010.
10. Doseděl M., Malý J., Vlček J., Kuběna A.: Generická substituce - nástroj lékové politiky, který je nutné pochopit - analýza mezi lékaři a lékárníky. XVII. kongres České internistické společnosti ČLS JEP, Brno, 29.9.-2.10.2010.

11. Doseděl M., Malý J., Vlček J.: Generická substituce z pohledu praktických lékařů a lékárníků. Seminář v Hamzově léčebně, Luže, 29.9.2010.
12. Doseděl M., Malý J., Kuběna A.: Generická substituce z pohledu lékárníků, praktických lékařů a pacientů. 11. Beskydský slet lékárníků, Frýdlant nad Ostravicí-Malenovice, 17.4.2010.
13. Doseděl M., Malý J.: Lékové interakce v kazuistikách, Okresní sdružení lékárníků, Cheb, 12.3.2009.
14. Doseděl M., Malý J., Vlček J.: Riziko metabolického syndromu při podávání psychofarmak. Konference mladých lékárníků, Opava, 29. – 30.5.2009.
15. Doseděl M., Malý J., Vlček J., Práznovcová L.: Farmaceutická péče – nedílná součást zdravotnické péče. X. konference klinické farmakologie, XV. konference TDM a XII. konference DURG, Rožnov p. R. 16.-18.10. 2008.
16. Doseděl M., Býma S., Vlček J., Herber O., Karen I.: Farmakoterapie u pacientů po infarktu myokardu v projektu Atlet. XV. kongres České internistické společnosti ČLS JEP, Brno, 24.-27.9.2008.
17. Doseděl M., Malý J., Vlček J.: Možnosti spolupráce praktického lékaře a lékárníka. XII. Pracovní dny klinické farmacie, Brno, 13.6.2008.
18. Doseděl M., Malý J., Vlček J.: Možnosti spolupráce praktického lékaře a lékárníka. II. jarní interaktivní konference SVL, Praha, 4.-6.4.2008.

Interaktivní dispenzační semináře (Společný projekt ČLnK a SKF ČFS ČLS JEP)

1. Doseděl M., Strojil J. Rozbor kazuistik a farmaceutická péče u pacienta s analgetickou léčbou, včetně terapie migrény a analgetické léčby v těhotenství a při kojení, Olomouc, 20.4.2013.
2. Doseděl M., Peč J., Krystyník O. Farmaceutická péče u pacienta s diabetem mellitem, Olomouc, 23.2.2013.
3. Doseděl M., Strojil J.: Lékové interakce a jejich řešení při poskytování farmaceutické péče, Olomouc, 20.10.2012.
4. Doseděl M., Peč J., Kubínek R.: Farmaceutická péče u pacientů s psychiatrickým a depresivním onemocněním, Olomouc, 16.6.2012.
5. Doseděl M., Gabalec F.: Farmaceutická péče u pacientů s onemocněním štítné žlázy a jinými endokrinologickými onemocněními, Olomouc, 21.4.2012.
6. Doseděl M., Peč J., Rudolf K.: Farmaceutická péče u pacientů s astmatem, CHOPN a dalšími onemocněními plic, Olomouc, 25.2.2012.
7. Doseděl M., Strojil J.: Farmaceutická péče u pacienta v sekundární prevenci KVO, Olomouc, 22.10.2011.
8. Doseděl M., Peč J., Procházka M.: Farmaceutická péče u těhotných a kojících pacientek, Olomouc, 11.6.2011.

9. Doseděl M., Peč J., Rudolf K.: Farmaceutická péče u pacienta s revmatickým onemocněním, Olomouc, 9.4.2011.
10. Doseděl M., Strojil J.: Farmaceutická péče u seniorů, Olomouc, 12.2.2011.
11. Doseděl M., Peč J., Rudolf K.: Farmaceutická péče u pacienta s dyspepsií horního typu, Olomouc, 23.10.2010.
12. Doseděl M., Peč J., Krystyník O.: Farmaceutická péče u polymorbidního pacienta s komplikacemi diabetes mellitus, Olomouc, 15.5.2010.
13. Doseděl M., Peč J., Strojil J.: Farmaceutická péče u pacienta s arteriální hypertenzí, Olomouc, 6.2.2010.

Postery

1. Dosedel M., Maly J., Byma S., Vojtiskova J., Skala B., Karen I., Seifert B., Janik K., Miskovska Z., Konstacky S., Lankova J., Burda J., Hamouz Z., Herle P., Vlcek J.: The use of evidence based medicine after myocardial infarction in patients treated by GP's in the Czech Republic. 17th Wonca Europe Conference, Varšava, Polsko, 8. 11.9.2011.
2. Dosedel M., Byma S., Herber O., Karen I., Vlcek J, Kubena A.: Prevalence of metabolic syndrome in the case of patients with cardiovascular disease in Czech Republic. 14th Regional Conference of Wonca Europe, Istanbul, Turecko, 4.-7.9.2008.
3. Herber O., Dosedel M., Karen I. Self-measuring of blood pressure at home among patients of general practitioners in the Czech Republic. 19th Wonca World Conference of Family Doctors, Cancun, Mexico, 19.-23.5.2010.
4. Maly J., Hojny M., Dosedel M., Marikova M., Horak P., Vlcek J.: The role of Czech pharmacists in safe medication practices. The European Association of hospital Pharmacists, 14th Annual Congress, Barcelona, Španělsko, 25.-27.3.2009.
5. Byma S., Dosedel M., Lanková J.: Use of hypolipidemic agents in patients with high risk of cardiovascular diseases. 14th Regional Conference of Wonca Europe, Istanbul, Turecko, 4.-7.9.2008.
6. Byma S., Lanková J., Hlubik P., Karen I., Herber O., Dosedel M., Kubena A.: Obesity and overweight in patients with high risk of cardiovascular disease in Czech Republic. 13th Regional Conference of Wonca Europe, Paříž, Francie, 17.-20.10.2007.
7. Byma S., Lankova J., Dosedel M., Herber O., Karen I.: Do clinical guidelines impact on doctors performance and patients outcomes? 12th Regional Conference of Wonca Europe, Florencie, Itálie, 25.-28.8.2006.

Abstrakt

Úvod a cíle

Randomizované klinické studie nám poskytují základní informace o účinnosti a bezpečnosti léčiv, přesto vzhledem k selekci pacientů, kteří do studií vstupují a přísným podmínkám jejich provedení, nejsou schopny odhalit všechna léková rizika, která mohou i zásadním způsobem měnit terapeutickou hodnotu léčiva. V klinické praxi se relativně často vyskytují tzv. drug-related problems. Mezi tyto DRPs patří například i nepředepsání léčiva, které zásadně snižuje mortalitu, předpis nevhodných léčiv z hlediska věku či přidružených onemocnění, duplicita léčby nebo riziko non-compliance.

Cílem této práce bylo popsat vybraná rizika farmakoterapie (vybraná DRPs), která se mohou vyskytovat v každodenní klinické praxi. Zaměřil jsem se na popis sekundární prevence infarktu myokardu (IM) pomocí EBM léčiv, na popis názorů, vědomostí a zkušeností praktických lékařů s generickými léčivy a generickou substitucí, včetně výskytu DRPs a na samoléčení bolesti u seniorů se zaměřením na znalosti a zkušenosti s léčivými přípravky obsahujícími ibuprofen.

1. Předepisování EBM léčiv pacientům v sekundární prevenci IM praktickými lékaři v ČR

Cíl

Cílem bylo provést analýzu předepisování EBM léčiv u pacientů v sekundární prevenci IM v ČR.

Metodika

Provedeny byly dvě studie s obdobnou metodikou. Do první studie byla použita vstupní data z projektu Atlet, který monitoroval léčebně preventivní péči praktických lékařů (PL) u pacientů ve vysokém riziku onemocnění KVO. Zařazeni byli všichni pacienti s infarktem myokardu v anamnéze a s vyplněnou kompletní medikací. Do druhé studie byla použita data z elektronické dokumentace praktických lékařů (konzultantů a členů výboru SVL ČLS JEP), zařazeni byli všichni pacienti v sekundární prevenci IM. V obou studiích bylo sledováno pohlaví, věk pacientů a preskripce EBM léčiv (betablokátorů, ACEI/ARB, statinů, antiagregancí). V první studii byla navíc sledována kompenzace rizikových faktorů KVO a ve druhé studii doba od IM. Statistická analýza byla provedena za pomoci statistických softwarů (SPSS[®] verze 16 a PASW[®] verze 18). Použity byly vybrané parametrické a neparametrické statistické testy.

Výsledky

Celkem bylo do obou studií zařazeno 1640 pacientů (1102 mužů), průměrný věk 66 let v první a 71 let ve druhé studii. V obou dvou studiích bylo zastoupení hlavních skupin EBM terapie obdobné a dosahovalo 75 – 79 % pacientů, u antiagregační, případně antikoagulační léčby či jejich kombinaci bylo zastoupení vyšší a pohybovalo se v rozmezí 85 – 87 % pacientů. Alespoň tři ze čtyř EBM léčiv užívalo kolem 75 % pacientů v sekundární prevenci IM. Byla zaznamenána snižující se preskripce v závislosti na věku pacientů ($p < 0,05$) a to u všech jednotlivých EBM léčiv a jejich kombinací v druhé studii a u betablokátorů a antiagregancí v první studii. Nebyla nalezena závislost preskripce těchto skupin léčiv v závislosti na pohlaví pacientů. V první studii byla nalezena nízká míra kompenzace jednotlivých rizikových faktorů KVO. Krevní tlak a celkový cholesterol mělo kompenzováno na cílové hodnoty pouze asi 10 % pacientů po IM.

Závěr

Naše výsledky z obou studií ukazují, že užívání EBM terapie po infarktu myokardu je v České republice srovnatelné s ostatními vyspělými zeměmi, přesto není optimální, obdobně jako míra kompenzace rizikových faktorů KVO. Protože je zde stále velké procento pacientů, které není adekvátně léčeno, je třeba zaměřit se na zvyšování kvality péče o tyto pacienty. Svou roli by zde měli sehrát odborné společnosti praktických lékařů i specialistů, velké místo je zde i pro lékárníky a klinické farmaceuty. Velká a stále dostatečně neuplatňovaná je též role plátce zdravotní péče, který by měl garantovat kvalitní a dostupnou léčbu pro své klienty.

2. Analýza postojů, názorů a zkušeností praktických lékařů s generickými léčivými a generickou substitucí v České republice

Cíl

Cílem bylo získat a analyzovat názory, vědomosti a zkušenosti praktických lékařů pro dospělé s generickými léčivými přípravky a generickou substitucí jeden rok po zavedení tohoto systému v ČR.

Metodika

Sběr dat probíhal pomocí dotazníku, který se inspiroval podobnými studiemi v zahraničí a byl rozšířen a upraven na podmínky ČR. Dotazník obsahoval 28 otázek. Osloveni byli všichni PL, kteří se zúčastnili XXVII. výroční konference SVL ČLS JEP a všech krajských konferencí této odborné společnosti a to v období od listopadu 2008 do března 2009. Statistická analýza byla provedena za použití statistického softwaru PASW[®] verze 18. Statistické korelace byly testovány vybranými parametrickými a neparametrickými testy.

Výsledky

Odevzdáno bylo celkem 263 vyplněných dotazníků, což představuje návratnost 14,3 %. Průměrný věk respondentů byl $52,2 \pm 13,7$ let a 67,3 % byly ženy. 37,6 % respondentů považovalo generické LP za bioekvivalentní originálnímu LP. 46,0 % respondentů věřilo, že generické LP jsou méně kvalitní, než jejich originální LP. Pouze 21,6 % respondentů mělo na GS pozitivní pohled. Žádný respondent neznal přesně všechny legislativní podmínky provedení GS. Znalost legislativních podmínek a postoj ke GS korelovala s věkem respondentů. Mladší respondenti měli lepší znalost legislativních podmínek ($p = 0,028$) provedení GS a měli k ní pozitivnější vztah ($p = 0,024$). Asi čtvrtina (23,2 %) respondentů uvedla, že se za poslední měsíc setkala s lékovými problémy, které vznikly v souvislosti s GS. Nejčastěji byla zmiňována duplicita dávek při užívání dvou přípravků se stejnou účinnou látkou a výskyt nežádoucích účinků po substituci jednoho přípravku za druhý.

Závěr

Generická substituce je nástroj, který na jedné straně přispívá k úspoře finančních výdajů za léčiva, na druhou stranu může do farmakoterapie pacientů přinášet lékové problémy. V naší studii jsme prokázali relativně slabou znalost praktických lékařů o principech vstupu generických léčivých přípravků na farmaceutický trh a o podmínkách provádění generické substituce. Byly zaznamenány i lékové problémy v souvislosti s prováděním GS. Byla navržena opatření, která by mohla přispět k minimalizaci rizik těchto lékových problémů. K opatřením by patřilo označování obalů LP přednostně INN názvem léčivé látky, a dále opatření ke zvýšení reportování lékových problémů vzniklých v souvislosti s GS, na jejichž základě by byl vytvořen a upravován seznam zaměnitelných LP.

3. Rizika a bezpečnost samoléčení volně prodejnými léčivými přípravky s obsahem nesteroidních protizánětlivých látek se zaměřením na ibuprofen

Cíl

Cílem této části práce bylo získat a analyzovat data o zkušenostech a znalostech seniorů se samoléčením bolesti pomocí OTC analgetik se zaměřením na účinnou látku ibuprofen.

Metodika

Provedeno bylo průřezové dotazníkové šetření v domovech pro seniory v Libereckém a Středočeském kraji. Dotazník obsahoval celkem 19 otázek. Sběr dat probíhal od dubna do srpna 2010 a zvolena byla metoda přímého rozhovoru s respondentem. Statistická analýza byla provedena za použití statistického softwaru SPSS® verze 16. Statistické korelace byly testovány vybranými parametrickými a neparametrickými testy.

Výsledky

Do studie se zapojilo 9 domovů pro seniory (z 18 oslovených). Do studie bylo zařazeno 200 seniorů (77 % žen, průměrný věk 83 ± 7 let), což bylo 21,7 % klientů těchto domovů pro seniory. 64,3 % respondentů trpělo bolestí téměř každý den. Nejčastěji byly referovány bolesti kloubů, svalů a zad. Velká část respondentů si bolest samoléčila (45 %). Respondenti preferovali k samoléčení léčivé přípravky s obsahem ibuprofenu (35,6 %) a paracetamolu (30,0 %). Používání lokálních forem NSAIDs bylo pouze minoritní (1,9 %). Nejlépe známý účinek ibuprofenu byl účinek analgetický (57,6 %), naopak účinky antipyretické (5,2 %) a antiflogistické (7,2 %) znala pouze malá část respondentů. Mladší a vzdělanější respondenti měli lepší znalosti o indikacích ibuprofenu ($p < 0,05$). Znalosti o nežádoucích účincích (NÚ) a lékových interakcích (LI) ibuprofenu byly na nízké úrovni. 57,8 % respondentů odpovědělo, že nezná NÚ ibuprofenu, 16 % respondentů si myslelo, že ibuprofen nemá žádné nežádoucí účinky a jen 9 % vědělo o závažných nežádoucích účincích. Starší respondenti považovali NÚ ibuprofen za méně závažné ($p = 0,017$). Podobně velmi nízké byly i znalosti o LI ibuprofenu, kdy 84 % respondentů neznalo žádnou konkrétní LI.

Závěr

Data z naší studie potvrzují výsledky předchozích nemnoha studií, že znalosti populace o OTC léčivech jsou obecně slabé. Přestože většina respondentů trpěla bolestmi téměř denně a ibuprofen byl nejčastěji používaným analgetikem, většina respondentů si nebyla vědoma, že by byl spojený s nějakými lékovými problémy (NÚ, LI). Senioři jsou skupinou populace, na kterou by se měla z důvodů polymorbidity, polyfarmakoterapie a častého užívání OTC léčiv zaměřit farmaceutická péče. Analgetikem volby pro tuto populaci by měl být paracetamol anebo lokální lékové formy NSAIDs. Lékárník či farmaceutický asistent by měli garantovat bezpečné a účinné samoléčení a snažit se minimalizovat výskyt lékových problémů.

Abstract

Introduction and aims

The aim of this study was to describe and analyse selected pharmacotherapy risks in everyday clinical practice. The paper focused on the guidance of the secondary prevention after myocardial infarction (MI), on opinions, attitudes and experience of general practitioners with generic substitution and on self-medication of the elderly in the Czech Republic.

Randomized controlled trials offer us basic information about effectiveness and safety of drugs. Unfortunately these trials are not able to reveal all drug risks that can even vitally change the therapeutic value of the drug even though there is a selection of patients who enter the study and there are strict conditions for carrying out of these trials. Drug-related problems (DRPs) appear in clinical practice relatively a lot. Non-prescription of drugs that fundamentally decrease mortality, inappropriate drug prescription from the point of view of age or comorbidities, treatment duplicity or non-compliance risk belong among these DRPs.

The target of this study was to describe selected pharmacotherapy risks (particular DRPs) that can appear in everyday clinical practice. We focused on the description of MI secondary prevention with the help of EBM, on opinions, attitudes and experience of general practitioners with generic drugs and generic substitution and on the self-medication of the elderly with the focus on the knowledge and experience with the medicine containing ibuprofen.

1. Prescription of EBM to patients in MI secondary prevention by general practitioners in the Czech Republic

Aim

The aim was to carry out the analysis of prescription of EBM in patients in MI secondary prevention in the Czech Republic.

Methods

Two studies with similar methodology were carried out. Input data from Atlet project (that monitored the medically preventive care of general practitioners in patients with the high risk of cardiovascular diseases) were used in the first study. All patients after myocardial infarction in anamnesis and with filled complete medication were relegated. Data from electronic documentation of general practitioners (consultants and members of SVL ČLS JEP panel) were used in the second study where all patients in MI secondary prevention were included. Gender, patients' age and the prescription of EMB (beta-blockers, ACEI/ARB, statins, antiplatelet drugs) were observed in both studies. The compensation of cardiovascular diseases risk factors was also observed in the first study and the time period since myocardial

infarction was observed in the second one. Statistical analysis of data was carried out in SPSS[®] 16.0 and PASW[®] 18.0 software. Parametric and non-parametric statistical tests were used.

Results

1640 patients (1102 men) were involved in both studies. The average age was 66 years in the first study and 71 years in the second one. The frequency of prescribing of main groups of EBM therapy was 75 – 79 % of patients in both studies. The frequency of prescribing was higher (85 – 87 % of patients) in antiplatelet, anticoagulant or combined therapy. About 75 % of patients in MI secondary prevention used at least three out of four EBM drugs. Reduced prescription was recorded depending on patients' age ($p < 0.05$) especially in all particular EBM drugs and their combinations in the second study as well as in beta-blockers and antiplatelet drugs in the first one. No relation to prescription of these groups of drugs depending upon patients' gender was found. Low compensation rate of particular risk factors of cardiovascular diseases was found in the first study. Only about 10 % of patients after myocardial infarction had compensated their blood pressure and total cholesterol to target values.

Conclusions

Our results from both studies show that using EBM therapy after myocardial infarction in the Czech Republic is comparable to other advanced countries, though it is not still optimal similar to the level of compensation of cardiovascular diseases risk factors. It is necessary to focus on improving of the quality of care of these patients because there are a high percentage of patients who are not treated adequately. Professional medical societies of GPs and specialists should play their key roles. Pharmacists and clinical pharmacists should join them as well. Health insurance companies, whose big roles are still not alleged enough, should guarantee quality and accessible care for their clients.

2. The analysis of attitudes, opinions and experience of general practitioners with generic drugs and generic substitution in the Czech Republic

Aim

The target was to obtain opinions, knowledge and experienced of general practitioners with generic drugs and generic substitution one year after the introduction of this system in the Czech Republic.

Methods

A 28-item questionnaire which was inspired by similar studies abroad and adjusted for the conditions in the Czech Republic was used for data collection. All general practitioners who took part in the 27th National Conference SVL ČLS JEP and in the regional conferences of this professional community from November 2008 to March 2009 were addressed. Statistical analysis was carried out in PASW[®] 18 software. Statistical correlations were tested by selected parametric and non-parametric tests.

Results

263 filled questionnaires were given back (the returnability was 14.3 %). The average respondents' age was 52.5 ± 13.7 years and 67.3 % were females. 37.6 % of respondents considered generic drugs to be bioequivalent to brand name drugs. 46 % of respondents believed that generic drugs are of lower quality than brand name drugs. Only 21.6 % of respondents looked at generic substitution positively. No respondent knew all legal rules of generic substitution implementation. The knowledge of legal rules and attitude towards generic substitution correlated with the respondents' age. The younger respondents had a better knowledge of legal rules ($p = 0.028$) of generic substitution implementation and they had a more positive attitude to it as well ($p = 0.024$). About one fourth of respondents (23.2 %) stated that in the previous month they had faced drug problems that had arisen because of generic substitution. In most cases the dose duplicity in using two drugs with the same active substance and the occurrence of adverse effects in substitution of one drug for another were mentioned.

Conclusions

On the one hand, generic substitution is an instrument that contributes to financial expenses savings for drugs; on the other hand it can bring some risks into patients' pharmacotherapy. In our study we proved a relatively poor knowledge of general practitioners about the principle of the entry of generic drugs to the pharmaceutical market and about the conditions of generic substitution implementation.

Some drug problems within the context of generic substitution implementation were recorded. Some measures that could contribute to the minimization of these risks of these drug-related problems were suggested. Labelling the covers of drugs by international non-proprietary name of active substance would especially belong to these measures as well as the measure of increasing reporting of drug problems arisen in connection with generic substitution. On the basis of these reports a list of interchangeable drugs would be created and updated.

3. Risks and safety of self-medication by non-prescription drugs with content of non-steroidal anti-inflammatory drugs with the focus on ibuprofen

Aim

The aim of this part was to obtain and analyse data about the experience and knowledge of senior citizens with self-medication of pain with the help of non-prescription analgetics with the focus on the ibuprofen active substance.

Methodology

A cross-sectional study was carried out in retirement communities in Liberecky region and Central Bohemia region. A 19-item questionnaire was used for data collection that took place from April to August 2010. The direct interview with respondents was chosen as the main method. Statistical analysis was carried out in SPSS[®] 16.0 software. Statistical correlations were tested by selected parametric and non-parametric tests.

