

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE

Analýza znalostí pacientů o lékových interakcích a léků s potravou

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Vedoucí katedry: doc. RNDr. Jiří VLČEK, CSc.

Vedoucí rigorózní práce: doc. RNDr. Jiří VLČEK, CSc.

HRADEC KRÁLOVÉ 2005

MGR. ALEŠ MAREČEK

Prohlašuji, že jsem tuto rigorózní práci vypracoval samostatně s použitím níže uvedené literatury.

Děkuji doc. RNDr. Jiřímu Vlčkovi za odborné a inspirativní vedení při této rigorózní práci.

Za praktické a hodnotné rady při sestavování dotazníku děkuji PhDr. Vladimíru Faberovi CSc.

Velké poděkování náleží též všem lékárníkům z OSL Liberec, kteří se podíleli na distribuci dotazníků, dále děkuji všem zúčastněným pacientům za čas věnovaný vyplnění dotazníků.

Za pomoc ve všech fázích přípravy práce, za trpělivost a podporu bych chtěl poděkovat manželce Jitce.

1. ÚVOD	6
2. CÍL PRÁCE	7
2.1. PRIMÁRNÍ CÍL	7
2.2. SEKUNDÁRNÍ CÍLE	7
3. TEORETICKÁ ČÁST	8
3.1. ZNALOSTI PACIENTŮ O OTC-PŘÍPRAVCÍCH	8
3.2. SPOTŘEBA OTC-PŘÍPRAVKŮ	8
3.3. STUDIE O INTERAKCÍCH MEZI RX-LÉČIVY A OTC-PŘÍPRAVKY	9
3.4. INTERAKCE MEZI RX-LÉČIVY A OTC-LÉČIVY	10
3.5. INTERAKCE MEZI RX-LÉČIVY A POTRAVNÍMI DOPLŇKY NEBO POTRAVOU	10
3.5.1. <i>Farmakokinetické interakce</i>	11
3.5.2. <i>Farmakodynamické interakce</i>	11
3.6. DATABÁZE PRO URČOVÁNÍ ZÁVAŽNOSTI INTERAKCÍ MEZI RX- A OTC-PŘÍPRAVKY ..	12
3.7. URČENÍ STUDOVANÉ POPULACE	12
3.8. POPIS JEDNOTLIVÝCH SKUPIN	13
3.8.1. <i>Warfarin</i>	13
3.8.2. <i>Teofylin</i>	16
3.8.3. <i>Cyklosporin</i>	17
3.8.4. <i>Tricyklická antidepresiva (TCA)</i>	18
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	20
4.1. PILOTNÍ STUDIE Č. 1	20
4.2. PILOTNÍ STUDIE Č. 2	21
4.3. HLAVNÍ STUDIE	22
4.3.1. <i>Distribuce dotazníků</i>	22
4.3.2. <i>Zpracování dotazníků</i>	23
4.3.3. <i>Statistická a frekvenční analýza</i>	27
5. VÝSLEDKY	28
5.1. VYDANÉ A VRÁCENÉ DOTAZNÍKY	28
5.2. FREKVENČNÍ ANALÝZA	29
5.2.1. <i>Pohlaví, věk, vzdělání, bydliště</i>	29
5.2.2. <i>Užívání sledovaného léčivého přípravku</i>	30
5.2.3. <i>Další užívané přípravky a potraviny</i>	35
5.2.4. <i>Znalosti o interakcích mezi sledovanými přípravky a OTC-přípravky nebo potravou</i> 42	
5.2.5. <i>Ostatní otázky</i>	48
5.3. STATISTICKÁ ANALÝZA	53
5.3.1. <i>Teofylin</i>	53
5.3.2. <i>Warfarin</i>	55
6. DISKUSE	57
6.1. SBĚR DAT	57
6.2. HODNOCENÍ JEDNOTLIVÝCH OTÁZEK	57
6.2.1. <i>Charakteristika populace</i>	58
6.2.2. <i>Užívání sledovaných přípravků</i>	58
6.2.3. <i>Další užívané přípravky nebo potraviny</i>	59

6.2.4. *Znalosti o interakcích mezi sledovanými přípravky a OTC-přípravky nebo potravou* 62

7. ZÁVĚR	67
8. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	68
9. POUŽITÁ LITERATURA	69
10. PŘÍLOHY	71
10.1. PŘÍLOHA Č. 1 – VZOR NÁVODU PRO VYDÁVÁNÍ DOTAZNÍKŮ PRO LÉKÁRNÍKY	72
10.2. PŘÍLOHA Č. 2A – VZOR DISTRIBUOVANÝCH DOTAZNÍKŮ – TYP TEOFYLIN	73
10.3. PŘÍLOHA Č. 2B - VZOR DISTRIBUOVANÝCH DOTAZNÍKŮ – TYP WARFARIN, ROZDÍLY OD TYPU TEOFYLIN	77
10.4. PŘÍLOHA Č. 2C - VZOR DISTRIBUOVANÝCH DOTAZNÍKŮ – TYP CYKLOSPORIN, ROZDÍLY OD TYPU TEOFYLIN	78
10.5. PŘÍLOHA Č. 2D - VZOR DISTRIBUOVANÝCH DOTAZNÍKŮ – TYP TRICYKICKÁ ANTIDEPRESIVA, ROZDÍLY OD TYPU TEOFYLIN.....	79
10.6. PŘÍLOHA Č. 3 – VZOR OBÁLKY, V NÍŽ BYLY VYDÁVÁNY DOTAZNÍKY (TYP TEOFYLIN)	80

1. Úvod

Po roce 1989 došlo v českých lékárnách k výrazné proměně volně prodejného sortimentu. Na jedné straně byly k volné prodejnosti uvolněny přípravky, jež byly dříve vázány na lékařský předpis (OTC-switch), na straně druhé se v sortimentu lékáren objevila nová, různorodá skupina potravních doplňků. Zatímco první skupina – volně prodejná léčiva (OTC-léčiva) - podléhá přísnému schvalování, a tak by měla obsahovat léky, které byly na základě dlouholetých zkušeností vyhodnoceny jako bezpečné (při správném dávkování a při dodržení definovaných kontraindikací), druhá skupina podléhá podstatně volnějším schvalovacímu procesu a údaje o složení, žádoucích či nežádoucích účincích nebo o kontraindikacích zde velmi často chybí. Potravní doplňky (též označované „doplňky stravy“ nebo „potraviny pro zvláštní výživu“) nesou často přívlastek „přírodního původu“, který má zřejmě v zákaznících vyvolat dojem bezpečnosti a neškodnosti. V posledních letech však byly publikovány zprávy o nežádoucích účincích potravních doplňků způsobených např. záměnou drogy, toxickými příměsemi, alergickými reakcemi nebo interakcemi s léčivy vázanými na lékařský předpis (Rx-léčivy).^{1,2} Stejně tak i některé potraviny a pochutiny mohou ovlivnit hladiny i účinek léčiv. Kvůli běžné dostupnosti potravin i OTC-přípravků je základní orientace v možnostech ovlivnění účinku Rx-léčiv nutná nejen pro zdravotníky (lékaři, lékárníci), ale i pro pacienty užívající Rx-léčiva.

2. Cíl práce

2.1. *Primární cíl*

Cílem práce bylo vybrat rizikovou populaci pro sledování interakční problematiky na základě literární rešerše a na ní pomocí dotazníku zjistit míru informovanosti pacientů o riziku interakcí jimi používaných Rx-léčiv s OTC léčivy a doplňky stravy.

2.2. *Sekundární cíle*

Sekundárními cílem bylo u této sledované populace pacientů zjistit množství a druh užívaných OTC-přípravků a potravin a zjistit pravděpodobnost výskytu interakcí Rx-léčiv s OTC-léčivy a potravinami.

3. Teoretická část

3.1. Znalosti pacientů o OTC-přípravcích

K problematice informovanosti pacientů o OTC-přípravcích byly v dostupné literatuře nalezeny 2 studie.^{3,4} V první z nich³ zjišťovala Macešková v 96 českých lékárnách s pomocí 111 studentů znalosti nežádoucích účinků a kontraindikací u 321 pacientů, kteří si přišli do lékáren zakoupit monokomponentní perorální OTC-přípravky s obsahem ibuprofenu. Získané odpovědi byly následně porovnávány s údaji v příbalovém letáku nebo v kompendiu (Suchopár et al.: Remedia Compendium. 3.vydání, Panax, Praha 1999). Ve výsledcích této studie je uvedeno, že kontraindikace ibuprofenu nezná 53 % opakovaných uživatelů ibuprofenu a 72 % nových uživatelů ibuprofenu, u znalosti nežádoucích účinků jsou výsledky podobné (48 a 72 %). Autorka ovšem blíže nespecifikuje, zda za správnou odpověď považovala vyjmenování alespoň jedné položky z celkového výčtu kontraindikací a nežádoucích účinků, nebo zda museli pacienti znát všechny, případně nejdůležitější položky.

Druhá studie⁴ v Kalifornii byly zaměřena na informovanost pacientů o OTC-analgetických. Celkem 213 respondentů odpovídalo na následující otázky (v závorce je uveden procentuální podíl kladných odpovědí):

Byl jste si vědom, že volně prodejné léky proti bolesti mohou způsobit toxické interakce s jinými léky, které berete? (58%)

Byl jste si vědom, že terapeutické dávky ASA, ibuprofenu a naproxenu mohou způsobit nebo zhoršit gastrointestinální dráždění a krvácení zvláště u osob, které již v minulosti měly chorobu trávicího traktu? (61 %)

Byl jste si vědom, že pokud máte astma, ASA může zvýšit pravděpodobnost astmatického záchvatu? (18 %)

Byl jste si vědom, že ASA, ibuprofen a naproxen může způsobit poškození ledvin zvláště u osob, které již v minulosti měly chorobu ledvin? (32 %)

Byl jste si vědom, že při dlouhodobém užívání paracetamol může způsobit poškození jater, zvláště u lidí s pravidelným příjmem alkoholu? (36 %)

I tato studie má již na první pohled několik metodických chyb. Nemůžeme si být například jisti, zda respondenti těmto uzavřeným otázkám porozuměli a zda skutečně si těchto rizik byli vědomi. Vhodnější by zřejmě bylo klást otevřené otázky, např.: S jakými riziky je, dle Vašeho názoru, spojeno užívání analgetik? Také otázka o interakcích s jinými léky je dosti nekonkrétní a nemůžeme zjistit, jestli pacienti alespoň tuší, které léky by v kombinaci s analgetiky neměli užívat.

Z výše uvedeného je patrné, že naše znalosti o informovanosti pacientů o OTC-přípravcích jsou nedostatečné.

3.2. Spotřeba OTC-přípravků

Abychom mohli dostatečně přesně odhadnout významnost problémů spojených s OTC-přípravky, je třeba zjistit jejich spotřebu v běžné populaci. Tímto tématem se zabývalo několik dostupných studií.

V nejstarší české studii⁵ z roku 1989 provedli Solich a Hartlová šetření na 984 respondentech ve věku 20 – 30 let a na 1142 respondentech ve věku nad 60 let. 31 % mladších a 15 % starších dotázaných odpovědělo, že pokud se cítí nemocní, nenavštěvují lékaře, ale snaží se vyléčit sami. Mezi nejpoužívanější patří (v sestupném pořadí) léky proti bolesti, dále léky proti nachlazení, léky proti kašli, léky na uklidnění, léky proti zácpě a léky

užívané při kožních onemocněních. Bylo prokázáno, že ženy si kupují léky častěji než muži, hlavně přípravky proti bolesti a zácpě.

V rozsáhlé britské dotazníkové studii⁶ získal Bradley a kol. odpovědi od 2765 pacientů praktických lékařů. Zatímco 55,1 % pacientů užívalo Rx-přípravky, 6,6 % (více ženy) užívalo homeopatické přípravky. OTC-přípravky užívalo pravidelně 24,6 % respondentů, více žen. Dále užívání OTC-přípravků záviselo na sociálním postavení (nezaměstnaní méně) a na věku (nejvíce - 30,5 % - dotazovaných ve věku 45 – 64 let). Rostlinné přípravky užívalo 11,3 % dotazovaných, taktéž více ženy.

Studie⁷ zaměřená na užívání OTC-přípravků i potravin při léčení nemocí u 207 pacientů navštěvujících praktického lékaře v severní Alabamě v USA zjistila užívání OTC-léků u 91 % pacientů. Nejoblíbenější byl paracetamol (55 %), dále přípravky na kašel a nachlazení (51 %), antacida (41 %), ASA (38 %), přípravky proti alergii (29 %) a analgetika mimo ASA a paracetamolu (24 %). Potravní doplňky (zde definované jako multivitamíny, minerály, aminokyseliny a doplňky živočišného původu – rybí tuk, glukosamin aj.) užívalo 41 % pacientů, avšak většina z nich (61 %) užívala jen multivitamin nebo vápník. Rostlinné přípravky užívalo 26 % respondentů, nejčastěji česnek – *Allium sativum* (51 % uživatelů rostlinných přípravků), echinacea – *Echinacea angustifolia* (33 %), ginkgo – *Ginkgo biloba* (26 %), třezalka – *Hypericum perforatum* (24 %) a žen-šen – *Panax ginseng* (22 %). Potraviny používalo k úlevě od obtíží 20 % dotazovaných, nejpoužívanější byl med, dále soda a ocet.

Užívání OTC-přípravků u pouze 32 % z 138 hospitalizovaných pacientů nad 65 let zjistila britská studie⁸ z roku 1997. Důvody jsou spatřovány především v možnosti bezplatného receptu pro starší osoby ve Velké Británii, pacienti si tedy z finančních důvodů nechají léky raději předepsat.

Pokud byli sledováni kanadští pacienti s kardiovaskulárním onemocněním⁹ (městnavé srdeční selhávání; angina pectoris, IM, koronární revaskularizace v anamnéze; arytmie), ukázalo se, že z 306 respondentů užívalo 67 % OTC-léčiva alespoň 1 x týdně, nejčastěji analgetika (51 % z 306), antacida (21 %), laxativa (17 %) a léky na kašel a nachlazení (7 %). Multivitamíny/minerály užívalo alespoň 1 x denně 23 % dotázaných, monokomponentní vitamíny/minerály pak 38 % (nejčastěji vitamín E – 24 %). Z rostlinných přípravků (17 %) byl zdaleka nejpoužívanější česnek (13 % z 306).

Jak je patrné z přehledu nalezených literárních zdrojů, není k dispozici dostatek publikací, které by popisovaly užívání OTC-léčiv a potravních doplňků na české populaci na přelomu 20. a 21. století, kdy se významně zvýšilo samoléčení pacientů.

3.3. Studie o interakcích mezi Rx-léčivými a OTC-přípravkami

Samotné užívání OTC-přípravku nepředstavuje pro pacienty významné riziko. Pokud jsou ovšem OTC-přípravky užívány při patologických stavech nebo v kombinaci s Rx-přípravkami, mohou představovat určité nebezpečí. Incidenci interakcí mezi Rx-léčivými a OTC-přípravkami sledovaly 3 studie^{10, 11, 12}:

V rozsáhlé finské studii¹⁰ byla zjišťována pomocí pohovoru s 10 477 osobami nad 15 let data o užívání OTC-léčiv. Z výsledků plyne, že během 2 dnů před pohovorem užívalo 14,7 % dotazovaných přípravky s vitamíny a minerály, 4,4 % užívalo NSAID, 4,0 % analgetika a 1,7 % přípravky proti anémii, přípravky ostatních skupin užívalo méně než 1 % respondentů. Mezi dotazovanými bylo 19,8 % kuřáků a 12,1 % pilo alkohol více než 1 x týdně. Závažnost interakcí mezi OTC- a Rx-léčivými byla hodnocena dle databáze (Sjoeqvist F (1997) FASS 1997, Laekemedelsinteraktioner, PC-version, LINFO, Laekesmedelsinformation AB, Stockholm). Jako nejzávažnější byly zaznamenány interakce ibuprofenu (n = 2) a ketoprofenu (n = 1) s warfarinem a ASA s acetazolamidem (n = 1). Dále byly zaznamenány interakce

ibuprofenu a ketoprofenu s β -blokátory a diuretiky, ASA s ACE-inhibitory a železa (Fe^{2+}) s antacidy a klodronátem. Celkem se výzkumníci setkali s 78 interakcemi u 68 osob. Příčinou poměrně malého množství užívaných přípravků i interakcí je zřejmě to, že vzorkem studie je běžná populace, nikoliv pacienti zdravotnických zařízení. Také se jedná o užívání přípravků ve velmi úzkém časovém intervalu (2 dny před pohovorem).

Pokud bylo sledováno 123 pacientů geriatrické kliniky nad 65 let¹¹, zjistilo se, že 23 % z nich v době průzkumu užívalo potravní doplňky. Nejpoužívanější byly přípravky s česnekem (11 pacientů), glukosaminem (10 pacientů) a ginkgem (9 pacientů). Interakce s Rx-léčivými byly hodnoceny jako významnější, pokud byl v (blíže neurčené) literatuře nalezen alespoň jeden popsáný případ (case report). Pokud interakce existuje pouze na teoretickém podkladě, byla hodnocena jako méně významná. Celkem bylo identifikováno 15 pacientů užívajících interagující kombinaci, u nich se vyskytlo 5 závažnějších a 40 méně závažných interakcí. Ani u jednoho pacienta nebylo zaznamenáno, že by se interakce projevila klinicky. Mezi nejčastěji zaznamenané interakce patří česnek + antihypertenziva (12 případů), česnek + ASA a/nebo NSAID (10), lněné semeno + jiný perorálně podaný lék (9) a ginkgo + ASA nebo NSAID.

Ve třetí studii¹² z této skupiny uvedlo užívání potravních doplňků s „antikoagulačními“ vlastnostmi 50 ze 100 pacientů chirurgického oddělení. Antikoagulační vlastnosti autoři přisuzují vitamínu E, česneku, ginkgu, žen-šenu, zázvoru – *Zingiber officinalis*, rostlinným čajům (zřejmě zelený čaj) a rybímu tuku. 48 pacientů ze sta užívalo Rx-přípravek taktéž s „antikoagulačními“ vlastnostmi (ASA, NSAID, warfarin, clopidogrel). 21 pacientů užívalo současně přípravek z první i z druhé skupiny. Pouze jeden pacient však užíval warfarin, kombinoval ho s rybím tukem. Pojem „antikoagulační“ byl v tomto článku zřejmě špatně použit, naprostá většina jmenovaných látek má vlastnosti antiagregační, tím je význam identifikovaných interakcí značně snížen.

Celkově by bylo možné shrnout, že dostupné studie snaží se popsat interakce mezi Rx-léčivými a OTC-přípravkami se potýkají s problémem zachycení pacientů, kteří užívají přípravky nejčastěji vstupující do klinicky závažných interakcí. Mezi takové přípravky patří látky s nízkým terapeutickým indexem a ty, u nichž se nežádoucí účinky projevují již při terapeutických dávkách.¹³ Dále je problematické identifikovat OTC-přípravky se skutečně významným vlivem na účinek Rx-léku. Pro zjištění prevalence skutečně nevhodných kombinací je třeba nalézt databázi interakcí, se kterou by bylo možno získaná data srovnávat.

3.4. Interakce mezi Rx-léčivými a OTC-léčivými

Volně prodejné přípravky jsou dle definice WHO³⁰ bezpečná a dlouholetou klinickou praxí prověřená léčiva, jejichž použití u pacienta nemusí předcházet schválení lékařskou autoritou. Tato léčiva musí být bezpečná v širokém rozmezí dávkování (při dobrovolném i nedobrovolném užití), nebezpečí nesmí vyplývat ani z použití mimo doporučené indikace. Absence závažných lékových interakcí však mezi kritéria OTC-léčiv nepatří. Klinicky významné lékové interakce mezi OTC-léčivými a Rx-léčivými se sice vyskytují vzácně, ovšem mohou mít velmi vážné důsledky. Například nejpoužívanější léčiva z této skupiny¹⁰ – NSAID - vykazují velmi významnou interakci s warfarinem¹⁵. Kromě této patří k nejvýznamnějším interakce dextromethorfanu s IMAO (v ČR registrované moklobemid a selegilin) a sympatomimetik (efedrin, pseudoefedrin, phenylpropanolamin aj.) s IMAO.¹⁶ Dále byla popsána celá řada jiných, méně závažných interakcí mezi Rx- a OTC-léčivými, tyto jsou běžně shrnuty v kompendiích léčiv.^{např. 17}

3.5. Interakce mezi Rx-léčivými a potravními doplňky nebo potravou

Protože kompendia o léčivech se problematikou potravních doplňků a potravy většinou nezaobírají, bylo nutno informace o těchto interakcích vyhledat v dostupné literatuře.

3.5.1. Farmakokinetické interakce

Potraviny a potravní doplňky, jež mohou v největší míře vstoupit do farmakokinetických interakcí jsou uvedeny v tab. 1.

