

## Analýza preskripce léků u dialyzovaných pacientů

Tozawa M, Iseki K, Iseki Cb, Osbiro S, Higashibesato Y, Yamazato M, Tomiyama N, Tana T, Takishita S. Analysis of drug prescription in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1819–1824.

**P**ráce japonských autorů si klade za úkol odpovědět na tři otázky: jaká je vlastně preskripce léků u dialyzovaných pacientů, zda existuje souvislost mezi počtem předepsaných léků a mortalitou a které faktory ovlivňují počet předepsaných léků dialyzovaným pacientům.

Studie je koncipována jako multicentrická (7 japonských center, celkem 850 dialyzovaných osob, 489 mužů, 361 žen). K určitému datu byl proveden kvalifikovaný a detailní soupis veškeré ordinované medikace. Souběžně byla sledována řada klinických a laboratorních ukazatelů včetně věku, délky dialyzačního léčení, výskytu hypertenze, přítomnosti diabetu, sérových koncentrací albuminu, kreatininu a hodnoty BMI.

Analýza preskripce léků sledovala počet předepsaných léků a jejich zařazení do některé z 10 kategorií (preparáty korigující poruchu fosfokalciového metabolismu, antihypertenziva, erytropoetin, preparáty železa, antiulcerózní léky, antikoagulanční/antiagreganční, sedativa, laxativa, koronární vazodilatancia a léčiva ovlivňující hladinu lipidů). Pozornost byla též věnována duplicitám v preskripci (tj. současné předepsání například nifedipinu a amlodipinu). Dotazníkovou metodou byla sledována též „compliance“ pacienta.

V počtu předepsaných léků byla zjištěna velká variabilita (rozsah 0–20). Průměrný počet byl 7,2. Pacienti byli rozděleni do dvou podskupin – podle toho, zda užívali 7 či méně léků ( $n = 470$ ) či 8 a více léků ( $n = 380$ ). Pacienti, kteří užívali více preskripčních léků, byli starší a bylo mezi nimi významně více diabetiků.

Faktory související s mortalitou byly věk, pohlaví (muži), koncentrace kreatininu v séru, a zejména počet předepsaných léků. Mortalita ve skupině pacientů, jimž bylo předepsáno více léků, byla významně vyšší i po korekci na ostatní sledované ukazatele (relativní riziko 2,58). Příznivý vliv na prognózu měla preskripce erytropoetinu, negativní naopak koronární vazodilatancia. Ostatní kategorie léků neměly na prognózu vliv.

Nejčastěji předepsanou skupinou léků byly preparáty používané k léčbě renální osteopatie (v průměru 88 % pacientů), následovala antihypertenziva (71 %) a erytropoetin (60 %). Mezi centry byla v preskripci jednotlivých kategorií velká variabilita (nejmenší se týkala skupiny renální osteopatie, nejvyšší preparátů železa).

Práce je doplněna tabulkou s přehledem dosud publikovaných studií. Většina jich pochází z USA, žádná není z Evropy. Obvyklý průměr předepsaných léků se pohybuje mezi 8–10. Autoři v závěru upozorňují, že preskripce mnoha léků může sice odrážet skutečnost, že pacient má řadu přidružených komplikací, avšak současně je zde rizi-

ko komplikací spojených s polypragmazií, včetně vyššího rizika úmrtí.

### KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Sylvie Sulková, CSc.

*Náhrada funkce ledvin dialýzou postihuje pouze vylučovací funkci ledvin, a to jen částečně a intermitentně. Endokrinní funkce ledvin nahrazena není vůbec. Pacienti s chronickým selháním ledvin léčení v pravidelném dialyzačním programu proto mají řadu metabolických abnormalit a komplikací, postihujících nejrůznější orgány a systémy (renální osteopatie, anémie, hypertenze, malnutrice, polyneuropatie). Komplexní přístup k prevenci a terapii těchto stavů vyžaduje často medikaci. Navíc je nutno léčit i ty choroby, které pacient má a které nemusejí s onemocněním ledvin souviset (ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus). Některé léky jsou podávány preventivně s cílem umožnit dialyzační léčení (antitrombotická terapie pro udržení funkce cévní spojky).*