Results

9 retirement communities (out of 18 addressed) were involved in the study. 200 senior citizens were included (77 % females, average age 83 ± 7 years), which was 21.7 % of clients of these retirement communities. 64.3 % of respondents suffered from pain almost every day. The muscles and joints were the most common site of pain, followed by back and lower back pain. A large part of respondents used self-medication (45 %). Respondents preferred drugs with the content of ibuprofen (35.9 %) and paracetamol (30.0 %) in self-medication. The use of topical drugs containing non-steroidal analgetics was only minor (1.9 %). The best known effect of ibuprofen was the analgetic one (57.6 %) while only a small part of respondents knew the antipyretic (5.2 %) and antiphlogistic (7.2 %) effects. Younger and more educated respondents had better knowledge of ibuprofen indications ($p < 0.05$). Knowledge of adverse effects and interactions of ibuprofen were on a low level. 57.8 % of respondents replied that they had not known about the adverse effects of ibuprofen. 16 % of respondents thought that there were not any adverse effects of ibuprofen and only 9 % of them knew about serious adverse effects. Older respondents considered adverse effects of ibuprofen as less serious ($p = 0.017$). Similarly the knowledge of interactions of ibuprofen was very low because 84 % of respondents did not know about any particular interactions.

Conclusions

Data from our study confirm results of few previous studies that the knowledge of OTC drugs is generally poor. Although most respondents suffered from pain almost daily and ibuprofen was most often used analgetics, the major part of respondents had not been aware of the fact that ibuprofen was connected with some drug-related problems (adverse effects, interactions).

Senior citizens are a part of population which pharmaceutical care should focus on especially because of polymorbidity, polypharmacotherapy and the frequent use of OTC drugs. This part of population had better choose paracetamol and local formulated drugs NSAIDs. Pharmacists or pharmaceutical assistants should guarantee safe and effective self-medications and should try to minimize the occurrence of drug-related problems.

Přílohy

Příloha č.1 – Dotazník o generické substituci

Dotazník zaměřený na názory, vědomosti a zkušenosti praktických lékařů s generickými léčivými přípravky a s generickou substitucí

Dotazníkové šetření zaměřené na generické a originální léčivé přípravky a generickou substituci

A. Demografické údaje respondenta. Zaškrtněte křížkem do připravených polí, popř. doplňte textem.

1. Pohlaví muž žena
2. Rok narození
3. Velikost obce, kde pracujete do 5 000 5 000 – 9 999 10 000 – 49 999
 50 001 – 99 999 100 000 – 999 999 1 000 000 a více obyvatel
4. Atestace ano ne
5. Kód člena ČLeK

B. Zaškrtněte křížkem do příslušných polí míru vašeho souhlasu s následujícími tvrzeními o generických a originálních léčivých přípravcích (LP) a generické substituci (GS). Uvažujeme podmínky GS platné pro Českou republiku (ČR). Ohodnoťte pomocí stupnice.

- 1 – naprosto souhlasím 2 – spíše souhlasím 3 – nedokážu posoudit
4 – spíše nesouhlasím 5 – naprosto nesouhlasím

1. V rámci pregraduálního vzdělávání jsem byl/a seznámen/a s problematikou generických a originálních přípravků.
 1 2 3 4 5
2. V rámci svého postgraduálního vzdělávání jsem byl/a seznámen/a s problematikou generických a originálních přípravků.
 1 2 3 4 5
3. Každý generický přípravek je ve srovnání s originálním LP terapeuticky ekvivalentní.
 1 2 3 4 5
4. Každý generický přípravek je ve srovnání s ostatními generiky terapeuticky ekvivalentní.
 1 2 3 4 5
5. Potřebuji mít více informací o výsledcích hodnocení bioekvivalence u generických přípravků.
 1 2 3 4 5
6. Generický přípravek je bioekvivalentní s příslušným originálním LP.
 1 2 3 4 5

7. **Generický přípravek musí být ve stejné lékové formě (tablety, kapsle) jako originální LP.**
- 1 2 3 4 5
8. **Generické přípravky jsou ve srovnání s originálními LP méně kvalitní.**
- 1 2 3 4 5
9. **Generické přípravky jsou ve srovnání s originálními LP méně účinné.**
- 1 2 3 4 5
10. **Generické přípravky mají ve srovnání s originálními LP více nežádoucích účinků.**
- 1 2 3 4 5
11. **Generické přípravky jsou ve srovnání s originálními LP méně nákladné.**
- 1 2 3 4 5
12. **U generických LP je legislativou požadována stejná bezpečnost jako u originálních LP.**
- 1 2 3 4 5
13. **Při výrobě generických LP jsou vyžadovány stejné garance kvality výroby (SVP).**
- 1 2 3 4 5
14. **Generická substituce redukuje náklady pacientů na farmakoterapii.**
- 1 2 3 4 5

C. Na otázky týkající se generické substituce odpovězte zaškrtnutím do příslušného pole nebo doplňte textem. Uvažujeme podmínky GS platné pro ČR.

1. **Jaký je váš pohled na možnost generické substituce v lékárně?**
- pozitivní spíše pozitivní neutrální spíše negativní negativní
2. **Vyberte a zaškrtněte, které z uvedených podmínek musí být splněny před uskutečněním GS?**
- souhlas pacienta stejná léčivá látka stejná celková dávka
- stejná cesta podání stejná léková forma souhlas lékaře
- nižší doplatek pro pacienta stejná síla LP na receptu není „nezaměňovat“

V odpovědích na otázky č. 3 – 4 můžete zaškrtnout jednu nebo více možností.

3. V čem spatřujete největší úskalí při používání generické substitute v ČR

- lékař neví, který konkrétní léčivý přípravek pacient užívá
- lékař nemůže převzít všechny záruky za pacientovu léčbu
- možné odmítnutí léčby pacientem z důvodů eventuálně větších nežádoucích účinků
- zdvojení dávek LP se stejnou léčivou látkou nebo jiné chyby v užívání LP ze strany pacienta
- větší časová náročnost pro lékárníky
- možnost vzniku „jednobarevných“ lékáren
- nevyjasněnost právní odpovědnosti při vzniku nežádoucích účinků
- jiná, specifikujte.....

.....

.....

4. V čem spatřujete největší pozitiva při používání generické substitute v ČR?

- lékař nemusí sledovat aktuální doplatky na LP
- tlak farmaceutických firem je rozdělen na více subjektů zdravotní péče
- v úspoře finančních prostředků pro pacienty
- ve vzrůstu prestiže povolání lékárníka
- v možnosti omezit sortiment LP v lékárně
- v možné úspoře finančních nákladů za léčiva pro zdravotní pojišťovny
- jiná, specifikujte.....

.....

.....

5. **Setkali jste se za poslední měsíc u svých pacientů s nějakým problémem v souvislosti s generickou substitucí, například se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků?**

ne ano, popište.....
.....
.....
.....

6. **Souhlasíte s případným zavedením režimu „generické preskripce“ i v ČR? Tzn., že lékař předepíše jen příslušnou léčivou látku a lékárník vybere konkrétní léčivý přípravek.**

ano spíše ano nedokážu posoudit spíše ne ne

7. **Vyberte z nabízených LP originální přípravek, který obsahuje atorvastatin.**

Torvacard Sortis Atoris
 Bisatum Triglyx nevím

8. **Vyberte z nabízených LP originální přípravek, který obsahuje omeprazol.**

Helicid Losec Gasec
 Apo-Ome Ortanol nevím

9. **Vyberte z nabízených LP originální přípravek, který obsahuje metformin.**

Glucophage Siofor Langerin
 Metformin-Teva Diaphage nevím

10. **Vyberte z nabízených LP originální přípravek, který obsahuje ramipril.**

Ramil Acesial Hartil
 Tritace Ramicard nevím

Příloha č. 2 - Dotazník o samoléčení bolesti a ibuprofenu

Dotazník zaměřený na samoléčení bolesti, znalosti a zkušenosti seniorů s léčivými přípravky obsahujícími ibuprofen.

Dotazník – domovy pro seniory

1. Jste muž nebo žena ?

2. Jaký je Váš věk? _____

3. Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?

základní vyučen středoškolské s maturitou vysokoškolské

4. Kolik obyvatel má obec, ve které jste bydleli před umístěním do domova seniorů?

do 5000 5000-9999 10 000-19 999 20 000-49 999 50 000-99 999

100 000-1 milión nad 1 milión

5. Jaký je Váš osobní čistý měsíční příjem

do 5000 5000-9999 10 000-14 999 14 999-19 999 více jak 20 000

6. Probíhají ve Vašem domově důchodců přednášky se zdravotnickou tematikou? (lze zaškrtnout více odpovědí)

ano, přednáší je lékař ano, přednáší je lékárník ano, přednáší je firma ne
 jiná možnost, jaká? _____

7. Bolestmi trpíte

téměř nikdy méně než jednou za měsíc asi jednou za měsíc několikrát do měsíce, ale ne každý týden aspoň jeden den do týdne skoro každý den

8. Jaké bolesti Vás někdy trápí? (lze zaškrtnout více odpovědí)

hlavy zad, kříže kloubů, svalů zubů břicha jinými, jakými? _____

9. Při léčbě bolesti obvykle (lze zaškrtnout více odpovědí)

požádáte svého lékaře, aby vám něco předepsal koupíte si sami volně prodejný lék bez receptu léčíte se sami bylinkami atd. léčí vás příbuzní/přátelé/známí
 jiná možnost jaká? _____

10. Volně prodejný lék na bolest (bez receptu) si v lékárně kupujete na radu: (lze zaškrtnout více odpovědí)

lékaře lékárníka známého reklamy v televizi, rádiu, časopise či novinách
 jinou, jakou? _____

11. Pokud si koupíte volně prodejný lék na bolest (bez receptu), poradíte se o jeho užívání: (lze zaškrtnout více odpovědí)

s lékařem lékárníkem přečtete si příbalový leták zeptáte se příbuzných/přátel/známých s nikým jiná možnost, jaká? _____

12. Jaký volně prodejný lék upřednostňujete při léčbě bolesti? (Ize zaškrtnout více odpovědí)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Paralen, Panadol | <input type="checkbox"/> Valetol |
| <input type="checkbox"/> Ibalgin, Brufen, Apo-Ibuprofen, Ibumax | <input type="checkbox"/> Saridon |
| <input type="checkbox"/> Voltaren, | <input type="checkbox"/> Ataralgin |
| <input type="checkbox"/> Nalgesin | <input type="checkbox"/> jiný, jaký? _____ |
| <input type="checkbox"/> Acylpyrin, Aspirin, Anopyrin | |

13. Ibuprofen je hlavní složkou léků na: (Ize zaškrtnout více odpovědí)

bolest horečku zánět spaní na něco jiného, na co? _____

14. Pokud si kupujete lék s obsahem ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo- Ibuprofen, Ibumax), ptá se vás lékárník na to, jaké jiné léky užíváte:

vždy někdy nikdy jiná možnost, jaká lék s obsahem ibuprofenu si nekupuji

15. Pokud si kupujete lék s obsahem ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo- Ibuprofen, Ibumax),lékárník vás informuje : (Ize zaškrtnout více odpovědí)

o maximální denní dávce o užívání s / po jídle o dostatečném zapíjení
 o tom, které léky by se neměly s ibuprofenem kombinovat o tom jak mám lék uchovávat
 o ceně léku o ničem o něčem jiném, o čem? _____

16. Léky obsahující ibuprofen:

nemají nežádoucí účinky mají velmi málo nežádoucích účinků mohou mít závažné nežádoucí účinky nevím

17. Pokud znáte nějaký nežádoucí účinek nebo nějaké léky nebo onemocnění při kterém by se ibuprofen neměl užívat, víte to: (Ize zaškrtnout více odpovědí)

od lékaře od lékárníka z televize, časopisů
 od příbuzných/známých/ kamarádů jinak, jak? _____ nevím

18. Znáte nějaký nežádoucí účinek ibuprofenu (Ibalgin, Brufen, Apo- Ibuprofen, Ibumax)?

ne, neznám ano, znám, jaký? _____

19. Léky obsahující ibuprofen by neměli užívat lidé léčící se: (Ize zaškrtnout více odpovědí)

antidepressivy léky na tlak léky na ředění krve léky na diabetes
 žádnou z možností neznám jiná možnost, jaká? _____

Příloha č. 3 – Vybraná publikovaná sdělení

Matoulková P., Dosedel M., Růžková B., Kubena A. Information and awareness concerning ibuprofen as an ingredient in over the counter analgesics: a questionnaire-based survey of residents of retirement communities. Acta Pol Pharm. 2013; 70(2): 333-8.

GENERAL

INFORMATION AND AWARENESS CONCERNING IBUPROFEN
AS AN INGREDIENT IN OVER THE COUNTER ANALGESICS:
A QUESTIONNAIRE-BASED SURVEY OF RESIDENTS
OF RETIREMENT COMMUNITIESPETRA MATOULKOVÁ^{1*}, MARTIN DOSEDĚL¹, BARBORA RŮŽKOVÁ¹ and ALEŠ KUBĚNA²¹Charles University in Prague, Pharmaceutical Faculty, Department of Social and Clinical Pharmacy;
Heyrovského 1203, Hradec Kralove, 500 05; Czech Republic²Institute of Information Theory and Automation, Academy of Science of the Czech Republic,
Prague, Czech Republic

Abstract: Convenient access to a large variety of OTC medicines presents patients with the opportunity for the self-treatment of many health problems. Yet this also brings on other health risks, especially to the elderly. A pointed lack of information about the safety of NSAIDs has been found among lay people, but no study in the Czech Republic so far has focused on the preferences of the residents' of retirement homes for particular NSAID pain relievers and these patients' level of knowledge regarding use and safety issues. We undertook a cross-sectional study in 9 retirement communities. A self-developed questionnaire was used to gather data on the preferences of seniors for particular NSAIDs and on their knowledge about ibuprofen. Two hundred elderly people participated in the research, 77% of the sample being female. The mean age was 83 ± 7 years. Ibuprofen was the preferred NSAID analgesic among participants. 64% of respondents indicated that they suffered from pain nearly every day. The best known indication of ibuprofen was analgesic (56.7%) and younger and more educated participants had better knowledge in general about indications. A similar percentage (57.8%) was not aware of any adverse effects of ibuprofen, and 16% believed it had no adverse effects at all. Knowledge of drug interaction was very low – most of participants (84%) were not aware of any interactions. 58% of respondents indicated that they relied on the advice of a physician about pain relievers. Despite the fact that many of the elderly individuals surveyed suffer from pain nearly every day and ibuprofen is their preferred choice among NSAIDs, their knowledge about use and safety of ibuprofen is inadequate.

Keywords: self-medication, seniors, knowledge, ibuprofen use and safety

The elderly (older than 65) are reported to consume 40% of the total use of non-prescription medication. It seems that in addition to prescription medicines many of them use at least one OTC drug (1). Among OTC medicines oral analgesics are popular among the elderly even they bring recognized dangers (2). A retrospective cohort study conducted in elderly Tennessee Medicaid recipients found higher rates of hospitalization for treatment for ulcers among current NSAID users than for nonusers, and this risk increased with the dose of NSAID (3). Over the counter NSAIDs were found to be the most common cause of peptic ulcer disease (the most common source of bleeding) within elderly patients admitted for selective outpatient management of upper gastrointestinal tract bleeding. The

most frequent reason (69 per cent of patients) for NSAID use was musculoskeletal pain (4).

Changes in pharmacokinetics together with polymorbidity and polypharmacy occurring in the elderly pose a higher risk of damage caused by mutual interactions as well as more pronounced adverse effects as compared to younger adults.

In the Czech Republic, ibuprofen is available both as an OTC drug and by prescription, manufactured by several pharmaceutical companies. Several strengths are available as non-prescription NSAID ibuprofen for oral administration are indicated for adults, including the elderly. The set dosages of active ingredient in these ibuprofen tablets are 200 and 400 mg. Ibuprofen suspension is intended to be administered to children. Topical ibuprofen can be

* Corresponding author: email: petra.matoulkova@faf.cuni.cz

formulated as a gel or a cream. Adult patients are recommended to take ibuprofen no more than 7 days without seeing a physician (5).

Research on non-prescription ibuprofen in Czech Republic has been conducted by Máčešková. In two studies, pharmacy clients were questioned on their medication purchasing behavior regarding OTC medicines containing ibuprofen. Most of those purchasing were repeated users. Only one third of new users of ibuprofen consulted with a physician about using ibuprofen prior to obtaining it. Another survey focused on the level of information of those who bought ibuprofen. The study demonstrated that generally 40% of those who required ibuprofen did not ask for any information regarding the medicine; their knowledge about contraindications and possible adverse effects of ibuprofen reached 28% in the group of first time users, and one half in the group of repeated users. Despite this unawareness, the majority of both groups of users indicated that they believed they had enough information. Research has not specifically addressed the perspectives of the elderly (6, 7).

Two studies addressed the state of knowledge of lay people about NSAIDs: one about NSAIDs in general (8) and the other specifically about ibuprofen (9). No previous study has specifically addressed knowledge about non-prescription ibuprofen of elderly living in retirement homes. Therefore, the aim of our study was to survey preferences of the residents of retirement communities in regard to available over-the-counter NSAIDs, as well as to determine their knowledge about the indications, contraindications, drug-interactions, adverse effects of non-prescription ibuprofen, including their sources of information about ibuprofen use and safety issues.

EXPERIMENTAL

We undertook a cross-sectional study in the Liberecky region and Central Bohemia region, Czech Republic. The total number of inhabitants of the Liberecky region was 439,027 in 2010, and in the year of the survey there were 16 retirement communities in the region. The population of Central Bohemia at the time was 1,247,533 and 63 retirement homes were located in the region (10-12). We asked managers of all the facilities in the Liberecky region to join the project and 7 were willing to cooperate. To ensure a sufficient number of respondents an additional 2 homes from the Central Bohemia Region, located very near to the Liberecky region, were asked to participate.

Each of the surveyed retirement communities has from 65 to 200 beds and serves as a long term living facility for people over 60 years of age, some of whom are also physically handicapped. The attending nurse in the participating facilities approached the residents without cognitive deficit who were willing to join the research and asked them to complete the questionnaire. The study was conducted from April to August 2010. As a way of examining the attitudes of those in the cohort about ibuprofen and self-treatment, the questionnaire was developed to be either self-administered or used in a face-to-face structured interview conducted by one researcher (B.R.). The questionnaire consisted of 19 questions in three sections – sociodemographic and economic data (age, gender, education, income, and former residence - the size of the municipality where residents had lived prior to their relocation to the retirement home), information on pain frequency and localization and pain behavior and knowledge about ibuprofen (about the adverse effects of ibuprofen, drug interaction, indication, contraindications and sources of information). There were 7 closed questions and 11 questions were closed with an option of additional comments. One question was open and dealt with age. We did not ask about residents' experience with ADRs of ibuprofen.

The questionnaire provided several possible responses and the participants were allowed to choose as many as they wished. In a pilot study the comprehensibility of the questionnaire was assessed.

Data analysis

Descriptive data (mean and standard deviation) were used to provide a quick summary of the metric variables. Ordinal data (education, knowledge) were analyzed using a non-parametric test (Kendall regression). Appropriate Kendall's τ coefficients ($\tau \in <-1.1>$) are presented for correlation. There were no statistically significant differences between the two studied regions in answers, thus results are presented in a combined sample.

RESULTS

Respondent's characteristics

Two hundred residents agreed to participate. The percentage of respondents in relation to the total number of residents of each participating retirement home ranged from 5 to 16%. Most (77%) of the sample was female. The mean age was 83 ± 7 years (range 60 to 98 years). The other sample characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. Socio-demographic and economic characteristics of study participants.

Characteristic	n (%)
Age (years)	
60-70	(4.5)
71-80	(26)
81-90	(59.5)
> 90	(10)
Gender:	
Female	154 (77)
Male	46 (23)
Education:	
Basic	100 (50)
Secondary without GCSE ¹	57 (28.5)
Secondary with GCSE	38 (19)
University degree	5 (2.5)
Size of municipality (No. of inhabitants) ²	
< 4,999	80 (40.2)
5,000-9,999	20 (10.1)
10,000-49,999	30 (15.1)
50,000-99,999	15 (7.5)
100,000-999,999	25 (12.6)
> 1,000,000	5 (2.5)
Income (€)	
< 199	9 (5)
200-399	68 (34)
400-600	48 (24)
no response	74 (36)

¹ The General Certificate of Secondary Education (GCSE). ² Size of municipality where a respondent had lived before relocating to retirement community.

Table 2. Self-reported pain frequency.

Self-reported pain frequency	n (%)
Never	15 (7.5)
Once a month or less	15 (7.5)
Several times a month	21 (10.6)
Weekly	20 (10.1)
Nearly daily	128 (64.3)

Self-reported frequency and self-treatment of pain

Sixty-four per cent (128/200) of respondents stated they suffered from pain nearly every day. Only 7.5% (15/200) almost never experienced pain

(Table 2). The muscles and joints were the most common site of pain (34%; 68/200), followed by back and lower back pain (29%; 58/200) and headache (14%; 28/200). When asked how they manage pain ("What do you do when you suffer from pain?") 55% (110/200) of respondents stated they had seen a doctor and were prescribed a medicine. The other 19% (38/200) reported they had been purchasing medicine from a pharmacy on their own. Regarding the active ingredient in the pain medication used, participants in the survey preferred medicines containing ibuprofen (35.6%), followed by acetaminophen (30%) and aspirin (8.3%). Nearly 10% of the interviewers reported using medicines available only by prescription. Topical drugs containing non-steroidal analgesics were used only by 1.9% of those who completed the questionnaire.

Knowledge about ibuprofen

Ibuprofen was considered mainly as a pain killer (56.7%); only a minority of respondents were aware of the use of ibuprofen as a treatment for inflammation and fever (7.3 and 5.2%, respectively). Two percent of participants believed that ibuprofen was a sleeping aid, whereas 31% of participants had no knowledge about the indications of ibuprofen. There was a positive correlation between the level of information about the indications of ibuprofen and level of higher education ($\tau = 0.220$; $p = 0.001$). Similarly, younger participants had better knowledge about the indications of ibuprofen ($\tau = -0.142$; $p = 0.012$).

The participants' knowledge of the side effects and interactions of ibuprofen was generally poor. Most of them (57.8%) reported they did not know about the adverse effects of ibuprofen, more than 16% of the subjects answered that ibuprofen had no adverse effects and only 9% knew about serious side-effects. Older subjects considered the side-effects to be less serious than did the younger participants ($\tau = -0.207$; $p = 0.017$). Most of the study participants (88.9%) did not know any specific adverse effect of ibuprofen. Only 11.1% reported a particular side effect (generally "involving the stomach" or ulcers). Similarly, inadequate knowledge about ibuprofen drug interactions was identified. Most (84%) of the survey subjects did not know of any such interaction. The interactions that were mentioned involved "blood thinners" and "high blood pressure medicines".

Sources of information about OTC in general and ibuprofen specifically

When purchasing over-the-counter (OTC) medicines in the pharmacy, participants reported they relied mainly on a physician's recommendation (58%). Thirteen percent of respondents said they turned to the pharmacist for advice about OTC medicines; 10% sought information from a nurse. More than forty percent of participants (43%) also believed that a physician was an important source of information regarding the use of OTC medicines. Another common source of information was patient information leaflets (27%), and seeking advice from a pharmacist was reported less often (13%). The participants' gender was a statistically significant factor in deciding on OTC medicines. Men preferred pharmacists' counselling about OTC medicines, while women did not ($p = 0.01$). We found no other significant influences of socio-economic/demographic factors (age, gender, education, income) on the results. The majority (32.7%) of survey participants

sought information regarding adverse effects and contraindications of ibuprofen from their physicians. The next two most frequent sources of information were found to be nurses serving a particular retirement facility (17.8%) and patient information leaflets (12.1%). Pharmacists as a source of information were mentioned only by 5.1% of respondents.