Tab. 1 – Potraviny a potravní doplňky, jež mohou v největší míře ovlivnit farmakokinetiku léčiv

OTC-přípravek nebo potravina	Ovlivněný enzym	Výsledek ovlivnění	Příklad substrátu enzymu
Alkohol ¹⁷	CYP 3A	krátkodobé užití – inhibice dlouhodobé užívání - indukce	cyklosporin
Třezalka (<i>Hypericum perforatum</i>) ¹⁸	CYP 3A4 P-glykoprotein	indukce	cyklosporin p.o. kontracepce
Grapefruit (<i>Citrus paradisi</i>) ¹⁸	CYP 3A4	inhibice	cyklosporin felodipin
Kouření cigaret ¹⁹	CYP 1A2	indukce	teofylin
Alkohol ²⁰	CYP 2E1	indukce	paracetamol

Mezi potravinami a potravními doplňky s podstatně menším vlivem v klinické praxi lze uvést:

- brokolice a jiná brukvovitá zelenina
 - rostliny z čeledi Apiaceae (mrkev, petržel)
 - potraviny s obsahem kofeinu
 - Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*)
 - Bai Zhi (*Angelica dahurica*)
 - česnek (*Allium sativum*)
 - lékořice (*Glycyrrhiza glabra*)
- indukce CYP 1A2
 - inhibice CYP 1A2
 - indukce CYP 1A2
 - inhibice CYP 3A4
 - inhibice CYP 2C a CYP 3A
 - inhibice CYP 2E1
 - inhibice CYP 3A¹⁸

3.5.2. Farmakodynamické interakce

Potraviny jsou ze své podstaty farmakologicky neaktivní substance, účinek Rx-léčiv by tedy ovlivňovat neměly. Výjimku zde tvoří pochutiny (alkohol, káva, kouření cigaret aj.), dále pak léčivé rostliny užívané jako potravní doplňky nebo jako koření. Farmakodynamické interakce úzce souvisí s terapeutickým, příp. nežádoucím účinkem konkrétního přípravku. Protože účinky potravních doplňků jsou často nejasné a nedostatečně prokázané, je velmi obtížné stanovit nejdůležitější farmakodynamické interakce. V tab. 2 jsou shrnuty příklady potravin a potravních doplňků, u nichž byly popsány klinicky závažné interakce s Rx-léčivou a zároveň jsou dostupné v ČR.

Tab. 2 – Potraviny a potravní doplňky vykazující farmakodynamické interakce s Rx-léčivými

Potravina nebo potravní doplněk	Účinek	Interagující Rx-léčivo	Výsledek interakce
Potraviny s obsahem tyraminu ²¹	zvýšení TK	IMAO	hypertenzní krize
Alkohol ¹⁹	sedace, zhoršení psychomotorických funkcí	barbituráty, benzodiazepiny, TCA	nadměrná sedace
Hloh (<i>Crataegus spp.</i>) ²²	pozitivně inotropní efekt	digoxin	↑ účinek digoxinu
Ginkgo, česnek ²²	↑ náchylnost ke krvácení	warfarin	↑ riziko krvácení
Yohimbin (<i>Pausinistalia yohimbe</i>) ^{22, 23}	obsazení α_2 -receptorů	metyldopa klonidin	snížení účinku metyldopy a klonidinu na TK
Ginkgo, česnek ²³	Antiagregační účinek	antiagregancia	↑ riziko krvácení
Třezalka ¹	↑ množství serotoninu v mozku	trazodon sertralin	lehký serotoninový syndrom
Chlorid draselný ²⁴	↑ kalémie	K ⁺ -šetřící diuretika	hyperkalémie

3.6. Databáze pro určování závažnosti interakcí mezi Rx- a OTC-přípravky

Vhodná databáze pro určování závažnosti interakcí mezi Rx- a OTC-přípravky by měla splňovat následující kritéria:

- aktuálnost, pravdivost (výsledky by se měly přibližně shodovat s dostupnou literaturou, viz kapitola 3.5.)
- přehlednost, snadná prohledávatelnost, jednoznačné a diferencované výstupy (databáze by měla poskytovat odpovědi typu: přípravky neinteragují – málo pravděpodobná interakce – pravděpodobná interakce – významná interakce)
- univerzálnost (databáze by měla zahrnovat všechny přípravky používané v ČR, měla by postihovat farmakokinetické i farmakodynamické interakce Rx-léčiv s OTC-léčivými, potravními doplňky i potravou)
- třídění dle účinných látek, nikoliv dle přípravků

Žádná dostupná databáze nespĺňovala všechna kritéria, proto byla zvolena kombinace amerických databází DRUG-REAX® System²⁵ (DRS) a USP DI® Drug Information for the Health Care Professional¹⁷ (USP DI), přípravky nezahrnuté do těchto databází (neregistrované v USA nebo v Kanadě) byly určeny s pomocí AISLP – informace pro lékaře a farmaceuty²⁶.

3.7. Určení rizikové populace

Výskyt skutečně závažných interakcí mezi Rx-léčivými a OTC-přípravkami nebo potravou je poměrně vzácný. Pokud by byla studována běžná populace, bylo by nutno sebrat data od příliš velkého souboru probandů. Pokusili jsme se tedy v teoretické definovat rizikovou

skupinu, jež je výskytem interakcí mezi Rx-léčivými a OTC-přípravkami nebo potravou nejvíce ohrožena a tuto pak v praktické části oslovit a analyzovat jejich znalosti a vnímání rizika.

Předpoklady pro závažné interakce z hlediska léku jsou:¹³

- nízký terapeutický index
- strmá křivka závislosti účinku na dávce
- výskyt interakce již při terapeutických dávkách

Předpoklady pro závažné interakce z hlediska pacienta:¹³

- vysoký věk
- morbidita (např. poškození eliminačních funkcí, srdeční selhávání)
- polymorbidita
- polypragmázie

Protože údaje o užívání OTC-léků a potravních doplňků nejsou často lékaři zaznamenávány¹¹, není obvykle možno pro sledování interakcí použít zdravotnickou dokumentaci. Je tedy nutno tato data získat přímým dotazem na pacienta, což je časově náročné. Proto je třeba se orientovat na takovou skupinu, kde je pravděpodobnost setkání s potenciálně závažnými interakcemi vysoká. Riziková skupina je tedy skupina nemocných, které užívají Rx-léčiva s vysokým potenciálem k interakcím (viz výše). Navíc musí být splněna následující kritéria:

- lék musí být určen pro dlouhodobé užití, k léčení chronických onemocnění
- případné lékové interakce musí být identifikovatelné pacientem (výsledkem nesmí být jen změna laboratorních parametrů apod.)
- Rx-léčivo musí mít dostatečné množství prokázaných, významných interakcí s OTC-přípravkami a s potravou (alespoň 3)
- interakce by se měly vyskytovat již při terapeutických dávkách Rx-léčiva

Po zvážení všech kritérií z hlediska léčiva by přicházely do úvahy následující léčiva :

- ✓ Warfarin
- ✓ Teofylin
- ✓ Cyklosporin
- ✓ Tricyklická antidepresiva
- ✓ IMAO

I když poměrně významné interakce s OTC-přípravkami nebo s potravou vykazují také IMAO, v ČR registrované jsou pouze moklobemid a selegilin, u nichž k interakcím dochází až při vyšším než doporučeném dávkování,¹⁷ proto jsme je do sledování interakční problematiky nezahrnuli. Dále budou v teoretické části shrnuty dostupné základní informace o zbylých zvolených léčivech.

3.8. Popis jednotlivých skupin

3.8.1. Warfarin

Perorálně podávané léčivé přípravky:

LAWARIN tbl; WARFARIN-SL tbl; WARFARIN ORION tbl

Indikace¹⁷:

Warfarin je určen k prevenci a terapii trombózy a tromboembolických komplikací při hluboké žilní trombóze, plicním embolismu, fibrilaci síní, infarktu myokardu, ischemii myokardu, náhradách srdečních chlopní nebo při onemocnění srdečních chlopní.

Farmakokinetika¹⁷:

Warfarin je kompletně a rychle absorbován z trávicího traktu, ve vysoké míře se váže na bílkoviny plasmy (99 %). Podléhá hepatální stereoselektivní biotransformaci, hlavním metabolizujícím enzymem je zřejmě CYP 2C9. Efektivní biologický poločas se pohybuje okolo 40 hodin.

Nežádoucí účinky¹⁷:*Na dávce závislé*

krvácení z jakékoliv tkáně nebo orgánu, projevy a závažnost závisí na místě a rozsahu krvácení; může se projevovat jako krev v moči, krvácení z nosu nebo z dásní, petechie, nezvykle silné menstruační krvácení nebo krvácení z ran; černá, térovitá stolice, krev ve stolici, hematemese aj.

Méně časté

alergická dermatitida, zvýšená teplota, leukopenie

Vzácné

tracheální nebo tracheobronchiální kalcifikace (při dlouhodobém užívání), hepatotoxicita, lipidové embolie, nekróza a/nebo gangréna kůže a jiných tkání, „purple toes syndrom“, renální poškození, vředy nebo bílé skvrny v ústech a hltanu, vaskulitida

Interakce s OTC-přípravky a potravinami:

USP DI¹⁷:

paracetamol - ↑ účinku při chronickém užívání dávek nad 2 g paracetamolu za den

alkohol, akutní intoxikace - ↑ účinku

alkohol, chronický abúzus - ↓ účinku, avšak při pokročilé jaterní cirhóze ↑ účinku

NSAID - ↑ účinku

salicyláty - ↑ účinku, hypoprotrombinemický efekt vysokých dávek; antiagregační efekt

ASA - ↑ riziko krvácení

kouření - ↓ účinku

vitamín E - ↑ účinku při užívání vysokých dávek vitamínu E

vitamín K - ↓ účinku, zvýšený příjem vitamínu K je možný při dietě bohaté na listovou zeleninu (jako např. brokolice, kapusta, hlávkové zelí, kadeřavá kapusta, hlávkový salát nebo špenát), určité rostlinné oleje nebo potravní doplňky obsahující vitamín K

dlouhodobá podvýživa nebo nedostatek vitamínu C - ↑ účinku

DRS²⁵:

Významné interakce (závažnost vysoká – major, dokumentovanost solidní, dobrá, excelentní – fair, good, excellent)

ASA – zvýšené riziko krvácení

ginkgo (*Ginkgo biloba*) – zvýšené riziko krvácení

naproxen – zvýšené riziko krvácení

třezalka (*Hypericum perforatum*) – zvýšené riziko krvácení

tan-shen (také danshen) (*Salvia miltiorhiza*) – zvýšené riziko krvácení
česnek (*Allium sativum*) – zvýšené riziko krvácení
papája (*Carica papaya*) – zvýšené riziko krvácení

Méně významné interakce (závažnost střední – moderate, dokumentovanost solidní, dobrá, excelentní – fair, good, excellent)

jídlo s vysokým obsahem vitamínu K - ↓ účinku
alkohol - ↑ nebo ↓ INR
ibuprofen – zvýšené riziko krvácení
paracetamol – zvýšené riziko krvácení
salicyláty - zvýšené riziko krvácení
ranitidin - zvýšené riziko krvácení
vitamín E – zvýšené riziko krvácení
methyلسalicylát (lokální použití) – zvýšené riziko krvácení
ubidekarenon (koenzym Q10) - ↓ účinku
kapsaicin – zvýšené riziko krvácení
melatonin - zvýšené riziko krvácení
žen-šen (*Panax ginseng*) – zvýšené riziko krvácení
zelený čaj (*Cammellia sinensis*) - ↓ účinku
kopretina (*Tanacetum parthenium*) – zvýšené riziko krvácení
anýz (*Pimpinella anisum*) – zvýšené riziko krvácení
bublinatka (*Fucus vesiculosus*) – zvýšené riziko krvácení
kava-kava (*Piper methysticum*) – zvýšené riziko krvácení
andělíka lékařská (*Angelica archangelica*) – zvýšené riziko krvácení
avokádo (*Persea americana*) – ↓ účinku
chinovník (*Cinchona spp.*) – zvýšené riziko krvácení
vachta (*Menyanthes trifoliata*) - zvýšené riziko krvácení
brutnák (*Borago officinalis*) – zvýšené riziko krvácení
hřebíčková silice (*Eugenia carophyllata syn. Syzgium aromaticum*) – zvýšené riziko krvácení
boldo (*Peumus boldus*) - zvýšené riziko krvácení
Larrea tridentata – zvýšené riziko krvácení
tužebník (*Filipendula ulmaria*) – zvýšené riziko krvácení
heřmáněk (*Matricaria chamomilla*) – zvýšené riziko krvácení
lékořice (*Glycyrrhiza glabra*) – zvýšené riziko krvácení
čertovo lejno (*Ferula asafoetida*) – zvýšené riziko krvácení
buchu (*Barosma betulina*) – zvýšené riziko krvácení
semeno tykve (*Cucurbita pepo*) – zvýšené riziko krvácení
rebarbora (*Rheum palmatum*) – zvýšené riziko krvácení
bromelain z rostliny *Ananas comosus* - zvýšené riziko krvácení
pupalkový olej z rostliny *Oenothera biennis* – zvýšené riziko krvácení
černý rybíz (*Ribes nigrum*) – zvýšené riziko krvácení
borůvka (*Vaccinium myrtillus*) - zvýšené riziko krvácení
Serenoa repens - zvýšené riziko krvácení
sója (*Glycine max*) - ↓ účinku
dong quai (*Angelica sinensis syn. A. polymorpha*) - zvýšené riziko krvácení
kozinec (*Astragalus membranaceus*) – zvýšené riziko krvácení
Uncaria tomentosa - zvýšené riziko krvácení
celer (*Apium graveolens*) - zvýšené riziko krvácení
kurkumin z rostliny *Curcuma longa syn. C. domestica* - zvýšené riziko krvácení

pampeliška (*Taraxacum officinale*) – zvýšené riziko krvácení
Harpagophytum procumbens – zvýšené riziko krvácení
pískavice (*Trigonella foenum-graecum*) - zvýšené riziko krvácení
Tabebuia spp. - zvýšené riziko krvácení
jetel (*Trifolium pratense*) – zvýšené riziko krvácení

3.8.2. Teofylin

Perorálně podávané léčivé přípravky:

- *Teofylin*: AFONILUM SR cps ret; EUPHYLIN CR N cps ret; SPOPHYLLIN RETARD tbl ret; TEOTARD cps ret; THEOPLUS tbl ret
- *Aminofylin*: AMINOPHYLLINUM RETARD LEK tbl ret; PHAROPHYLLIN tbl; SYNTOPHYLLIN drg

Indikace¹⁷:

Teofylin je indikován k prevenci a léčbě bronchiálního astmatu, léčbě chronické bronchitidy, plicního emfyzému, a jiných typů chronické obstrukční plicní nemoci, k léčbě toxicity dipyridamolu a jako doplněk léčby neonatální apne.

Farmakokinetika¹⁷:

Absorpce teofylinu je rychlá a kompletní, závisí na lékové formě, následuje rychlá distribuce do netukových tkání, vazba na albumin je střední (40 %), teofylin podléhá jaterní biotransformaci, hlavními metabolizujícími enzymy jsou CYP 1A2, CYP 3A3 a CYP 2E1. Biologický poločas závisí na věku pacienta (u novorozenců a osob nad 70 let delší, u dětí kratší než u dospělých) a klinickém stavu pacienta (prodloužen při otoku plic, CHOPN, poruchách jater, hypothyreoidismu a sepsi; zkrácen při cystické fibróze a hyperthyreoidismu).

Nežádoucí účinky¹⁷:

Kofeinové nežádoucí účinky, hlavně na počátku léčby:

bolesti hlavy, nadměrné močení, nespavost, nauzea, nervozita, tachykardie

Na dávce závislé (projevy předávkování)

bolesti břicha, agitovanost, zmatenost, průjem, hematemese, hypotenze, déletrvající zvracení, mezi nejzávažnější patří sinusové tachykardie, komorové arytmie a křeče

Interakce s OTC-přípravky a potravinami:

USP DI® Drug Information for the Health Care Professional¹⁷:

alkohol, jednorázové podání - ↑ hladin teofylinu

efedrin – zvýšená frekvence nauzey, nervozity a nespavosti

kouření tabáku nebo marihuany - indukce jaterního metabolismu, ↓ hladin teofylinu

nápoje a jídla obsahující kofein, velké množství – zvyšují stimulační efekt teofylinu

hovězí maso grilované na uhlí, denní příjem - ↑ eliminace teofylinu

DRS²⁵:

Méně významné interakce (závažnost střední – moderate, dokumentovanost solidní, dobrá, excelentní – fair, good, excellent)

efedrin – zvýšená závažnost nebo riziko vedlejších účinků (nervozita, nespavost, nauzea)

jídlo – může ovlivnit hladiny teofylinu

kofein - ↑ hladin teofylinu, projevy předávkování (nauzea, zvracení, palpitace, křeče)

kouření tabáku - ↓ hladin teofylinu

3.8.3. Cyklosporin

Perorálně podávané léčivé přípravky:

CONSUPREN cps, sol por; EQUORAL cps, sol por; SANDIMMUN NEORAL cps., sol por

Indikace¹⁷:

Cyklosporin je indikován pro prevenci a terapii rejekce transplantovaného orgánu, léčbu revmatoidní artritidy, těžké psoriázy a nefrotického syndromu a pro prevenci a léčbu choroby z reakce mezi příjemcem a transplantátem po transplantaci kostní dřeně.

Farmakokinetika¹⁷:

Absorbce cyklosporinu je proměnlivá a nekompletní, biologická dostupnost se pohybuje kolem 30 %, závisí na lékové formě, stavu pacienta, dávce a na délce terapie. Cyklosporin se váže z 90 % na bílkoviny krevní plazmy, převážně na lipoproteiny. Podléhá jaterní biotransformaci převážně enzymy CYP 3A, je vylučován převážně žlučí. Terminální biologický poločas se u dospělých pohybuje okolo 19 hodin.

Nežádoucí účinky¹⁷:

Více časté

hyperplazie dásní, hypertenze, nefrotoxicita

Méně časté

hepatotoxicita, hypomagnesémie, infekce, křeče, zvracení

Vzácné

hemolyticko-uremický syndrom, hyperkalémie, pankreatitida, parestézie, renální poškození

Méně závažné

hirsutismus, třes, mastná pokožka, nauzea, dyspepsie, bolest hlavy, křeče nohou, letargie

Interakce s OTC-přípravky a potravinami:

USP DI¹⁷:

NSAID – zvýšené riziko renálního selhání, hyperkalémie

grapefruit, grapefruitový džus - ↑ hladiny cyklosporinu

alkohol, chronické užívání – urychlení metabolismu cyklosporinu

potravní doplňky s obsahem draslíku – nebezpečí hyperkalémie

DRS²⁵:

Významné interakce (závažnost vysoká – major, dokumentovanost solidní, dobrá, excelentní – fair, good, excellent)

třezalka (*Hypericum perforatum*) – snížení hladin cyklosporinu

Méně významné interakce (závažnost střední – moderate, dokumentovanost solidní, dobrá, excelentní – fair, good, excellent)

NSAID – zvýšené riziko projevů toxicity cyklosporinu
grapefruitový džus - zvýšené riziko projevů toxicity cyklosporinu

3.8.4. Tricyklická antidepresiva (TCA)

Perorálně podávané léčivé přípravky:

Amitriptylin: *AMITRIPTYLIN SLOVAKOFARMA tbl obd, drg*

Dibenzepin: *NOVERIL tbl ret*

Dosulepin: *PROTHIADEN drg, tbl obd*

Imipramin: *MELIPRAMIN tbl obd*

Klomipramin: *ANAFRANIL tbl obd, tbl ret*

Maprotilin: *LUDIOMIL drg; MAPROTIBENE tbl obd*

Nortriptylin: *NORTRILEN tbl obd*

Pozn. – Maprotilin sice z chemického hlediska nepatří mezi tricyklická antidepresiva, ale protože je řazen do stejné skupiny dle ATC-klasifikace a protože se u něho vyskytují stejné interakce s OTC-přípravky a s potravou¹⁷, byl zařazen také do této skupiny sledovaných přípravků. Dibenzepin a dosulepin nejsou registrovány v USA a Kanadě a tak nejsou zahrnuty v USP DI¹⁷ ani v databázi DRS²⁵, bylo však předpokládáno, že vykazují podobné vlastnosti jako příbuzné látky.

Indikace¹⁷:

Tricyklická antidepresiva jdou indikována k léčbě deprese, panické poruchy, neurogení bolesti, syndromu narkolepsie a kataplexie; bulimie a jako prevence bolesti hlavy na vaskulárním podkladě. Klomipramin se dále užívá k léčbě obsesivně-kompulzivní poruchy, amitriptylin lze využít k léčbě žaludečních vředů a imipramin je registrován i pro léčbu enuresis nocturna, syndromu z vysazení kokainu, močové inkontinence a poruch soustředění. Maprotilin je indikován k léčbě bipolární poruchy, depresivní poruchy, dystymie, úzkosti ve spojení s depresí a k léčbě neurogení bolesti.