*Se stoupajícím počtem předepsaných léků však obecně stoupá pravděpodobnost nežádoucích účinků, lékových interakcí a v neposlední řadě vyvstává otázka nespouprave pacienta (neužívání předepsaných léků).*

*Japonští autoři na reprezentativním vzorku 850 nemocných ze sedmi dialyzačních center ukázali podle očekávání, že preskripce u dialyzovaných je bohatá. Současně však zjistili velkou variabilitu mezi centry. Lišili se tolik pacienti jednotlivých pracovišť? Či se odrážel různý přístup nefrologů těchto středisek?*

*Překvapivá je velmi vysoká preskripce antihypertenziv. Nejsou však obsaženy údaje o potřebné ultrafiltraci a jejím reálném dosažení, a proto nelze hodnotit, zda a nakolik by bylo možné tento počet snížit při změně dialyzační strategie.*

*Dalším neočekávaným výsledkem je velmi nízká preskripce léků korigujících hladiny lipidů, a to na všech pracovištích. Též preskripce antiagregancií je relativně nízká. Přitom antiulcerózní terapie je poměrně častá. Jaké je vysvětlení? Vyskytuje se gastroduodenální vředová choroba u pacientů v dialyzačním programu v Japonsku tak často? Či je lék podáván profylakticky z obavy před jejím vznikem a případnými komplikacemi?*

*Erytropoetin dostává „jen“ 60 % pacientů. Je to dáno omezenými zdroji? Jaká je cílová hodnota pro parametry krevního obrazu? Práce uvádí příznivou souvislost s prognózou pacientů, přitom hodnota hematokritu léčených pacientů zdaleka nedosahovala požadovaných cílových hodnot dle evropských či amerických směrnic. Je to proto, že dávky erytropoetinu nejsou dostatečné? Či je neadekvátní suplementace železa (některá střediska dle výsledků práce vůbec nepoužívají preparáty Fe)? Nebo je pro japonská dialyzační střediska hodnota hematokritu 0,30 považována za cílovou a přijatelnou?*

*Sedativa jsou stejně tak častá jako antiagregační terapie, tj. jejich preskripce není ojedinělá. Práce však neuvádí, zda v této skupině nejsou zahrnuta též antidepresiva.*

Velmi častá jsou laxativa. U nás je tak často nepředepisujeme. Nemůže se však stát, že by u nás jejich používání bylo též časté, a my pouze o tom nevěděli (volná dostupnost těchto preparátů bez lékařského předpisu). Nabízí se též úvaha, zda častá preskripce laxativ není cenou za důslednou terapii poruchy fosfokalciového metabolismu (poruchy vyprazdňování při užívání kalciových vazačů fosfátů v zažívacím traktu). V kategorii léků předepisovaných ke korekci poruchy fosfokalciového metabolismu však nelze rozlišit zastoupení jednotlivých preparátů, jmenovitě podíl vazačů fosfátů ve srovnání s metabolity či analogy vitamínu D. Skutečnou frekvenci (kalciových) vazačů fosfátů tedy nelze určit.

Velmi zarážející je vysoká duplicita v preskripci. Každý pátý pacient měl ordinovány léky duplicitně ze stejné terapeutické skupiny, což v našich podmínkách nutně považujeme za medicínsky nesprávné. Ve skupině s vysokým počtem předepsaných preparátů (8 a více) to bylo dokonce u 40 % pacientů a právě tento faktor (spolu s diabetem) se rozhodujícím způsobem podílel na velkém počtu předepsaných léků. Autoři se přímému komentáři vyhýbají, jen uvádějí, že se to týká hlavně laxativ a sedativ (zde by to bylo i pochopitelné), ale též blokátorů kalciových kanálů (!!).

Diabetici užívali více léků, avšak ze studie nevyplývá, o jaké léky se jednalo (antidiabetika jako kategorie nejsou uvedena).

Spolupráce pacientů nebyla vždy dokonalá. Několik procent pacientů dokonce přiznalo, že léky často neužívá. Tato okolnost je obecně známá nejen u dialyzovaných pacientů, ale málo nad ní přemýšlíme při zvažování terapie. Práce znovu upozorňuje, že léky nestačí jen předepsat.