DISCUSSION AND CONCLUSION

We suggest that most elderly people living in retirement homes in the Czech Republic suffer very often with pain (64% reported daily pain experience). When deciding whether to purchase an OTC medicine they generally rely on a physician's recommendation, and likewise, they consider physicians to be the best source of information regarding adverse effects and contraindications. To alleviate pain they preferred ibuprofen and acetaminophen/paracetamol orally to other possible substances or medicine forms. In the case of ibuprofen, however, they themselves had limited knowledge about indications, potential adverse effects, drug interactions and contraindications of this substance. Younger and higher educated patients were better informed about indications than older and less educated individuals. In contrast to younger respondents, older residents considered adverse effects to be more severe.

Our data are in accordance with other pain prevalence studies. Mobily et al. in the Iowa 65+ Rural Health Study reported that 86% of the 3,097 older people surveyed had suffered from some type of pain in the previous year (13). Reported pain prevalence in the institutional settings for the elderly with chronic health problems ranged between 70–83%, reflecting pain mostly affecting back and joints (14). The incidence of chronic pain conditions of an acute nature seems to be comparable in all age groups. The occurrence of chronic pain increases at age 70 and thereafter remains unchanged. Older people reported pain more often in their joints, legs and back in contrast to headache or visceral pain (15). Similarly, according to a study on different aspects of chronic pain conducted in 2003 in 15 European countries and Israel, it seems that those between 41–60 years of age suffered from chronic pain more often than other age groups. This study did not test residents of the Czech Republic (16).

We have no previous data from the Czech Republic concerning the incidence of pain and its management in institutionalized individuals. Malek et al. in a previous study has shown a 20% preva-

lence of chronic pain in the Czech population (17). A study by Ngo et al. (9) surveyed knowledge about ibuprofen among pharmacy clients in Australia. Indeed the study population was different from ours (mostly females younger than 50 years of age). Of these respondents, the majority did not provide exact answers about the indications of ibuprofen, and most of them reported not to read patient information leaflets regarding potential adverse effects (9). Similarly, a lack of knowledge about proper NSAID use and knowledge about adverse effects was reported among pharmacy clients purchasing NSAIDs in Jordan (8.).

Elderly patients are usually polymorbid and are treated with on average 6-9 prescription medicines (1). For this group of people self treatment of pain with NSAIDs like ibuprofen is risky because of physiologic and pathologic changes occurring in old age; the risk of adverse reactions rises in the elderly (18). The risk of bleeding is further increased if the patients are being treated with other medicines like corticosteroids, antiagregants (low-dosage aspirin), anticoagulants and selective serotonin reuptake inhibitors. NSAIDs may increase the risk of kidney failure or fluid overload in patients with underlying renal impairment, congestive heart failure, ascites due to cirrhosis and in those taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or diuretic medications (1, 19, 20).

The survey showed that approximately one-half of participants suffering from pain obtained pain relieving medication from a pharmacy or an attendant nurse within a particular retirement community. Hence, both the nurse and the dispensing pharmacist should take all factors into consideration when recommending OTC pain medicines for the elderly. Paracetamol and ibuprofen were the most commonly used OTC pain medicines by the elderly in our sample, but participants in our survey did not realize the anti-inflammatory effects of ibuprofen. Likewise, most of them were not aware of the adverse effects of the substance. Batty et al. (21) surveyed 138 hospitalized patients aged 65 and older in order to determine OTC use in the year preceding admission to hospital. Forty four of the patients used OTC medicines and 23% of them used analgesics. The authors stated that very few patients read product information leaflets or were familiar with the adverse effects of the OTC medicines they used (21). Lack of knowledge about OTC medications used by older individuals was also reported by Vicki (22). McElnay and McCallion (2) mentioned that despite the fact that analgesics were commonly purchased by the elderly, only half of the respondents consulted with GP's about how the drug

should be used or even whether it should be used at all.

As for our study, several limitations should be noted. The first concerns the generalization of results. The study took place only in one part of the Czech Republic, namely the Liberecky region, which was within reachable distance for the interviewer. According to the Czech Statistical Office, the HDIH (mean net disposable income of households) per capita was 7059 /year (HDIH in Czech Republic ranged from 6694 to 9734 /year), while Czech average net worth was 7423 /year (23). The region surveyed has the second lowest population according to mid-year population statistics (24). Two other facilities included in our research were located right across the border of the neighbouring Liberecky region.

Another limitation relates to the duration of pain, which was not ascertained during the survey. So we were not able to distinguish between acute and chronic pain in our sample. We assume that most respondents suffering from pain were chronic pain patients. Self-reporting was used to ascertain pain presence; pain scales were not used to evaluate the perception of pain severity. Self-reporting has been used in many papers in determining the prevalence of pain, including Breivik et al. (16). We did not detect how many former health care workers or others with formal health care education were within the sample (which could have distorted the results), but, as knowledge about pain-relieving medication was generally very low, we suppose it had not been influenced by previous education.

Our data support previous results indicating that the level of general population's knowledge about OTC drugs is low. Participants in the research generally saw ibuprofen as a medicine free of any drug related danger. This group of people requires careful pharmaceutical care regarding possible duplication, drug interactions, adverse effects and contraindications.

Acknowledgment

The research was supported by the SVV 265 005.

REFERENCES

1. Rolita L., Freedman M.: *J. Gerontol. Nurs.* 34, 8 (2008).
2. McElnay J.C., McCallion C.R.: *Int. J. Pharm. Pract.* 4, 6 (1996).
3. Smalley W.E., Ray W.A., Daugherty J.R. et al.: *Am. J. Epidemiol.* 41, 539 (1995).

4. Cebollero-Santamaria, F., Smith, J., Gioe, S. et al.: *Am. J. Gastroenterol.* 94, 1242 (1999).
5. Patient Information Leaflet, IBALGIN 400, Zentiva; last revision of the text 17. 2. 2010 (in Czech).
6. Macešková B.: *Ceska Slov. Farm.* 51, 6, 292 (2002) (in Czech).
7. Macešková B.: *Ceska Slov. Farm.* 74, 2, 18 (2002) (in Czech).
8. Albsoul-Younes A.M., Jabateh S.K., Abdel-Hafiz S.M., Al-Safi S.A.: *Saudi Med. J.* 25, 907 (2004).
9. Ngo S.N.T., Stupans I., Leong W.S. et al.: *Int. J. Pharm. Pract.* 18, 63 (2010).
10. Number of inhabitants in municipalities as of 1. 1. 2010. Czech Statistical Office, www.czso.cz (accessed 16. 6. 2011) (in Czech).
11. Number of Social Services in 2010. Czech Statistical Office Liberec Region, official website, [http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/t/6F00305404/\\$File/320111108.pdf](http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/t/6F00305404/$File/320111108.pdf) (accessed 16. 6. 2011) (in Czech).
12. Number of Social Services in 2010 Central Bohemia region. Czech Statistical Office., [http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/t/6F003053DF/\\$File/320111103.pdf](http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/t/6F003053DF/$File/320111103.pdf) (accessed 16. 6. 2011) (in Czech).
13. Mobily P.R., Herr K.A., Clark M.K., Wallace R.B.: *J. Aging Health* 2, 139 (1994)
14. Helme R.D., Gibson S.J.: Pain in Older People in Epidemiology of Pain: a report of the Task Force on Epidemiology of the International Association for the Study of Pain. 1st edn., Chapter 8, p. 103-112, IASP Press, Seattle 1999.
15. Helme RD, Gibson SJ.: *Clin. Geriatr. Med.* 17, 417 (2001).
16. Breivik H., Collett B., Ventafridda V et al.: *Eur. J. Pain* 10, 287 (2006).
17. Málek J., Příkazský V., Dáňová J.: Prevalence of pain in the Czech Republic - a pilot study. *Bolest* 6, 113 (2003) (in Czech).
18. Hurwitz N.: *Br. Med. J.* 1 (5643), 536 (1969).
19. Zullo A., Hassan C., Campo SM: *Drugs Aging* 24, 815 (2007).
20. Arroyo M., Lanás A.: *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 52, 249 (2006).
21. Batty G.M., Obome C.A., Swift C.G. et al.: *Postgrad. Med. J.* 73, 720 (1997).
22. Vicki S., Conn R.N: *Public Health Nurs.* 9, 29 (1992).
23. Czech Statistical Office: Net disposable income of households (NDIH) by region in 2010. http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/krajkapitola/511011-11-r_2011-05. (accessed 4. 8. 2011).
24. Czech Statistical Office: Selected demographic data by region in 2010; http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/krajkapitola/511011-11-r_2011-04. (accessed 4. 8. 2011).

Received: 14. 02. 2012

Doseděl M., Malý J., Rudolf K. OTC léčiva a samoléčení průjmu a zácpy.
Interní Med. 2011; 13(3): 127–133.

OTC léčiva a samoléčení průjmu a zácpy

Mgr. Martin Doseděl¹, Mgr. Josef Malý^{1,2}, PharmDr. MUDr. Kamil Rudolf^{1,3}

¹Katedra sociální a klinické farmacie, FaF UK Hradec Králové

²Lékárna Fakultní nemocnice Motol, Praha

³II. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

V době, kdy WHO klade důraz na zodpovědnost každého jedince za svoje zdraví, lze samoléčbu považovat za pozitivní součást zdravotního chování jedince. Průjem a zácpa jsou časté symptomy, se kterými pacienti v rámci samoléčení navštěvují lékárnou.

Klíčová slova: samoléčení, OTC léčiva, průjem, zácpa.

Nonprescription drugs and self-medication of diarrhoea and constipation

At a time when the WHO puts an emphasis on every individual's responsibility for their health, self-medication can be considered a positive part of an individual's health behaviour. Diarrhoea and constipation are common symptoms for which the patients visit a pharmacy during self-medication.

Key words: self-medication, nonprescription drugs, diarrhoea, constipation.

Interní Med. 2011; 13(3): 127–133

Úvod

Samoléčení lze definovat jako léčení lehkých zdravotních obtíží prostřednictvím volně prodejných léků (OTC). Tyto léky jsou dostupné bez lékařského předpisu a jejich výběru nepředchází návštěva lékaře (1). Do samoléčení v širším slova smyslu zařazujeme vedle registrovaných léčiv a parafarmaceutik také domácí prostředky a různé způsoby alternativní medicíny a farmacie. Naše sdělení se zabývá až na výjimky pouze samoléčením prostřednictvím volně prodejných léčivých přípravků.

Při samoléčení se pacient dostává do role, kdy sám rozhoduje o své léčbě. Jelikož si většina pacientů chodí pro OTC přípravky do lékárn, stává se lékárník či farmaceutický asistent tím, kdo pacientovi poskytuje rady za účelem bezpečného a účinného samoléčení. Lékárník i farmaceutický asistent by měl mít za všech okolností na zřeteli všechna potenciální rizika plynoucí pro pacienta ze samoléčení. Měli bychom pamatovat na to, že terapie OTC léčivy může maskovat varovné příznaky závažné choroby a tím zpozdit lékařskou diagnózu. Proto bychom měli aktivně po těchto symptomech (např. krev ve stolici) pátrat a při jejich výskytu pacientům místo samoléčení doporučit návštěvu lékaře. Samoléčení navíc doporučujeme pouze na omezenou dobu (řádově 1 až 2 týdny).

Za tímto účelem byl vypracován algoritmus, který v lékárně usnadní poskytování farmaceutické péče u samoléčení (tabulka 1).

Nejdříve zjišťujeme, s jakým problémem pacient do lékárn přichází, poté získáváme

o pacientovi bližší informace. Zda se jedná o dítě, těhotnou či kojící ženu, seniora (věk nad 65 let), pacienta se závažným chronickým onemocněním nebo pacienta užívajícího větší množství léků. Mezi další důležité údaje, které bychom měli před případným doporučením samoléčby znát, patří celková délka přetrvávání obtíží a výskyt varovných symptomů. Při znalosti podrobné anamnézy obtíží pacienta se rozhodujeme o vhodnosti samoléčby, případně pacientovi nabídneme „úlevovou léčbu“ nebo doporučujeme návštěvu lékaře. V dalších krocích vybíráme vhodnou terapeutickou alternativu a konkrétní léčivý přípravek a jeho lékovou formu. Závěrem poskytujeme pacientovi informace o správném podávání, dávkování a uchování léčiva s přípojením informací, které vedou k maximalizaci účinku přípravku (např. informace o dietních a režimových opatřeních) a minimalizaci jeho rizik (kombinace s potravou, nežádoucí účinky).

Průjem

Průjem je pojem se subjektivním zabarvením. Nejobecněji řečeno se jedná o časté (více než tři denně) vyprazdňování tlusté a neformované stolice. Kromě častých stolic se mohou objevovat abdominální křeče předcházející defekaci, někdy také nauzea a zvracení (2).

Z praktického hlediska rozlišujeme v lékárně průjem akutní a chronický.

Chronický průjem trvá déle než 14 dnů. Může se jednat o organické onemocnění tenkého nebo tlustého střeva (sprue, morbus Crohn,

karcinom), hyperkinezu trávicí trubice (dráždivý tračník), onemocnění jiných orgánů trávicího ústrojí mimo trávicí trubici (onemocnění pankreatu, hepatobiliární onemocnění). Příčina může být ovšem i mimo vlastní trávicí trakt (hypertyreóza, urémie, diabetická viscerální neuropatie, karcinom štítné žlázy aj.) (2). Pacientovi s chronickým průjmem bychom měli vždy důrazně doporučit návštěvu lékaře.

Akutní průjem vzniká náhle a trvá maximálně 14 dnů. Nejčastější příčinou jsou infekční agens. Etiologicky se uplatňují bakterie (salmonely, kampilobakter, *Escherichia coli*), viry (adenoviry, rotaviry) a parazité (*Giardia intestinalis*). Dalšími příčinami mohou být dietní chyby, vegetativní příčiny (nervozita, strach), vedlejší účinky některých léčiv (tabulka 3) aj. (2, 3). U akutního průjmu můžeme pacientům doporučit samoléčení, pokud se současně nevyskytují varovné příznaky. Při výskytu těchto příznaků bychom měli pacientům doporučit návštěvu lékaře (tabulka 4) (3).

Komplikace průjmu

U masivních průjmu je největším nebezpečím rozvat vnitřního prostředí, především ztráta iontů (Na⁺, Cl⁻, Mg²⁺ a především K⁺). Hypokalémie je častou příčinou poruch srdečního rytmu. Ztráta celkové vody vede k dehydrataci s následným kolapsem až ztrátou vědomí. Zvýšená viskozita krve ohrožuje především starší osoby cévní mozkovou příhodou nebo koronárním postižením. Ohroženou skupinou při průjmu jsou především starší lidé a malé děti, dále nemocní

Tabulka 1. Algoritmus výběru OTC léčiva

1. Získání informací o potížích pacienta
2. Získání informací o pacientovi
■ délka potíží, doprovodné a varující symptomy
■ skupiny pacientů s omezením – děti, těhotné a kojící ženy, senioři, pacienti s těžším onemocněním (DM, KVO, astma, jaterní onemocnění...)
■ užívané léčivé přípravky a doplňky stravy
3. Samoléčení – ano/ne (odeslání k lékaři)
4. Rozvaha terapeutických alternativ
5. Výběr vhodného léčivého přípravku (lékové formy)
6. Dispensace
■ informace o správném podání a uchování léčiva
■ poskytnutí informací k režimovým a dietním opatřením
■ upozornění na rizika terapie

Tabulka 3. Léky, jež mohou vyvolat průjem (často používané) (4, 8)

Léčivo	Nefarmakologické opatření
ATB (doxycyklin, peniciliny, cefalosporiny, chinolony, makrolidy, klindamycin...)	Užívání probiotik, zejména u dětí
Mg ²⁺ antacida	Kombinace s Al ³⁺ antacidy
Metformin	Užívání s potravou
Orlistat	Dodržování diety chudé na tuky
Cytostatika	
Kalcitonin, bisfosfonáty (i zácpu)	

Tabulka 4. Varovné symptomy, při nichž bychom měli pacientovi doporučit návštěvu lékaře (3)

■ Průjem, který i přes léčbu trvá déle než tři dny u dospělých, dva dny u dětí starších jednoho roku a více jak den u dětí mladších jednoho roku
■ Vodnatý průjem u seniorů nad 70 let, který trvá déle než jeden den
■ Krev nebo hlen ve stolici
■ Horečka (nad 39°C)
■ Ztráta hmotnosti nad 5 %
■ Přetrvávající bolest břicha zejména v období mezi křečemi
■ Opakované zvracení, oligurie, anurie
■ Opakující se průjem

užívající dlouhodobě diuretika, digoxin, nemocní s ikterem a diabetici (2).

Terapie průjmu

V terapii průjmu se uplatňují následující složky léčby (2, 4):

- Rehydratace
- Výživa
- Medikamenty

Rehydratace

Nutný je dostatečný příjem tekutin (minimálně 2–3 litry denně). Nutno vědět, že i při průjmu a zvracení se vždy část přijatých tekutin vstřebá. U nemocných bez známek dehydratace jsou k hrazení ztrát postačující polévky a iontové nápoje pro sportovce. Nevhodné jsou naopak osmoticky působící nápoje (především slaze-

ně). U nemocných se známkami dehydratace, malých dětí a rizikových pacientů můžeme k hrazení ztrát vody a minerálů doporučit orální rehydratační roztoky. Z HVLP jsou to v ČR dostupné Kullšek, Kullšek forte, Rehydron nebo HIPP ORS 200 (5). Lze použít také rehydratační roztok dle WHO, který lze připravit jako magistraliter přípravek (tabulka 2) (3). Tento roztok je doporučeno podávat v takovém množství, aby byly hrazeny ztráty tekutin stolicí. Nelze jej již dochucovat šťávami nebo džusy, protože by se změnila jeho osmolarita a ztratil clový efekt (5). V domácích podmínkách lze použít také roztok, který obsahuje 8 lžiček cukru, 1 lžičku stolní soli, šťávu ze dvou pomerančů (obsah draslíku) a je doplněn převařenou vodou do 1 litru. Dospělí by měli vypít 250–500 ml během hodiny, děti polovinu.

Tabulka 2. Orální rehydratační roztok dle WHO (3)

Rp. WHO (orální rehydratační roztok)	
Natrii chlorati	3,5 g
Natrii hydrogencarbonici	2,5 g
Kalii chlorati	1,5 g
Glucosi	20,0 g
M. f.pulv., D. ad sacc. papyr.	
D. t.dos. No.	
D. S. 1 sáček rozpustit v 1 litru převařené vody	

Výživa

Hladovění snižuje pouze osmotický průjem. Většinou je nepřijímání potravy nežádoucí, protože se snižuje zároveň absorpce vody a iontů. V rámci výživy u průjmů je obecně doporučeno podávání pečiva, sucharů, piškotů, bramborové kaše, rýže, banánů, jablek a mrkvového odvaru. Lepší je častější dávkování v menších porcích (2).

Medikamentózní léčba pomocí OTC

Kauzální léčba není většinou nutná a pomocí OTC většinou ani možná. OTC léčiva používáme pro zmírnění subjektivních obtíží a dále v situacích, kdy jsou průjmy z praktických důvodů nežádoucí (neodkladná pracovní záležitost, cestování).

Z OTC léčiv můžeme použít (1, 4, 6):

- Střední adsorbencia – medicínální uhlí, diosmektit
- Střední antiseptika – cloroxin
- Antimotilika – loperamid
- Střední probiotika – především *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Saccharomyces boulardii*
- Rostlinné čaje – příkladem je uvedená čajová směs (Tormentan): plod borůvky, oddenek nátržníku, kofen totenu lékařského, květ heřmánku, list šalvěje lékařské, nař máty peprné, kofen lékařské

Střední adsorbencia

Mechanismus působení těchto látek v gastrointestinálním traktu spočívá v adsorpci. Na svůj velký povrch jsou tyto látky schopny navázat plyny a toxiny různých bakterií. Diosmektit díky své lamelární struktuře a vysoké plastické viskozitě vykazuje účinnou pokrývací schopnost na gastrointestinálním hlenu. Interakcí s glykoproteiny slizničního hlenu zvyšuje diosmektit jeho rezistenci proti účinku agresivních látek (6).

Indikací středních adsorbencí je v rámci samoléčení akutní průjem vyvolaný nevhodnou potravou (alimentární průjem) a lehké formy infekčního průjmu vyvolaného virem a bakteriemi (5).

Tabulka 5. Volně prodejné léčivé přípravky obsahující adsorbencia (5, 6)

	Carbo medicinalis	Carbocit	Carbosorb	Carbotox	Smecta
Účinná látka	aktivní uhlí 300 mg	aktivní uhlí 320 mg, gallan bismutitý 25 mg, kyselina citronová 3 mg	aktivní uhlí 320 mg	aktivní uhlí 320 mg, thiosíran sodný 25 mg	diosmectit 3 g
Dávkování dospělí	10–12 tbl. 3–4x denně, třeba rozdrtit nebo rozkousat	4–5 tbl. 3–4x denně	10–12 tbl. 3–4x denně, třeba rozdrtit nebo rozkousat	2–3 tbl. 3–4x denně	3–6 sáčků denně, rozmíchat ve sklenici vody
Dávkování děti	od 3 let 4–5 tbl. 4x denně	od 3 let 2–4 tbl. 3–4x denně	od 3 let 4–5 tbl. 4x denně	od 3 let 2–3 tbl. 3–4x denně	do 1 roku 1–2 sáčky, od 1 roku 2–4 sáčky denně
Poznámka	odstup 2 hod. od ostatních léků				
Těhotenství a kojení	ano	ne	ano	ano	ano

Tabulka 6. Volně prodejné léčivé přípravky v terapii průjmů (bez adsorbencií a probiotik) (5, 6)

	Endiaron	Imodium, Loperon	Imodium Plus	Tormentan
Účinná látka	cloroxin 250 mg	loperamid 2 mg	loperamid 2 mg, simeticon 125 mg	drogy s obsahem tříslovin a silic
Dávkování dospělí	1 tbl. 3x denně	2 cps. a poté po každé průjmovité stolici jednu, max. 8 denně	2 tbl. a poté po každé průjmovité stolici jednu, max. 8 denně	3x denně jeden sáček přelit 0,25 l vařící vody a 15 minut lužovat
Dávkování děti	kontraindikován do 40 kg	od 6 let, úvodní dávka je 1 cps., max. 2–3 denně (dle hmotnosti)	od 12 let	do 3 let 2 sáčky denně
Poznámka	podávat max. 10 dní, pak alespoň týden přestávka	kontraindikováno u horečnatých průjmů s příměsí krve či hlenu ve stolici	kontraindikováno u horečnatých průjmů s příměsí krve či hlenu ve stolici	u precitlivělých osob možnost alergie na některou ze složek
Těhotenství a kojení	ne	ne	ne	ne

Tabulka 7. Volně prodejné léčivé přípravky proti průjmům obsahující probiotika a prebiotika (5, 6)

	Enterol	Hylak forte	Lacidofil
Účinná látka	<i>Saccharomyces boulardii</i> min. 1×10^9 životaschopných buněk v cps.	produkty metabolismu <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> min. 2×10^9 životaschopných buněk v cps.
Dávkování dospělí	1–2 cps. 1–2x denně	první dny 3x denně 2 ml, po zlepšení potíží zredukovat na polovinu	1–2 cps. 3x denně, preventivně 1 cps. denně
Dávkování děti	do 4 let 1–2 cps. za den, od 4 let 1–2 cps. 1–2x denně	3x denně 2 ml, po zlepšení zredukovat na polovinu	do 2 let 1 cps. denně, ostatní 1–2 cps. 3x denně
Poznámka	nepoužívat se systémovými antimykotiky	přípravek je inkompatibilní s mléčnými výrobky	
Těhotenství a kojení	spíše ne	ano	ano

Na farmaceutickém trhu je v ČR dostupných několik přípravků obsahujících adsorbencia (tabulka 5).