Farmakokinetika¹⁷:

Tricyklická antidepresiva se po perorálním podání kompletně a rychle vstřebávají, okolo 90 % plazmatické frakce se váže na bílkoviny plazmy. Podléhají jaterní biotransformaci a jsou vylučovány převážně ledvinami. Biologický poločas se pohybuje okolo 20 hodin. Nástup plného antidepresivního účinku lze očekávat po 2 – 3 týdnech.

Nežádoucí účinky¹⁷:

Méně časté

anticholinergní účinky (rozmazané vidění, zmatenost, delirium, zácpa, obtížné močení, zhoršení glaukomu), rychlý, pomalý nebo nepravidelný srdeční puls, tremor, hypotenze, nervozita a neklid, Parkinsonský syndrom, ovlivnění sexuálních funkcí

Vzácné

poruchy krvetvorby, alergická reakce, alopecie, úzkost, zvětšení prsů, cholestatická žloutenka, galaktorhea, křeče, tinitus

Méně závažné

ospalost, sucho v ústech, bolest hlavy, zvýšení chuti k jídlu, nauzea, ortostatická hypotenze, únavnost, nepříjemná chuť, přibývání na váze

Interakce s OTC-přípravky a potravinami:

USP DI¹⁷:

alkohol – potenciace efektu alkoholu, zvýšení tlumivého účinku na CNS, útlumu dechu a hypotenzivního účinku

H₁-antihistaminika - zvýšení tlumivého účinku na CNS, útlumu dechu a hypotenzivního účinku, zvýraznění anticholinergních účinků (zvláště zmatenosti a halucinací)

cetirizin – zvýšení tlumivého účinku na CNS, útlumu dechu a hypotenzivního účinku

loratadin – zvýšení tlumivého účinku na CNS, útlumu dechu a hypotenzivního účinku

nafazolin, oxymetazolin, phenylefrin, xylometazolin – nosní nebo oční podání – při systémovém vstřebání ↑ presorický účinek

sympatomimetika – potenciace kardiovaskulárních nežádoucích účinků případně vedoucí až k arytmiím, tachykardií, těžké hypertenzi nebo hyperpyrexii

DRS²⁵:

Významné interakce (závažnost vysoká – major, dokumentovanost solidní, dobrá, excelentní – fair, good, excellent)

sympatomimetika, přímo působící – riziko hypertenze, arytmií a tachykardií

Méně významné interakce (závažnost střední – moderate, dokumentovanost solidní, dobrá, excelentní – fair, good, excellent)

třezalka (*Hypericum perforatum*) – možné snížení účinku a riziko vzniku serotoninového syndromu (hyperthermie, hypertenze, myoclonus, změny vědomí)

alkohol – zvýšený útlum CNS a zhoršení motorických funkcí, největší vliv u amitriptylinu¹⁹

kouření tabáku – možné snížení hladin imipraminu a nortriptylinu

4. Experimentální část

Jak vyplynulo ze závěrů teoretické části, bylo rozhodnuto, že znalosti o interakcích mezi Rx-léčivými a OTC-přípravky nebo potravou (dále jen interakce) bude zjišťována u rizikové populační skupiny nemocných, kteří jsou dlouhodobě léčeni teofylinem, warfarinem, cyklosporinem nebo tricyklickými antidepresivy. Studie spočívala v rozhovoru s návštěvníky lékáren, kteří patří do vybrané rizikové skupiny a byla rozdělena do pilotní a vlastní experimentální části. Cílem pilotních studií bylo vyzkoušet nejvhodnější metodu pro efektivní sběr dat. Na základě pilotních studií bylo rozhodnuto o způsobu sběru dat ve finální verzi studie – v hlavní studii.

4.1. Pilotní studie č. 1

Do pilotní studie byli zařazeni, kromě výše jmenovaných, i pacienti užívající přípravky s obsahem lithia, moklobemidu a selegilinu.

Šetření probíhalo v Nemocniční lékárně Nemocnice Liberec, Husova ul. a v lékárně U Orla, Soukenné nám., Liberec. Pokud obsluhující lékárník zaznamenal pacienta, který si přišel vyzvednout některý ze sledovaných Rx-léků, dal znamení tazateli. Poté, co pacient obdržel všechny předepsané léky, byl požádán tazatelem o informovaný souhlas a aby v 10 – 15 minutách zodpověděl dotazník o užívání sledovaného léku. Po jeho souhlase předčítal tazatel otázky a zaznamenával odpovědi. Dotazník sestával z následujících otázek:

- 1) Do které věkové skupiny patříte?
- 2) Jaké je vaše pohlaví?
- 3) Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?
- 4) V jak velké obci bydlíte?
- 5) Jak dlouho sledovaný přípravek užíváte?
- 6) V jaké dávce sledovaný přípravek užíváte?
- 7) Na co se sledovaný přípravek používá?
- 8) Je hladina nebo účinek tohoto léku u Vás sledována? Jaké jsou hodnoty?
- 9) Užíváte přípravek podle předepsaného dávkování?
- 10) Byla dávka sledovaného léku v posledních 3 měsících změněna?
- 11) Jak sledovaný přípravek snášíte?
- 12) Které jiné léky předepsané od lékaře jste v posledních 3 měsících užíval a v jaké dávce? Jsou všechny předepsané od stejného lékaře?
- 13) Jaké volně prodejné léky nebo potravní doplňky užíváte současně se sledovaným lékem a v jaké dávce?
- 14) Kouříte?
- 15) Pijete alkohol?
- 16) Pijete kávu?
- 17) Máte představu o tom, jak mohou volně prodejné léky, potravní doplňky, potrava ovlivnit účinek Vám předepsaného léku? Které přípravky nebo potraviny by mohly mít největší vliv?
- 18) V následujícím seznamu zakroužkujte, prosím, přípravky nebo potraviny, které by mohly ovlivnit účinek Vámi užívaného léku.
Byl předložen seznam OTC-přípravků a potravin, z nichž u poloviny byla popsána interakce se sledovaným lékem, u ostatních žádná interakce popsána nebyla.
- 19) Od koho jste se dozvěděl(a), které přípravky nebo potrava mohou ovlivnit účinek léků, jež užíváte?
- 20) Kde byste případně mohl zjistit další podrobnosti?
- 21) Užíval jste se sledovaným lékem položky označené (tazatelem) jako nevhodné ?

- 22) Pokud ano, jak jste to snášel(a)?
- 23) Jsou nějaké přípravky, léky, potrava, které Vám způsobují v kombinaci s tímto lékem potíže (bolest hlavy, žaludeční obtíže, bušení srdce, nervozita, nespavost, únava, závratě aj.)?

Téměř u všech otázek měl dotazovaný na výběr z několika možných odpovědí, stejně jako tomu bylo u dotazníku pro hlavní studii (viz příloha č. 2a).

Tímto způsobem byly během 3 měsíců získány odpovědi od 19 pacientů. Příčiny poměrně pomalé rychlosti získávání dat jsou následující:

- ✓ Sběr probíhal vždy jen v jedné lékárně, frekvence příchodu sledovaného pacienta byla poměrně nízká.
- ✓ Sledovaný přípravek si často nepřišel vyzvednout pacient osobně, místo něho přišel do lékárny příbuzný/á, ošetřovatel/ka apod.
- ✓ Někteří pacienti nebyli ochotni odpovídat, převážně z důvodu nedostatku času.

Zvolená metoda sběru dat měla i další nevýhody:

- ✓ Dotazovaní měli problém předčítané otázky dostatečně zachytit a pochopit, další vysvětlování tazatele vnášelo do průzkumu nestandardnost.
- ✓ 35 % dotazovaných nebylo schopno úplně odpovědět na otázku č. 12, jež je pro další hodnocení případných interakcí důležitá.

4.2. Pilotní studie č. 2

Tato studie proběhla ve stejných lékárnách jako pilotní studie č.1. Sledování byli pacienti užívající přípravky s obsahem warfarinu, teofylinu, cyklosporinu a tricyklických antidepresiv. Obsah dotazníku se téměř shodoval s dotazníkem uvedeným v příloze č. 2a-d. Pacientům – návštěvníkům lékárny, kterým bylo vydáno jedno z výše zvolených léčiv, byl dispendujícím magistrem předán konkrétní dotazník. Pacienti byli následně požádáni, aby (pokud souhlasí se zapojením do studie) doma vyplnili dotazník a zaslali jej zpět na adresu uvedenou na přiložené obálce (vzor viz příloha č. 3). Byly vytvořeny 4 verze dotazníků, které se lišily pouze označením sledovaných léků a dále seznamem potravin a OTC-přípravků v otázce č. 17 (viz příloha č. 2a-d).

Postup rozdávání dotazníků byl tedy následující: Nejprve bylo do lékáren rozdáno dostatečné množství dotazníků každé verze, jejichž skladování usnadňoval praktický papírový stojánek (viz příloha č. 4).

Pokud do lékárny přišla osoba s lékařským předpisem na sledovaný přípravek, byl jí lékárníkem předán příslušný dotazník. Dále byl zákazník lékárníkem požádán, aby dotazník doma osobně vyplnil (byl-li to pacient osobně), nebo aby ho pacientovi předal. Vyplněný dotazník nakonec bylo třeba jen vložit zpět do obálky a vhodit do poštovní schránky. Protože výdej dotazníků probíhal bez asistence organizátorů průzkumu, obdržel každý vydávající lékárník návod pro správné vydávání obálek s dotazníky (viz příloha č. 1).

Po pěti týdnech trvání pilotní studie č. 2 bylo vydáno 52 obálek s dotazníky, odpovědi byly získány od 25 pacientů. Toto byla dostatečná rychlost sběru dat pro vytvoření statisticky hodnotitelného souboru. Hlavní průzkum by měl probíhat v co nejvíce lékárnách libereckého OSL po dobu přibližně 2 měsíců.

4.3. Hlavní studie

4.3.1. Distribuce dotazníků

Pro hlavní studii byl použit modifikovaný dotazník a metoda distribuce dotazníků použitá v pilotní studii č. 2. Studie probíhala v 21 lékárnách patřících pod liberecké OSL. Rozdávání obálek do lékáren se konalo v období 7. – 24. 6. 2004. Dotazníky byly rozdávány v lékárnách pacientům užívající příslušné léky od okamžiku, kdy lékárny obdržely dotazníky do 30. 7. 2004. Podmínky vydávání dotazníků byly proti pilotní studii č. 2 modifikovány následujícím způsobem:

1) Každý pacient smí vyplnit jen 1 dotazník; pokud pacient již dotazník vyplnil, nesmí dostat další; pokud pacient užívá přípravky z více skupin (např. užívá přípravky s obsahem warfarinu i teofylinu), smí mu být vydán jen 1 dotazník.

2) Před předáním dotazníku pacientovi je třeba na zadní stranu obálky napsat:

- název užívaného sledovaného přípravku
- množství účinné látky v lékové formě
- lékovou formu přípravku
- předepsané dávkování přípravku

3) Dotazník musí být vyplněn osobně pacientem, který užívá sledovaný přípravek. Pokud lék v lékárně vyzvedává jiná osoba, je nutné, aby dotazník pacientovi předala.

Kopie finálního návodu k vydávání dotazníků pro lékárníky je uvedena v příloze č.1. Vzor vydávaných dotazníků je uveden v příloze č. 2a-d, vzor obálek pro dotazníky je uveden v příloze č. 3.

Seznam lékáren, ve kterých proběhl výdej dotazníků pacientům, včetně množství dotazníků dodaných do lékáren řešitelem práce a množství dotazníků vydaných z lékáren pacientům zachycuje tab. 3.

Tab. 3: Seznam lékáren, ve kterých proběhl výdej dotazníků

Číslo lékárny	Název lékárny	Ulice	Obec	Dodané obálky	Vydané obálky
1	Nemocniční	Husova 10	Liberec	57	35
2	U Orla	Soukenné náměstí 4/114	Liberec	142	103
3	Jizerská	Husova 427/15	Liberec	47	25
4	U Raka	Moskevská 33/29	Liberec 4	43	10
5	Bohemia	Jablonecká 14	Liberec	57	31
6	Klášter	Kláštérní 117	Liberec	61	10
7	Na Starém Městě	Vzdušná 1373	Liberec	46	33
8	U Radnice	Frýdlantská 244/1	Liberec	37	9
9	Aqua	Pražská 36	Liberec 1	31	10
10	Sluníčko	Vrchlického 816	Liberec	32	17
11	U Muzea	Masarykova 9	Liberec 1	66	49
12	Ještěd	Soukenné nám. 586	Liberec 3	63	21
13	U Pekáren	Hanychovská 539	Liberec	41	6
14	Svět	Ještědská 557	Liberec 7	41	10
15	U Anděla	Ul. 28. října	Liberec 7	27	4
16	Český Dub	nám. B. Smetany 10	Český Dub	46	32
17	U Zlatého orla	Ul. Míru 163	Frýdlant v Čechách	21	21
18	Valdštejnská	Hrnčířské nám. 390	Frýdlant v Čechách	56	51
19	Tilia	nám. T.G.M. 94	Frýdlant v Čechách	51	30
20	Růžodol	Londýnská 108/3	Liberec 11	16	1
21	U Kauflandu	Polní ul. - OD Kaufland	Liberec	21	10
Celkem				1002	518

4.3.2. Zpracování dotazníků

Vyplněné zaslané dotazníky byly vyjmuty z obálek, označeny číslem pacienta, číslem vydávající lékárny a byly porovnány údaje o sledovaném léčivém přípravku, jeho síle a dávkování na obálce s údaji v dotazníku.

Data z dotazníku byla zanesena do hodnotící databáze vytvořené v programu Microsoft Access 2000 (9.0.2812) od firmy Microsoft Corporation. V dalším textu bude tato databáze nazývána „Databáze dotazníků“. Data byla do Databáze dotazníků přenášena ve stejné kvalitě a množství jako byla uvedena v dotazníku. Zvláštní pravidla byla vytvořena pro nestandardní situace:

- Pokud pacient otázku nevyplnil, nebyla tato otázka zahrnuta do celkového součtu odpovědí dané otázky (do databáze byl zanesen „řetězec nulové délky“).

- Pokud byla odpověď nejasná nebo nečitelná, byla otázka hodnocena jako nevyplněná.
- Pokud pacient uvedl další poznámky k odpovědi, byly ignorovány.
- Pokud pacient otázky bez nabídnutých odpovědí (otázka č. 5, 7, 11, 15, 16, 17, 18/II a 21) nevyplnil, byly hodnoceny jako ostatní nevyplněné otázky. Pokud je proškrtnul, nebo napsal „0“, „nevím“, „nic“ apod., byla odpověď hodnocena jako „0“ a byla počítána do celkového součtu odpovědí dané otázky.
- Pokud pacient namísto číselné hodnoty uvedl rozsah (např. 2 – 3 x ročně), byla zaznamenána pouze vyšší hodnota.

Pro zpracování některých otázek musela být vytvořena následující specifická pravidla:

Otázka č. 5

Do Databáze dotazníků byl zapisován název sledovaného léčivého přípravku a užívané množství účinné látky v miligramech za den. Pokud se lišily údaje uvedené v dotazníku a na obálce, byly zapisovány údaje z dotazníku. Data z obálky byla zapisována v případě chybění dat v dotazníku.

Otázka č. 7

Uváděné indikace byly srovnávány se schválenými indikacemi dle USP DI¹⁷. Pokud pacient alespoň přibližně popsal stav, pro který je přípravek indikován (např. asthma bronchiale u teofylinu), nebo popsal mechanismus účinku léku (např. rozšíření průdušek u teofylinu), byla odpověď považována za správnou. Pokud nebylo možné z odpovědi vyvodit žádný konkrétní patologický stav ani mechanismus účinku, nebyla pravdivost odpovědi hodnocena. Pokud pacient uvedl nesprávnou chorobu nebo mechanismus účinku, byla odpověď hodnocena jako nesprávná.

Otázka č. 11

Do Databáze dotazníků bylo zapisováno: název léčivého přípravku, složení léčivého přípravku dle AISLP – Článek²⁶, užívané množství účinné látky v miligramech za den, interakce se sledovaným lékem dle USP DI¹⁷, interakce se sledovaným lékem dle DRS²⁵, celkové zhodnocení interakce.

Pokud se jednalo o směsný léčivý přípravek, bylo zapisováno dávkování i interakce se sledovaným přípravkem pro každou účinnou látku zvlášť.

Pokud pacient uvedl dávkování přípravku „při potížích“ apod., byla kolonka „Dávkování“ hodnocena jako nevyplněná.

Otázka č. 14

Pokud pacient uvedl, že pije pouze kávu bez kofeinu, byla otázka vyhodnocena, jako kdyby nepil kávu vůbec.

Otázka č. 15

Jestliže pacient uvedl v otázce č. 6, že lék dosud neužíval, tato otázka byla hodnocena jako nevyplněná.

Do Databáze dotazníků bylo zapisováno: název přípravku, složení, dávkování, frekvence užívání, interakce se sledovaným lékem dle USP DI¹⁷, interakce se sledovaným lékem dle DRS²⁵, celkové zhodnocení interakce.

Složení přípravku bylo určeno s pomocí databáze AISLP²⁶ (v případě léčiv), pomocí databáze AISLP – verze pro parafarmaceutika²⁷ (v případě potravních doplňků) nebo pomocí knihy „Zdraví nelze koupit“¹⁴. Jestliže nebylo možné jednoznačně určit složení přípravku, byl

do příslušné kolonky zapsán „řetězec nulové délky“ značící nevyplněnou otázku. Takováto hodnota nebyla počítána do celkového součtu užívaných látek, dále pro tento přípravek nebyly určovány interakce se sledovaným lékem.

Užíval-li pacient přípravek ze skupiny nazývané multivitamíny/minerály, byla do kolonky složení zapsána jediná látka „multivitamin“. O těchto přípravcích bylo předpokládáno, že se u nich nevyskytují žádné interakce se sledovanými léky.

Dávkování bylo hodnoceno ve třech stupních: „nízké“, „běžné“ a „vysoké“. Jednalo se pouze o orientační údaj, hodnoty „nízké“ a „vysoké“ byly přiřazeny, pokud užívané dávky alespoň o 100 % překračovaly dávky doporučené výrobcem dle AISLP^{26, 27}.

Hodnocení interakcí se sledovaným přípravkem probíhalo dle stejných pravidel jako u otázky č. 11.

Otázka č. 16

Pacientem uvedené potraviny a přípravky byly přepsány do Databáze dotazníků, dále byl proveden součet všech uvedených položek a součet položek, jež se shodují s interagujícími přípravky nebo potravinami dle referenčních databází.^{17, 25}

Otázka č. 17

Seznam potravin a volně prodejných přípravků obsahoval z poloviny položky, u nichž byly dle referenčních databází^{17, 25} popsány interakce se sledovaným lékem (dále nazývané „interagující položky“); druhou polovinu tvořily položky, u nichž takové interakce popsány nebyly (dále nazývané „bezpečné položky“). Do Databáze dotazníků byly zaznamenány všechny pacientem okřížkované položky, celkově byla otázka hodnocena dle následující tab. 5:

Tab. 5: Bodování odpovědí pacientů v otázce č. 17

Položky	Označení pacientem	Body
Interagující	zaškrtnuté	+2 body
	nezaškrtnuté	-2 body
Bezpečné	zaškrtnuté	-1 bod
	nezaškrtnuté	+1 bod

Pokud pacient v této otázce nezaškrtnl žádnou odpověď, případně připsal „nevím“, „0“ a podobně, byla tato otázka hodnocena jako nevyplněná.

Otázka č. 18/I

Jestliže pacient uvedl v otázce č. 6, že lék dosud neužíval, tato otázka byla hodnocena jako nevyplněná.

Otázka č. 18/II

Jestliže pacient uvedl v otázce č. 6, že lék dosud neužíval, tato otázka byla hodnocena jako nevyplněná.

Do Databáze dotazníků byly zapsány všechny vyjmenované položky, dále počet vyjmenovaných položek a dále počet vyjmenovaných položek interagujících.

Otázka č. 19 a 20

U této otázky bylo více možných odpovědí, pokud však pacient zatrhl odpověď „e“ a zároveň jinou odpověď, byla odpověď „e“ ignorována (pacient se nemůže zároveň něco dozvědět i nedozvědět).

4.3.3. Kategorizace interakcí**Hodnocení interakcí dle USP DI¹⁷**

Významnost interakce Rx-léku se sledovaným přípravkem byla vyjadřována ve třech stupních: „bez interakce“, „interakce“ a „významná interakce“. Hodnocení závažnosti interakcí probíhalo s pomocí monografie sledovaného léku v USP DI¹⁷(USP DI), kapitola „Drug interactions and/or related problems“.

Látky uvedené v této kapitole byly zařazeny do skupiny „interakce“, látky navíc označené symbolem >>, značícím velkou klinickou významnost interakce, byly hodnoceny jako „významná interakce“.

Jestliže interakce byla uváděna pouze při vysokém dávkování a látka nebyla vysoko dávkována, závažnost interakce byla o jeden stupeň snížena.