Vysoká mortalita pacientů užívajících více léků může být dána vyšší nemocností těchto pacientů, avšak autoři tento faktor ve statistické analýze vzali v úvahu. Vystává však otázka, jaký byl dopad skutečnosti, že v této skupině byla tak vysoká duplicita preskripce.

Komentář obsahuje řadu otázek, na které nelze jednoznačně odpovědět, protože obdobných studií je velmi málo. Vlastní zkušenosti nemáme, obdobná studie u nás zcela chybí. Nepochybně by bylo velmi zajímavé, kdyby byla provedena.

#### Literatura

Possidente CJ, Bailie GR, Hood VL, et al. Disruption in drug therapy in long-term dialysis patients who require hospitalization. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1961–1964.

Manley HJ, Carroll CA. The clinical and economic impact of pharmaceutical care in end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 2002;15:45–49.

## Sevelamer zmírňuje u hemodialyzovaných pacientů progresi kalcifikace v aortě a koronárních tepnách

Chertow GM, Burke SK, Raggi P for the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.

**P**ráce referuje o příznivém vlivu sevelameru (vazače fosfátů v GIT na bázi pryskyřice) na vývoj kalcifikací koronárních tepen dialyzovaných pacientů. V prospektivní randomizované multicentrické studii („Treat to goal study“) trvající 52 týdnů byly srovnávány kalciové vazače a sevelamer z hlediska kontroly parametrů fosfokalciového metabolismu, koncentrací cholesterolu a zejména z hlediska přítomnosti a vývoje kalcifikací koronárních tepen, aorty a mitrální a aortální chlopně.

Celkem 200 pacientů ze sedmi center v USA, sedmi center v Německu a jednoho centra v Rakousku bylo randomizováno do dvou skupin (kalciové vazače fosfátů vs. sevelamer). V evropských centrech byl ve skupině kalciových preparátů podáván kalcium karbonát, v USA kalcium acetát (tj. nebyl měněn obvyklý postup daných pracovišť). Po dvoutýdenní „wash-out“ periodě, ve které nebyly podávány žádné fosfátové vazače, byly odebrány vstupní laboratorní hodnoty a zahájena vlastní studie. Dávky kalciových vazačů i sevelameru byly voleny tak, aby predialyzační koncentrace fosforu byla nižší než 1,61 mmol/l (5,0 mg/dl). K dalším cílovým laboratorním ukazatelům, dle nichž byla uzpůsobována přídatná léčba (metabolity vitamín u D, suplementace vápníku, volba koncentrace vápníku v dialyzačním roztoku), patřila kalcémie (2,12–2,62 mmol/l) a intaktní PTH (150–300 pg/ml).

Přítomnost a stupeň kalcifikací uvedených oblastí byla vyšetřována metodou EBCT („electron beam computer tomography“) bezprostředně před zahájením sledování, po 26 týdnech a na konci sledování.

V obou skupinách bylo srovnatelné zastoupení diabetiků (32 vs. 33 %), skupiny se nelišily ve věku, v zastoupení mužů/žen, v počtu kuřáků, v rozložení základních renálních onemocnění, v délce dialyzačního léčení a ve způsobu předchozí léčby renální osteopatie (užívání vitamínu D bylo 56 % vs. 59 %).

Kontrola fosfatémie byla na konci sledovaného období shodná v obou skupinách (průměrně 1,64 mmol/l), koncentrace kalcia byla ve skupině léčené sevelamerem nižší (2,37 vs. 2,42,  $p < 0,002$ ). Zřetelný rozdíl byl ve výskytu hyperkalcemických epizod: celkem u 17 % pacientů léčených sevelamerem a u 43 % pacientů léčených kalciovými vazači. Fosfokalciový součin se nelišil (3,87 vs. 3,95,  $p = 0,12$ ). Běžné laboratorní parametry byly v průběhu studie v obou skupinách srovnatelné, s výjimkou bikarbonátů ( $19,2 \pm 4,3$  mmol/l u pacientů