Pacienta bychom měli vždy poučit, že ostatní léčiva (j jiná léčiva na terapii průjmů) musí být užívána s odstupem minimálně dvou hodin od podání střečních adsorbencií. U přípravků obsahujících aktivní uhlí by měl být pacient upozorněn na černé zbarvení stolice. Všechny přípravky s výjimkou přípravku Carbocit, který obsahuje gallan bismutitý, mohou užívat těhotné a kojící ženy. Přípravek Smecta mohou při lehkých případech neinfekčních průjmů užívat také malé děti do jednoho roku. Přípravky obsahující aktivní uhlí jsou naproti tomu určené pacientům od tří let věku (5, 6).

Střeční antiseptika

Další možností v terapii průjmů je použití přípravku s obsahem cloroxinu (Endiaron).

Tento přípravek podáváme v případech předpokládané bakteriální etiologie průjmů – průjem se zvýšenou teplotou, po požití kontaminované vody a potravin. Pokud by se objevily varovné příznaky jako krev nebo hlen ve stolici a vysoká horečka, pacienta odesíláme k lékaři. Další možností použití cloroxinu je průjem z postantibiotické dysmikrobie, kdy cloroxin neovlivňuje běžnou střeční mikroflóru. Přípravek Endiaron je kontraindikován u dětí s tělesnou hmotností pod 40 kg. Neměl by se také podávat těhotným a kojícím ženám. Maximální doba užívání přípravku je 10 dní (5, 6).

Antimotilitika

K symptomatické léčbě průjmů lze použít rovněž přípravky obsahující loperamid (Imodium, Loperon, Imodium Plus). Loperamid se váže na opioidní receptory ve střeční stěně. Následně inhibuje uvolňování acetylcholi-

nu a prostaglandinů, čímž zklidňuje propulzní peristaltiku a prodlužuje dobu střeční pasáže. Loperamid zvyšuje tonus análního sfinkteru a snižuje tak inkontinenci a nutkání na stolici. Používání loperamidu je kontraindikováno u průjmů s předpokládanou infekční etiologií (teplota, horečka). Neměl by se podávat dětem do 6 let a dále v těhotenství a kojení. Délka podávání by neměla v rámci samoléčení překročit 48 hodin. Nenastane-li zlepšení stavu do této doby, měli bychom pacientovi doporučit návštěvu lékaře (5, 6).

Probiotika

K podpůrné léčbě a prevenci průjmů se mohou použít přípravky obsahující probiotika (Enterol, Lacidofil a další doplňky stravy) a eubiotika (Hylak forte). Uplatnění nacházejí probiotika v prevenci dysmikrobie při souběžné terapii širokospektrými antibiotiky především u dětí a se-

Přehledové články

Tabulka 8. Léky, jež mohou způsobit zácpu (často používané) (4, 8, 9)

<ul style="list-style-type: none"> Anticholinergní léčiva <ul style="list-style-type: none"> antihistaminika, tricyklická antidepresiva, spasmolytika, teofylin, prednisonol, digoxin, ranitidin Opiáty Verapamil Diuretika Antacida (CaCO₃, Al³⁺) Fe²⁺ soli (i průjem)
--

Tabulka 10. Nástup účinku laxativ (4, 6)

Laxativum	Nástup účinku
Glycerinový čípek	10–20 minut
Salinická laxativa	1–3 hodiny
Senna, bisakodyl, pikosulfát	asi 8 hodin
Laktulóza	1–2 dny
Objemová laxativa	řádově dny

niorů, případně imunosuprimovaných pacientů. Další indikací podávání probiotik jsou prevence a terapie cestovatelských průjmů. Přípravky Lacidofil a Hylak lze užívat i v těhotenství a kojení. U přípravku Enterol se jeho užívání v těhotenství a kojení z důvodu nedostatku údajů o jeho bezpečnosti nedoporučuje. Přípravky obsahující probiotika a eubiotika se nesmí míchat s příliš studenými nebo teplými nápoji a potravou. Přípravky mohou užívat i malé děti (5, 6).

Fytoterapie

K terapii průjmů lze použít také fytoterapii. Z registrovaných OTC přípravků je u nás dostupná čajová směs Tormentan. Tormentan je směs sedmi bylin. Hlavním nositelem protiprůjmového účinku jsou třísloviny, které vytvářejí na sliznicích koagulační membránu a zachycují mikroby. Tento účinek doplňují drogy s obsahem silic a flavonoidů, jež mají spasmolytický a antiseptický účinek. Přípravek by neměly užívat těhotné a kojící ženy, protože obsahuje například šalvěj, která pro ně není vhodná (5, 6).

Cestovatelský průjem

Jedná se o průjem akutní, který je většinou infekční etiologie. Toto onemocnění postihuje 20–90% cestovatelů do zemí teplého klimatu s nízkou úrovní hygieny (Střední východ, Jižní a jihovýchodní Asie, Střední a Jižní Amerika). Symptomy (alespoň tři vodnaté stolice denně plus jeden další příznak: nauzea, zvracení, bolesti břicha, tenezmy, příměs krve nebo hlenu ve stolici, horečka) se objevují v prvních dnech pobytu, výjimečně po návratu a trvají v 90% pří-

Tabulka 9. Varovné symptomy, při nichž bychom měli pacientovi doporučit návštěvu lékaře

<ul style="list-style-type: none"> Obtíže přetrvávají přes samoléčení déle než 10–14 dní Opakované zvracení s příměsí krve nebo bez ní Současné neobvyklé bolesti břicha Krev ve stolici (i okultně) Střídání s průjemem Neodůvodněný úbytek tělesné hmotnosti
--

Tabulka 11. Samoléčení akutní a chronické zácpy

Akutní zácpa
do 1 roku – režimová opatření, laktulóza
do 6 let – režimová opatření, objemová laxativa, laktulóza
dospělí – režimová opatření, objemová laxativa, laktulóza, glycerinové čípky, kontaktní laxativa
těhotenství a kojení – objemová laxativa, laktulóza, glycerinové čípky
Chronická zácpa
režimová a dietní opatření
používat co nejměkčí laxativa – objemová, osmotická
je-li třeba, nácvik defekačního reflexu
nepoužívat dlouhodobě kontaktní laxativa

padů méně než týden. V terapii je nejdůležitější prevence. Měli bychom se vyvarovat konzumace syrových a tepelně nedostatečně upravených potravin, ovoce a zeleniny, které nemůžeme oloupat. Rizikové je též používání nebalené vody a ledu k chlazení nápojů, který je vyráběn ze zavadlé vody. K nákaze může dojít také konzumací zmrzliny připravené z kontaminovaných surovin a riziková jsou i jídla sice tepelně upravená, ale dlouho ohřívána při nízké teplotě (2, 5, 6).

V terapii cestovatelských průjmů se uplatňují stejná pravidla jako u akutního průjmu, totiž rehydratace, realimentace a medikamentózní léčba. V prevenci cestovatelských průjmů se doporučuje z OTC přípravků užívat pouze probiotika.

V terapii lze z OTC přípravků použít střešní adsorbent (aktivní uhlí, diosmektit), střešní antiseptika a probiotika. Většina cestovatelských průjmů je infekční etiologie a u těchto průjmů je naprosto nevhodné použít loperamid (Imodium, Imodium Plus, Loperon), obzvláště pokud se vyskytuje vysoká horečka a krev ve stolici. Rizikovým pacientům cestujícím do krajů s vysokým výskytem cestovatelských průjmů bychom v lékárně měli doporučit návštěvu ordinace cestovní medicíny a předepsání antibiotika či chemoterapeutika – rifuroxazid, fluorochinolony, co-trimoxazol, rifaximin či azitromycin (2, 5, 6).

Zácpa

Zácpa lze definovat jako obtížné vyprazdňování tuhé stolice až nemožnost spontánní defekace. Jedná se do značné míry o subjektivní pojem. Neexistuje obecně platná norma počtu a konzis-

tence stolice. Římská kritéria definují zácpu jako jednu z uvedených možností: méně než tři stolice týdně, tuhá stolice ve více než 25% stolic, pocit nekompletního vyprázdnění ve více než 25% defekací, nadměrně namáhavá defekace ve více než 25% defekací a nutnost manuálních manévřů k usnadnění více než 25% defekací (2, 7).

V patogenézi se uplatňuje nízký obsah vody ve stolici (< 70%), čas průchodu trávicím ústrojím a případně mechanické překážky v terminální části trávicí trubice (2).

Akutní zácpa je definována jako porucha vyprazdňování stolice trvající několik dní poté, co předchozí stolice byly pravidelné. O chronické zácpě hovoříme tehdy, když pacient udává některé z výše uvedených příznaků, které vznikly alespoň před 6 měsíci a trvaly minimálně 3 měsíce (7).

Příčiny zácpy mohou být buď gastrointestinální, jako jsou například poruchy motility, intraluminální překážky (zánět, nádor), poruchy mechanismu defekace, bolestivé fitní afekce (trombózaný zevní hemoroid), nebo se může jednat o extraintestinální příčiny. Zde můžeme například jmenovat metabolické vlivy (nedostatek vlákniny v potravě, nedostatečný pitný režim, hypokalémie), endokrinní onemocnění (hypotyreóza), neurologická onemocnění (parkinsonismus, sclerosis multiplex) a psychiatrická onemocnění (deprese, psychózy) (2). Zácpu mohou způsobit také léky. Mezi typické léky působící zácpu patří anticholinergní léčiva (nebo léky s anticholinergními nežádoucími účinky), opiáty, diuretika, verapamil a antacida (CaCO₃, Al³⁺) (tabulka 8) (8, 9).

Tabulka 12. Volně prodejné léčivé přípravky v terapii zácpy (6)

	Guttalax gtt., tbl.; Laxylgal gtt.; Regulax pikosulfát gtt., kostky	Bisacodyl-K tbl.; Fenolax tbl.; Stadalax tbl.	Sennové lusky, Sennový list	Duphalac; Lactulosa Biomedica; Lactulosa AL sirup	Suppositoria glycerini Léčiva
Účinná látka	pikosulfát	bisacodyl	sennosidy	laktulóza	glycerol
Dávkování dospělí	12–24 kapek, 1 kostka	1–3 tbl.	1–2 čajové lžičky přelit 250 ml vroucí vody, 1–3x denně	zpočátku 15–45 ml, dlouhodobě 10–25 ml	1 čípek dle potřeby zavést do konečníku
Dávkování děti	od 4 let 6–12 kapek, kostky nejsou dětem určeny	6–12 let 1 tbl, 12–14 let 1–2 tbl.		7–15 let 15 ml, 1–6 let 5–10 ml, do jednoho roku 2,5–5 ml	do 10 let pouze na doporučení lékaře
Poznámka	podávat na noc, max. 14 dní	podávat na noc, max. 14 dní	neužívat déle než 7 dní	lze i dlouhodobě	neužívat déle jak 7 dní
Těhotenství a kojení	ne	ne	ne	ano	ano

Při rozhovoru s pacientem zjišťujeme do- bu obtíží (akutně, po návratu ze zahraničí nebo chronicky), zda se jedná o úzkostlivého pacienta, pátráme po lékové anamnéze a přítomnosti va- rových příznaků (tabulka 9). Při výskytu těchto symptomů bychom měli nemocného odeslat k lékaři.

Terapie zácpy

V terapii zácpy se uplatňují následující složky léčby (2, 10):

- Režimová opatření
- Návlek defekačního reflexu
- Medikamenty

Režimová opatření

Pacientovi je třeba vysvětlit základní prin- cipy fyziologie defekace. Je třeba doporučit pravidelnost v jídlu a režimu dne. Nutný je do- statečný příjem tekutin nejen pro žízeň, ale též „jako lék“. Toto bývá často velkým problémem hlavně u seniorů. Důležitá je také pestrost stravy s hojným obsahem vlákniny (zelozrné produk- ty, černý chléb, vložky, müsli, ovoce, zelenina, lněné semínko, pšeničné klíčky). Pacientům doporučujeme dostatek pohybu (v rámci jejich možností) (2, 10).

Návlek defekačního reflexu

U pacientů s chronickou zácpou vzniklou na podkladě útlumu defekačního reflexu (ne- dostatek přirozených stimulací, potlačování nucení na stolicí), bychom měli motivovat k to- mu, aby se pokusili tento reflex obnovit. Pacient by měl po probuzení vypít sklenku vlažné vody (popř. salinické minerálky), provést pravidelné ranní úkony ve stejném pořádku a ranní rituál zakončit snídaní (možno podpořit i zavede- ním glycerinového čípku). Po cca 20 minutách se pacient má pokusit o defekaci bez ohledu na to, zda se dostavilo spontánní nucení na sto- lici či nikoli. Tento postup je třeba provádět

každý den po dobu několika týdnů. Postupně lze vynechávat glycerinový čípek (2, 4, 10).

Medikamenty

Z OTC léčiv se používají následující laxati- va (2, 4):

- Objemová – vláknina, např. psyllium
- Osmotická – laktulóza, siran hofečnatý, gly- cerol
- Kontaktní – senna, bisacodyl, pikosulfát

Objemová laxativa

Objemová laxativa nejsou v GIT rozkláda- na, zvětšují objem stolice, a tak jako přirozené stimulanty podporují peristaltiku. Při jejich uží- vání je zvláště nutný dostatečný příjem tekutin, protože laxativa váží vodu. Hlavním zástupcem je psyllium a jiné formy vlákniny. Jsou to šetr- ná laxativa, která mohou užívat i děti, těhotné a kojící ženy (4).

Osmotická laxativa

Tato laxativa svým účinkem zadržují ve stře- vě vodu, zvětšují objem stolice a upravují její konzistenci. V lékárně jsou dostupné salinické minerálky Saratice a Zaječická hořká, přípravky s obsahem laktulózy a glycerinové čípky.

Hlavní účinnou látkou salinických minerálek je siran hofečnatý. Tyto vody obsahují množ- ství jedno nebo dvoumocných iontů včetně Na^+ , proto je jejich podání nevhodné nemoc- ným s hypertenzí či renální insuficiencí. Nástup účinku salinických minerálek můžeme očekávat za 1–3 hodiny.

Laktulóza je rozkládána v tlustém střevě působením bakteriální mikroflóry. Vznikají nízkomolekulární organické kyseliny, které snižují pH v lumen tlustého střeva a osmotič- kým účinkem zvyšují objem střevního obsahu. Tím je podpořena peristaltika tlustého střeva a obnovena konzistence stolice. Laktulóza je zároveň prebiotická látka, která podporuje růst

probiotických bakterií (6). Laktulóza je šetrné laxativum, které mohou užívat i malé děti, tě- hotné a kojící ženy. Její účinek nastupuje za 1–2 dny. Laktulózu je možno použít i pro dlouho- dobou aplikaci.

Glycerol při rektální aplikaci svým mírným osmotickým účinkem lokálně dráždí sliznici, má lubrikační účinky, vyvolává defekační reflex a ulehčuje tak odchod stolice. Jedná se o šetrné laxativum, které by ale kromě návleku defekač- ního reflexu nemělo být v rámci samoléčení používáno déle než týden. Glycerol by se také neměl podávat při krvácejících hemoroidech a dle SPC (Souhrn údajů o přípravku – Summary of Product Characteristics) i dětem do 10 let věku (6). Přesto je v této věkové skupině do- porčován pediatrii (11) a jeho podání je prav- děpodobně šetrnější než podání kontaktních laxativ (tyto se mohou podávat již od 4 let). Nástup účinku glycerinového čípku je za 10–20 minut.

Kontaktní laxativa

V lékárnách se setkáváme především s pří- pravky obsahujícími sennu, bisacodyl a piko- sulfát.

Hlavní účinnou látkou senny jsou sennosidy, které se vlivem působení mikroflóry tlustého střeva rozkládají na účinné látky, které stimulují motilitu tlustého střeva. Zároveň také zvyšují vylučování hlenu a elektrolytů, což se proje- vuje zvýšeným vylučováním tekutin. Přípravky s touto drogou jsou kontraindikované v těho- tenství a laktaci, u dětí do 10 let a u pacientů se zánětlivým onemocněním střev. Účinek na- stupuje do 8–12 hodin po podání a přípravky s uvedenou drogou nejsou určeny pro užívání překračující 7 dní (6).

Dále jsou u nás z této skupiny léčiv do- stupné léčivé přípravky s obsahem bisacodylu a pikosulfátu. Tyto látky působí na tlusté střevo stimulačně peristaltiky a na tenké střevo a tlusté

střevo zvýšením intraluminálního množství vody a elektrolytů. Látky jsou kontraindikovány v 1. trimestru těhotenství a při kojení, při zánětlivých onemocněních střeva a u malých dětí (do 4, resp. 6 let). V rámci samoléčení nejsou vhodné pro dlouhodobé podávání. Účinek nastupuje asi za 8 hodin (6).

Závěr

Při práci v lékárně se často setkáváme s pacienty trpícími průjmem či zácpou. Farmaceut i farmaceutický asistent by měli být těmi odborníky, kteří poskytnou pacientům erudovanou radu a budou garantovat bezpečné a účinné samoléčení nejenom těchto problémů. Vždy bychom měli volit individuální přístup k pacientovi. Neměli bychom zapomínat na zjišťování dalších informací o pacientovi, o jeho dalších chorobách, o užívaných lécích a tom, jaké

další symptomy jsou u něj přítomny. Při doporučení samoléčby bychom neměli opomenout režimová a dietní opatření, která by měla být nedílnou součástí našeho doporučení. Všeobecně platný algoritmus výběru OTC léčiva (tabulka 1) nám napomáhá při vlastním výběru léku.

Literatura

1. Švihovec J, Suchopár J. Volně prodejné léčiva. Praha: PANAX, 2000: 195 s.
2. Klener P a kol. Vnitřní lékařství. Třetí, přepracované a doplněné vydání. Praha: Karolinum a Galén, 2006: 1158 s.
3. Lukáš K, Hep A, a kol. Akutní průjem u dospělých. Doporučený postup společnosti gastroenterologické, všeobecného lékařství a infekčního lékařství ČLS JEP. Dostupné na: www.csgh.info – navštíveno dne 22. 7. 2010.
4. Doporučené postupy, návody pro dispenzační práci v lékárně. ČLK, 2006.
5. Koubová A, Sedláček O, Štruncová V. Průjem cestovatelů. Jaro a léto v ordinaci a lékárně. Olomouc: Solen, 2010: 138 s.
6. MV-AISLP pro Windows, verze 2.2010.

7. Farmakoterapeutická informace. Klasifikace a terapie funkčních chorob trávicího traktu. SUKL, 2008: 9. Dostupné na <http://www.sukl.cz/zari-2008> – navštíveno 2. 8. 2010.

8. Alutík S. Klinická projevy nežádoucích účinků léků. Praha: Triton, 2001: 171 s.

9. Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. Remedica, 2005; 15(4–5): 410–417.

10. Falt T, Vrablík M, Češka R, a kol. Preventivní medicína. Praha: Maxdorf, 2008: 551 s.

11. Schwarz J, Slala K, Huml M, Sýkora J. Zácpa u dětí, prevence a léčba. Pediatr pro praxi 2008; 9(6): 402–407.

Převzato z Prakt. lékař. 2010; 6(6): 306–311

Mgr. Martin Doseděl

Katedra sociální a klinické farmacie
Fof UK Hradec Králové
Heyrovského 1203,
500 05 Hradec Králové
martin.dosedel@faf.cuni.cz



Doseděl M., Malý J., Procházka M. Možnosti samoléčení u vybraných chorob gastrointestinálního traktu u těhotných a kojících žen. Prakt. lékáren. 2011, (6): 280-285.

Možnosti samoléčení u vybraných chorob gastrointestinálního traktu u těhotných a kojících žen

Martin Doseděl¹, Josef Malý¹, Martin Procházka²

¹Katedra sociální a klinické farmacie, FaF UK Hradec Králové

²Porodnicko-gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Cílem sdělení je popsat možnosti samoléčení poruch gastrointestinálního traktu (GIT) u těhotných a kojících žen. Těhotné a kojící patří ke skupinám, u nichž je samoléčení rizikovější než u běžné populace. Lékárník a farmaceutický asistent zaujímají v systému samoléčení nezastupitelnou roli a měli by garantovat účinné a bezpečné samoléčení. V článku budou rozebrány vybrané symptomy gastrointestinálního traktu vhodné k samoléčení a nastíněny možnosti samoléčení v těhotenství a při kojení. Uvedeny budou zejména volně prodejné léčivé přípravky, doplňků stravy se dotkneme velmi okrajově.

Klíčová slova: těhotenství, kojení, samoléčení, volně prodejná léčiva, farmaceutická péče.

The possibilities of self-treatment in selected gastrointestinal tract disorders in pregnant and nursing women

The aim of the paper is to describe the possibilities of self-treatment of gastrointestinal tract (GIT) disorders in pregnant and nursing women. Pregnant and nursing women are among those in whom self-treatment is associated with a greater risk than in the general population. The pharmacist and pharmaceutical assistant play an irreplaceable role in the system of self-treatment and should guarantee effective and safe self-treatment. The paper deals with selected gastrointestinal tract symptoms suitable for self-treatment and outlines the possibilities of self-treatment in pregnancy and breastfeeding. Particular attention is paid to over-the-counter drugs; dietary supplements are dealt with only marginally.

Key words: pregnancy, breastfeeding, self-treatment, over-the-counter drugs, pharmaceutical care.