Pokud látka bylo možno přiřadit do dvou položek, byla vybrána závažnost u položky konkrétnější (například závažnost interakce karbamazepinu s tricyklickými antidepresivy byla hodnocena dle položky „karbamazepin“, nikoliv dle položky „Antikonvulziva“).

Pozitivní interakce (například interakce kortikoidů s cyklosporinem – riziko nadměrné imunosuprese) byly hodnoceny jako „bez interakce“, tyto interakce jsou žádoucí a sledovány.

Hodnocení interakcí dle DRS²⁵

I dle této databáze byla významnost interakcí mezi užívaným Rx-lékem a sledovaným přípravkem hodnocena ve třech stupních, shodných s hodnocením dle USP DI. Významnost interakce byla v databázi DRUG-REAX® systém (DRS) vyjadřována pomocí „závažnosti (severity)“ a „dokumentovanosti (documentation)“, každý stupeň těchto vlastností byl obodován dle následujícího klíče:

závažnost (Severity):	vysoká (major)	5 bodů
	střední (moderate)	3 body
	nízká (minor)	1 bod
dokumentovanost (Documentation):	vynikající (excellent)	4 body
	dobrá (good)	3 body
	uspokojivá (fair)	2 body
	špatná (poor)	1 bod

Body od obou vlastností byly sečteny a byla určena významnost interakce dle DRS:

závažná interakce:	7 bodů a více
interakce:	5-6 bodů

bez interakce: 4 body a méně

Z důvodu jednoznačnosti a rychlé prohledávatelnosti byly interakce dle DRS hodnoceny podle základního výpisu interakcí popisujícího pouze interagující látky, závažnost, dokumentovanost, rychlost nástupu a výsledek interakce. Databáze kromě tohoto stručného seznamu obsahuje ještě podrobné odkazy ke každé interakci, jež obsahují popis interakce, její mechanismus, shrnutí dostupné literatury a doporučení pro zvládnutí interakce.

Hodnocení interakcí dle DRS²⁵

Účinné látky, jež nejsou registrovány v USA ani v Kanadě, nejsou zahrnuty ve sledovaných databázích. Závažnost interakce byla v takových případech hodnocena dle AISLP²⁶, dle textů „Článek (F3)“ užívaného Rx-přípravku, odstavec „Interakce“. Přiřazení významnosti dle AISLP vyjadřuje tab. 4.

Tab. 4 – Přiřazení významnosti interakcí dle AISLP²⁶

Významnost interakce	Popis interakce v AISLP
bez interakce	interakce se sledovaným lékem nepopsána
Interakce	v AISLP je uvedena možnost interakce popsána v podmiňovacím způsobu nebo pomocí slovesa „může být“ (např. ...látky by mohla zvýšit účinek...)
významná interakce	interakce popsána v oznamovacím způsobu (např. ... látka zvyšuje účinek...)

Celková významnost interakce

Jako celková významnost interakce byly brána nejvyšší významnost dosažená buď v USP DI nebo DRS a pokud v těchto databázích nebyly konkrétní léky obsaženy pak interakce získala ohodnocení dle AISLP.

4.3.4. Statistická a frekvenční analýza

K provedení statistické a frekvenční analýzy byl použit počítačový program Microsoft Excel 2000 (9.0.2812) od firmy Microsoft Corporation.

Do celkového počtu odpovědí byly zahrnuty jen vyplněné otázky. Ke statistickému hodnocení vlivu různých zjišťovaných faktorů na ukazatele vyjadřující znalosti o interakcích mezi Rx-léčivými a OTC-přípravkami nebo potravou byl použit χ^2 -test uplatňovaný na data uspořádaná do čtyřpolní tabulky, případně Exaktní Fisherův test. K převedení diskrétních veličin na kategoriální byly použity cut-off hodnoty zvolené tak, aby soubor rozdělily na pokud možno stejně velké části. Sledován byl především vliv pohlaví, věku, dosaženého vzdělání, velikosti bydliště pacienta a délky užívání sledovaného přípravku na dosažení vyššího bodového zisku v otázce č. 17, na množství užívaných interagujících položek dle otázky č. 18/II a na užívání OTC-přípravků dle otázky č. 15. Pravděpodobnost výskytu lékových interakcí u různých kohort nebyla analyzována, protože tento průzkum nebyl na analýzu daného problému koncipován. Z důvodu příliš malého vzorku nebyla hodnocena ani pravděpodobnost výskytu interakcí léčivo – OTC-léčivo nebo léčivo – potravní doplněk u různých kohort.

Analýza byla provedena pro každou sledovanou účinnou látku zvlášť.

5. Výsledky

5.1. Vydané a vrácené dotazníky

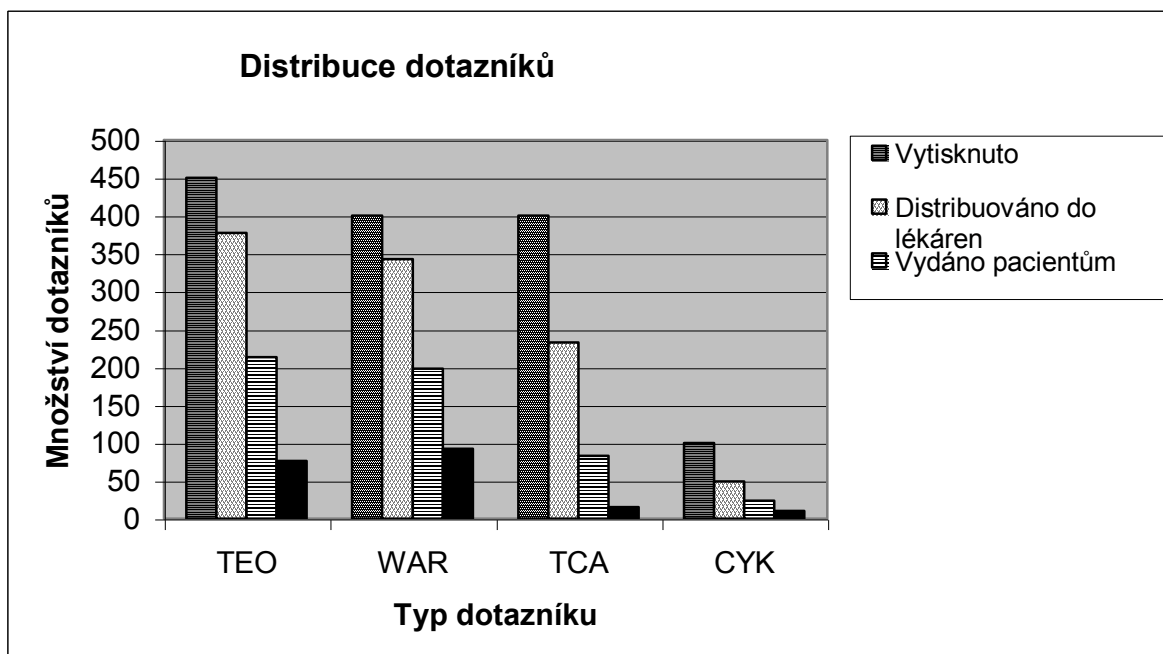
Celkem bylo vytisknuto 1350 dotazníků s obálkami. Z toho bylo 1002 dotazníků distribuováno do 21 lékáren (viz tab. 3). 518 dotazníků bylo vydáno z lékáren pacientům užívajícím sledované přípravky, z toho 193 pacientů (37,3 %) vyplnilo dotazník a zaslalo jej zpět řešiteli práce. Jednomu pacientovi užívajícímu warfarin byl omylem vydán dotazník typu TCA, z tohoto dotazníku byly použitelné otázky zahrnuty do výsledků. Dále byl jeden dotazník typu warfarin vrácen naprosto nevyplněný a jeden dotazník typu TCA byl vydán pacientovi, jenž užíval přípravek Citalec (citalopram – antidepresivum ze skupiny „selective-serotonin-reuptake-inhibitors“), tyto dotazníky nebyly zahrnuty do výsledků. Podrobný rozpis dle jednotlivých sledovaných skupin uvádí tab. 6 a graf 1:

Tab. 6: Rozpis vydaných dotazníků dle jednotlivých skupin

Typ dotazníku	Vytisknuto	Distribuováno do lékáren	Vráceno z lékáren	Vydáno pacientům	Vyplněné od pacientů	návratnost (%)
TEO	450	377	164	213	76	35,7
WAR	400	343	145	198	92	46,5
TCA	400	233	150	83	15	18,1
CYK	100	49	25	24	10	41,7
Celkem	1350	1002	484	518	193	37,3

Vysvětlivky: **TEO** – dotazníky typ teofylin, **WAR** – dotazníky typ warfarin, **TCA** – dotazníky typ tricyklická antidepresiva, **CYK** – dotazníky typ cyklosporin

Graf 1: Znázornění množství dotazníků v jednotlivých fázích jejich distribuce



5.2. Frekvenční analýza

5.2.1. Pohlaví, věk, vzdělání, bydliště

Pohlaví (otázka č. 1)

Ne všechny ze 193 dotazníků, jež byly zaslány zpět, byly kompletně vyplněny. Například otázka na pohlaví zůstala u dvou dotazníků nevyplněná. 106 (55,5 %) ze 191 odpovědí pocházelo od žen. Různé zastoupení pohlaví lze ovšem nalézt u jednotlivých sledovaných účinných látek. Nejvíce žen (86,7 %) odpovědělo ve skupině TCA, nejméně ve skupině warfarinu (38,5 %). Podrobný rozpis podává tab. 7.

Tab. 7: Zastoupení pohlaví v jednotlivých skupinách dotazníků

Typ dotazníku	Ženy	Součet odpovědí	% žen
TEO	53	75	70,7
WAR	35	91	38,5
TCA	13	15	86,7
CYK	5	10	50,0
Celkem	106	191	55,5

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepressiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
 % - procentuální zastoupení

Věk (otázka č. 2)

Z hlediska stáří byli nejčastěji zastoupeni respondenti ve věku 60 – 79 let (51 %), a to především ve skupině uživatelů teofylinu (55 %) a warfarinu (55 %). Naproti tomu pacienti užívající TCA nebo cyklosporin byli nejčastěji ve věkové skupině 40 – 59 let (vždy 60 % odpovědí).

Tab. 8: Podíl zastoupení věkových skupin respondentů

Typ dotazníku	0 - 19 let (%)	20 - 39 let (%)	40 - 59 let (%)	60 - 79 let (%)	nad 80 let (%)	100 %
TEO	0	4	20	55	21	76
WAR	1	7	27	55	10	92
TCA	0	7	60	27	7	15
CYK	10	20	60	10	0	10
Celkem	1	6	28	51	13	193

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepressiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
100 % - celkový počet odpovědí

Vzdělání (otázka č. 3)

V otázce po nejvyšším dosaženém vzdělání zahrlo nejvíce ze 192 respondentů odpověď „střední s maturitou“ (40 %), tato odpověď byla nejčastější ve skupině teofylinu (42 %), warfarinu (41 %) a TCA (40 %), dále 34 % respondentů uvedlo vzdělání „vyučení“, tato odpověď byla nejčastější u uživatelů cyklosporinu (70 %).

Tab. 9: Podíl zastoupení nejvyššího dosaženého vzdělání respondentů

Typ dotazníku	Základní (%)	Vyučen (%)	střední s maturitou (%)	Vysokoškolské (%)	100 %
TEO	17	36	42	5	76
WAR	10	31	41	18	91
TCA	40	20	40	0	15
CYK	20	70	10	0	10
Celkem	16	34	40	10	192

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
100 % - celkový počet odpovědí

Velikost bydliště (otázka č. 4)

Většina (68 %) ze 192 odpovědivších pacientů uvádí své bydliště ve městě s více než 20 000 obyvateli (v tomto případě zřejmě Liberec). Výjimku opět tvoří uživatelé cyklosporinu, kteří bydlí převážně (50 %) v městě s 2 až 20 tisíci obyvateli. Podrobnosti uvádí tab. 10.

Tab. 10: Velikost bydliště respondentů

Typ dotazníku	do 2 tis. ob. (%)	2 tis. ob – 20 tis. ob. (%)	nad 20 tis. ob. (%)	100 %
TEO	12%	13	75	75
WAR	15%	15	70	92
TCA	33%	33	47	15
CYK	20	50	30	10
Celkem	15	18	68	192

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
100 % - celkový počet odpovědí
tis. ob. – tisíce obyvatel

5.2.2. Užívání sledovaného léčivého přípravku

Užívané léčivé přípravky (otázka č. 5)

Teofylin

Z mnoha registrovaných přípravků s obsahem teofylinu byly užívány pouze AFONILUM SR cps ret (28 % všech odpovědí), EUPHYLIN CR N cps ret (43 %), SPOPHYLLIN RETARD tbl ret (5 %), SYNTOPHYLLIN drg (4 %) a THEOPLUS tbl ret (20 %). Medián denních dávek teofylinu bylo 500 mg, nejmenší užívaná dávka byla 125 mg, největší 850 mg za den. Podrobnosti jsou shrnuty v tab. 11.

Tab. 11: Užívané přípravky s obsahem teofylinu

Název přípravku	Četnost přípravku	Dávka teofylinu (mg/d)
-----------------	-------------------	------------------------

	n	%	medián; n	min; max
AFONILUM SR cps ret	21	28	500; 21	125; 750
EUPHYLIN CR N cps ret	33	43	400; 33	200; 800
SPOPHYLLIN RETARD tbl ret	4	5	500; 3	500; 500
SYNTOPHYLLIN drg	3	4	199; 2	158; 240
THEOPLUS tbl ret	15	20	600; 15	200; 600
Celkem	76	100	500; 74	125; 850

Vysvětlivky: **n** – počet odpovědí
% - podíl zastoupení v procentech
min – minimální hodnota
max – maximální hodnota

Warfarin

Z celkem 92 uživatelů warfarinu nevedlo žádný konkrétní přípravek 8 respondentů, 76 pacientů užívá WARFARIN ORION tbl, 6 pacientů užívá WARFARIN-SL tbl a 2 pacienti užívají LAWARIN tbl. Medián denních dávek warfarinu bylo 5 mg, nejnižší užívaná dávka byla 1,5 mg, nejvyšší 13,75 mg za den.

Tab. 12: Užívané přípravky s obsahem warfarinu

Název přípravku	Četnost přípravku		Dávka warfarinu (mg/d)	
	n	%	medián; n	min; max
Bez udání přípravku	8	9	5; 7	3,5; 7,5
LAWARIN tbl	2	2	4; 2	3; 5
WARFARIN ORION tbl	76	83	5; 70	2; 13,75
WARFARIN-SL tbl	6	7	3; 5	1,5; 6
Celkem	92	100	5; 84	1,5; 13,75

Vysvětlivky: **n** – počet odpovědí
% - podíl zastoupení v procentech
min – minimální hodnota
max – maximální hodnota

Tricyklická antidepresiva

Přehled o užívaných přípravcích podává Tab. 13.

Tab. 13: Užívané přípravky s obsahem TCA

Název přípravku	Účinná látka	Četnost přípravku		Dávka TCA (mg /d)	
		n	%	medián; n	min; max
AMITRIPTYLIN SLOVAKOFARMA tbl obd	amitriptylin	1	7	75; 1	75; 75
ANAFRANIL tbl obd, tbl ret	klomipramin	1	7	25; 1	25; 25

LUDIOMIL drg,	maprotilin	1	7	25; 1	25; 25
NOVERIL tbl ret	dibenzepin	5	33	240; 5	240; 480
PROTHIADEN drg, tbl obd	dosulepin	7	47	62,5; 6	25; 125
Celkem		15	100		

Vysvětlivky: **n** – počet odpovědí
 % - podíl zastoupení v procentech
min – minimální hodnota
max – maximální hodnota

Cyklosporin

Přehled o užívaných přípravcích podává tab. 14.

Tab. 14: Užívané přípravky s obsahem cyklosporinu

Název přípravku	Četnost přípravku		Dávka cyklosporinu (mg/d)	
	n	%	medián; n	min; max
CONSUPREN cps, sol por	2	20	240; 2	180; 300
EQUORAL cps, sol por	5	50	225; 4	150; 300
SANDIMMUN NEORAL cps., sol por	3	30	200; 3	120; 350
Celkem	10	100	200; 9	120; 350

Vysvětlivky: **n** – počet odpovědí
 % - podíl zastoupení v procentech
min – minimální hodnota
max – maximální hodnota

Délka užívání sledovaného přípravku (otázka č. 6)

Z celkového počtu 190 odpovědí na tuto otázku, užívá sledovaný přípravek 76,8 % pacientů již déle než rok. Výsledky pro jednotlivé skupiny obsahuje tab. 15.

Tab. 15: Délka užívání sledovaných přípravků

Typ dotazníku	Dosud neužíval (%)	< 2 měsíce (%)	2 měsíce - 1 rok (%)	> 1 rok (%)	100 %
TEO	3	4	11	82	74
WAR	4	5	17	73	92
TCA	7	7	20	67	15

CYK	0	11	0	89	9
Celkem	4	5	14	77	190

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
100 % - celkový počet odpovědí

Znalost indikací (otázka č. 7)

Téměř 93 % respondentů bylo schopno alespoň přibližně vyjádřit důvod předepsání jejich sledovaného přípravku. Celkové vyhodnocení odpovědí vystihuje tab. 16.

Tab. 16: Celkové vyhodnocení znalostí indikací sledovaných přípravků

Typ dotazníku	Zná (%)	Nezná (%)	Nelze posoudit (%)	n (=100 %)
TEO	92	7	2	61
WAR	96	1	2	81
TCA	93	7	0	14
CYK	67	11	22	9
Celkem	93	7	5	165

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
n - celkový počet odpovědí

Uváděné indikace

Teofylin

Mezi nejčastěji uváděné správné důvody užívání teofylinu patří (v závorce je uvedena absolutní četnost):

Dýchání, dýchací obtíže, dýchací cesty (20 x), Astma (17 x), Průdušky, zánět průdušek, rozšíření průdušek (10 x), Dušnost (9 x), CHOPN (2 x)

Za chybné odpovědi byly považovány:

Plicní embolie (2x), Ang. peckoris (1x)

Warfarin

Nejčastěji pacienti uváděli tyto správné důvody nasazení warfarinu (v závorce je uvedena absolutní četnost):

Ředění krve (33 x), Srážlivost krve (14 x), Trombóza (12 x), Embolie (11 x), Chlopeč – náhrada, umělá (4 x), Zánět žil (4 x), Arytmie (3 x)

TCA

Nejčastěji pacienti uváděli tyto správné důvody nasazení TCA (v závorce je uvedena absolutní četnost):

Deprese (7 x), Úzkost (3 x), Nervozita (2 x), Spánek (1 x), Uklidnění (1 x)

Cyklosporin

Důvod nasazení cyklosporinu se pacienti pokoušeli vyjádřit slovy: Transplantace (3 x), Imunita (2 x) aj.

Odběry krve (otázka č. 8)

Na otázku, zda chodí na kontroly spojené s odběrem krve odpovědělo celkem 182 respondentů, z toho 151 kladně. Ve skupině warfarinu a cyklosporinu se nevyskytl ani jeden pacient, který by odpověděl, že nechodí na kontroly spojené s odběrem krve. Pacienti užívající warfarin chodí také na kontroly spojené s odběrem krve nejčastěji – medián frekvence kontrol za rok byl v této skupině 12, s nejnižší hodnotou 4 a nejvyšší 52. Ve skupině teofylinu bylo 6 pacientů, kteří zároveň s teofylinem užívali i warfarin. Ačkoliv tyto pacienti chodili na kontroly spojené s odběrem v podstatě stejně často jako pacienti ze skupiny warfarinu, pokud byli tyto pacienti ze skupiny teofylinu vyřazeni, medián a hraniční hodnoty se tím nezměnily. Celkový přehled o odpovědích na toto téma podává tab. 17:

Tab. 17: Kontroly u lékaře spojené s odběrem krve u sledovaných pacientů

Typ dotazníku	Odběry ano (%)	Odběry ne (%)	100 %	Bez odpovědi (n)	Odběry - počet/rok	
					medián; n	min; max
TEO	64	36	70	6	2; 41	0,5; 50
WAR	100	0	88	4	12; 84	4; 52
TCA	57	43	14	1	1; 8	1; 6
CYK	100	0	10	0	4; 10	4; 17
Celkem	83	17	182	11	10; 143	0,5; 52

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
100 % - celkový počet odpovědí
n – počet odpovědí
% - podíl zastoupení v procentech
min – minimální hodnota
max – maximální hodnota
Odběry – počet/rok – počet prohlídek spojených s odběrem krve za rok u jednotlivých respondentů

Dodržování dávkování (otázka č. 9)

Pacienti nejčastěji uváděli, že sledované přípravky užívají přesně dle pokynů lékaře; dávku si zapomene vzít maximálně 1krát za měsíc 94 % pacientů. Relativně nejsvědomitěji je užíván warfarin – přesně ho užívá 97 % pacientů. Celkový přehled o odpovědích na toto téma podává tab. 18:

Tab. 18: Dodržování předepsaného dávkování sledovaných přípravků

Typ dotazníku	Užívá přesně (%)	Občas zapomene (%)	Často zapomene (%)	Při obtížích (%)	Dosud neužíval (%)	100 %
TEO	93	3	0	3	1	72
WAR	97	3	0	0	0	92
TCA	87	13	0	0	0	15
CYK	90	10	0	0	0	10

Celkem	94	4	0	1	1	189
--------	----	---	---	---	---	-----

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
100 % - celkový počet odpovědí

Snášlivost přípravků (otázka č. 10)

Velká většina (73 %) ze 187 odpovědivších pacientů uvedla, že sledovaný přípravek snáší velmi dobře, o něco hůře, tedy „dobře“ snáší přípravek 22 % z pacientů, kteří již přípravek užívali. Shrnutí této otázky uvádí tab. 19.