Prakt. lékař. 2011; 7(6): 280–285

Úvod

Samoléčení je možno považovat za pozitivní součást zdravotního uvědomění a chování každého jedince. Při samoléčení rozhoduje o své léčbě pacient sám, bez předchozí návštěvy či konzultace s lékařem. Pacient si v lékárně nejčastěji opatřuje OTC přípravky („over the counter“, volně prodejné léčivé přípravky). Lékárník či farmaceutický asistent se tak stává hlavním poradním subjektem stran samoléčení. Měli by být schopni pacientům poskytnout rady ohledně farmakoterapie i režimových a dietních opatření a garantovat bezpečné a účinné samoléčení. Lékárníci i farmaceutičtí asistenti si též musí uvědomovat rizika samoléčení a tato rizika účinně minimalizovat. Musí pátrat po tom, zda pacient nepatří do rizikové skupiny pro samoléčení, aktivně se ptát na přítomnost varovných symptomů a při jejich výskytu pacienta ihned odeslat k lékaři. Cítilivě posuzovat i jinou pacientovu medikaci, aby bylo eliminováno kontraindikované podání léčiv či riziko lékových interakcí. A vždy zohlednit omezenou dobu samoléčení bez konzultace s lékařem (1–2 týdny).

Nejčastější potíže gastrointestinálního traktu (GIT), u nichž je vhodné samoléčení, jsou zácpa, průjem, dyspepsie, pálení žáhy, hemoroidy, nevolnost a těhotenské zvracení. Těhotné a kojící

ženy patří z hlediska farmakoterapie, a proto i z hlediska samoléčení, mezi rizikové skupiny. Podání léčiva v těhotenství či při kojení je racionální pouze tam, kde benefit léčiva převáží jeho možná rizika (1, 2, 3).

Některé potíže GIT jsou v těhotenství fyziologické a za dodržení určitých podmínek, jež budou zmíněny dále, lze pacientkám samoléčení doporučit. U jiných bychom měli takovou pacientku raději rovnou odeslat k lékaři.

Zácpa

Zácpa lze definovat jako obtížné vyprazdňování tuhé stolice až nemožnost defekace. Do značné míry se jedná o subjektivní pojem. Neexistuje obecně platná norma o frekvenci stolice a jejich konzistenci. K definici zácpy byla přijata pro praxi poměrně složitá Římská kritéria (4). Tato kritéria však nebyla formulována s ohledem na zácpu provázející těhotenství. Jednoduššími diagnostickými kritérii zácpy jsou nízká frekvence stolice (méně jak 3x týdně), tuhá stolice a/nebo obtížná defekace. Tato kritéria jsou jednodušší pro použití v každodenní praxi a jsou dobrým indikátorem zácpy u těhotných žen (5). Prevalence zácpy u těhotných kolísá od 15 do 40 %, v závislosti na trimestru (nejvyšší prevalence v 1. a 2. trimestru) a použitých diagnos-

tických kritériích zácpy (5, 6, 7). Na vzniku zácpy v těhotenství se kromě obecně známých příčin podléjí zvýšené hladiny pohlavních hormonů (ovlivnění transportního času a motility GIT), změny v absorpci vody, dietní faktory a snížená fyzická aktivita (5). Při rozhovoru s těhotnou ženou stěžující si na zácpu zjišťujeme dobu trvání obtíží, lékovou anamnézu a přítomnost varovných příznaků, jako jsou krev ve stolici, opakované stědání s průjmem, současně neobvyklé bolesti břicha, úbytek hmotnosti či opakované zvracení. Při výskytu těchto příznaků je třeba pacientku odeslat k lékaři (3).

Samoléčba zácpy v těhotenství a laktaci spočívá v doporučení režimových a dietních opatření, OTC přípravků. Pacientkám doporučujeme adekvátní příjem tekutin buď ve formě nápojů, anebo potravin s vysokým obsahem vody (např. ovoce). Existují důkazy, že dieta s vysokým obsahem vlákniny předchází zácpě. Těhotným i kojícím ženám doporučujeme též lehkou fyzickou aktivitu (5). Z léčiv bychom měli pro samoléčení těhotných používat laxativa efektivní, neteratogenní a dobře tolerovaná a u kojících laxativa nevylučující se do mateřského mléka. Při samoléčení u těhotných i kojících preferujeme přípravky, se kterými máme dlouhodobé zkušenosti a jejichž podání je co nejméně ri-

zkové. Z volně prodejných léčivých přípravků jsou v těhotenství a při kojení nevhodnější glycerinové čípky (nástup účinku za 10–20 minut) a laktulóza (nástup účinku variabilní, od několika hodin až do dvou dnů). Doporučit lze i užívání doplňků stravy s obsahem vlákniny. Zde si je nutno uvědomit, že nástup účinku trvá řádově několik dní a nejsou tedy vhodné pro léčbu akutních symptomů. Mohou však být užívány dlouhodobě u nekomplikované zácpy. Salinická projímadla (např. Saratice, Zaječická) a kontaktní laxativa (bisakodyl, pikosiran sodný, list nebo plod senny) nejsou pro samoléčení během těhotenství vhodné. Salinické minerálky mohou přispívat k retenci sodíku a k riziku hypertenze v těhotenství (5, 8). Kontaktní laxativa nejsou jistě vhodná pro dlouhodobé podávání. V prvním trimestru těhotenství se jejich podání nedoporučuje a podání v pozdější fázi těhotenství je sporné pro nedostatek kvalitních dat a rozpor jednotlivých informačních zdrojů (9, 10). Měli bychom se těmito přípravky spíše vyhnout a zvolit bezpečnější alternativu, anebo je podat pacientce jen se souhlasem lékaře. Přípravky obsahující list nebo plod senny se vylučují do mateřského mléka a v laktaci jsou kontraindikovány (11). Přípravky s obsahem bisakodylu se při kojení pro nedostatek zkušeností spíše nedoporučují podávat. Přípravky s obsahem pikosulfátu se do mateřského mléka nevyklučují a jejich krátkodobé podávání je možné (10).

Poznámka: Od poloviny roku 2011 je na českém trhu jako OTC dostupný i přípravek s obsahem makrogolu (Forlax). Makrogoly při perorálním podání zvyšují objem střevní tekutiny. Objem neabsorbované střevní tekutiny je pak zodpovědný za laxativní účinky makrogolu. V rámci samoléčení zácpy by makrogol neměl být preferenční k podání u těhotných žen (lék volby – laktulóza, glycerinový čípek). Tento přípravek je doporučováno indikovat u těhotných až po konzultaci s lékařem. Obdobně by mělo být postupováno i v případě kojících žen (9).*

Hemoroidy

Hemoroidy jsou častým onemocněním dospělé populace. Jedná se o rozšíření žilních struktur v okolí dolní části konečnicku a řitního kanálu. Hemoroidy jsou časté u gravidních žen ve druhém a třetím trimestru a po porodu. Některé práce uvádějí až 85% prevalenci hemoroidů ve třetím trimestru (8). Vznik hemoroidů není plně objasněn. Úlohu v jejich vzniku hraje zvýšení nitrobršního tlaku (zácpa, venostáza) a hormonální změny, které jsou přítomny ve zvýšené míře právě v těhotenství. Hemoroidy se projevují bolestivostí, svěděním v oblasti análního otvoru a konečnicku

a jasně červeným krvácením. Krev se v těchto případech vyskytuje na stolici, není s ní promíchána, popř. je patrna na toaletním papíře. Každý opakovaný výskyt krve ve stolici by měl být vyšetřen lékařem. K terapii hemoroidů můžeme v lékárně doporučit dodržování dietních a režimových opatření a omezení i farmakoterapii. Z režimových a dietních opatření lze doporučit hygienu po stolici (mytí konečnicku vodou anebo použití vlhčených ubrousků) a chování udržující pravidelnou a měkkou stolicí. Z medikamentů přichází do úvahy seďač koupele v odvaru z dubové kůry, použití mastí a čípků nebo perorálně podávané přípravky na bázi venofarmak. Z lokálních forem je možno v těhotenství a laktaci použít přípravek Preparation H*, a to jak mast, tak i čípky. Přípravek Procto-Glyvenol* (krém i čípky) lze podávat od druhého trimestru a v období kojení. Přípravek Faktu* lze použít jako lék druhé volby, ale jen na doporučení lékaře. Další přípravky (Dobexil* mast a čípky, Doxiproct* mast) pro lokální léčbu pak nejsou dle SPC v těhotenství a kojení vhodné (12). Z perorálně podávaných venofarmak máme největší důkazy o benefitu flavonoidů diosminu a hesperidinu (přípravek Detralex* – není OTC, dostupné jsou doplňky stravy se stejným obsahem). Tyto látky lze též bezpečně podávat i v těhotenství a kojení. Ostatní přípravky (Cikanol*, Venoruton*, Venoruton forte*, Ascorutin*, Glyvenol*) ze skupiny perorálních bioflavonoidů a jiných kapilár stabilizujících látek nemají dostatečné důkazy buď o účinku, anebo o bezpečném podání u těhotných a kojících (8, 12).

Těhotenská nevolnost a zvracení

Asi 50% žen je postiženo nevolností a zvracením v časných fázích těhotenství. Další 25% žen pak trpí pouze nevolností bez zvracení. Tyto symptomy omezují 35% takto postižených žen v běžných činnostech a negativně mohou ovlivňovat i rodinné vztahy. U velmi malého procenta pacientek dochází k dehydrataci a ztrátě váhy vyžadující hospitalizaci. Úváděná incidence hyperemesis gravidarum je mezi 0,3–1,0%. Hyperemesis gravidarum je charakteristická pletnávajícím zvracením, ztrátou hmotnosti přesahující 5%, ketonurií, elektrolytovou anomálií (hypokalemie) a dehydratací. Nevolnost a zvracení začínají u většiny pacientek během prvních čtyř týdnů od poslední menstruace a vrcholí kolem 9. týdne těhotenství. Šedesát procent těchto případů odeznívá do konce prvního trimestru a 91% do 20. týdne těhotenství. Stimul k nevolnosti a zvracení je u těchto žen vyvoláván pravděpodobně placentou, která produkuje lidský choriogonadotropin (hCG), který stimuluje

produkcí estrogenů ve vaječnících. O estrogenech je známo, že zvyšují incidenci nevolnosti a zvracení. Toto tvrzení podporuje fakt, že u žen, které očekávaly dvojčata či měly v anamnéze molu hydatidosu (chorobná změna placenty, při níž vzniká nadměrný růstem trofoblastu hroznovitý útvar vyplňující celou děložní dutinu), nacházíme vyšší hladiny hCG a zvýšený výskyt případů nevolnosti a zvracení. Jiná teorie zdůrazňuje deficit vitamínů skupiny B, protože užívání přípravků s obsahem vitamínů skupiny B vedlo k redukcii nevolnosti a zvracení. Další možné příčiny jako psychická nevyrovnanost nejsou dosud podloženy dostatkem validních dat. Do samoléčení patří pouze řešení mírných forem nevolnosti a zvracení. Pacientky, které tyto symptomy omezují v běžné denní činnosti anebo vedou ke ztrátám váhy a ke známým dehydratace, je na místě vždy odeslat k lékaři. V případě lehčích forem doporučíme těhotným úpravu stravy a její podání v čase, kdy jsou obtíže nejmenší. Jídlo by mělo být nezářivé, rozdělené do několika denních dávek a nepřítis hořké. Nápoje je vhodné popíjet mezi jídly. Tradiční preventivní opatření zahrnuje i podání malého množství potravy (např. sušenky) ještě během pobytu na lůžku, aby nedocházelo ke vstávání s prázdným žaludkem. Pro samoléčení jsou vhodné přípravky s vitamínem B₆ a zázvorem. Některé randomizované a placebem kontrolované studie prokázaly účinnost vitamínu B₆ (10–25 mg každých 8 hodin) v léčbě nevolnosti a zvracení. Samotný vitamin B₆ či v kombinaci s antihistaminiky je proto doporučován jako lék první volby. Dále je možno uvažovat doplňky stravy s obsahem zázvoru (volně prodejný léčivý přípravek není v ČR registrován). Doporučovány je 125–250 mg extraktu ze zázvoru užívaného každých 6 hod. Jeho užívání nepředstavuje dle dostupných údajů zvýšené riziko pro plod a objevit se mohou spíše méně závažné nežádoucí účinky (např. pálení žáhy). Užívání zázvoru se prozatím opírá o nepřesvědčivá objektivní data o jeho účinnosti (13, 14, 15).

Průjem

Průjem není na rozdíl od zácpy, pálení žáhy či hemoroidů během těhotenství fyziologický. Pacientkám s průjmem je proto nutné **vždy doporučit návštěvu lékaře**, protože se může jednat o první příznak závažnějších obtíží (např. předčasný porod, listerióza ad.). Na doporučení lékaře je možno z OTC léčiv podávat nejlépe diosmektit, aktivní uhlí, probiotika či eubiotika (vyjma přípravku Enterol*, jehož podání výrobce v těhotenství nedoporučuje). Pokud uzná lékař za nutné, lze též

hotným podat i přípravky s obsahem loperamidu. Tyto přípravky jsou však lékem druhé volby z důvodu bezpečnějších alternativ (diosmektit, aktivní uhlí, probiotika, eubiotika). Zcela jistě je kontraindikováno podání kloroxinu a rostlinných přípravků s obsahem šalvěje a lékořice (Tormentar®) (9, 16, 17). Kojícím pacientkám, u kterých nenacházíme varovné symptomy (průjem delší než tři dny, krev nebo hlen ve stolici, horečka nad 39 °C, ztráta hmotnosti nad 5 %, přetrvávající bolesti břicha zejména v období mezi křečemi, opakované zvracení, oligurie, anurie, opakující se průjem), můžeme doporučit samoléčení. Terapie průjmů i u těchto pacientek spočívá na třech základních pilířích. Těmi jsou dehydratace, výživa a použití medikamentů. Nezbytný je zejména dostatečný příjem tekutin (alespoň 3 litry denně). Doporučit lze dále rehydratační roztoky (blíže v citované literatuře) a/nebo jejich v domácích podmínkách připravená analoga (8 lžiček cukru, 1 lžičku stolní soli, pro obsah draslíku šťávu ze dvou pomerančů a toto doplnit převařenou vodou do 1 litru). Hladovění není u průjmů žádoucí. Doporučuje se podávání pečiva, sucharů, piškotů, bramborové kaše, rýže, banánů, jablek a mrkvového odvaru (3). U medikamentózní léčby pro samoléčení průjmu u kojících žen máme v první linii volby na výběr

z přípravků s aktivním uhlím, diosmektitem, probiotiky a eubiotiky (kromě přípravku Entero®, jehož užívání výrobce nedoporučuje). U těchto přípravků se nepředpokládá průnik do mateřského mléka či jiné ovlivnění laktace, a proto jsou v období kojení doporučovány. Loperamid sice není dle jeho SPC vhodným lékem v laktaci a pro samoléčení kojících pacientek bychom jeho podání neměli uvažovat, na doporučení lékaře však lze u těchto pacientek použít (koreluje se stanoviskem American Academy of Pediatrics). Přípravky s obsahem kloroxinu nejsou vhodné pro samoléčení kojících, protože o něm není známo, zda a v jaké míře přechází do mateřského mléka či ovlivňuje množství a složení mléka. Rostlinné přípravky s obsahem šalvěje a lékořice (Tormentar®) jsou v laktaci kontraindikovány (3, 9, 17).

Refluxní choroba jícnu (GERD) a dyspepsie

Jak již bylo řečeno, těhotenství provází nemálo fyziologických změn. Jednou z nich dominující v gastrointestinálním traktu je pyróza (pálení žáhy). Vedle regurgitace, popř. nadměrného slinění, se jedná o hlavní příznak refluxní choroby jícnu. Prevalence symptomů GERD u těhotných značně kólsá v závislosti na typu populace (rasa

matky) a dosahuje 30–80%. Příznaky GERD, resp. gastroezofageálního refluxu (GER) jsou shodně pro všechny postižené, rozdíly však nacházíme v etiopatogenezi choroby. U těhotných je pokles tonu dolního jícnového svěrače vyvolán zejména vzestupem hladiny pohlavních hormonů (hlavně progesteronu), mechanické vlivy zde hrají minoritní roli. Hormonální změny v průběhu těhotenství vedou rovněž ke zpomalení motility gastrointestinálního traktu a prodloužení vyprazdňování žaludku. Symptomy GER obvykle progredují s pokračujícím stupněm těhotenství. Zároveň korelují s výskytem pyrózy v prekoncepčním období, počtem porodů nebo věkem těhotné (13, 18, 19, 20). Za zmínku stojí, že nauzea a zvracení doprovázející GER značným způsobem snižují i kvalitu života těhotných (21).

Prvním krokem léčby obtíží spojených s GERD u těhotných je změna životního stylu a stravovacích návyků zahrnující např. menší porce jídla, vyloučení večerního, resp. nočního stravování, maximální omezení dráždivé potravy, zvednutí čela postele nebo revizi farmakoterapie s cílem odhalit v medikaci pacienta potenciálně riziková léčiva stran GERD, popř. dyspepsii. Abstinence alkoholu a kouření jsou samozřejmě

Tabulka 1. Vybraná a aktuálně obchodovaná volně prodejná léčiva určená k terapii GIT obtíží, která lze podat v těhotenství a při kojení

Žácpa	
Duphalac, Duphalac se švestkovou příchutí, Lactulosa Biomedica, Lactulosa AL sirup (laktulóza)	Nástup účinku 1–2 dny.
Suppositoria glycerini Léčiva (glycerol)	Nástup účinku 10–20 minut, kontraindikováno u krvácejících hemoroidů.
Guttalax, Laxylax, Regulax pikosulfát (pikosulfát)	Lék druhé volby, jen pro krátkodobé podání, v těhotenství se souhlasem lékaře, nástup účinku 6–12 hodin.
Bisacodyl-K, Dulcolax, Fenolax, Stadalax (bisacodyl)	Lék druhé volby, jen pro krátkodobé podání, v těhotenství i kojení se souhlasem lékaře, nástup účinku 8–10 hodin.
List senny, Sennové lusky (sennae folium, sennae fructus)	Lék druhé volby, jen pro krátkodobé podání, v těhotenství se souhlasem lékaře (1. trimestr K). Nevhodné v laktaci.
Hemoroidy	
Preparation H (faecis extractum fluidum, squali oleum)	
Procto-Glyvenol (tribenasid, lidokain)	Nepodávat v prvním trimestru.
Faktu (polykresulen, cinchokain)	Po konzultaci s lékařem.
Spofax (karboxycelulóza, bismut subgallát, cinchokain)	Po konzultaci s lékařem.
Nevolnost a těhotenské zvracení	
Pyridoxin Léčiva (pyridoxin)	
Doplňky stravy s obsahem zázvoru	Pouze mírnější formy.
Průjem (vždy doporučit návštěvu lékaře)	
Carbo medicinalis, Carbosorb, Carbotox (aktivní uhlí)	Nevhodné použití přípravku Carboxit.
Smecta (diosmektit)	
Lacidophil, Hylak, Enterol (probiotika a eubiotika)	Použití při terapii průjmu konzultovat s lékařem. Používání Enterolu v těhotenství a při kojení se nedoporučuje.
Refluxní choroba jícnu	
Acix, Anacid (algedrát – hydroxid hlinitý, hydroxid hořečnatý)	Hlinité soli mohou zhoršovat fyziologickou zácpu u těhotných žen. Vyvarovat se vysokým dávkám.
Maalox (hydroxid hlinitý, hydroxid hořečnatý)	Hlinité soli mohou zhoršovat fyziologickou zácpu u těhotných žen. Vyvarovat se vysokým dávkám.
Rennie (uhlíčitán vápenatý, uhlíčitán hořečnatý)	Některé přípravky obsahují cukr. Nepřekračovat doporučené dávky.
Rutacid, Talcid (hydrotalcid)	Děletrvajcí efekt. Talcid je nevhodný u diabetiků.
Gaviscon (alginát sodný, hydrogenuhlíčitán sodný, popř. uhlíčitán vápenatý)	Nepodávat na noc. Může zhoršovat hypertenzi nebo otoky.
Famosan 10 mg (famotidin)	Po konzultaci s lékařem.
Ranisan 75 mg (ranitidin)	Po konzultaci s lékařem.
Apo-Ome 20 mg, Helicid 10 Zentiva, Loseprazol 10 mg a 20 mg, Omeprazol Teva Pharma 10 mg, Onprelen 10, Ortanol 10 mg a 20 mg (omeprazol)	Po konzultaci s lékařem.
Nolpaza 20 mg enterosolventní tablety, Pantoloc Control 20 mg (pantoprazol)	Po konzultaci s lékařem.

Výše uvedená opatření postačí pouze na mírné formy. Dále lze užívat dle doporučení antacida, která mají tu výhodu, že působí lokálně (neutralizují obsah žaludku). Oblíbená jsou především pro rychlý efekt, relativní bezpečnost a snadnou dostupnost. Teratogenita této lékové skupiny nebyla u zvířecích modelů pozorována. U lidské populace je k dispozici pouze omezené množství objektivních dat stran teratogenity nebo případného poškození plodu. Přesto jsou antacida považována za bezpečné léky první volby při GER, resp. dyspepsii u těhotných. Obvykle přinášejí úlevu u mírných nebo středně silných obtíží. Je vhodné připomenout, že u přípravků s hořčíkem a v menší míře i s hliníkem dochází po kontaktu se žaludeční kyselinou k jejich vstřebání. Ovlivnění plodu otekváme pouze u vyšších dávek antacid

na bázi hořečnatých nebo hlinitých solí (tabulka 1). Publikované analýzy však vyšší riziko malformací plodu neneznačují. Diskutován je i případný pozitivní vliv hořčíku na prevenci vzniku eklampsie při jeho systémové absorpci. Pro vyšší riziko metabolické acidózy plodu je nezbytné vyvarovat se přípravkům s obsahem sodných solí uhlíčitánu. Bezpečnější volbu představuje vápenatá sůl uhlíčitánu. K systémové absorpci dochází přibližně v 10%, zbytek vápníku se vyloučí ve formě nerozpustných solí. Stupeň absorpce je přísně individuální a závislý na dávce a současném příjmu vitamínu D. V literatuře nacházíme kazuistiky naznačující riziko tzv. milk-alkali syndromu (hyperkalcemie, poškození ledvin a metabolická acidóza) u těhotných žen užívajících více než 1,4 g vápníku. Stejně jako u ostatních antacid však hrozí výskyt nežádoucích

komplikací až při překročení doporučených dávek. Podle názoru některých odborníků však může podávání antacid na bázi uhlíčitánu vápenatého dokonce pozitivně působit na snížení gestační hypertenze a preeklampsie. Přípravky s obsahem alginátů jsou považovány v těhotenství za bezpečné, bohužel však obsahují i sodné nebo vápenaté soli uhlíčitánu. Antacida založená na vápenatých a hořečnatých solích jsou u těhotných žen i přes zde diskutované fakta preferována. Antacida se nekumulují v mateřském mléce, proto je lze indikovat i při kojení. U antacid je vždy nezbytné upozornit na dostatečný odstup od ostatních léčiv (aspoň 2 hod. po jejich podání). V případě H₂-blokátorů (ranitidin, famotidin) a inhibitorů protonové pumpy (omeprazol, pantoprazol) máme zatím méně klinických zkušeností s jejich použitím v těhoten-

ství a při kojení. Obě lékové skupiny by měly být indikovány pouze po pečlivém zhodnocení zdravotního stavu. Zároveň jsou vyhrazeny zejména pro obtíže středně těžkého a těžkého charakteru, proto nejsou dosud doporučovány pro rutinní použití při samoléčení u těhotných a kojících žen (2, 9, 18, 19, 20, 21).

Závěr

Těhotné a kojící ženy představují nízkovou skupinou stran samoléčení. S tímto vědomím je třeba k samoléčení u této skupiny přistupovat. Ze symptomů GIT u nich může lékárník nebo farmaceutický asistent doporučit samoléčení zácpy, pálení žáhy, nekrvácících hemoroidů a těhotenské nevolnosti. Vždy však pouze u mírných forem a omezenou dobu. Naproti tomu těhotné pacientky s průjemem by měl vždy vyšetřit lékař. Při samoléčení nelze zapomínat na dietní a režimová opatření. Ta musí být nedílnou součástí doporučení, která v lékárně obdrží těhotná nebo kojící žena.

Literatura

- Doseděl M, Malý J, Rudolf K. OTC léčba a samoléčení průjmu a zácpy. *Prakt. Lékárn.* 2010; 6(6): 306–311.
- Malý J, Rudolf K. Možnosti samoléčby u pacientů s dyspepsií, poruchami trávení a pálením žáhy v lékárně. *Prakt. Lékárn.* 2011; 7(3): 138–143.
- Vlček J, Malý J. Patient safety in curricula of Charles University in Praha (Faculty of Pharmacy). *Rheumatologia*. 2010; 24(3): 81–83.
- Farmakoterapeutická informace. Klasifikace a terapie funkčních chorob trávicího traktu. SUKL, 2008: 9. Dostupné na <http://www.sukl.cz/zari-2008> – navštíveno 23. 9. 2011.
- Cullen G, O'Donoghue D. Constipation and pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21(5): 807–818.
- Ponce J, Martinez B, Fernández A, a kol. Constipation during pregnancy: a longitudinal survey based on self-reported symptoms and the Rome II criteria. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20(1): 56–61.
- Bradley CS, Kennedy CM, Turzsa AM, a kol. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2007; 110(6): 1351–1357.
- Avsar AF, Kaskin HL. Haemorrhoids during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2010; 30(3): 231–237.
- Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. – dostupné na www.thomsonhc.com, navštíveno dne 31. 10. 2011.
- Mikro-verze AISLP ČR. Verze 2011.4 pro MS Windows. (SPC Felolax ICN Polfa Rzeszów SA, Gutalax Boehringer Ingelheim International GmbH/Hingelheim am Rhein, Německo, Senové kusky LEROS s.r.o. Praha, Česká republika).
- West L, Warren J, Cutts T. Diagnosis of irritable bowel syndrome, constipation and diarrhea in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992; 21: 793–801.
- Vlček P, Korbička J, Diviš P. Co nového v léčbě hemoroidů? *Prakt. Lékárn.* 2010; 6(5): 236–239.
- Williamson C. Drugs in pregnancy. *Gastrointestinal disease*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001; 15(6): 937–952.
- Matthews A, Dowsell T, Haas DM. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8; (9): CD007575.
- Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*. 2010; 363(16): 1544–1550.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, a kol. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5^o ed. Baltimore, Williams & Wilkinolt. 1998: 1220.
- Mikro-verze AISLP ČR. Verze 2011.4 pro MS Windows. (SPC Imodium Janssen-Cilag Val de Reuil Cedex, France; Endlatan Zentiva, Praha, Česká republika; Tormentan Lerros Praha, Česká republika; Enteroil Biocodex, Bauvats, Francie.)
- Broussard CN, Richter JE. Treating gastro-oesophageal reflux disease during pregnancy and lactation: what are the safest therapy options? *Drug Saf*. 1998; 19(4): 325–337.
- Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(9): 749–757.
- Dowsell T, Neilson JP. Interventions for heartburn in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8; (4): CD007065.
- Law R, Mallapragada C, Bozzo P, Elmarson A. Treatment of heartburn and acid reflux associated with nausea and vomiting during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2010; 56(2): 143–144.

*Práce byla podpořena grantem
Univerzity Karlovy v Praze (SVV 2011 263 005).*

*Článek přijat redakcí: 2. 11. 2011
Článek přijat k publikaci: 1. 12. 2011*

Mgr. Martin Doseděl

*Katedra sociální a klinické farmacie
FaF UK Hradec Králové
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
martin.dosedel@faf.cuni.cz*

Doseděl M., Malý J., Vlček J. Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management. Remedica. 2011, 21(5): 392-397.

Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management

Mgr. Martin Doseděl¹; Mgr. Josef Malý^{1,2}; prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.^{1,3}

¹Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK, Hradec Králové; ²Nemocniční lékárna FN Motol, Praha; ³Il. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhm

Doseděl M, Malý J, Vlček J. **Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management.** *Remedia* 2011; 21: 392–397.

Statiny patří k hojně užívaným lékům, o jejichž terapeutickém přínosu máme dostatek kvalitních důkazů. Lékové interakce mohou zásadním způsobem změnit terapeutickou hodnotu interagujících léčiv. Některé lékové interakce statinů mohou být velmi závažné a máme i doklady o tom, že mohou vést k těžkým stavům až k úmrtí pacientů. I když se takto závažné stavy vyskytují zřídka, musíme je mít na paměti a snažit se jim předcházet. V následujícím článku budou rozebrány nejčastější a nejzávažnější lékové interakce statinů a bude nastíněn i jejich management v klinické praxi.

Klíčová slova: lékové interakce – inhibitory HMG-CoA reduktázy – management interakcí.

Summary

Dosedel M, Maly J, Vcek J. **Drug interactions with statins and their clinical severity and management.** *Remedia* 2011; 21: 392–397.

Statins are widely used drugs and a large body of high-quality evidence has been reported of their therapeutic potential. Drug-drug interactions may substantially interfere with the therapeutic potential of the interacting drugs. Some drug interactions with statins can be very serious and may even lead to severe conditions or death. Although rare, such events need to be considered and prevented. The most common and most severe drug interactions with statins are analyzed and guidance is provided as to strategies for the clinical management of these drug-drug interactions.

Key words: drug-drug interactions – HMG-CoA reductase inhibitors – drug-drug interaction management.

Úvod

Lékové interakce jsou při dnešním přístupu k farmakoterapii všudypřítomné. Jejich opomenutí však může vyústit až v reálné poškození zdraví pacienta. Kolik pacientů je lékovými interakcemi postiženo, je v praxi velmi obtížné stanovit. V praxi je citována řada definic lékových interakcí. Jedna z těch obecnějších považuje za lékovou interakci takové podávání dvou nebo více léčiv, při kterém dojde ke změně účinku některého z nich. Stejně jako naše pracoviště pokládají mnohá další výsledky lékové interakce za nežádoucí účinek léku. Důsledky interakcí pak mohou být žádoucí i nežádoucí. Lékové interakce mohou vzniknout i při kombinaci s potravou nebo doplňky stravy [1, 2].

Podle převažujících interakčních mechanismů se interakce rozdělují na farmakodynamické (k interakci dochází na cílovém receptoru nebo v biologickém systému nebo se jinak ovlivňují farmakodynamické účinky léčiv), farmakokinetické (reakce mezi léčivými se uskutečňuje v biologickém systému při jejich cestě k cílovému místu účinku a při případné eliminaci) a farmaceutické. Právě poslední skupina, pro kterou se vžil termín „inkompatibilita“ a je některými autory označována jako „nepravá“ interakce, spočívá ve vzájemné interakci mezi jednotlivými léčivými látkami např. v rámci jedné lékové formy (infuze). Nepravým je ale v praxi někdy podceňována.

Hypolipidemika, obzvláště statiny, jsou v současnosti jednou z nejpoužívanějších skupin léčiv, které prokazatelně snižují mortalitu a morbiditu pacientů. Společně s léčivými ovlivňujícími hladinu krevních lipidů byla v roce 2010 v České republice téměř 334 milionů doporučených denních dávek (DDD), což je 87 DDD/1000 obyvatel/den [3, 4].

Statiny

Statiny jsou nejčastěji indikovanou skupinou hypolipidemik. Jejich přínos v léčbě a prevenci kardiovaskulárních onemocnění je dobře dokumentován množstvím velkých klinických studií. V České republice bylo v roce 2010 expedováno 268 milionů DDD statinů, což je 70 DDD/1000 obyvatel/den (uvažováno bez kombinace simvastatin + ezetimib a atorvastatin + amlodipin) [4]. Statiny farmakologicky působí inhibicí enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, která katalyzuje klíčový krok v syntéze cholesterolu. Farmakodynamické interakce této skupiny léčiv jsou méně pravděpodobné. Příčin je několik. Předně HMG-CoA reduktáza je vysoce selektivní enzym, dále dosud nejsou známy žádné jiné receptory pro tento enzym a nakonec statiny inhibují tento enzym velmi selektivně. [5]. Valná většina interakcí statinů je interakcemi farmakokinetickými. Protože statiny náleží mezi substráty izoenzymů cytochromu P450, dochází u nich k léko-

vým interakcím zejména na úrovni metabolismu.

Interakce statinů s léky ovlivňujícími jejich metabolismus

Lékové interakce statinů s léky ovlivňujícími jejich metabolismus mohou být klinicky velmi závažné. Zodpovědné mohou být až za téměř 60 % případů rhabdomyolýz při užívání statinů [6]. Léky, jež mohou interagovat se statiny na úrovni metabolismu, jsou buď inhibitory anebo induktory enzymů CYP450. Statiny jsou metabolizovány převážně dvěma různými izoformami P450 – CYP3A4 a CYP2C9. Lovastatin, simvastatin a atorvastatin jsou metabolizovány izoformou 3A4, která metabolizuje více než 50 % všech léčiv [7], přičemž lovastatin a simvastatin jsou velmi závislé na tomto cytochromu. Atorvastatin je metabolizován tímto cytochromem pouze z 20 %. Fluvastatin je metabolizován izoenzymem 2C9; pravastatin, rosuvastatin a pitavastatin jsou vylučovány především v nezměněné formě stolicí a močí. Pravastatin je též částečně rozkládán v žaludku a metabolizován non-CYP enzymy; 10 % rosuvastatinu je pak metabolizováno CYP2C9 [8]. Na farmakokinetických interakcích statinů se mohou podílet ještě interakce na úrovni glukuronidace a membránových transportérů (OATP1B1, OATP2B1 – organic anion transporting polypeptide; MDR1 –

multidrug resistance protein 1, P-glycoprotein; MRP2 – multidrug resistance associated protein 2).

Inhibitory jednotlivých izoform P450 mohou zvyšovat koncentrace těch statinů, které jsou substráty dané izoformy. Výsledkem těchto interakcí může být až několikanásobné (až 30krát) zvýšení plochy pod křivkou (area under curve, AUC) statinů [8]. Toto zvýšení koncentrace může vést k častějšímu výskytu nežádoucích účinků statinů, z nichž nejzávažnější je jejich svalová toxicita zahrnující myopatie a rhabdomyolýzu. Klinická závažnost dané interakce je pak závislá na síle jednotlivých inhibitorů, na tom, jak kvantitativně jsou jednotlivé statiny danou izoformou metabolizovány, na dávce užívaného statinu a na věku i fyzickém stavu pacienta. Porovnání síly jednotlivých inhibitorů naznačuje tab. 1.

Klinicky nejzávažnější interakce vykazují zejména statiny, které jsou metabolizovány přes CYP3A4. Tedy simvastatin a lovastatin, v menší míře pak i atorvastatin. Klinicky méně závažné interakce pozorujeme u fluvastatinu, pravastatinu, rosuvastatinu a pitavastatinu.

Management lékových interakcí

Lékové interakce jsou dnes spolu s ostatními riziky farmakoterapie řazeny mezi tzv. lékové problémy („drug related problems“ – DRPs) [12]. I když se může řešení lékových interakcí v klinické praxi jevit jako poměrně jednoduché, ve skutečnosti tomu tak jistě není. Situaci v případě lékových interakcí značně komplikuje fakt, že stále nemáme dostatek relevantních informací o samotné existenci, mechanismu nebo klinickém významu mnoha z nich. Zejména ambulantně poskytovaná péče se i nadále potýká s nedostatečnou komunikací mezi zdravotníky a pacienty a neúplným sdílením informací mezi samotnými zdravotníky. Pacienti stále více preferují samoléčbu, nebo dokonce bez dohledu odborníka vyhledávají rozmanité doplňky stravy a fytofarmaka. To vše výrazně ztěžuje řešení nejen lékových interakcí. Nevhodné kombinace léčiv jsme sice schopni např. pomocí softwarových nástrojů DRPs poměrně dobře identifikovat už při jejich preskripci, popř. při dispenzaci v lékárně, předpokladem je však přehled o pacientově užívané terapii. V ostatních případech nezbyvá než buď spoléhat na náhodný screening, nebo případné rizikové kombinace předvídat. Obezřetnost je na místě zejména u léčiv s velkým interakčním potenciálem či úzkým terapeutickým rozmezím – u léčiv s život ohrožujícími důsledky v případě změn jejich účinku (vystupňovaný efekt nebo riziko neúčinku). Je nezbytné aktivně vyhledávat velmi závažné nebo

kontraindikované kombinace. Pozornost dále vyžadují kombinace ovlivňující zejména vnitřní prostředí v organismu, krevní oběh a stav vědomí nebo vykazující vysoké riziko orgánové toxicity. Statiny jako předmět tohoto sdělení splňují mnohá z výše uvedených kritérií. V tuto chvíli nebudeme zabíhat do detailů, ale všichni víme, jak závažnou chybou by mohlo být už podcenění stravovacích návyků pacienta.

Teoretický podklad interakcí, tzn. dobrá znalost mechanismů a možných rizik, je však nedostačující a bohužel pouze naznačuje možný dopad do klinické praxe. Každou kombinaci léčiv musí odpovědný zdravotník posuzovat v kontextu pacienta. Tzn. např. zohlednit dávku, délku podávání a způsob aplikace konkrétního léčivého přípravku, místo setkání obou léků v těle pacienta, dále i genotyp pacienta nebo jeho vnímavost, resp. compliance. Na paměti je třeba mít záměr, pro který jsou daná léčiva pacientovi podávána, a konečně zodpovědně zvážit poměr rizika a přínosu léčby danou kombinací [13, 14].

Potřeba zvýšit efektivitu v boji s riziky farmakoterapie vedla současně k tvorbě mnoha pomocných algoritmů (SOAP, DADER apod.), které mají pomáhat zdravotníkovi identifikovat, analyzovat a řešit DRPs [12]. Za účelem řešení lékových inter-

akcí byl na našem pracovišti vytvořen a publikován algoritmus SAZE (signál, analýza signálu, změření rizika, eliminace rizika). Primárně je určen pro lékárníky, ale autoři se domnívají, že může být dobrým pomocníkem všem, kteří chtějí minimalizovat klinickou manifestaci potenciálních lékových interakcí. Jako optimální se jeví i využití renomovaných biomedicínských databází orientovaných na lékové interakce, které mohou být vhodným zdrojem relevantních informací užitečných při rozhodování zdravotníka.

Při posuzování rizika u konkrétního pacienta jsme nezřídka postaveni před situací, kdy pacient obě léčiva potřebuje, protože z nich bude mít značný prospěch. Za relativně bezpečné, resp. tolerované, jsou považovány i poměrně závažné interakce, které však můžeme spolehlivým způsobem kontrolovat nebo monitorovat. Sledování nežádoucích účinků, jež může kombinace vyvolat, však nemusí být dostačující. Spolehlivější je monitorování biochemických, fyzikálních nebo jiných parametrů odrážejících např. stav srdeční činnosti, poměry ve vnitřním prostředí nebo míru srážlivosti krve. Někdy si však vystačíme s naprosto jednoduchým opatřením, které vychází z dobré znalosti farmakokinetiky a spočívá v dostatečném časovém odstupu mezi podáváním

Tab. 1 VYJÁDRĚNÍ SÍLY INHIBITORŮ JEDNOTLIVÝCH IZOFORM ENZYMŮ P450 PODÍLEJÍCÍCH SE NA METABOLISMU STATINŮ

3A4 (3A5, 3A7)	2C9	2C8
indinavir	flukonazol	gemfibrozil
nelfinavir	amiodaron	trimethoprim
ritonavir	fenofibrát	glitazony
saquinavir	fluvoxamin	montelukast
klarithromycin (telithromycin)	sertralín	quercetin
ketokonazol	sulfamethoxazol	
itronazol	vorikonazol	
cyklosporin		
aprepitant		
erythromycin		
flukonazol		
grapefruitový džus		
verapamil		
diltiazem		
amiodaron		
karambola		

silný inhibitor – více než 5krát zvýšená plazmatická AUC nebo více než 80% snížení clearance;
středně silný inhibitor – více než 2krát vyšší plazmatická AUC nebo 50–80% snížení clearance;
ostatní inhibitory

podle [9–11] – Flockhart, 2007, Arnadottir, et al., 1993, Micromedex®, 2011

rizikových léčiv nebo potravy, a tak zamezíme jejich přímému kontaktu v lidském těle [13, 14].

Interakce statinů s jednotlivými léky a doplňky stravy a jejich management

Statinů a makrolidová antibiotika

V klinické praxi se jedná pravděpodobně o nejčastější interakce statinů. Nejzávažnější interakce mají dle výše uvedeného simvastatin a lovastatin s klarithromycinem, erythromycinem, popřípadě s u nás málo používaným telithromycinem. Menší je klinická závažnost interakce s josamycinem a roxithromycinem, které jsou středně silnými inhibitory CYP3A4 [1]. V menší míře než simvastatin a lovastatin interaguje s danými antibiotiky i atorvastatin. Interakce s azithromycinem je klinicky nezávažná, protože azithromycin není fakticky inhibítorem CYP3A4. Lékař, jenž předepisuje pacientovi makrolidové antibiotikum, by měl aktivně pátrat po tom, zda pacient neuzivá statin. Zcela jistě by se měl vyhnout kombinaci simvastatin, resp. lovastatin a klarithromycin. Pokud pacient užívá simvastatin či lovastatin, měl by lékař zvážit předepsání jiného makrolidu než klarithromycinu (azithromycin), popř. dle citlivosti k patogenu indikovat zcela odlišné antibiotikum. Zvážit lze i výměnu statinu. U kardiovaskulárně stabilizovaných pacientů je volbou i přerušení léčby simvastatinem (lovastatinem) po dobu užívání klarithromycinu. V každém případě by měl být pacient, který užívá statin s makrolidovým antibiotikem, poučen o možném riziku myopatie a měl by znát symptomy, kterými se může tento nežádoucí účinek projevit (bolesti svalů, slabost, popřípadě zbarvení moči). Kombinace atorvastatinu s klarithromycinem (erythromycinem) není kontraindikována. Přesto je doporučena zvýšená opatrnost, obzvláště pokud pacient užívá denní dávky atorvastatinu překračující 20 mg. Mezi makrolidy a fluvastatinem, rosuvastatinem a pravastatinem se lékové interakce neočekávají. Přesto by pacienti užívající tyto kombinace měli být poučeni a měly by se u nich sledovat symptomy myopatie [1].

Obdobně by měli postupovat i lékaři při výdeji léčiv v lékárně. Pacienta, kterému vydávají makrolidové antibiotikum, a obzvláště klarithromycin, by se měli aktivně ptát, zda neuzivá některý ze statinů. Kombinace klarithromycin – simvastatin (lovastatin) by neměla být v lékárně vydána. Měl by být kontaktován lékař s návrhem na změnu antibiotika, popř. statinu, či s návrhem neužívat simvastatin po dobu užívání klarithromycinu. V případě, že je lékař nedostupný, musí být pacientovi doporučeno, pokud netrpí některou z akutních forem kardiovaskulárního onemocnění, aby neužíval simvastatin po dobu

užívání klarithromycinu. O této skutečnosti by měl být lékař co nejdříve informován lékárníkem nebo pacientem. Při užívání jiných statinů v kombinaci s klarithromycinem by měl být pacient poučen nejen o symptomech myalgie, ale také o tom, co dělat, jestliže se u něho tyto symptomy objeví. Na toto by měli být upozorněni všichni pacienti užívající statin a makrolidové antibiotikum.

Statinů a kalciové blokátory

Kalciové blokátory, nejvíce diltiazem a verapamil, jsou inhibitory CYP3A4. Inhibují také P-glykoprotein, čímž mohou zvyšovat dostupnost statinů [15]. Uvádí se, že mohou zvyšovat AUC simvastatinu a lovastatinu 3–8krát [8, 16, 17]. Amlodipin a další dihydropyridiny též inhibují CYP3A4, ale tyto interakce jsou méně závažné [1, 18]. Pokud je nutné společně podávat simvastatin a diltiazem nebo verapamil, neměly by, dle SPC originálního přípravku, dávky simvastatinu překročit 20 mg při kombinaci s verapamilem a 40 mg při kombinaci s diltiazemem [19]. Dle SPC téhož přípravku platného v USA by dávka simvastatinu při společném užívání s verapamilem a diltiazemem neměla překročit 10 mg a pacient by měl být poučen a sledován pro možnost myopatie. Pokud pacient užívá vysoké dávky simvastatinu a je potřebná léčba diltiazemem či verapamilem, je vhodné převést pacienta na léčbu jiným statinem (fluvastatin, rosuvastatin, atorvastatin). I když SPC v České republice neuvádějí interakci mezi amlodipinem a simvastatinem, zahraniční zdroje doporučují při nutnosti podávat simvastatin v dávce přesahující 20 mg s amlodipinem raději zaměřit simvastatin za jiný statin s menším interakčním potenciálem [11]. Obdobně je tomu u lovastatinu, kde by dávky do kombinace s verapamilem a diltiazemem neměly překročit 40 mg [11], popřípadě by měla být zvážena záměna statinu. Při kombinaci atorvastatinu s diltiazemem je doporučeno u pacienta důsledně monitorovat příznaky rhabdomyolýzy.