Tab. 19: Odpovědi respondentů na otázku, jak snáší sledovaný přípravek v posledních třech měsících

Typ dotazníku	Velmi dobře (%)	Dobře (%)	Spíše špatně (%)	Velmi špatně (%)	100 %	Neužíval (n)
TEO	71	24	3	1	70	1
WAR	74	20	6	0	88	3
TCA	71	29	0	0	14	1
CYK	89	11	0	0	9	1
Celkem	73	22	4	1	181	6

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
100 % - celkový počet odpovědí
n – počet odpovědí

5.2.3. Další užívané přípravky a potraviny

Konkomitantně užívaná Rx-léčiva (otázka č. 11)

Jak vyplynulo z celkem 183 odpovědí, užívali pacienti v sledované skupině 0 – 15 dalších Rx-látek (kromě sledovaného přípravku). Mediánem byly 4 další užívané Rx-látky na jednoho pacienta. Nejbohatší konkomitantní terapii měli uživatelé cyklosporinu, u nichž byl medián 5,5 dalších užívaných Rx-látek na jednoho pacienta. Naopak pouze samotný sledovaný přípravek užívalo jen 15 pacientů (8 % ze všech odpovědí), nejvíce jich bylo ze skupiny warfarinu. Podrobné výsledky této otázky jsou v tab. 20.

Tab. 20: Konkomitantně užívané Rx-látky u sledovaných pacientů

Typ dotazníku	Počet dalších Rx-látek/pacient		Pacienti bez dalších Rx-látek (n)	Pacienti bez dalších Rx-látek (%)
	medián; n	min; max		
TEO	5; 68	0; 14	2	3
WAR	4; 91	0; 15	12	13
TCA	5; 14	0; 8	1	7
CYK	5,5; 10	2; 12	0	0
Celkem	4; 183	0; 15	15	8

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva

CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin

n – počet odpovědí

% - podíl zastoupení v procentech

min – minimální hodnota

max – maximální hodnota

Počet dalších Rx-látek/pacient – počet konkomitantně užívaných Rx-látek jednotlivými pacienty v době vyplňování dotazníku

Pacienti bez dalších Rx-látek – pacienti neužívající konkomitantně žádné další Rx-látky v době vyplňování dotazníku

Interakce sledovaných přípravků s Rx-látkami

U všech konkomitantně užívaných Rx-látek byl zhodnocen potenciál pro interakci se sledovaným přípravkem s pomocí referenčních databází.^{17, 25, 26} Jako interakce byla v tomto případě hodnocena jakákoliv interakce bez rozlišení významnosti. U TCA nebyly z důvodu rozmanitosti skupiny interakce hodnoceny. Celkem bylo zaznamenáno 258 interakcí, které se vyskytly u 121 pacientů. Maximální počet interakcí u jednoho pacienta byl 10. Největší pravděpodobnost výskytu interakce mezi konkomitantní terapií a sledovaným přípravkem mají pacienti užívatí cyklosporin (medián 2,5 interakce na jednoho pacienta). Celkový přehled o údajích na toto téma podává tab. 21:

Tab. 21: Výskyt interakcí mezi sledovanými přípravky a ostatními užívanými Rx-látkami

Typ dotazníku	Počet interakcí (n)	Počet pacientů s interakcí (n)	Interakce s Rx-látkami	
			medián; n	min; max
TEO	41	33	0; 68	0; 3
WAR	189	73	2; 91	0; 10
TCA	-	-	-	-
CYK	28	10	2,5; 10	1; 5
Celkem	258	116		

Vysvětlivky:

TEO – odpovědi z dotazníků typ teofylin

WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin

TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepressiva

CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin

n – počet odpovědí

min – minimální hodnota

max – maximální hodnota

Počet interakcí – počet zjištěných interakcí dle referenčních databází^{17,25,26} mezi sledovaným lékem a ostatními užívanými Rx-látkami v dané kohortě

Počet pacientů s interakcí – počet respondentů u nichž byla dle referenčních databází^{17,25,26} zaznamenána interakce v dané kohortě

Interakce s Rx-látkami – počet zjištěných interakcí dle referenčních databází^{17,25,26} mezi sledovaným lékem a ostatními užívanými Rx-látkami u jednotlivých pacientů

Významné interakce

Ve skupině teofylinu se vyskytlo celkem 21 významných interakcí mezi teofylinem a konkomitantně užívanými Rx-látkami; ve skupině warfarinu bylo takových interakcí 30, ve skupině cyklosporinu 8, TCA nebyla z hlediska interakcí hodnocena. Podrobný rozpis interagujících látek vystihují tab. 22, 23 a 24:

Tab. 22: Rx-látky, u nichž byla zaznamenána významná interakce s teofylinem dle referenčních databází^{17, 25, 26}

Látka interagující s teofylinem	Počet
---------------------------------	-------

	pacientů
β-blokátor (metoprolol, betaxolol)	10
pentoxifylin	5
etofylin	2
fluvoxamin	1
karvedilol	1
rifampicin	1
ticlopidin	1
Celkem	21

Tab. 23: Rx-látky, u nichž byla zaznamenána významná interakce s warfarinem dle referenčních databází^{17, 25, 26}

Látka interagující s warfarinem	Počet pacientů
propafenon	7
levothyroxin	6
amiodaron	5
omeprazol	4
ginkgo biloba	2
ciprofibrát	2
fenytoin	1
ibuprofen	1
karbamazepin	1
kys. tolfenamová	1
Celkem	30

Tab. 24: Rx-látky, u nichž byla zaznamenána významná interakce s cyklosporinem dle referenčních databází^{17, 25, 26}

Látka interagující s cyklosporinem	Počet pacientů
allopurinol	3
simvastatin	2
amilorid	1
estradiol	1
felodipin	1
Celkem	8

Kouření cigaret (otázka č. 12)

152 (81,3 %) ze 187 respondentů uvedlo, že nekouří, příležitostně kouří 10 a pravidelně 25 respondentů. Pravidelní kuřáci uváděli, že vykouří od 5 do 30 cigaret za den, medián v této skupině byl 15 cigaret za den. Výsledky pro jednotlivé sledované skupiny jsou v tab. 25. Výskyt jednotlivých kategorií kouření cigaret se statisticky neliší v závislosti na sledovaném přípravku (χ^2 -test, d.f. = 6, p = 0,14). (Pozn. d.f. – degrees of freedom [stupně volnosti], „p = 0,14“ znamená pravděpodobnost chyby při zamítnutí nulové hypotézy, jež v tomto případě zní: “Není rozdíl v relativním zastoupení jednotlivých kategorií hodnotících frekvenci kouření ve sledované populaci.”)

Tab. 25: Odpovědi na otázku č. 12 - kouření

Typ dotazníku	Nekouří (%)	Příležitostně (%)	Pravidelně (%)	100 %	Pravidelně – cigaret/den	
					medián; n	min; max
TEO	81	8	11	72	12,5; 8	5; 20
WAR	83	2	15	92	20; 14	5; 30
TCA	92	0	8	13	10; 1	10;10
CYK	60	20	20	10	21; 2	12; 30
Celkem	81	5	13	187	15; 25	5; 30

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
100 % - celkový počet odpovědí
n – počet odpovědí
% - podíl zastoupení v procentech
min – minimální hodnota
max – maximální hodnota
Pravidelně – cigaret/den – počet cigaret vykouřených za den pravidelnými kuřáky

Konzumace alkoholických nápojů (otázka č. 13)

Více než polovina (51,3 %) z 193 respondentů uvedla, že alkoholické nápoje pije příležitostně, 43 % nepije alkohol vůbec, naproti tomu 5,7 % pije alkohol pravidelně. Pravidelní konzumenti alkoholu uváděli, že vypijí 0,5 až 3 dávky alkoholu za den (1 dávka = 0,5 litru piva = 0,2 litru vína = 0,1 litru likéru = 0,05 litru destilátu), medián spotřeby alkoholu v této skupině byla 1 dávka alkoholu za den. Výsledky pro jednotlivé sledované skupiny jsou v tab. 26. Výskyt jednotlivých kategorií konzumace alkoholu se statisticky neliší v závislosti na sledovaném přípravku (χ^2 -test, d.f. = 6, p = 0,28).

Tab. 26: Odpovědi na otázku č. 13 – konzumace alkoholických nápojů

Typ dotazníku	Nepije (%)	Příležitostně (%)	Pravidelně (%)	100 %	Pravidelně – dávek/den	
					medián; n	min; max
TEO	45	50	5	76	1; 4	0,5; 2
WAR	36	56	8	92	2; 7	1; 3
TCA	67	33	0	15	-	-
CYK	60	40	0	10	-	-
Celkem	83 (43,0 %)	99 (51,3 %)	11 (5,7 %)	193 (100 %)	1; 11	0,5; 3

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
100 % - celkový počet odpovědí
% - podíl zastoupení v procentech
n – počet odpovědí

min – minimální hodnota

max – maximální hodnota

Pravidelně – dávek/den – počet dávek alkoholických nápojů (1 dávka - viz výše v tomto odstavci) vypitých za den pravidelnými konzumenty alkoholu

Konzumace kávy (otázka č. 14)

Pravidelné pití kávy uvedlo v dotazníku 85 (44,0 %) ze 193 respondentů. Příležitostně pije kávu 34,7 % respondentů, 21,2 % nepije kávu vůbec. Spotřeba kávy u pravidelných konzumentů kávy se pohybovala od jednoho do pěti šálek kávy za den, medián spotřeby kávy u pravidelných konzumentů byly 2 šálky za den. Výsledky pro jednotlivé sledované skupiny jsou v tab. 27. Výskyt jednotlivých kategorií konzumace kávy se statisticky nelišil v závislosti na sledovaném přípravku (χ^2 -test, d.f. = 6, p = 0,70).

Tab. 27: Odpovědi na otázku č. 14 – konzumace kávy

Typ dotazníku	Nepije (%)	Příležitostně (%)	Pravidelně (%)	100 %	Pravidelně – šálky/den	
					medián; n	min; max
TEO	25	37	38	76	1; 29	1; 5
WAR	17	34	49	92	2; 44	1; 4
TCA	20	27	53	15	2; 8	1; 3
CYK	30	40	30	10	2; 2	1; 3
Celkem	21	35	44	193	2; 83	1; 5

Vysvětlivky:

TEO – odpovědi z dotazníků typ teofylin

WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin

TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva

CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin

100 % - celkový počet odpovědí

n – počet odpovědí

% - podíl zastoupení v procentech

min – minimální hodnota

max – maximální hodnota

Pravidelně – šálky/den – počet šálek kávy za den vypitých pravidelnými konzumenty kávy

OTC-přípravky užívané v posledních 3 měsících (otázka č. 15)

Užívané OTC-přípravky

Na otázku, jaké OTC-přípravky užívali konkomitantně se sledovaným lékem během posledních 3 měsíců před průzkumem, odpovědělo celkem 157 pacientů, z toho 102 (65 %) uvedlo alespoň 1 OTC-přípravek. 55 pacientů (35 %) tedy neužívalo během posledních 3 měsíců před průzkumem vůbec žádný OTC-přípravek, nejvíce bylo takových pacientů ve skupině warfarinu (51 %), naproti tomu ve skupině teofylinu bylo takových pacientů statisticky významně méně (χ^2 -test, p < 0,001).

Celkem bylo pacienty uvedeno 206 OTC-přípravků, medián počtu OTC-přípravků u pacientů, kteří OTC-přípravky užívali, má hodnotu 2. Nejvíce bylo zaznamenáno 9 OTC-přípravků u jednoho pacienta.

Jeden pacient uvedl mezi užívanými OTC-přípravky Alnagon, jenž obsahuje ASA, kodein, fenobarbital a kofein. Tento Rx-přípravek byl užíván nárazově a pravděpodobně i bez

vědomí lékaře, a tak byl v tomto případě hodnocen jako volně prodejné léčivo. Údaje pro jednotlivé skupiny jsou shrnuty v tab. 28 a 29:

Tab. 28: Podíl zastoupení pacientů užívajících OTC-přípravky během posledních 3 měsíců před průzkumem

Typ dotazníku	Užívající OTC-přípravky (%)	Neužívající OTC-přípravky (%)	100 %	Bez odpovědi
TEO	84	16	57	19
WAR	49	51	80	12
TCA	82	18	11	4
CYK	67	33	9	1
Celkem	65	35	157	36

Vysvětlivky: TEO – odpovědi z dotazníků typ teofylin
 WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
 TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
 CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
 100 % - celkový počet odpovědi
 % - podíl zastoupení v procentech

Tab. 29: Počet OTC-přípravků užívaných pacienty během posledních 3 měsíců před průzkumem

Typ dotazníku	Počet OTC-přípravků	Počet přípravků/pacient užívající	
		medián; n	min; max
TEO	106	2; 48	1; 7
WAR	67	1; 39	1; 5
TCA	22	1; 9	1; 9
CYK	11	2; 6	1; 3
Celkem	206	2; 102	1; 9

Vysvětlivky: TEO – odpovědi z dotazníků typ teofylin
 WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
 TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
 CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
 n – počet odpovědi
 min – minimální hodnota
 max – maximální hodnota
 Počet OTC-přípravků – počet OTC-přípravků užívaných 3 měsíce před průzkumem v dané kohortě
 Počet přípravků/pacient užívající – počet OTC-přípravků užívaných 3 měsíce před průzkumem pacienty, kteří užívají alespoň jeden OTC-přípravek

Užívané OTC-látky

Konkrétní složení uvedených OTC-přípravků nebylo možno určit u celkem 33 přípravků. Mezi tyto položky patřily buď názvy obecné (ovocný čaj, bylinný čaj, průduškový čaj, minerály) nebo dle dostupných zdrojů^{26, 27, 14} neexistující přípravky (Prsní čaj, Čaj proti pálení žáhy, Imusezin E aj.) Ve zbylých 173 přípravcích bylo identifikováno celkem 260 látek, jež užívalo celkem 85 respondentů. Medián počtu identifikovaných OTC-látek u pacienta užívajícího identifikovatelné OTC-přípravky měl hodnotu 2, nejvíce užíval 1 pacient 15 OTC-látek.

Tab. 30: Počet OTC-látek užívaných pacienty během posledních třech měsíců před průzkumem

Typ dotazníku	Počet OTC-látek	Počet OTC-látek/pacient užívající		Počet neidentifikovatelných OTC-přípravků
		medián; n	min; max	
TEO	140	2; 41	1; 10	16
WAR	85	2; 33	1; 15	11
TCA	22	2; 6	1; 13	4
CYK	13	2; 5	2; 4	2
Celkem	260	2; 85	1; 15	33

Vysvětlivky: **TEO** – odpovědi z dotazníků typ teofylin
WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin
TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva
CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin
n – počet odpovědí
min – minimální hodnota
max – maximální hodnota
Počet OTC-látek - počet OTC-látek užívaných 3 měsíce před průzkumem v dané kohortě
Počet neidentifikovatelných OTC-přípravků – počet OTC-přípravků užívaných 3 měsíce před průzkumem v dané kohortě, u nichž nebylo možné s pomocí dostupných zdrojů^{26, 27, 14} určit přesné složení
Počet OTC-látek/pacient užívající – počet OTC-látek užívaných 3 měsíce před průzkumem pacienty, kteří užívají alespoň jeden OTC-přípravek

Interakce mezi OTC-látkami a sledovaným přípravkem

Interakce mezi OTC-látkami a sledovanými přípravky byla hodnocena dle stejných pravidel jaká jsou popsána v kapitole 5.2.3., odstavec 2 pro Rx-léčiva. Celkem bylo u 13 pacientů zaznamenáno 17 (15) interakcí mezi OTC-látkami užívanými v období 3 měsíce před průzkumem. Všechny interakce byly zaznamenány u uživatelů warfarinu, každý třetí respondent užívající warfarin a zároveň OTC-přípravky je tedy ohrožen interakcí s OTC-přípravky. Maximálně byly u jednoho pacienta zaznamenány 3 (2) interakce. Významné interakce byly zaregistrovány v 6 (4) případech, méně významné v 11 případech. Následuje výpis jednotlivých interagujících OTC-látek včetně uvedení četnosti výskytu uspořádaný do tab. 31 a 32 .

Tab. 31: Významné interakce zaregistrované ve sledované populaci mezi OTC-látkami a warfarinem

OTC-látka	Počet významných interakcí
ibuprofen	2
ASA	1 (0)
fenobarbital	1 (0)
ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	1
třezalka (<i>Hypericum perforatum</i>)	1

Tab. 32: Méně významné interakce zaregistrované ve sledované populaci mezi OTC-látkami a warfarinem

OTC-látka	Počet interakcí
paracetamol	3
vitamín E (tokoferol)	2
koenzym Q10 (ubidekarenon)	2
heřmáněk (Matricaria chamomilla)	2
borůvka (Vaccinium myrtillus)	1
zelený čaj (Cammellia sinensis)	1

5.2.4. Znalosti o interakcích mezi sledovanými přípravky a OTC-přípravky nebo potravou

Aktivní znalosti o interakcích (otázka č. 16)

Pokud byli pacienti požádáni, aby vyjmenovali přípravky nebo potraviny, o nichž si myslí, že by mohly nežádoucím způsobem ovlivnit účinek sledovaného přípravku, uvedlo z celkového počtu 133 odpovědí 44 (33 %) pacientů alespoň jednu položku. Celkem bylo uvedeno pacienty 137 položek, z nichž 95 (69 %) bylo hodnoceno dle referenčních databází^{17, 25} jako interagující. Alespoň jednu položku uvedlo 44 respondentů, převážně ze skupiny warfarinu, alespoň jednu interagující položku uvedlo 36 respondentů, opět převážně ze skupiny warfarinu (n = 31). Medián počtu uvedených interagujících položek u warfarinizovaných pacientů, kteří alespoň jednu tuto položku uvedly je 2, minimum 1, maximum 7.

Pacienti, kteří uvedli v otázce č. 16 alespoň jednu interagující položku, byli statisticky významně častěji nalezeni ve skupině warfarinu, než ve skupině teofylinu (χ^2 -test, $p < 0,001$). Hodnoty rozepsané pro jednotlivé sledované skupiny jsou uvedeny v tab. 33.

Tab. 33: Odpovědi na otázku č. 16 – aktivní znalosti interakcí mezi sledovanými přípravky a OTC-přípravky nebo potravou

Typ dotazníku	Celkem odpovědí	Odpovědi s položkami	Celkem položek	Položky interagující	Odpovědi s interagujícími položkami
TEO	51	5	11	5	2
WAR	65	36	123	87	31
TCA	10	1	1	1	1
CYK	7	2	2	2	2
Celkem	133	44	137	95	36

Vysvětlivky:

TEO – odpovědi z dotazníků typ teofylin

WAR - odpovědi z dotazníků typ warfarin

TCA - odpovědi z dotazníků typ tricyklická antidepresiva

CYK - odpovědi z dotazníků typ cyklosporin

n – počet odpovědí

% - podíl zastoupení v procentech

Celkem odpovědí – celkový počet odpovědí na otázku č. 16 v dané kohortě

Odpovědi s položkami – počet odpovědí na otázku č. 16, v nichž respondent uvedl alespoň jednu položku v dané kohortě

Celkem položek – celkový počet položek uvedených respondenty v dané kohortě jako odpověď na otázku č. 16

Položky interagující – celkový počet položek uvedených respondenty v dané kohortě jako odpověď na otázku č. 16, které byly s pomocí referenčních databází^{17, 25} hodnoceny jako interagující se sledovaným lékem

Odpovědi s interagujícími položkami – počet odpovědí na otázku č. 16 v dané kohortě, v nichž byla uvedena alespoň jedna položka, která byla s pomocí referenčních databází^{17, 25} hodnocena jako interagující se sledovaným lékem

Konkrétně patřily k nejčastěji uváděným položkám (v závorce je uvedena četnost dané položky):

- Teofylin:** - *interagující položky:* kouření (2), alkohol (2), káva
- *neinteragující položky:* Pectol, Centrum Silver, Vitamin AD, Dologran, beta-karoten, joghurt
- Warfarin:** - *interagující položky:* špenát (13), Acylpyrin (11), ibuprofen (6), listová zelenina (6) aj.
- *neinteragující položky:* červená řepa (9), vitamín C a ovoce obsahující vit. C (5), kys. listová (2) aj.
- TCA:** - *interagující položky:* alkohol (1)
- Cyklosporin:** - *interagující položky:* grapefruitový džus (1), třezalka (1)
- Není uvedeno jaký podíl dělaly nesprávné odpovědi – nemusí to tam být?