Statinů a inhibitory HIV proteázy

Lidé s HIV infekcí mohou mít zvýšené riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, protože již samotné onemocnění je doprovázeno chronickým zánětlivým stavem, který přispívá k rozvoji aterosklerózy; a tito pacienti se také díky účinnější farmakoterapii dožívají vyššího věku, v němž se mohou kardiovaskulární onemocnění častěji manifestovat. Opomenout však nelze ani fakt, že se může jednat o nežádoucí účinky antiretrovirové terapie [20]. Inhibitory HIV proteázy (v České republice dostupné – sachinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lopinavir, fosamprenavir, ataza-

navir, darunavir [21]) jsou silnými inhibitory CYP3A4. Bylo například prokázáno až 30násobné zvýšení AUC simvastatinu při užívání ritonaviru potencionovaného saquinavirem [22]. Simvastatin a lovastatin jsou proto kontraindikovány při užívání inhibitorů proteázy. V případě atorvastatinu se jedná o relativní kontraindikaci [23]. Lze jej podávat jen v malých dávkách (do 10 mg), předpokladem je však pečlivý monitoring a náležitě poučení pacienta [1]. Fluvastatin a pravastatin (mimo kombinace s darunavirem, kdy nevyjasněným mechanismem dochází až k pětinasobnému zvýšení hladiny pravastatinu) mohou být užívány beze změn v dávkování, nicméně potřeba monitorovat a informovat pacienty platí i pro tyto kombinace [1, 20]. Dvě farmakokinetické studie rosuvastatinu ukazují, že ritonavir potencionovaný lopinavirem zvyšuje jeho hladinu obdobně, jako je tomu u atorvastatinu [20, 24, 25]. U rosuvastatinu doporučuje European AIDS Clinical Society zahájit terapii nízkými dávkami a pacienta sledovat [23]. Američtí výrobci doporučují užívat v kombinaci s inhibitory proteázy maximálně 10 mg rosuvastatinu. Britští výrobci pak společně užívání nedoporučují [1]. Recentní data ukazují, že kombinace atazanavir/ritonavir, ale ne kombinace fosamprenavir/ritonavir, zvyšuje plazmatickou koncentraci rosuvastatinu – pravděpodobně zvýšením biologické dostupnosti. Kombinace rosuvastatinu a inhibitorů proteázy by měly být užívány s opatrností, dokud nebudou k dispozici aktuální data z rozsáhlejších studií [26].

Statinů a azolová antimykotika

Azoly (ketokonazol, itraconazol, flukonazol) patří k potentním inhibitorům CYP3A4. Při současném užívání simvastatinu a lovastatinu společně s ketokonazolem či itraconazolem se zvyšuje jejich hladina několikanásobně (až 20krát). Proto je vhodnější se společného užívání vyvarovat. Pokud pacient potřebuje užívat ketokonazol či itraconazol, je doporučeno přerušit po tuto dobu užívání simvastatinu či lovastatinu. Obdobně by se mělo postupovat v případě posakonazolu (informace výrobců) [1]. Při současném podávání atorvastatinu s itraconazolem byla zaznamenána 3krát vyšší AUC atorvastatinu. Z tohoto důvodu by bylo lepší po dobu užívání itraconazolu či ketokonazolu přerušit podávání atorvastatinu, i když některé výrobce jeho užívání do dávek 40 mg připouštějí [1]. Naproti tomu hladiny fluvastatinu, pravastatinu a rosuvastatinu nejsou při současném podávání itraconazolu ovlivněny, popř. jen velmi málo (do 1,5násobku) [8], a proto nejsou nutné žádné klinické intervence. Obdobně by se postupovalo u flukonazolu, který je slabším inhibítorem CYP3A4. V tab. 1 je flukonazol uveden jako silný inhibitor

CYP2C9. Fluvastatin je převážně metabolizován přes tento cytochrom. Léková interakce flukonazol – fluvastatin je hodnocena některými databázemi jako interakce málo klinicky závažná, přesto je u pacientů užívajících 80 mg fluvastatinu denně nutná zvýšená opatrnost [27]. Při podávání vorikonazolu je doporučeno snížit dávky simvastatinu, lovastatinu a atorvastatinu za souběžného monitoringu pacientů [1].

Statiny a cyklosporin

Riziko dyslipidemie a kardiovaskulárních onemocnění je vysoké u pacientů po transplantacích (nežádoucí účinky imunosupresivní léčby). Statiny jsou účinné léky pro léčbu u těchto pacientů. Mezi cyklosporinem a statiny však může dojít k interakcím, které mohou mít za následek zvýšení hladiny statinů až rozvoj rhabdomyolýzy, ale může též dojít ke snížení účinku cyklosporinu. K těmto interakcím pravděpodobně dochází prostřednictvím několika mechanismů – inhibicí CYP3A4 (intestinální i hepatální), P-glykoproteinu, membránových transportérů (OATP1B1, OATP2B1, MRP2) [8, 26, 28].

Cyklosporin zvyšuje až 7krát AUC rosuvastatinu. Na této interakci se pravděpodobně podílí cyklosporinem inhibované hepatální vychytávání rosuvastatinu pomocí OATP1B1 [26]. Společnému podávání rosuvastatinu a cyklosporinu bychom se měli vyhnout, podle některých zdrojů je považováno za nepřipustné, jiné přípouští při zvýšené opatrnosti podávat maximálně 5 mg rosuvastatinu denně [1]. Cyklosporin zvyšuje plazmatické hladiny i ostatních statinů. Společné užívání by mělo být velmi dobře monitorováno a pacient by měl být dostatečně poučen. Tolerováno je obvykle maximálně 10 mg simvastatinu (dle některých odborníků je podání kontraindikováno) nebo atorvastatinu užívaného společně s cyklosporinem [11]. V případě lovastatinu nebo pravastatinu lze dle doporučení užít ještě o 10 mg za den více [1].

Zdá se, že hladinu cyklosporinu ovlivňují pouze dva ze statinů, a to simvastatin a atorvastatin (ovlivnění hladiny nebylo pozorováno u fluvastatinu, lovastatinu a pravastatinu). Tyto statiny mohou snižovat hladinu cyklosporinu v plazmě a zvyšovat jeho clearance. Klinický význam této interakce je nejasný. Přesto můžeme uzavřít tvrzením, že u statinů je doporučeno přísněji monitorovat hladinu cyklosporinu [1, 6].

Statiny a amiodaron

Amiodaron je inhibitorem CYP3A4 i formy CYP2C9, a proto interaguje se statiny metabolizovanými těmito izoformami cytochromu P450. Klinicky nejzávažnější inter-

akci s amiodaronem vykazují simvastatin a lovastatin. Je doporučeno užívat maximálně 20 mg simvastatinu (někteří výrobci doporučují maximálně 10 mg simvastatinu a někteří považují současné užívání za kontraindikaci) a 40 mg lovastatinu. Při indikaci vyšších dávek se doporučuje přejít na podávání „bezpečnějšího“ statinu (rosuvastatinu, fluvastatinu, pravastatinu). Atorvastatin je CYP3A4 metabolizován v menší míře, proto není tato interakce natolik klinicky závažná. Jako dostačující se jeví poučení pacienta a monitoring rizik rhabdomyolýzy. I když je amiodaron zároveň inhibitorem CYP2C9, není jeho společné užívání s fluvastatinem považováno za klinicky závažnou interakci. V literatuře se rovněž objevila jedna kazuistika popisující zvýšení hladin jaterních enzymů při společném užívání amiodaronu a rosuvastatinu. Je proto doporučeno při společném užívání monitorovat hladiny jaterních enzymů a symptomů myopatie [1, 11, 19, 29].

Statiny a warfarin

Statiny mohou interagovat s warfarinem. Uvažované mechanismy se liší podle typu statinu: kompetice o metabolismus na CYP3A4 (v případě simvastatinu), inhibice metabolismu S-warfarinu na CYP2C9 (fluvastatin) nebo mechanismus není plně objasněn (rosuvastatin). Výsledkem interakce může být zvýšení INR i zvýšení rizika myopatie. Klinicky není tato interakce velmi závažná. V kohortové studii vedlo přidání 20 mg simvastatinu pacientům užívajícím warfarin ke zvýšení INR o 27 % a ke snížení dávky warfarinu o 9 %. U dalších statinů pak byly publikovány spíše ojedinělé kazuistiky anebo malé klinické studie často s rozporuplným výsledkem. Je doporučeno pečlivě monitorovat INR, kreatinín (CK) a symptomy myopatie při zahajování, ukončování nebo jakékoli změně léčby warfarinem nebo simvastatinem (popř. i jiným statinem) u pacientů, kteří užívají jejich kombinace [1, 26, 30].

Statiny a ostatní hypolipidemika

Fibráty se v dnešní době používají stále častěji do kombinací se statiny, zejména u skupiny diabetiků a pacientů s vysokou hladinou triglyceridů. Tato kombinace zvyšuje riziko myopatie, která byla většinou pozorována v prvních 12 týdnech společného podávání [28]. V současné době se předpokládá vliv více mechanismů. Tyto mechanismy mohou být na farmakodynamickém (synergie), ale i na farmakokinetickém podkladě (ovlivnění glukuronidace statinů fibrátem – gemfibrozilem), vliv na receptory aktivované peroxizomovým proliferátorem (peroxisome proliferator activated receptors, PPAR receptory), které následně ovlivňují CYP regulaci [28, 31]. Gemfibrozil snižuje též

renální clearance pravastatinu (kompetice o transportní protein) a zvyšuje koncentraci pravastatinu a rosuvastatinu snížením jejich biliární exkrece [28]. Za nejvíce závažné jsou považovány interakce s gemfibrozilem, který však již není v ČR dostupný. Podle některých databází je společné podání gemfibrozilu a některých statinů kontraindikováno. Ostatní fibráty též nejsou prosty interakcí se statiny. Případy rhabdomyolýzy byly popsány vedle kombinací se statiny též při samostatném užívání bezafibrátu, klofibrátu i fenofibrátu. Pokud jsou užívány se statiny, předpokládáme aditivní mytoxický potenciál. Fenofibrát měl incidenci rhabdomyolýzy 0,58 případu/106 receptů kombinací s jiným statinem než cerivastatinem. Tato incidence byla 15krát nižší než v případě kombinace gemfibrozil – statin (kromě cerivastatinu) a 8000krát nižší než při kombinaci gemfibrozil – cerivastatin [31]. Pokud je indikována kombinace statin – fibrát, měl by být v našich podmínkách preferován fenofibrát. Samozřejmostí je poučení pacienta o symptomech myotoxicity a pravidelné kontroly, obzvláště na začátku kombinací léčby.

I když byly publikovány kazuistiky popisující výskyt rhabdomyolýzy při kombinaci statinů s niacinem [33], je kombinace statin – niacin považována za méně rizikovou než kombinace statin – fibrát a na základě dnešních dat nepůsobí klinicky závažnější myopatie než samotné užívání statinů. Obdobně je tomu při i kombinaci léčby ezetimib – statin [28, 34].

Statiny a grapefruit (pomelo)

Grapefruit a grapefruitový džus jsou silnými inhibitory CYP3A4. Uvádí se, že jedna sklenice (200 ml) džusu anebo jedna polovina grapefruitu dostává ke tomu, aby snížila aktivitu CYP3A4 na polovinu (a zvýšila se AUC simvastatinu 3–4krát). Efekt přetrvává minimálně 24 hodin [35, 36]. Obdobný účinek jako grapefruit má i pomelo či sevilský pomeranč. Proto pacienti užívající simvastatin, lovastatin nebo atorvastatin, jež jsou přednostně metabolizovány CYP3A4, by se měli vyhnout konzumaci grapefruitu, pomela nebo jejich džusů. Alternativou pro tyto pacienty je převedení na léčbu statiny, které nejsou metabolizovány přes CYP3A4, a tím pádem nejsou současným příjmem těchto druhů ovoce ovlivněny (fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin). Další možností je vzdát se konzumace grapefruitového a pomelového džusu a nahradit jej džusem pomerančovým, který obsahuje též vitamin C, ale pravděpodobně nepůsobí na metabolismus statinů. Dle studií *in vitro* též karambola a džusy z černé moruše, divokých hroznů, granátového jablka a černých malin ovlivňují metabolismus CYP3A4 [1, 37, 38].

Tab. 2 KONTRAINDIKOVANÉ A POTENCIÁLNĚ ZÁVAŽNÉ LÉKOVÉ INTERAKCE STATINŮ

kontraindikované kombinace	
simvastatin, lovastatin	ketokonazol, itraconazol, inhibitory HIV proteázy, klaritromycin
atorvastatin	inhibitory HIV proteázy
kombinace s potenciálně závažnými lékovými interakcemi	
simvastatin, lovastatin	cyklosporin, erythromycin, roxithromycin, diltiazem, verapamil, flukonazol, vorikonazol, amiodaron, fibráty (vyjma gemfibrozilu), grapefruit, pomelo, kyselina fusidová
rosuvastatin	cyklosporin, fibráty (vyjma gemfibrozilu), inhibitory HIV proteázy
atorvastatin	cyklosporin, fibráty (vyjma gemfibrozilu), grapefruit, pomelo, kyselina fusidová
fluvastatin	fibráty (vyjma gemfibrozilu)

Statiny a kyselina fusidová

Objevují se kazistiky popisující rozvoj rhabdomyolýzy při současném užívání atorvastatinu nebo simvastatinu společně s kyselinou fusidovou. Dosud není úplně jasné, jakým mechanismem tato interakce vzniká. Pravděpodobně se jedná o inhibici glukuronidace, i když někteří autoři připouštějí i aktivitu na CYP3A4. Přesto bychom se společnému užívání měli vyhnout. Mělo by být zvaženo přerušení léčby statinem, pokud je kyselina fusidová podávána jinak než lokálně. V případě, že je společné užívání nevyhnutelné, je vhodné vyvarovat se kombinací s atorvastatinem nebo simvastatinem a monitorovat příznaky myopatie [1, 39, 40].

Enzymové induktory a statiny

Enzymové induktory (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, třezalka, barbituráty) mohou snižovat AUC statinů. Nejvyšší snížení bylo pozorováno u simvastatinu, lovastatinu a atorvastatinu. Je připisováno indukci CYP3A4. Snížení AUC, i když ne tak velké, bylo zaznamenáno i u jiných statinů (fluvastatinu a pravastatinu) a předpokládá se i u rosuvastatinu a pitavastatinu, protože rifampicin a karbamazepin indukují též OATP1B1, MDR1, MRP1. Pokud se užívají společně statiny a enzymové induktory, je doporučeno sledovat účinnost statinů a popřípadě zvýšit jejich dávku. Lze též zvážit terapeutické možnosti tak, abychom se užívání induktoru, zvláště pokud by měl

být podáván dlouhodobě, vyhnuli (třezalka). V případě třezalky můžeme pravděpodobně vyloučit riziko u rosuvastatinu nebo fluvastatinu [1, 8].

Závěr

Lékové interakce komplikují léčbu a s vými důsledky mohou ohrozit zdraví pacienta. Chceme-li účinně zvyšovat bezpečnost používaných léčiv, musíme aktivně přistupovat i k problematice lékových interakcí. Větší pozornost je třeba věnovat zejména léčivům s velkým interakčním potenciálem. Statiny, dnes hojně předepisovaná léková skupina, jsou poměrně výrazně zatíženy řadou lékových interakcí (tab. 2). Naštětí se v riziku lékových interakcí jednotliví zástupci značně liší. U dnes preferovaných zástupců je interakční potenciál méně výrazný. Nejrizikovější jsou simvastatin a lovastatin, protože jejich metabolismus je nejvíce závislý na CYP3A4. Klinicky méně závažné interakce jsou popsány u atorvastatinu. K nejbezpečnějším pak náleží fluvastatin, rosuvastatin a pravastatin, které jsou metabolizovány přes P450 pouze v minimální míře.

Nejrizikovějšími léky z hlediska interakcí se statiny jsou některé makrolidy, inhibitory HIV proteázy, cyklosporin, verapamil, diltiazem a amiodaron. Dále bychom měli být obezřetní a pacienti užívající statiny upozorňovat na riziko, které jim může přinášet konzumace grapefruitu nebo pomela.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy v Praze (SVV-2011-263-005).

Literatura

- Baxter K. Stockley's Drug Interactions, pocket companion. 1. vyd. London: Pharmaceutical Press, 2010, 495 s.
- Květina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. Klin Farmakol Farm 2003; 1: 17–21.
- Hodnocení dodávek distribuovaných léčivých přípravků za rok 2010. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na <http://www.sukl.cz/hodnoceni-dodavek-distribovanych-lecivych-pripravku-za-rok>. Citováno 9. 8. 2011.
- Spotřeba léčiv za rok 2010: C10. MV – AISLP, verze 2011.2 – 1.4.2011.
- Bottomf MB. Statin Safety and Drug Interactions: Clinical Implications. Am J Cardiol 2006; 97: 27C–31C.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA 2003; 28: 1681–1690.
- Fernandes E, Perez R, Hernandez A, et al. Factors and Mechanism for Pharmacokinetics Differences between Pediatric Population and Adult. Pharmaceutics 2011; 3: 53–72.
- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanism and clinical relevance. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2006; 80: 565–581.
- Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). Dostupné na <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>. Accessed 10. 9. 2011.
- Arnadottir M, Eriksson LO, Thysell H, et al. Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin. Nephron 1993; 65: 410–413.
- Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
- Vlček J, Fialová D, et al. Klinická farmacie I. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, 368 s.
- Vlček J. Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta. Practicus 2009; 8: 10–15.
- Vlček J. Řešení lékových interakcí metodou SAZE. [online]. Solutio 2003/2004. Dostupné na <http://www.medon-solutio.cz/online2004/index.php?linkID=txt2&page=1>. Citováno 20. 8. 2010.
- Choi DH, Chung JH, Choi JS. Pharmacokinetics interaction between oral lovastatin and verapamil in healthy subjects: role of P-glycoprotein inhibition by lovastatin. Eur J Pharmacol 2010; 66: 285–290.
- Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 177–182.
- Azie NE, Brater DC, Becker PA, et al. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 369–377.
- Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, et al. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertens Res 2005; 28: 223–227.
- MIKRO-VERZE AISLP – ČR. Verze 2011.2 – 1.4.2011 pro MS Windows. (SPC Zocor, Merck Sharp & Dohme B.V. Haarlem, Nizozemsko).
- Aberg JA. Lipid management in patients who have HIV and are receiving HIV therapy. Endocrinol Metab Clin North Am 2009; 38: 207–222.
- MV – AISLP, verze 2011.2 – 1.4.2011.
- Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002; 16: 569–577.
- Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines

- on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008; 9: 72–81.
- [24] van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007; 12: 1127–1132.
- [25] Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, et al. Drug/drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 570–578.
- [26] Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10: 11–28.
- [27] Kantola T, Backman JT, Niemi M, et al. Effect of fluconazole on plasma fluvastatin and pravastatin concentrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 225–229.
- [28] Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, et al. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy; implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf* 2010; 33: 171–187.
- [29] Merz T. Elevated serum transaminase levels resulting from concomitant use of rosvastatin and amiodarone. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1818–1821.
- [30] Hickmott H, Wynne H, Kamali F. The effect of simvastatin co-medication on warfarin anticoagulation response and dose requirements. *Thromb Haemost* 2003; 89: 949–950.
- [31] Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 37: 907–925.
- [32] Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120–122.
- [33] Reaven P, Witztum JL. Lovastatin, nicotinic acid, and rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1988; 109: 597–598.
- [34] Simard C, Poirier P. Ezetimibe-associated myopathy in monotherapy and in combination with a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Can J Cardiol* 2006; 22: 141–144.
- [35] Keshari KJ, Kumar A, Kumar S, et al. Drug Interactions: Reactions with Grapefruit and Related Citrus Fruits. *The Pharma Research* 2009; 1: 1–14.
- [36] Suchopár J, a kol. Kompendium lékových interakcí Infopharm® 2011. Infopharm, a. s., 2011.
- [37] Robb-Nicholson C. By the way, doctor, I've been advised not to take my statin drug, simvastatin, with grapefruit juice. But is it safe to take the medication at night and then drink grapefruit juice in the morning? *Harv Womens Health Watch* 2010; 18: 8.
- [38] Lee T. Ask the doctor. I avoid grapefruit juice because my doctor says it affects how my body handles the Lipitor I take for my cholesterol. Should I also stay away from pomelo? *Harv Heart Lett* 2010; 21: 7.
- [39] Magee CN, Medani SA, Leavey SF, et al. Severe rhabdomyolysis as a consequence of the interaction of fusidic acid and atorvastatin. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: e11–15.
- [40] Teckchandani S, Robertson S, Almond A, et al. Rhabdomyolysis following co-prescription of fusidic acid and atorvastatin. *J R Coll Physicians Edinb* 2010; 40: 33–36.

Citovaná literatura

- ¹ Edwards LD, Fletcher AJ, Fox AW, Stonier PD. Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine. 2nd ed. Chichester (GB): John Wiley & Sons Ltd; 2007. 761 p.
- ² Tlustá E, Handoko KB, Majoie M, Egberts TC, Vlcek J, Heerdink ER. Clinical relevance of patients with epilepsy included in clinical trials. *Epilepsia*. 2008 Aug;49(8):1479-80.
- ³ Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(5):205-207.
- ⁴ Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA*. 2002 May 1;287(17):2215-20.
- ⁵ Westerlund T, Gelin U, Pettersson E, Skärlund F, Wågström K, Ringbom C. A retrospective analysis of drug-related problems documented in a national database. *Int J Clin Pharm*. 2013 Apr;35(2):202-9.
- ⁶ van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother*. 2004 May;38(5):859-67.
- ⁷ Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. [Internet]. [place unknown]: World Health Organization; 2011 [cited 2013 Jan 23]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf.
- ⁸ Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 2;60(14):1207-16.
- ⁹ Ústav zdravotnické statistiky a informací ČR. Zemřelí 2011. [Internet]. [place unknown]; 2012 [cited 2013 Jan 23]. 160 p. Available from: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/zemreli>.
- ¹⁰ Ústav zdravotnické statistiky a informací ČR. Nemocnost a úmrtnost na ischemické nemoci srdeční v ČR v letech 2003–2010, aktualizace. [Internet]. [place unknown]; 2012 [cited 2013 Jan 23]. 31 p. Available from: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/nemocnost-umrtnost-na-ischemicke-nemoci-srdecni-cr-letech-2003-2010-aktualizace>.
- ¹¹ Hradec J, Býma S. Ischemická choroba srdeční. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné a praktické lékaře. [Internet]. [place unknown]: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2009 [cited 2013 Jan 23]. 20 p. Available: http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/ICHS-2009.pdf.
- ¹² Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(13):1635-701.