Pasivní znalosti o interakcích (otázka č. 17)

Pasivní znalost interakcí mezi sledovanými přípravky a OTC-přípravky nebo potravy byla zjišťována pomocí zaškrtnutí položek v seznamu (viz Příloha č. 2a-d), odpovědi byly hodnoceny dle pravidel uvedených v kapitole 4.3.2. – odstavec „Otázka č. 17“. Relativně nejlepší znalosti byly zjištěny u pacientů užívající warfarin, u nichž medián dosaženého počtu bodů činil 6, nejvíce bylo v této kategorii dosaženo 16 bodů, nejméně – 8 bodů. Teoreticky bylo možno dosáhnout -24 až +24 bodů. Výsledky pro jednotlivé skupiny jsou rozepsány v tab. 33.

Typ dotazníku	Celkem odpovědí	Dosažené body - medián	Možné body - maximum / minimum	-Dosažené body / - maximum / minimum
TEO	55	3	15 / -15	11 / -9
WAR	84	6	24 / -24	16 / -8
TCA	12	-1	15 / -15	3 / -1
CYK	8	-1	15 / -15	11 / -9
Celkem	159			

Tab. 33: Hodnocení pasivních znalostí o interakcích mezi sledovanými přípravky a OTC-přípravky nebo potravy dle otázky č. 17

Četnost zatržení jednotlivých položek ve všech 4 typech dotazníků znázorňují tab. 34 – 37. Interagující položky jsou označeny tučně a kurzívou.

Položka	Zatrženo (n)	Zatrženo – % (100% = 55)
<i>Modafen (ibuprofen + pseudoephedrin)</i>	13	23,6
Pomerančový džus	3	5,5
<i>Kouření</i>	45	81,8
<i>Grilované maso</i>	9	16,4
Šípkový čaj	1	1,8

Ibalgin (ibuprofen)	21	38,2
<i>Káva</i>	<i>18</i>	<i>32,7</i>
Arašídý	7	12,7
<i>Alkoholické nápoje</i>	<i>39</i>	<i>70,9</i>
Tavený sýr	3	5,5

Tab. 34: Četnost zatržení jednotlivých položek v otázce č. 17 v dotazníku typ „Teofylin“

Položka	Zatrženo (n)	Zatrženo - % z odpovědí (n = 84)
<i>Acylpyrin (ASA)</i>	72	85,7
Mátový čaj	18	21,4
<i>Alkoholické nápoje</i>	68	81,0
<i>Česnek</i>	16	19,0
Paralen (paracetamol)	26	31,0
<i>Ginkgo biloba</i>	11	13,1
Mrkev	7	8,3
<i>Vitamín E</i>	10	11,9
Pomerančový džus	8	9,5
<i>Špenát</i>	55	65,5
Mléko	5	6,0
Coldrex Hotrem (paracetamol + phenylephrin + kys. askorbová)	27	32,1
<i>Kouření cigaret</i>	59	70,2
Beta-karoten	16	19,0
<i>Ibalgin (ibuprofen)</i>	52	61,9
Calcium Pharmavit (uhličitan vápenatý + vitamín B ₂)	17	20,2

Tab. 35: Četnost zatržení jednotlivých položek v otázce č. 17 v dotazníku typ „Warfarin“

Položka	Zatrženo (n)	Zatrženo - % z odpovědí (n = 12)
<i>Alkoholické nápoje</i>	12	100,0
Bromhexin (bromhexin)	0	0,0
<i>Modafen (ibuprofen + pseudoephedrin)</i>	1	8,3
Mátový čaj	0	0,0
<i>Fervex (paracetamol + pheniramin + kys. askorbová)</i>	0	0,0
Pomerančový džus	0	0,0
<i>Sanorin (naphazolin)</i>	0	0,0
Ophtalmo-Septonex (carbethopendecinium bromid + kys. boritá + tetraboritan sodný)	0	0,0
<i>Třezalkový čaj</i>	0	0,0
Acylpyrin (ASA)	0	0,0

Tab. 36: Četnost zatržení jednotlivých položek v otázce č. 17 v dotazníku typ „TCA“

Položka	Zatrženo (n)	Zatrženo - % z odpovědí (n = 8)
Bromhexin (bromhexin)	1	12,5
<i>Třezalkový čaj</i>	2	25
<i>Sal-kal (chlorid sodný + chlorid draselný)</i>	1	12,5
Mátový čaj	0	0
Mléko	1	12,5
<i>Alkoholické nápoje</i>	2	25
<i>Ibalgín (ibuprofen)</i>	2	25
Jablečná šťáva	0	0
Irbis sweet	1	12,5
<i>Grapefruitový džus</i>	5	62,5

Tab. 37: Četnost zatržení jednotlivých položek v otázce č. 17 v dotazníku typ „Cyklosporin“

Pokud bylo sledováno, zdali pacienti zatržovali spíše interagující položky (správně) nebo neinteragující (chybně), bylo zjištěno, že z celkového počtu 654 zaškrtnutí, bylo 492 (75,2 %) u interagujících položek správně nebo chybně?. Výsledky pro jednotlivé skupiny jsou rozepsány v tab. 37. Toto je nutno jasně vyjádřit i v názvu tabulky!

Typ dotazníku	Zatrženo celkem	Zatrženo interagujících	Interagující - % ze zatržených celkem
TEO	159	124	78,0
WAR	467	343	73,4
TCA	13	13	100,0
CYK	15	12	80,0
Celkem	654	492	75,2

Tab. 38: Vyhodnocení správnosti zatržení položek v otázce č. 17 pro jednotlivé sledované skupiny

Zdroje informací (otázka č. 19)

Na dotaz, odkud se dozvěděl(a) informace o tom, které přípravky nebo potraviny by mohly ovlivnit účinek sledovaného léčiva odpovědělo celkem 184 respondentů. Nejčastěji získávali informace od lékaře (48,4 %) nebo z příbalového letáku (47,8 %). Poměrně významná část pacientů uvedla, že se žádné takové informace nedozvěděla (28,8 %), nejvíce takových pacientů bylo ve skupině teofylinu (53,5 % ze všech odpovědí u teofylinu). Ve skupině warfarinu bylo oproti teofylinu takových pacientů statisticky významně méně (χ^2 -test, $p < 0,001$). Výsledky pro jednotlivé skupiny jsou rozepsány v tab. 39.

Typ dotazníku	Celkem odpovědí	Lékař	Lékárna	Příbalový leták	Jiné zdroje	Žádné informace
TEO	71	14	3	26	3	38 (53,5 %)
WAR	90	67	9	52	11	7 (7,7 %)
TCA	14	3	1	6	0	5 (35,7 %)
CYK	9	5	0	4	1	3 (33,3 %)
Celkem	184	89 (48,4 %)	13 (7,0 %)	88 (47,8 %)	15 (8,2 %)	53 (28,8 %)

Tab. 39: Zdroje informací o možnosti ovlivnění účinku sledovaných přípravků OTC-přípravky nebo potravou dle otázky č. 19

Jako jiné zdroje informací pacienti uváděli následující možnosti (v závorce je uvedena četnost jednotlivých položek):

Teofylin: časopis z lékáren a od lékařů (1x), časopis VZP (1x), vlastní zkušenost (1x)

Warfarin: leták od lékaře (3x), nemocnice (2x), dcera (1x), lidé, kteří už warfarin užívají (1x), tisk (1x)

Cyklosporin: televize (1x)

Zdroje dalších podrobností (otázka č. 20)

Další podrobnosti o interakcích mezi sledovanými přípravky a OTC-přípravky nebo potravou by nejvíce pacientů shánělo u lékaře (132 z 179 odpovědí – 73,7 %), méně často by se obrátili na příbalový leták (43,0 %) nebo na lékárnu (25,1 %). Výsledky pro jednotlivé skupiny jsou rozepsány v tab. 40.

Typ dotazníku	Celkem odpovědí	Lékař	Lékárna	Příbalový leták	Jiné zdroje	Nevím
TEO	69	46 (66,7 %)	19	35	5	5
WAR	86	69 (80,2 %)	23	32	4	3
TCA	15	11 (73,3 %)	2	6	0	1
CYK	9	6 (66,7 %)	1	4	0	2
Celkem	179	132 (73,7 %)	45 (25,1 %)	77 (43,0 %)	9 (5,0 %)	11 (6,1 %)

Tab. 40: Zdroje dalších podrobností o interakcích mezi sledovanými přípravky a OTC-přípravky nebo potravou dle odpovědí na otázku č. 20

Jako jiné zdroje podrobností byly nejčastěji uváděny tyto položky (v závorce je uvedena četnost jednotlivých položek):

Teofylin: internet (2x), časopisy z lékáren a od lékařů (1x), odborná literatura (1x), noviny (1x)

Warfarin: internet (3x), lidé, kteří už warfarin užívají (1x)

5.2.5. Ostatní otázky

Užívání položek uvedených v otázce č. 17 (otázka č. 18/I)

Celkem 91 ze 165 (55,2 %) pacientů, kteří zodpověděli tuto otázku č. 18/I, uvedlo, že v minulosti užívali položky uvedené v otázce č. 17 společně se sledovaným přípravkem. Relativně nejvíce bylo takových pacientů ve skupině TCA (66,7 %). Rozpis výsledků této otázky pro jednotlivé skupiny obsahuje Tab. 41.

Typ dotazníku	Celkem odpovědí	Odpovědi "Ano" (n)	Odpovědi "Ano" (%)
TEO	65	38	58,5
WAR	80	40	50,0
TCA	12	8	66,7
CYK	8	5	62,5
Celkem	165	91	55,2

Tab. 41: Odpovědi na otázku č. 18/I (raději bych otázku vypsali!)

Užívané položky (otázka č. 18/II)

V otázce č. 18/II pacienti měli uvést všechny položky z otázky č. 17, které užívali společně se sledovaným přípravkem. Celkem odpovědělo 160 pacientů, z nichž 75 (46,9 %) užívalo alespoň 1 položku hodnocenou jako interagující. Medián užívaných položek je 1, nejvíce položek užíval jeden pacient ze skupiny TCA (10). Z výše uvedených čísel lze odvodit, že medián počtu užívaných interagujících položek je 0, maximum 5. (tomu nerozumím) Rozdíl v počtu pacientů užívajících alespoň jednu interagující položku mezi skupinou teofylinu a warfarinu není statisticky významný (χ^2 -test, $p = 0,179$). Z celkového počtu 304 užívaných položek bylo 136 interagujících (44,7 %). Výsledky pro jednotlivé skupiny jsou v tab. 42.

Tab. 42: Souhrn odpovědí na otázku č. 18/II dtto tab 41)

Typ dotazníku	Počet položek / Počet položek interagujících	Užívané položky - počet (medián;n;min; max)	Užívané položky interagující - počet (medián; n; min; max)	Pacienti užíající interagující položky (n, %)
TEO	154 / 64	1,5; 64; 0; 9	1; 64; 0; 4	33 (51,6 %)
WAR	111 / 51	1; 77; 0; 6	0; 77; 0; 3	31 (40,3 %)
TCA	27 / 14	1; 11; 0; 10	1; 11; 0; 5	6 (54,5 %)
CYK	12 / 7	1,5; 8; 0; 4	1; 8; 0; 2	5 (62,5 %)
Celkem	304 / 136	1; 160; 0; 10	0; 160; 0; 5	75 (46,9 %)

Vysvětlivky: TEO – teofilinová skupina, WAR – warfarinová skupina, TCA- skupina tricyklických antidepresív, CYK – skupina cyclosporinu n – počet, min – minimální hodnota, max – maximální hodnota, % - hodnota v % (100%: pro TEO = atd.)

Četnost uvedení jednotlivých položek v otázce č. 18/II uvádí pro jednotlivé skupiny tab. 43 – 46. Z nich lze například odvodit, že kávu uvedlo mezi užívanými položkami (v otázce č.18/II) 28 pacientů, což je 43,8 % ze všech 64 odpovědí na tuto otázku od pacientů užívajících teofylin. Interagující položky jsou v tabulkách označeny kurzívou.

TEOFYLIN

Položka	Uvedeno (n)	Uvedeno (%)
<i>Modafen</i>	3	4,7
Pomerančový džus	17	26,6
<i>Kouření</i>	7	10,9
<i>Grilované maso</i>	13	20,3
Šípkový čaj	13	20,3
Ibalgin	20	31,3
<i>Káva</i>	28	43,8
Arašidy	13	20,3
<i>Alkoholické nápoje</i>	13	20,3
Tavený sýr	27	42,2
Celkem	154	

Tab. 43: Četnost uvedení jednotlivých položek v otázce č. 18/II u dotazníků typ „teofylin“

WARFARIN

Položka	Uvedeno (n)	Uvedeno (%)
<i>Acylypyrin</i>	4	5,2
Mátový čaj	2	2,6
<i>Alkoholické nápoje</i>	13	16,9
<i>Česnek</i>	2	2,6
Paralen	16	20,8
<i>Ginkgo biloba</i>	1	1,3
Mrkev	15	19,5
<i>Vitamín E</i>	2	2,6
Pomerančový džus	7	9,1
<i>Špenát</i>	12	15,6
Mléko	16	20,8
Coldrex Hotrem	0	0,0
<i>Kouření cigaret</i>	9	11,7
Beta-karoten	1	1,3
<i>Ibalgin</i>	8	10,4
Calcium Pharmavit	3	3,9
Celkem	111	

Tab. 44: Četnost uvedení jednotlivých položek v otázce č. 18/II u dotazníků typ „warfarin“

TCA		
Položka	Uvedeno (n)	Uvedeno (%)
<i>Alkoholické nápoje</i>	3	27,3
Bromhexin	2	18,2
<i>Modafen</i>	2	18,2
Mátový čaj	4	36,4
<i>Fervex</i>	1	9,1
Pomerančový džus	2	18,2
<i>Sanorin</i>	5	45,5
Ophtalmo-Septonex	3	27,3
<i>Třezalkový čaj</i>	3	27,3
Acylpyrin	2	18,2
Celkem	27	

Tab. 45: Četnost uvedení jednotlivých položek v otázce č. 18/II u dotazníků typ „TCA“

CYKLOSPORIN		
Položka	Uvedeno (n)	Uvedeno (%)
Bromhexin	1	12,5
<i>Třezalkový čaj</i>	0	0,0
<i>Sal-kal</i>	1	12,5
Mátový čaj	1	12,5
Mléko	2	25,0
<i>Alkoholické nápoje</i>	1	12,5
<i>Ibalgin</i>	4	50,0
Jablečná šťáva	1	12,5
Írbis sweet	0	0,0
<i>Grapefruitový džus</i>	1	12,5
Celkem	12	

Tab. 46: Četnost uvedení jednotlivých položek v otázce č. 18/II u dotazníků typ „Cyklosporin“

Důvěryhodnost uvedených čísel lze ověřit díky skutečnosti, že na užívání alkoholu, kávy a cigaret byli pacienti dotazováni v podstatě dvakrát. Poprvé to bylo v otázkách č. 12, 13 a 14, později také v otázce č. 18/II, protože káva, alkohol a cigarety byly mezi položkami v otázce č. 17. Teoreticky by se měly výsledky z těchto otázek shodovat. Pokud například pacient užívající teofylin uvede v otázce č. 12, že kouří pravidelně, měl by kouření uvést také v otázce č. 18/II (proč by to měl uvést, pokud si nemyslí, že je to riziko). Ve skutečnosti ovšem z 8 pacientů, kteří užívají teofylin a v otázce č. 12 uvedli, že kouří pravidelně, jen 4 respondenti uvedli kouření i v otázce č. 18/II, 1 tuto otázku nevyplnil vůbec a zbylí 3 pacienti (37 %) otázku vyplnili, aniž by kouření mezi užívanými položkami uvedlo. Tato disproporce se projevuje téměř u všech sledovaných skupin, jakož i při sledování pití alkoholu nebo kávy, jak vidno na tab. 47 – 49.

ALKOHOL

Typ dotazníku	Celkem alkohol pravidelně č. 13 (n)	Alkohol pravidelně č. 13 - uvedl č. 18/II (n)	Alkohol pravidelně č. 13 - nevyplnil č. 18/II (n)	Alkohol pravidelně č. 13 - neuvedl č. 18/II (n, (%))
TEO	4	2	0	2 (50%)
WAR	7	5	0	2 (29 %)
Celkem	11	7	0	4 (36 %)

Tab. 47: Porovnání uvádění konzumace alkoholu v otázkách č. 13 a č. 18/II

KOURENÍ

Typ dotazníku	Celkem kouří pravidelně č.12 (n)	Kouří č. 12 - uvedl č. 18/II (n)	Kouří č. 12 - nevyplnil č. 18/II (n)	Kouří č. 12 - neuvedl č. 18/II (n, (%))
TEO	8	4	1	3 (37 %)
WAR	14	8	2	4 (29 %)
Celkem	22	12	3	7 (32 %)

Tab. 48: Porovnání uvádění kouření cigaret v otázkách č. 12 a č. 18/II

KÁVA

Typ dotazníku	Celkem kávu pravidelně č. 14 (n)	Kávu pravidelně č. 14 - uvedl č. 18/II (n)	Kávu pravidelně č. 14 - nevyplnil č. 18/II (n)	Kávu pravidelně č. 14 - neuvedl č. 18/II (n, (%))
TEO	29	17	2	10 (34 %)

Tab. 49: Porovnání uvádění konzumace kávy v otázkách č. 14 a č. 18/II

Jiné problematické přípravky nebo potraviny (otázka č. 21)

V otázce č. 21 byli pacienti požádáni, aby uvedli dosud nezmiňované přípravky, které jim v kombinaci se sledovaným přípravkem způsobily obtíže. Z celkového počtu 128 pacientů, kteří zodpověděli tuto otázku, jen 9 (7,0 %) uvedlo alespoň jednu položku. Celkem bylo uvedeno 16 položek, ne všechny lze však zařadit do kategorie OTC-přípravků nebo potravin. Byly jmenovány 4 Rx-přípravky (antibiotikum, Korylan, kyselina listová (na recept je vázán jen přípravek s obsahem 10 mg kyseliny listové v tabletě), Klacid (klaritromycin)). Souhrn odpovědí na tuto otázku je uveden v tab. 50.

Typ dotazníku	Jmenované položky	Počet položek (n)	Počet pacientů (n)	Počet odpovědí (n)
TEO	Ibuprofen, antibiotikum, sušenky, chipsy, kouření	5	4	47
WAR	alkohol, sterilovaná okurka, Coca-Cola, Pepsi-Cola, light výrobky, Korylan, Kofola, Valetol, hlávkový salát, kyselina listová	10	4	65
TCA	0	0	0	8
CYK	Klacid	1	1	8
Celkem		16	9 (7,0%)	128 (100,0 %)

Tab. 50: Souhrn odpovědí na otázku č. 21

Znalosti pravidelných uživatelů pochutin

Dle referenčních databází^{17, 25} může kouření cigaret ovlivnit účinek teofylinu a warfarinu, konzumace kávy může ovlivnit účinek teofylinu a konzumace alkoholu může ovlivnit účinek všech sledovaných Rx léčiv. (to by mělo být v diskuzi) Přesto byly ve sledované populaci zaznamenáni pravidelní uživatelé kávy, alkoholu i cigaret. Na otázku, zda tito pacienti vědí o negativním vlivu těchto pochutin na účinky užívaných léků, dávají částečnou (proč částečnou) odpověď tabulky 51 – 53. Zde jsou uvedeni pravidelní konzumenti kouření, alkoholu a kávy dle toho, zda zaškrtnuli příslušnou položku (kouření cigaret, alkoholické nápoje, káva) v seznamu u otázky č. 17. Při porovnání s údaji v tab. 34 a 35 lze konstatovat, že znalosti pravidelných uživatelů pochutin o negativním vlivu na účinek sledovaných Rx-léčiv jsou srovnatelné s ostatními sledovanými pacienty.

KOURENÍ

Typ dotazníku	Označil kouření (n)	Neoznačil kouření (n)	Označil kouření (%)
TEO	6	0	100,0
WAR	9	4	69,2
Celkem	15	4	78,9

Tab. 51: Rozdělení pravidelných kuřáků cigaret dle toho, zda označili v otázce č. 17 kouření cigaret jako položku, jež může ovlivnit účinek sledovaného přípravku. (kolik je 100% - vždy uvést u tabulky)

ALKOHOL

Typ dotazníku	Označil alkohol (n)	Neoznačil alkohol (n)	Označil alkohol (%)
TEO	0	1	0,0
WAR	3	4	42,9
TCA	0	0	-
CYK	0	0	-
Celkem	3	5	37,5

Tab. 52: Rozdělení pravidelných konzumentů alkoholu dle toho, zda označili v otázce č. 17 alkoholické nápoje za položku, jež může ovlivnit účinek sledovaného přípravku.