- ¹³ Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003041.
- ¹⁴ Hlúbik P, Kunešová M, Fried M, Býma S. Obezita. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné a praktické lékaře. [Internet]. [place unknown]: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2009 [cited 2013 Jan 28]. 16 p. Available: http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/obezita-2009.pdf.
- ¹⁵ Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD001800.
- ¹⁶ Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP; Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 Feb;17(1):1-17.
- ¹⁷ Widimský P, Hlinomaz O, Klač P, Jirmář R. Diagnostika a léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST. *Cor Vasa.* 2009, 51(10), 724-40.
- ¹⁸ Aronow WS. Office management after myocardial infarction. *Am J Med.* 2010 Jul;123(7):593-5.
- ¹⁹ Karen I, Škrha J, Býma S, Kvapil M, Herber O. Diabetes mellitus. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné a praktické lékaře. [Internet]. [place unknown]: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2009 [cited 2013 Jan 28]. 16 p. Available: http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/Diabetes-mellitus.pdf.
- ²⁰ Winkelmayr WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. *Arch Intern Med.* 2008 Nov 24;168(21):2368-75.
- ²¹ Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2008 Jan;121(1):43-9.
- ²² Campbell-Scherer DL, Green LA. ACC/AHA guideline update for the management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Fam Physician.* 2009 Jun 15;79(12):1080-6.
- ²³ Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP, Anderson JL. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2012 Aug 14;126(7):875-910.

-
- ²⁴ Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619.
- ²⁵ Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999 Jun 26;318(7200):1730-7.
- ²⁶ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
- ²⁷ Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89-118.
- ²⁸ Saha SA, Molnar J, Arora RR. Tissue ACE inhibitors for secondary prevention of cardiovascular disease in patients with preserved left ventricular function: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2007 Sep;12(3):192-204.
- ²⁹ Zhang Z, Mahoney EM, Kolm P, Spertus J, Caro J, Willke R, Weintraub WS. Cost effectiveness of eplerenone in patients with heart failure after acute myocardial infarction who were taking both ACE inhibitors and beta-blockers: subanalysis of the EPHEsus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(1):55-63.
- ³⁰ Verma A, Solomon SD. Optimizing care of heart failure after acute MI with an aldosterone receptor antagonist. *Curr Heart Fail Rep*. 2007 Dec;4(4):183-9.
- ³¹ No author listed. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1990 Dec 18;66(21):33I-40I.
- ³² Býma S, Doseděl M, Herber O, Karen I. Léčebně preventivní péče všeobecných praktických lékařů u nemocných se zvýšeným rizikem onemocnění aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (studie ATLET). *Practicus*. 2006;5(7):312-317.
- ³³ Býma S, Hradec J, Herber O, Karen I. Prevence kardiovaskulárních onemocnění, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. [Internet]. [place unknown]: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2009 [cited 2013 Feb 20]. 16 p. Available: http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/prevence-KVO.pdf.
- ³⁴ Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Garcia Rodríguez LA, Ruigómez A, Meier CR, Schlienger RG, Black C, Jick H. Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy*. 2003 May;23(5):686-9.

-
- ³⁵ Winkelmayer WC, Bucsecs AE, Schautzer A, Wieninger P, Pogantsch M. Use of recommended medications after myocardial infarction in Austria. *Eur J Epidemiol.*, 2008, 23, 153-162.
- ³⁶ Tuppin P, Neumann A, Danchin N, Weill A, Ricordeau P, de Peretti Ch et al., Combined secondary prevention after hospitalization for myocardial infarction in France: Analysis from a large administrative database, . *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2009, 102, 279-292.
- ³⁷ Hudson M, Richard H, Pilote L: Parabolas of medication use and discontinuation after myocardial infarction – are we closing the treatment gap? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007, 16(7), 773-85.
- ³⁸ Austin PC, Tu JV, Ko DT, Alter DA. Use of evidence-based therapies after discharge among elderly patients with acute myocardial infarction. *CMAJ.*, 2008, 179(9), 895-900.
- ³⁹ Lee HY, Cooke CE, Robertson TA.,. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge., *J. Manag. Care Pharm.*, 2008, 14(3), 271-280.
- ⁴⁰ Reikvam A, Kvan E, Aursnes I. Use of cardiovascular drugs after myocardial infarction: A marked shift towards evidence-based drug therapy. *Cardiovasc Drugs Ther.*, 2002, 16, 451-456.
- ⁴¹ Karen I., Widimský J. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné a praktické lékaře. [Internet]. [place unknown]: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2008 [cited 2013 Mar 4]. 20 p. Available: http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/hypertenze.pdf
- ⁴² No authors listed. Secondary prevention of death and reinfarction with verapamil after an acute myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *J Hum Hypertens.* 1990 Dec;4 Suppl 5:19-25.
- ⁴³ Vermeer NS, Bajorek BV. Utilization of evidence-based therapy for the secondary prevention of acute coronary syndromes in Australian practice. *J Clin Pharm Ther.* 2008 Dec;33(6):591-601.
- ⁴⁴ Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer JC, Windecker S, Urban P, Eberli FR, Stuck AE, Gutzwiller F, Erne P. Age-related differences in the use of guideline-recommended medical and interventional therapies for acute coronary syndromes: a cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Mar;56(3):510-6.
- ⁴⁵ Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
- ⁴⁶ Topinková E, Červený R. Geriatrie. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné a praktické lékaře. [Internet]. [place unknown]: Společnost všeobecného lékařství

ČLS JEP; 2010 [cited 2013 Mar 4]. 28 p. Available:

http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/geriatrie-2010.pdf.

- ⁴⁷ Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992 Aug 1;117(3):234-42.
- ⁴⁸ Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG, Gurfinkel EP, Avezum A, Flather MD, Granger CB, Erickson S, White K, Steg PG. Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. *Am J Med.* 2004 Jul 15;117(2):73-81.
- ⁴⁹ Doseděl M, Karen I, Vlček J, Býma S. Analýza léčby arteriální hypertenze praktickými lékaři u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Sborník abstrakt III. Česko-Slovenské konference klinické farmakologie, Rožnov pod Radhoštěm, 18. – 20. října 2007, s. 21-22, Czech
- ⁵⁰ Doseděl M, Kuběna A, Býma S, Herber O, Karen I. Závěrečná zpráva projektu Atlet [CD-ROM] Hradec Králové;2008.
- ⁵¹ Státní ústav pro kontrolu léčiv. Souhrnné údaje o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a jiných zdravotnických zařízení dle léčivé látky a cesty podání. [Internet]. [place unknown]; 2013 [cited 2013 Mar 5]. Available from: <http://www.sukl.cz/rok-2012>.
- ⁵² Herber O, Skoupá J, Karen I, Býma S. Projekt Atlet–specifikace. [Internet]. [place unknown]; 2005 [cited 2013 Mar 5]. 20 p. Available from: <http://www.atlet.cz/img/Atlet/Atlet.pdf>.
- ⁵³ Pechlivanoglou P, van der Veen WJ, Bos JH, Postma MJ. Analyzing generic and branded substitution patterns in the Netherlands using prescription data. *BMC Health Serv Res.* 2011 Apr 27;11:89.
- ⁵⁴ Himmel W, Simmenroth-Nayda A, Niebling W, Ledig T, Jansen RD, Kochen MM, Gleiter CH, Hummers-Pradier E. What do primary care patients think about generic drugs? *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005 Oct;43(10):472-9.
- ⁵⁵ Heikkilä R, Mäntyselkä P, Hartikainen-Herranen K, Ahonen R. Customers' and physicians' opinions of and experiences with generic substitution during the first year in Finland. *Health Policy.* 2007 Aug;82(3):366-74.
- ⁵⁶ Kersnik J, Peklar J. Attitudes of Slovene general practitioners towards generic drug prescribing and comparison with international studies. *J Clin Pharm Ther.* 2006 Dec;31(6):577-83.
- ⁵⁷ Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Ekonomické informace ve zdravotnictví 2011. [Internet]. [place unknown]; 2012 [cited 2013 Apr 30]. 132 p. Available from: <http://www.uzis.cz/publikace/ekonomicke-informace-ve-zdravotnictvi-2011>.
- ⁵⁸ Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Ekonomické informace ve zdravotnictví 2010. [Internet]. [place unknown]; 2011 [cited 2013 Apr 30]. 132 p. Available

from: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/ekonomicke-informace-ve-zdravotnictvi>.

- ⁵⁹ Aalto-Setälä V. The impact of generic substitution on price competition in Finland. *Eur J Health Econ*. 2008 May;9(2):185-91.
- ⁶⁰ Posner J, Griffin JP. Generic substitution. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Nov;72(5):731-2.
- ⁶¹ Olsson E, Källemark Sporrang S. Pharmacists' experiences and attitudes regarding generic drugs and generic substitution: two sides of the coin. *Int J Pharm Pract*. 2012 Dec;20(6):377-83.
- ⁶² Stenner SP, Chen Q, Johnson KB. Impact of generic substitution decision support on electronic prescribing behavior. *J Am Med Inform Assoc*. 2010 Nov-Dec;17(6):681-8.
- ⁶³ Bae JP. Drug patent expirations and the speed of generic entry. *Health Serv Res*. 1997 Apr;32(1):87-101.
- ⁶⁴ Vetchý D. Klinické a ekonomické dopady generické substituce. *Practicus*. 2008;7(10):27-30.
- ⁶⁵ Food and Drug Administration. Generic drugs. [Internet]. [place unknown]; [cited 2013 May 2]. 40 p. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/ucm127615.pdf>.
- ⁶⁶ Vetchý D, Frýbortová K, Rabisková M, Danecková H. Bioequivalence studies of pharmaceutical preparations. *Cas Lek Cesk*. 2007;146(5):431-3.
- ⁶⁷ Státní ústav pro kontrolu léčiv. Úloha lékaře a lékárníka vyplývající z nového zákona o léčivech. [Internet]. [place unknown]: Farmakoterapeutické informace – únor 2008; 2008 [cited 2013 May 2]. 4 p. Available: <http://www.sukl.cz/sukl/obsah-fi-rok-2008>.
- ⁶⁸ Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas AG. Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm World Sci*. 2006 Oct;28(5):284-9.
- ⁶⁹ DeCara JM, Croze S, Falk RH. Generic warfarin: a cost-effective alternative to brand-name drug or a clinical wild card? *Chest*. 1998 Feb;113(2):261-3.
- ⁷⁰ Andersson K, Sonesson C, Petzold M, Carlsten A, Lönnroth K. What are the obstacles to generic substitution? An assessment of the behaviour of prescribers, patients and pharmacies during the first year of generic substitution in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005 May;14(5):341-8.
- ⁷¹ Andersson K, Jörgensen T, Carlsten A. Physicians' opinions and experiences of the Pharmaceutical Benefits Reform. *Scand J Public Health*. 2006;34(6):654-9.
- ⁷² Chua GN, Hassali MA, Shafie AA, Awaisu A. A survey exploring knowledge and perceptions of general practitioners towards the use of generic medicines in the northern state of Malaysia. *Health Policy*. 2010 May;95(2-3):229-35.

-
- ⁷³ García AJ, Martos F, Leiva F, Sánchez de la Cuesta F. Generic drugs: good or bad? Physician's knowledge of generic drugs and prescribing habits. *Gac Sanit*. 2003 Mar-Apr;17(2):144-9.
- ⁷⁴ Hassali MA, Stewart K, Kong DC. A national survey on knowledge and perceptions of senior medical students in Australia about generic medicines. *Med J Aust*. 2008 Jan 21;188(2):123-4.
- ⁷⁵ Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Lékaři, zubní lékaři a farmaceuti 2008 [Internet]. [place unknown]; 2010 [cited 2013 May 25]. 156 p. Available from: www.uzis.cz/system/files/lekfar2008.pdf.
- ⁷⁶ Banahan BF 3rd, Kolassa EM. A physician survey on generic drugs and substitution of critical dose medications. *Arch Intern Med*. 1997 Oct 13;157(18):2080-8.
- ⁷⁷ van der Meersch A, Dechartres A, Ravaud P. Quality of reporting of bioequivalence trials comparing generic to brand name drugs: a methodological systematic review. *PLoS One*. 2011;6(8):e23611.
- ⁷⁸ European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. [Internet]. [place unknown]; 2010 [cited 2013 May 13]. 27 p. Available from: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
- ⁷⁹ Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*. 2009 Oct;43(10):1583-97.
- ⁸⁰ Timonen J, Bengtström M, Karttunen P, Ahonen R. The impact of generic substitution on the activities of pharmaceutical companies - a survey from the companies' perspective one year and five years after the introduction of generic substitution in Finland. *BMC Clin Pharmacol*. 2010 Oct 22;10:15.
- ⁸¹ Česká republika. Zákon č. 378/2007 Sb. O léčivech. [Internet]. [place unknown]; 2007 [cited 2013 May 13]. 121 p. Available from: http://www.lekarnici.cz/Clanky/Zdravotnictvi_puvod/Zakon-c--378-2007-Sb-.aspx.
- ⁸² Gomez Y, Adams E, Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *J Pharm Biomed Anal*. 2004 Feb 4;34(2):341-8.
- ⁸³ Reppe LA, Stenberg-Nilsen H, Harg P, Hegge AB, Lillefloth AK, Buajordet I. Adverse events related to substitution of generic products in Norway 2005. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2008 Dec 4;128(23):2696-700.
- ⁸⁴ Johnston A, Asmar R, Dahlöf B, Hill K, Jones DA, Jordan J, Livingston M, Macgregor G, Sobanja M, Stafylas P, Rosei EA, Zamorano J. Generic and therapeutic substitution: a viewpoint on achieving best practice in Europe. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Nov;72(5):727-30.

-
- ⁸⁵ Vlček J a kol. Vybraná farmaceutická odvětví (průmysl, velkodistribuce, výzkum a kontrola). Praha (CZ): Proffesional publishing; 2004. 176 p.
- ⁸⁶ Chandeclerc ML, Tréchet P, Martin S, Weber-Muller F, Schmutz JL, Barbaud A. Cutaneous adverse drug reaction induced by a generic substitute of Zyloric with a residual sensitization to allopurinol. *Allergy*. 2006 Dec;61(12):1492-3.
- ⁸⁷ Česká lékárnická komora. Stanovisko představenstva České lékárnické komory k provádění generické substituce v zařízeních lékárenské péče. [Internet]. [place unknown]: 2008 [cited 2013 May 20]. 2 p. <http://www.lekarnici.cz/Pro-cleny/Zavazna-stanoviska/Stanovisko-predstavenstva-Ceske-lekarnicke-komory-.aspx>.
- ⁸⁸ Kopečná E, Deščíková V, Vlček J, Mladá J. Adverse drug reaction reporting in the Czech Republic 2005-2009. *Int J Clin Pharm*. 2011 Aug;33(4):683-9.
- ⁸⁹ Maly J, Dosedel M, Kubena A, Vlcek J. Analysis of pharmacists' opinions, attitudes and experiences with generic drugs and generic substitution in the Czech Republic. *Acta Pol Pharm*. 2013;70(5):X-Y. - in press
- ⁹⁰ Simoens S. Generic and therapeutic substitution: ethics meets health economics. *Int J Clin Pharm*. 2011 Jun;33(3):469-70.
- ⁹¹ Švihovec J, Suchopár J. Volně prodejná léčiva. 1st ed. Praha (CZ): Panax Press; 2000. 195p.
- ⁹² Doseděl M, Malý J, Rudolf K. OTC léčiva a samoléčení průjmu a zácpy. *Interní Med*. 2011; 13(3):127-133.
- ⁹³ Sihvo S, Klaukka T, Martikainen J, Hemminki E. Frequency of daily over-the-counter drug use and potential clinically significant over-the-counter-prescription drug interactions in the Finnish adult population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Sep;56(6-7):495-9.
- ⁹⁴ Brass EP. Changing the status of drugs from prescription to over-the-counter availability. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):810-6.
- ⁹⁵ Carlsten A, Wennberg M, Bergendal L. The influence of Rx-to-OTC changes on drug sales. Experiences from Sweden 1980-1994. *J Clin Pharm Ther*. 1996 Dec;21(6):423-30.
- ⁹⁶ Shiffman S, Sweeney CT. Ten years after the Rx-to-OTC switch of nicotine replacement therapy: what have we learned about the benefits and risks of non-prescription availability? *Health Policy*. 2008 Apr;86(1):17-26.
- ⁹⁷ Andrade SE, Gurwitz JH, Fish LS. The effect of an Rx-to-OTC switch on medication prescribing patterns and utilization of physician services: the case of H2-receptor antagonists. *Med Care*. 1999 Apr;37(4):424-30.
- ⁹⁸ Gurwitz JH, McLaughlin TJ, Fish LS. The effect of an Rx-to-OTC switch on medication prescribing patterns and utilization of physician services: the case of vaginal antifungal products. *Health Serv Res*. 1995 Dec;30(5):672-85.

-
- ⁹⁹ Schulke DG. American Pharmaceutical Association review of literature on prescription to over-the-counter drug switches. *Clin Ther.* 1998;20 Suppl C:C124-33.
- ¹⁰⁰ Lipsky MS, Waters T. The "prescription-to-OTC switch" movement. Its effects on antifungal vaginitis preparations. *Arch Fam Med.* 1999 Jul-Aug;8(4):297-300.
- ¹⁰¹ Taylor CA, Lipsky MS. Physicians' perceptions of the impact of the reclassification of vaginal antifungal agents. *J Fam Pract.* 1994 Feb;38(2):157-60.
- ¹⁰² Honig PK, Gillespie BK. Clinical significance of pharmacokinetic drug interactions with over-the-counter (OTC) drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1998 Sep;35(3):167-71.
- ¹⁰³ Dryden MS, Cooke J, Davey P. Antibiotic stewardship--more education and regulation not more availability? *J Antimicrob Chemother.* 2009 Nov;64(5):885-8.
- ¹⁰⁴ Hadi U, van den Broek P, Kolopaking EP, Zairina N, Gardjito W, Gyssens IC. Cross-sectional study of availability and pharmaceutical quality of antibiotics requested with or without prescription (Over The Counter) in Surabaya, Indonesia. *BMC Infect Dis.* 2010 Jul 9;10:203.
- ¹⁰⁵ Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 4th ed. London (UK) Elsevier; 2007. 900p.
- ¹⁰⁶ Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR. Databáze léků. [Internet]. Praha (CZ) [cited 2013 May 27]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
- ¹⁰⁷ Aktualizovaný informační systém léčivých přípravků (AISLP), verze 2013.2 pro MS Windows
- ¹⁰⁸ Lukáš M. Gastropatie a enteropatie z nesteroidních antirevmatik. *Interní med.* 2006;11:489-492.
- ¹⁰⁹ Ng SC, Chan FK. NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010 Nov;26(6):611-7.
- ¹¹⁰ Rostom A, Muir K, Dube C, Lanas A, Jolicoeur E, Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf.* 2009;1:47-71.
- ¹¹¹ Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, Tugwell P, Wells GW. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jul;5(7):818-28.
- ¹¹² Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1592-601.
- ¹¹³ *Micromedex® Healthcare Series*. [Internet]. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. , Greenwood Village [cited 2013 May 29]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>.

-
- ¹¹⁴ Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003 Jul 5;327(7405):18-22.
- ¹¹⁵ Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 7;16(45):5651-61.
- ¹¹⁶ Aktualizovaný informační systém léčivých přípravků (AISLP), verze 2013.2, pro MS Windows. SPC Aulin[®], Medicom International s.r.o., Brno, Česká republika.
- ¹¹⁷ Slíva J. Hepatotoxicita léčiv se zaměřením na paracetamol a NSA. *Med. Praxi* 2013;10(1):26-17.
- ¹¹⁸ Varga Z, Kristelová V, Kriška M. Kardiovaskulárne riziko nesteroidových antiflogistík – klinický dopad a možné mechanizmy. *Klin Farmakol Farm*. 2011;25(3):131-136.
- ¹¹⁹ Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086.
- ¹²⁰ Brater DC. Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Dec;32(3 Suppl 1):33-42.
- ¹²¹ Matoulková P, Dosedel M, Růžková B, Kubena A. Information and awareness concerning ibuprofen as an ingredient in over the counter analgesics: a questionnaire-based survey of residents of retirement communities. *Acta Pol Pharm*. 2013 Mar-Apr;70(2):333-8.
- ¹²² Český statistický úřad, Ročenka statistiky trhu práce 2010. [Internet]. [place unknown]: 2011 [cited 2011 Aug 4]. Available from: <http://www.czso.cz/csu/2010edicniplan.nsf/p/3111-10>.
- ¹²³ Macesková B. Use of over-the-counter drugs containing ibuprofen in self-medication. *Ceska Slov Farm*. 2001 May;50(3):131-4.
- ¹²⁴ Macesková B. Knowledge of patients about OTC drugs as a result of pharmacist-patients consultations. *Ceska Slov Farm*. 2002 Nov;51(6):292-6.
- ¹²⁵ Damase-Michel C, Christaud J, Berrebi A, Lacroix I, Montastruc JL. What do pregnant women know about non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Nov;18(11):1034-8.
- ¹²⁶ Helme R.D., Gibson S.J.: Pain in Older People in *Epidemiology of Pain: a report of the Task Force on Epidemiology of the International Association for the Study of Pain*. 1st edition, Seattle: IASP Press, 1999. Chapter 8, p. 103-112.
- ¹²⁷ Rustøen T, Wahl AK, Hanestad BR, Lerdal A, Paul S, Miaskowski C. Age and the experience of chronic pain: differences in health and quality of life among younger, middle-aged, and older adults. *Clin J Pain*. 2005 Nov-Dec;21(6):513-23.
- ¹²⁸ Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333.

-
- ¹²⁹ Málek J, Příkazský V, Dáňová J, Kurzová A, Kozák J, Lengálová E. Prevalence of pain in the Czech republic – a pilot study. *Bolest*. 2003;6(2):113-122.
- ¹³⁰ Malý J, Rudolf K, Vlček J. Úloha farmaceuta při bezpečném podávání nesteroidních antirevmatik. *Prakt. Lékáren*. 2008;4(2):82-85.
- ¹³¹ Oxford league table of analgesics in acute pain [Internet]. [place unknown]: Bandolier; [cited 2013 Jun 14]. Available from: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>.
- ¹³² Kršiak M. Jak zvýšit analgetickou účinnost paracetamolu? *Med. Praxi*. 2012;9(10):382-384.
- ¹³³ Olejárová M. Lokální antirevmatika v revmatologii. *Prakt. Lékáren*. 2008;4(2):74-78.
- ¹³⁴ Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, Dinçer F, Dziedzic K, Häuselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Maheu E, Martín-Mola E, Pavelka K, Punzi L, Reiter S, Sautner J, Smolen J, Verbruggen G, Zimmermann-Górska I. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):377-88.
- ¹³⁵ Ngo SN, Stupans I, Leong WS, Osman M. Appropriate use of non-prescription ibuprofen: a survey of patients' perceptions and understanding. *Int J Pharm Pract*. 2010 Feb;18(1):63-5.
- ¹³⁶ Albsoul-Younes AM, Jabateh SK, Abdel-Hafiz SM, Al-Safi SA. Awareness and frequency of potential side effects on nonsteroidal anti-inflammatory drugs among the Jordanian patient population. *Saudi Med J*. 2004 Jul;25(7):907-11.
- ¹³⁷ Vlček J, Malý J, Dosedel M. Pharmaceutical care of patients with diabetes mellitus and its relationship to clinical pharmacy. *Vnitr Lek*. 2009 Apr;55(4):384-8.
- ¹³⁸ Čihák R, Heinc P, Haman L, Fiala M, Neužil P, Toman O. Fibrilace síní. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 2011;53(Suppl 1): 27-52.