KÁVA

Typ dotazníku	Označil kávu (n)	Neoznačil kávu (n)	Označil kávu (%)
TEO	6	17	26,1

Tab. 53: : Rozdělení pravidelných konzumentů kávy dle toho, zda označili v otázce č. 17 kávu za položku, jež může ovlivnit účinek sledovaného přípravku.

5.3. Statistická analýza jak se má statistická analýza dělat patří do metodiky jinak bych to nazval srovnání skupin

5.3.1. Teofylin

Při statistické analýze dat ve skupině pacientů užívajících teofylin byly sledovány tyto 4 veličiny:

- 1) Dosažený počet bodů v otázce č. 17 (soubor rozdělen na kategorie „3 body a méně“ a „více než 3 body“)
- 2) Užívání interagujících položek dle otázky č. 18/II (soubor rozdělen na kategorie „neužíval(a) žádnou položku“ a „užíval alespoň jednu položku“)
- 3) Průměrná dávka teofylinu
- 4) Užívání OTC-přípravků dle otázky č. 15 (soubor rozdělen na kategorie „neužíval žádný OTC-přípravek“ a „užíval alespoň jeden OTC-přípravek“)

Bylo zvažováno sledovat ještě vliv různých faktorů na to, zda pacient je pravidelným kuřákem nebo uživatelem alkoholu, v těchto populacích ovšem nebyl dostatečný počet jedinců pro statistické hodnocení (8 resp. 4 pacienti).

Dosažený počet bodů v otázce č. 17

Podarilo se nalézt statisticky významnou souvislost mezi dosaženým počtem bodů v otázce č. 17 a mezi odpověďmi v otázce č. 19 rozdělenými do kategorií „žádné informace se nedozvěděl“ a „ostatní odpovědi“ (χ^2 -test, $p = 0,026$) (Pozn.: výraz „ $p = 0,026$ “ značí pravděpodobnost chyby při zamítnutí nulové hypotézy, jež by v tomto případě zněla: Není rozdíl v počtu bodů dosažených v otázce č. 17 u pacientů zařazených do kategorie „žádné informace se nedozvěděl“ a kategorie „ostatní odpovědi“). Pacienti, kteří uvedli, že se žádné informace nedozvěděli, dosáhli také častěji méně bodů v otázce č.17.

Naopak nepodařilo se prokázat souvislost mezi dosaženým počtem bodů v otázce č. 17 a následujícími odpověďmi:

- užívání interagujících položek dle otázky č. 18/II – soubor rozdělen na kategorie „neužíval(a) žádnou položku“ a „užíval alespoň jednu položku“ (χ^2 -test, $p = 0,836$)
- počet uvedených interagujících položek v otázce č. 16, soubor rozdělen do kategorií „neuvedl žádnou interagující položku“ a „uvedl alespoň jednu interagující položku“ (FET – Fisherův exaktní test, $p = 0,158$)
- pohlaví dle otázky č. 1, soubor rozdělen na kategorie „žena“ a „muž“, (χ^2 -test, $p = 0,634$)
- věk dle otázky č. 2, soubor rozdělen na kategorie „méně než 60 let“ a „60 let a více“, (χ^2 -test, $p = 0,716$)
- velikost bydliště dle otázky č. 4, soubor rozdělen na kategorie „20 tisíc obyvatel a méně“ a „nad 20 tisíc obyvatel“, (χ^2 -test, $p = 0,413$)
- vzdělání dle otázky č. 3, soubor rozdělen na kategorie „základní, vyučen“ a „střední s maturitou a vyšší“, (χ^2 -test, $p = 0,226$)
- délka užívání teofylinu dle otázky č. 6, soubor rozdělen na kategorie „1 rok a méně“ a „více než rok“, (χ^2 -test, $p = 0,475$)

Užívání interagujících položek dle otázky č. 18/II

Byla nalezena statisticky významná souvislost mezi užíváním interagujících položek dle otázky č. 18/II a věkem pacienta dle otázky č. 2, soubor rozdělen na kategorie „méně než 60 let“ a „60 let a více“ (FET, $p = 0,017$). Mladší pacienti častěji uvedli v otázce č. 18/II, že užívají interagující položky.

Dále byla nalezena souvislost na hranici statistické významnosti mezi užíváním interagujících položek dle otázky č. 18/II a vzděláním dle otázky č. 3, soubor rozdělen na kategorie „základní, vyučen“ a „střední s maturitou a vyšší“ (χ^2 -test, $p = 0,077$). Pacienti s vyšším vzděláním častěji uváděli užívání interagujících položek v otázce č. 18/II.

Také byla nalezena souvislost na hranici statistické významnosti mezi užíváním interagujících položek dle otázky č. 18/II a velikostí bydliště dle otázky č. 4, soubor rozdělen na kategorie „20 tisíc obyvatel a méně“ a „nad 20 tisíc obyvatel“, (χ^2 -test, $p = 0,056$). Pacienti bydlící v menším městě častěji uváděli interagující položky v otázce č. 18/II.

Nebyla nalezena souvislost mezi užíváním interagujících položek dle otázky č. 18/II a délkou užívání teofylinu dle otázky č. 6, soubor rozdělen na kategorie „1 rok a méně“ a „více než rok“, (FET, $p = 0,143$), také vliv pohlaví na užívání interagujících položek dle otázky č. 18/II nebyl nalezen (χ^2 -test, $p = 0,936$). Množství užívaných položek dle otázky č. 18/II nesouvisí ani s užívaným sledovaným přípravkem, soubor rozdělen na kategorie „skupina teofylin“ a „skupina warfarin“, (χ^2 -test, $p = 0,179$)

Průměrná dávka teofylinu

Byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi průměrnými dávkami teofylinu v závislosti na věku pacientů. U pacientů ve věku méně než 60 let byla průměrná dávka 558,8 mg/den (medián 600 mg/den), u pacientů ve věku 60 let a více byla průměrná dávka 485,7 mg/den (medián 500 mg/den). Statistická významnost rozdílu mezi oběma průměry byla hodnocena oboustranným t-testem pro soubory se stejným rozptylem (F-test, $p = 0,166$), $p = 0,048$.

Naopak nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi průměrnou dávkou u pravidelných kuřáků (průměr 543,7 mg/den, medián 550 mg/den) a u nekuřáků nebo nepravidelných kuřáků (průměr 504 mg/den, medián 500 mg/den). Pomocí oboustranného t-testu pro soubory se stejnými rozptyly (F-test, $p = 0,325$) byla určena pravděpodobnost chyby při zamítnutí nulové hypotézy $p = 0,451$.

Užívání OTC-přípravků (otázka č. 15)

Statisticky významně více respondentů ve skupině warfarinu uvedlo, že neužívají žádné OTC-přípravky (χ^2 -test, $p < 0,001$).

Nebyla nalezena statisticky významná závislost mezi počtem pacientů neužívající žádné OTC-přípravky a následujícími parametry:

- pohlaví (FET, $p = 0,386$)
- věk - „méně než 60 let“ vs „60 let a více“, (χ^2 -test, $p = 0,105$)
- velikost bydliště - „20 tisíc obyvatel a méně“ vs „nad 20 tisíc obyvatel“, (FET, $p = 0,228$)
- vzdělání - „základní, vyučen“ vs „střední s maturitou a vyšší“, (χ^2 -test, $p = 0,451$)
- délka užívání teofylinu, - „1 rok a méně“ vs „více než rok“, (FET, $p = 0,289$)

5.3.2. Warfarin – zase musí přijít do metodiky co bude statisticky hodnoceno (stačí pouze zkopírovat a v této části zůstanou pouze výsledky)

Při statistickém hodnocení pacientů užívajících warfarin byl sledován vliv různých faktorů na tyto 4 veličiny:

- 1) Dosažený počet bodů v otázce č. 17 (soubor rozdělen na kategorie „5 bodů a méně“ a „více než 5 bodů“)
- 2) Užívání interagujících položek dle otázky č. 18/II (soubor rozdělen na kategorie „neužíval(a) žádnou položku“ a „užíval alespoň jednu položku“)
- 3) Pravidelnost kouření cigaret dle otázky č. 12 (soubor rozdělen na kategorie „kouří pravidelně“ a „kouří příležitostně nebo nekouří“)
- 4) Užívání OTC-přípravků dle otázky č. 15 (soubor rozdělen na kategorie „neužíval žádný OTC-přípravek“ a „užíval alespoň jeden OTC-přípravek“)

Vliv různých faktorů na pravidelnost užívání alkoholu nebyl hodnotitelný z důvodu nízkého počtu pacientů užívající alkohol pravidelně (7).

Porovnávané faktory (pohlaví, věk, vzdělání apod.) byly rozděleny do stejných kategorií jako v kapitole 5.3.1., proto již dále nebudou tyto kategorie popisovány.

Dosažený počet bodů v otázce č. 17

Bylo by vhodné uvést průměrný počet bodů (z maximálně dosažených celkově a v jednotlivých skupinách (zlášť když se pak o tom zmiňujeme v diskuzi – tam to pak musí být hodně rozvinuté a je to nepřehledné

Byla nalezena statisticky významná souvislost mezi dosaženým počtem bodů v otázce č. 17 a užíváním interagujících položek dle otázky č. 18/II (χ^2 -test, $p = 0,015$). Mezi pacienty, kteří získali 5 bodů a méně, bylo relativně více (proč relativně více – snad vyšší podíl) těch, kteří v otázce č.18/II uvedli, že užívali interagující položky.

Taktéž byla nalezena statisticky významná souvislost mezi dosaženým počtem bodů v otázce č. 17 a počtem uvedených interagujících položek v otázce č. 16 (χ^2 -test, $p = 0,015$). Pacienti, kteří získali v otázce č. 17 více než 5 bodů, uvedli v otázce č. 16 častěji alespoň jednu interagující položku.

Na hranici statistické významnosti byl prokázán vliv vzdělání pacientů na počet bodů dosažený v otázce č. 17 (χ^2 -test, $p = 0,094$). Vzdělanější respondenti častěji dosáhli vyššího počtu bodů v otázce č. 17.

Nebyla prokázána souvislost mezi počtem bodů dosaženým v otázce č. 17 a následujícími faktory:

- pohlaví (χ^2 -test, $p = 0,162$)
- věk (χ^2 -test, $p = 0,794$)
- velikost bydliště (χ^2 -test, $p = 0,920$)
- délka užívání warfarinu (χ^2 -test, $p = 0,842$)
- zdroj informací dle otázky č. 19 (FET, $p = 0,263$)

Užívání interagujících položek dle otázky č. 18/II

Nebyla nalezena statisticky významná souvislost mezi užíváním interagujících položek dle otázky č. 18/II a následujícími faktory:

- pohlaví (χ^2 -test, $p = 0,241$)
- věk (χ^2 -test, $p = 0,300$)

- dosažené vzdělání (χ^2 -test, $p = 0,866$)
- velikost bydliště (χ^2 -test, $p = 0,557$)
- délka užívání warfarinu (χ^2 -test, $p = 0,153$)

Pravidelnost kouření cigaret (otázka č. 12)

Při hodnocení této otázky nebyly do hodnocených odpovědí zahrnuti respondenti, kteří uvedli v otázce č. 6, že přípravky s warfarinem dosud neužívali.

Byla nalezena souvislost na hranici statistické významnosti mezi kouřením cigaret a věkem (χ^2 -test, $p = 0,061$). Bylo zjištěno, že pacienti ve věku méně než 60 let častěji uváděli, že kouří cigarety pravidelně (to může být i normální a možná to nemá žádnou souvislost s našim výběrem. Dovolují si odhadnout že toto můžeme zjistit i u jiných typů léčiv a dokonce pokud pacient nic neužívá – uvidíme jak se k tomu postavíš v diskusi).

Nebyla zaznamenána statisticky významná souvislost mezi pravidelností užívání cigaret a následujícími faktory:

- pohlaví (FET, $p = 0,135$)
- dosažené vzdělání (χ^2 -test, $p = 0,638$)
- délka užívání warfarinu (χ^2 -test, $p = 0,257$)

Užívání OTC-přípravků (otázka č. 15)

Nebyla nalezena statisticky významná závislost mezi počtem pacientů, kteří v otázce č. 15 uvedli, že neužívají žádné OTC-přípravky a následujícími parametry:

- pohlaví (χ^2 -test, $p = 0,684$) – dál už to nebudu ty otázky mazat – ruší to a trochu děláme z čtenáře blbce! Dokonce i věkové kategorie jsou uvedeny v metodice)
- věk dle otázky č. 2, (χ^2 -test, $p = 0,804$)
- velikost bydliště dle otázky č. 4, (χ^2 -test, $p = 0,982$)
- vzdělání dle otázky č. 3, (χ^2 -test, $p = 0,793$)
- délka užívání warfarinu dle otázky č. 6, (χ^2 -test, $p = 0,175$)

6. Diskuse

6.1. Sběr dat

Pro sběr dat od pacientů byl zvolen anonymní dotazník distribuovaný pacientům spolu s léky v lékárnách. Mezi výhody této metody patří poměrně jednoduchá distribuce rozsáhlé populaci pacientů a nízká pravděpodobnost ovlivnění respondenta tazatelem, která by způsobila náhodné chyby. Na druhou stranu mezi nevýhody této metody patří nemožnost ověřit si validitu dat např. jejich srovnáním s lékařskou dokumentací. Je nutno počítat i se selekčním bias – do studie jsou zahrnuti pouze respondenti, kteří měli ochotu vyplnit dotazník. Lze očekávat, že těch asi 63%, kteří dotazník neposlali zpět, se daleko méně ztotožňuje s doporučením lékařem a proto se domníváme, že selekční bias opticky zlepšuje nalezený stav. Lze i očekávat, že pokud se zdravotní stav pacientů zhoršil (mimo jiné i v důsledku zde sledovaných interakcí), byli hospitalizováni a stali se pro tento průzkum nedosažitelní.

Návratnost v naší studii však není významně rozdílná od jiných studií (citace). Zvláště i proto, že nebylo možno posílat upomínku o zaslání.

Podstatně vyšší návratnost dotazníků se podařilo docílit v anglické studii⁶ o užívání OTC-přípravků v běžné populaci. Pacienti vyplňovali dotazníky během čekání na pohovor s praktickým lékařem. Pokud někdo nestačil dokončit dotazník na místě, obdrželi ofrankovanou obálku, aby mohl zaslat vyplněný dotazník poštou. Z celkem 3030 rozdaných dotazníků se vrátilo tazatelům 2765 (91,3 %). Autoři neuvádějí, kolik pacientů dotazník odmítlo přijmout, počet oslovených pacientů však byl zřejmě podstatně vyšší (proč?).

V americké studii¹¹ se výzkumníci dotazovali všech 265 pacientů kliniky pro seniory. Pacientům předali dotazník při návštěvě kliniky nebo jim jej zaslali poštou, případně se dotazovali telefonicky. Během pěti měsíců získali kompletní odpovědi od 123 pacientů (65 osobně, 3 telefonicky, 56 poštou), což představuje úspěšnost 47%.

V anglické studii⁸, kdy byli ústně dotazováni hospitalizovaní pacienti nad 65 let, byli získány odpovědi od 138 z 190 oslovených pacientů (72,6 %).

Námi použitá metoda sice poskytla poměrně nízkou návratnost správně vyplněných dotazníků, na druhou stranu bylo možno během krátké doby oslovit velké množství specifických pacientů (pacientů užívajících sledované přípravky). Ačkoliv zkoumanou skupinou nebyla ani obecná populace ani jakýkoliv návštěvník zdravotnického zařízení, podařilo se získat poměrně veliký počet vyplněných dotazníků.

V návratnosti dotazníků od pacientů dle jednotlivých sledovaných přípravků byl zjištěn poměrně významný rozdíl. Zatímco dotazníky typu „warfarin“ a „cyklosporin“ odeslal téměř každý druhý oslovený pacient, u typu „TCA“ to byl jen každý pátý. Domníváme se, že vedle typu choroby může tento fakt ovlivnit i důraz s jakým se na interakce pohlíží – a právě u warfarinu a cyclosporinu je interakční problematika dle osobních zkušeností autora detailněji s pacienty probírána a pacienti si více uvědomují rizika, které tyto látky mohou přinést.

6.2. Hodnocení jednotlivých otázek

Při hodnocení všech otázek je třeba mít na paměti, že do Databáze dotazníků byly přenášeny pouze přímé odpovědi na otázky. Pokud někdo uvedl ještě doplňující údaje nebo poznámky, nebyly tyto respektovány. To ovšem vnáší do získaných údajů určitou nepřesnost. Otevřené otázky, tedy otázky, kde odpovědi měl být seznam určitých položek, byly hodnoceny dle zvláštních pravidel. Pokud respondent tuto otázku nevyplnil, nebyla otázka vůbec hodnocena, pokud ji proškrtnul nebo odpověděl „0“, „nic“ apod., byla tato otázka

hodnocena jako zodpovězená s odpovědí „0“. S těmito pravidly ovšem respondenti nebyli seznámeni, není tedy jisté, že proškrtnutí nebo nevyplnění otázky měla skutečně význam, který jim byl prisuzován. Lépe by bylo význam těchto symbolů specifikovat v úvodu dotazníku.

6.2.1. Charakteristika populace

Z hlediska rozdělení pohlaví je nápadná převaha žen u uživatelů TCA a převaha mužů u uživatelů warfarinu. Nejedná se tedy o běžnou populaci (nevíme – možná skutečně více žen užívá TCA – my nesledujeme nyní zdravou populaci ale populaci léčených vybranými léčivými – já podobný článek nečetl, ale u mužů může jít o častější AIM a IM je velmi časté onemocnění v populaci, u žen asi není víc depresí, ale muži depresi více tají a proto nebudou ani více odpovídat na dotazník (hypotéza) – další TCA jsou více sedativní – mezi muži je hodně řidičů profesionálů a tak možná není preference podávat TCA mužům????), nýbrž o vzorek silně ovlivněný užívanými sledovanými přípravky. U ostatních parametrů (věk, vzdělání, velikost bydliště) již tak silná závislost na sledovaném přípravku zjištěna nebyla. – buď to diskutuji a i zde najdu nějakou hypotézu či srovnání s literaturou – jinak je tato věta zbytečná protože je už v diskuzi)

6.2.2. Užívání sledovaných přípravků

Užívání jednotlivých léčivých přípravků s obsahem sledovaných látek je silně závislé na čase a sledovaném regionu, je tedy velmi obtížné uvedené hodnoty zobecňovat. Významně závisí především na marketingových aktivitách firem, oblíbenosti přípravků u předepisujících lékařů a u warfarinu i typ léčivého přípravku, se kterým pacient začínal. Tyto faktory jsme nesledovali. Je překvapující, že u poměrně velké části odpovědí u této skupiny nebylo možno identifikovat konkrétní přípravek, přestože název přípravku uváděli pacienti i lékárníci. Často bylo namísto názvu přípravku uvedeno pouze „warfarin“. Především lékárníci by jednotlivé přípravky měli rozlišovat, neboť možnost generické substituce u warfarinu je velmi sporná.

Vliv různých faktorů na dávkování přípravků bylo možno hodnotit pouze u teofylinu. Dle literatury¹⁷ je doporučeno snížit dávkování teofylinu u osob nad 60 let, protože u starších osob je snížena clearance teofylinu. Naopak u kuřáků je dle stejného zdroje clearance teofylinu zvýšena. V této studii byly zjištěny statisticky významně nižší dávky u pacientů nad 60 let, naproti tomu u kuřáků statisticky významné zvýšení dávkování zjištěno nebylo. Velká většina pacientů (76,8 %) užívá sledovaný přípravek déle než rok, potvrdil se tedy předpoklad, že se jedná o přípravky, které jsou užívány chronicky (to je divná formulace: To že více jak ¾ probandů užívali léčivo déle jak rok souhlasí se skutečností, že se jedná o léčiva pro dlouhodobé především preventivní podání. Samozřejmě se vyskytly v souboru i nemocní s kratší léčbou. Neselektovali jsme totiž probandy podle délky léčby a tak se do souboru mohli dostat i respondenti, kteří s danou léčbou začínali..

K poměrně dobré zjištěné znalosti důvodu užívání sledovaného přípravku (92,7 % pacientů zná důvod předepsání) přispívá zřejmě skutečnost, že se jedná o **životně důležité** přípravky a že tato léčiva nemocní užívají dlouho. Dále mnozí pacienti, kteří neznají důvod předepsání sledovaného přípravku, zřejmě tuto otázku vůbec nevyplnili (?%, bylo to více než v jiných otázkách?), nebyli tedy hodnoceni.

Podle odpovědí na otázku č. 8 (odběry krve) nelze posoudit, zda je odběry zjišťován účinek přípravku, jeho hladina, či zda jsou měřeny biochemické parametry. Je možné ovšem konstatovat, že u pacientů, kterým krev odebírána není, určitě není stanovována hladina ani účinek léku. Není příliš překvapující (Spíš je potěšující), že mezi pacienty užívajícími cyklosporin a warfarin není žádný takový pacient. Jsou i případy, kdy nemocní nejsou dostatečně kontrolováni – ale nemám na to literární zdroje) Naopak u pacientů ze skupiny „teofylin“ a „TCA“ není u minimálně 1/3 resp. 2/5 pacientů hladina léku sledována. (musí

být?, např. u amitriptilinu je výrazná interindividuální variabilita v hladinách ale ne v účinnosti)

Ani otázka týkající se dodržování předepsaného dávkování neposkytne přesné informace o compliance pacientů. Osoby, které předepsané dávkování nedodrží, si toho buď nejsou vědomy nebo mohou mít tendenci tuto skutečnost zamlčet. Taktéž pacienti vůbec neužívající předepsaný přípravek si zřejmě tento přípravek nevyzvednou z lékárny a neobdrží tedy dotazník. Skutečná non-compliance bude tedy patrně vyšší než zjištěné hodnoty. (proto je tady divné že to nesrovnáváme s údajem od magistra – to je přece určující – to bude nutno dodělat).

Je zajímavé, že většina pacientů nepociťuje žádné nežádoucí účinky způsobené sledovanými přípravky a tato hodnota se neliší ani mezi různými typy dotazníku. Jde však o malé soubory a tudíž pravděpodobnost zachycení nežádoucího účinku není vysoká, i když např. u TCA se dá očekávat vyšší incidence stesků, pak u theofylinu a nejméně u warfarinu a cyclosporinu. Asi 1/5 pacientů pociťuje pouze mírné nežádoucí účinky. Uvážíme-li, že pacienti pravděpodobně nejsou schopni odlišit nežádoucí účinky sledovaných přípravků od nežádoucích účinků ostatních užívaných Rx-léčiv, dostáváme velmi dobré hodnocení farmakoterapie. I zde však jsou výsledky zřejmě zkresleny tím, že pacienti špatně snášející přípravky dotazník nevyplnili nebo se k němu vůbec nedostali.

Různé literární zdroje²⁸ uvádějí zhoršení ledvinných funkcí až u 50 % pacientů léčených cyklosporinem a u třetiny pacientů se objevila hypertrichóza. Dalšími běžnými nežádoucími účinky je hypertenze, hyperurikémie, hyperlipidémie, hyperplazie dásní aj. V našem průzkumu si však na výskyt nežádoucích účinků stěžoval jen 1 pacient z 9. To pravděpodobně souvisí se dvěma aspekty:

- Pacienti jsou léčeni kombinací imunosupresiv, což umožňuje podstatně nižší dávkování cyklosporinu a tím podstatně nižší výskyt nežádoucích účinků.
- Nežádoucí účinky se u pacientů vyskytují, dokazuje to i vysoký počet konkomitantně užívaných léčiv ve skupině cyklosporinu – medián 5,5 dalších užívaných Rx-léčiv, převážně antihypertenziva (7 z 9 pacientů), hypolipidemika (3 z 9 pacientů), léky pro snížení urikémie (3 z 9 pacientů). Pacienti však tyto vedlejší účinky nerozpoznají, protože se jedná jen o změnu laboratorních hodnot, nebo je nedávají do souvislosti s užíváním přípravku. (ja si myslím že o tom ta otázka nebyla – šlo spíš o vnímání nežádoucích účinků)

6.2.3. Další užívané přípravky nebo potraviny

Konkomitantně užívaná Rx-léčiva

Respondenti obvykle užívali konkomitačně 4 léčiva. Ve skupinách respondentů užívající TEO nebo CYK byly počet současně užívaných léčiv vyšší. Tato léčiva se často užívají v kombinacích. Naopak warfarin je často užíván v monoterapii (např. u hluboké žilní trombozy) což je pravděpodobně ta 1/10 respondentů, ale bývá i součástí kombinace léčiv používaných např. k sekundární prevenci IM, ischemických iktů)

Pokud byly užívané Rx-přípravky přezkoušeny s pomocí referenčních databází^{17, 25, 26} na výskyt interakcí se sledovaným přípravkem, byla zjištěna podle očekávání největší incidence výskytu potenciální interakce u pacientů užívajících cyklosporin (medián 2,5 interakce / pacienta) a warfarin (medián 2 interakce / pacienta). Tyto hodnoty nám pouze signalizují riziko, ale není jistota zda skutečně probanda poškozují. Zda se tato interakce klinicky projeví a jak závažná bude, závisí dále na následujících faktorech:

- dávka interagujících přípravků

- další užívané Rx-přípravky (například nebezpečí hyperkalemie jako výsledek interakce může být sníženo jiným hypokalemizujícím lékem)
- klinický stav a vlastnosti pacienta (komorbidita, genetické faktory, věk aj.)

Všechny tyto aspekty zvažuje lékař předepisující Rx-přípravky. Je možné, že s výskytem interakcí počítá a případně přijme potřebná opatření.

Z těchto důvodů se nemusí například negativně projevit jinak významná interakce mezi teofylinem a rifampicinem. Snížení hladin teofylinu způsobené indukci metabolizujících enzymů lze kompenzovat zvýšením dávky teofylinu, případně spojeným s měřením hladin teofylinu. Dále lze uvést levothyroxin, který může významně ovlivnit účinek warfarinu, ale pokud je podáván jako kompenzace hypothyreózy, účinek warfarinu se tím naopak stabilizuje.

Ani údaje uváděné v databázích nemají obecnou platnost a je třeba je interpretovat v širším kontextu. Je například sporné hodnocení významné interakce mezi teofylinem a β -blokátory, protože všechny používané β -blokátory (metoprolol, betaxolol) byly relativně kardioselektivní.²⁶ Ovlivnění bronchiálních β_2 -receptorů a tím snížení bronchodilatačního účinku teofylinu by tedy nastalo jen s malou pravděpodobností.

Konzumace pochutin

Každodenní kouření cigaret nebo konzumace alkoholu jsou mezi sledovanými pacienty poměrně vzácné, pravidelně kouří 13,4 %, alkohol pije 5,7 % dotazovaných. Naproti tomu kávu pravidelně pije 44 % všech respondentů. Množství konzumovaných pochutin se příliš nelišilo v závislosti na sledovaném přípravku a to i přesto, že kouření může dle referenčních databází^{17, 25} ovlivnit účinek teofylinu a warfarinu, alkohol může ovlivnit účinek všech sledovaných přípravků a pití kávy může ovlivnit účinek teofylinu.

Není možné porovnat konzumaci pochutin s běžnou populací pro příliš malý rozsah studovaného souboru. Stejně tak určení přesné spotřeby těchto pochutin je poměrně obtížné. Např. ve finské studii¹⁰ byla uváděná spotřeba alkoholu více než 1 x týdně u 12,1 % respondentů a tento údaj byl vyšší než v naší studii. Přesto více jak polovina našich respondentů přiznala příležitostnou konzumaci, což může být pokládáno i jako méně než každý den. Relativní je také, co pokládají respondenti za alkoholický nápoj. Stejně tak za kuřáky se ve finské studii¹⁰ označilo 19,8 % dotazovaných, v našem průzkumu uvedlo pravidelné kouření cigaret o 6% méně, ale 5% dotazovaných kouří příležitostně.

Dotazníkový způsob sběru dat nedovolil přesněji určit množství a frekvenci užívaných pochutin, především kategorie „příležitostně“ mohla být chápána velmi různě. Pacienti užívatelé pochutin pravidelně již tvoří podstatně homogennější skupinu a je možno říci, že právě tito pacienti jsou ve zvýšené míře ohroženi ovlivněním účinku sledovaného přípravku. Na otázku, zda pravidelní uživatelé nikotinu a alkoholu si jsou vědomi jejich možného vlivu na účinek sledovaných léků jsme také sledovali. Podle očekávání se znalosti pravidelných konzumentů příliš neliší od znalostí celé sledované skupiny, což může být spojeno i s tím, že se informují především odpůrci alkoholu a nikotinu. Na hranici statistické významnosti bylo prokázáno, že pravidelně kouří v kombinaci s užíváním warfarinu převážně pacienti mladší než 60 let. Mohlo by se spekulovat že jde o pacienty především s hlubokou žilní trombózou, kde kouření není tak silný rizikový faktor u mužů (kteří ve warfarinové skupině převládali). Naopak u starších nemocných mohl být warfarin podáván v sekundární prevenci AIM a zde je daleko vyšší tlak zdravotníků na kuřáky omezit tento návyk. (citace nějaké guideline)

Konkomitantně užívané OTC-přípravky

Vyhodnocení expozice OTC přípravky je poměrně složité. Zjistili jsme, že pacienti zde uváděli nejen OTC-léčiva nebo potravní doplňky, ale i Rx-léčiva (Alnagon) nebo potraviny (ovocné čaje, minerální vody). Rx-přípravek Alnagon byl ponechán ve skupině užívaných OTC-léčiv, protože ve vztahu ke sledovanému léčivu (warfarinu) má stejné vlastnosti jako OTC-léčivo: pacient si určuje dávkování sám, přípravek je užíván nárazově, pravděpodobně i bez vědomí lékaře. Z toho plyne mnohem větší nebezpečnost při výskytu interakce se sledovaným přípravkem.

U takto široké skupiny byl problém s identifikací přípravků. U 15,9% z 208 uvedených přípravků nebylo možné určit složení a nebylo možné určit expozici konkrétním léčivem (obsah látek uváděn v různých jednotkách, nepravidelné užívání, síla?). Přesto lze konstatovat, že 36 % respondentů neužívalo v posledních 3 měsících žádné OTC-přípravky, ve skupině warfarinu je takových pacientů více než ve skupině teofylinu. Je možné, že vliv hrála i obava lékařů i pacientů z možného vlivu OTC-přípravků na účinek warfarinu. Nebyla zjištěna souvislost mezi užíváním OTC-přípravků a pohlavím, věkem, vzděláním, velikostí bydliště nebo délkou užívání sledovaného přípravku ve skupině teofylinu i warfarinu. Tím je vyloučen i vliv pohlaví, kdy převažují muži ve skupině warfarinu. To by by pak korelovalo s výsledky Bradleaye a spol.⁶, kteří popsali vyšší užívání OTC-přípravků v obecné populaci u žen a osob ve věku 45 – 60 let.

Celkem bylo v užívaných přípravcích identifikováno 260 účinných látek, které užívalo 85 pacientů, v průměru tedy připadají 3 účinné látky na 1 pacienta užívajícího OTC-přípravky. Protože se jedná o přípravky užívané během posledních 3 měsíců před průzkumem, nelze tato čísla porovnávat s údaji o Rx-léčivech.

Porovnání s ostatními studii je problematické, protože sortiment OTC-přípravků se především v posledních letech rychle mění (např. tzv. OTC-switch – přesun přípravků z kategorie „vázaný na lékařský předpis“ do kategorie „výdej bez lékařského předpisu“). Stejně tak se liší volně prodejné sortiment v různých státech. Přípravky definované v jedné zemi jako Rx-přípravky mohou mít v jiné zemi statut potravního doplňku. Jako příklad lze uvést přípravek Jarsin 300 tbl obd, jehož výdej je v ČR vázán na lékařský předpis²⁷, zatímco ve Švýcarsku je distribuován i mimo lékárny.²⁸

Spotřebu OTC-přípravků může ovlivnit též nastavení systému zdravotnictví. Takto je například spotřeba OTC-přípravků u seniorů nad 65 let ve Velké Británii podstatně nižší než v USČ. Protože seniori ve Velké Británii jsou po 60. roce života osvobozeni od poplatků za recept, nechají si raději předepsat Rx- přípravky. Limitou srovnávání spotřeby OTC léčiv je i různý způsob vyjadřování spotřeby OTC-přípravků. Zatímco v této studii byla zaznamenávána všechna užívaná OTC-léčiva a potravní doplňky za poslední 3 měsíce, v jiných studiích byla zaznamenávána spotřeba OTC-přípravků za poslední 2 dny¹⁰, užívání OTC-léčiv alespoň 1 x týdně, užívání potravních doplňků alespoň 1 x denně⁹ nebo užívání jakéhokoliv OTC-přípravku v průběhu 1 roku před pohovorem.⁸ Proč jsme použili tento způsob a nesnažili se použít způsob jiného autora, aby to bylo možno porovnat - vysvětlit výhody a nevýhody (to patří do diskuse). Výsledky naší studie jsou sice v korelaci s prací Battyho a spol., kteří stejně jako my našli, že více jak 50 % uživatelů warfarinu v uplynulých 3 měsících neužívali žádný OTC-přípravek. Výsledky britské studie jsou však u hospitalizovaných pacientů ve věku 65 let a více.⁸

Všech 17 zjištěných interakcí mezi OTC-látkami a sledovanými látkami se vyskytlo ve skupině warfarinu. Potvrzuje se tak často uváděná hypotéza, že warfarin patří mezi léčiva s největším potenciálem pro interakce s OTC-přípravky.²³ Zdali se však interakce klinicky projeví, závisí (kromě kritérií uvedených již v odstavci „Konkomitantně užívaná Rx-léčiva“ v této kapitole) také na dávkování OTC-přípravku, délce a pravidelnosti jeho užívání. Nutno

podotknout, že dle přibližných údajů o dávkování OTC-přípravků nebyl v tomto průzkumu zaznamenán žádný případ vysokého dávkování OTC-přípravku.

6.2.4. Znalosti o interakcích mezi sledovanými přípravky a OTC-přípravky nebo potravou

Aktivní znalosti

Relativně nejvíce položek, které by mohly ovlivnit účinek sledovaného přípravku uvedli v otázce č. 16 pacienti užívající warfarin, 70,7 % těchto položek se shodovalo s údaji uvedenými v referenčních databázích. Opět (to by muselo být doloženo citacemi!) Spíš: Naše výsledky podporují předpoklad, že interakcím warfarinu s OTC přípravky a potravou přisuzují odborníci i pacienti velký význam dokonce asi větší než dalším sledovaným léčivým látkám .

Mezi nejčastěji jmenované neinteragující položky ve skupině warfarinu patřily „červená řepa“ a „vitamín C“. Obě tyto položky jsou však uvedeny v příbalové informaci přípravku WARFARIN ORION tbl. (možné snížení účinku warfarinu), vitamín C je uveden taktéž v příbalovém letáku přípravku WARFARIN SL tbl. Jejich interakční potenciál je sporadický a není uveden v seriozních databázích a ani popsán ve světovém písemnictví. Vliv vitamínu C (kyselina askorbová) na účinek warfarinu nebo jiných perorálních antikoagulancií není uveden v referenčních databázích^{17, 25} ani ve Švýcarském kompendiu²⁸. O možnosti ovlivnění účinku warfarinu vitamínem C se diskutovalo v sedmdesátých letech. Z této diskuse je autorovi dostupný pouze dopis Dr. Deckerta²⁹, kde je zmiňováno snížení účinku malých dávek dikumarolu při podávání vysokých dávek vitamínu C u morčete (morče stejně jako člověk není schopno syntetizovat vitamín C). Naproti tomu zde uvádí pozorované výrazné prodloužení účinku jedné dávky dikumarolu u skorbutických morčat. Tato interakce nebyla způsobena změnou metabolismu warfarinu, jako možná vysvětlení uvádí následující mechanismy:

- ovlivnění metabolismu vitamínu K
- ovlivnění syntézy bílkovin včetně syntézy koagulačních faktorů
- ovlivnění fragility kapilár

Naopak při zvýšeném příjmu vitamínu C nebylo u morčete pozorováno ovlivnění účinku nebo metabolismu warfarinu. Varování před příjmem vitamínu C v příbalovém letáku nebo přímo lékařem či lékárníkem se tedy zdá být kontraproduktivní, protože může vést ke skorbutu a tedy k destabilizaci účinku warfarinu. Mnohem vhodnější se jeví být doporučená vyvážená dieta s varováním, že zvýšený účinek warfarinu se může projevit při dlouhodobé podvýživě nebo při nedostatku vitamínu C, jak to uvádí USP DI¹⁷.

Spíš je možno na tomto modelu dokladovat informační hodnotu příbalového letáku. Ani pacienti užívající přípravky, kde je tato informace uvedena, ji neuvedli (uvedli) a je tedy vidět, že příbalový leták v této skupině probandů neovlivnil významně znalosti probandů o této interakci a že hlavní roli hraje zdravotník.

Pasivní znalosti

Pacienti v seznamech u otázky č. 17 zaškrtnuli celkem 654 položek, z toho 492 (75,2 %) interagujících, což značí, že pacienti zaškrtovali 3 x častěji interagující položky než položky neinteragující a lze z toho usoudit, že respondenti byli částečně informováni. Nelze však říci zda se jedná o obecné poznatky, které by bylo možno nalézt i u populace neexponované léčiv. Tuto skupinu jsme totiž neměli zařazenu do naší studie. Protože však většina uváděla i specifické interagující položky a naopak dokázali odhadnout položky neinteragující. Navíc

tyto znalosti se lišily u každé skupiny (viz tab. 54 a 55). Proto se lze domnívat, že edukace nemocných ve zdravotnických zařízeních probíhá a nemocní jsou z větší části poučeni

Tab. 54: Interagující položky, jež byly v otázce č. 17 zaškrtnuty více než polovinou příslušných respondentů

Typ dotazníku	Položka
TEO	kouření cigaret, alkoholické nápoje
WAR	Acylpyrin, alkoholické nápoje, špenát, kouření cigaret, Ibalgin
TCA	alkoholické nápoje
CYK	grapefruitový džus

Tab. 55: Interagující položky, jež byly v otázce č. 17 zaškrtnuty méně než polovinou příslušných respondentů

Typ dotazníku	Položka
TEO	Modafen, grilované maso, káva
WAR	česnek, ginkgo biloba
TCA	Modafen, Fervex, Sanorin, třezalkový čaj
CYK	třezalkový čaj, Sal-kal, alkoholické nápoje, Ibalgin

Zjistili jsme však i nedostatky ve znalostech nebo jejich aplikaci u respondentů a i potenciální významnou roli lékárníka. 7 ze 13 položek lze zakoupit pouze v lékárně. Zjistili jsme, že pětina pacientů užívajících teofylin se nevyhýbá grilovanému masu, téměř polovina pacientů na tricyklických antidepresivech užívá sympatomimetika lokálně, pětina těchto pacientů pak systémově v přípravku Modafen. Taktéž užívání třezalky čtvrtinou pacientů je poměrně časté. Velmi závažné renální nežádoucí účinky by mohlo vyvolat současné užívání nesteroidního antiflogistka Ibalginu (ibuprofen) v kombinaci s cyklosporinem, jež uvádí polovina pacientů s imunosupresivní terapií. Při tom tato kombinace je naordinována lékařem pouze u jednoho ze čtyř pacientů. Je škoda že ani respondenti pravděpodobně neví či nejsou zvyklí radit se s lékárníkem. Je také nevýhoda, že lékárník nemá kompletní informace o farmakoterapii pacienta, pokud je pacient nahodilým návštěvníkem lékárny.

???Relativně sporné je hodnocení položek „Paralen“ a „Vitamín E“ v dotazníku typu warfarin. Paralen (paracetamol) byl do tohoto seznamu zařazen jako bezpečnější (neinteragující) alternativa analgetika Acylpyrinu (ASA). Přesto je u něho v databázi DRS²⁵ uvedena možnost ovlivnění účinku warfarinu se stejnou významností jakou má vitamín E (interagující položka). U obou položek je možnost interakce uváděna jen při dlouhodobém podávání v dostatečných dávkách. Pokud by tyto položky byly vypuštěny z hodnocení otázky, změnily by se údaje v tab. 33. Průměrně by bylo v otázce č. 17 ve skupině warfarinu dosaženo 5,45 bodu, teoretické maximum / minimum by se změnilo na 21 resp. -21 bodů. Dále by bylo nutno upravit údaje v tab. 38, kdy ve skupině warfarinu by bylo v otázce č. 17 zatrženo 431 položek, z toho 333 interagujících (77,2 %). V celkovém součtu by bylo v otázce č. 17 zatrženo 618 položek, z toho 482 interagujících (78,0 %). Zvýšilo by se tím relativní množství označených interagujících položek.??? Toto přepracovat a zjednodušit – je to nepřehledné – musí to být pro čtenáře, který to čte poprvé)

???Pro celkové hodnocení otázky byly odpovědi obodovány. Ačkoliv zvolený způsob bodování zvýhodňoval respondenty, kteří zaškrtnuli více položek (zaškrtnutí všech položek znamenalo +8 resp. +5 bodů, nezaškrtnutí žádné položky -8 resp. -5 bodů), lze ho použít pro porovnání odpovědí od 1 typu dotazníku. Body dosažené v různých typech dotazníku nelze porovnávat ani společně vyhodnocovat. Vycházelo se pouze z předpokladu, že pacienti, kteří

dosáhli vyššího počtu bodů v otázce č. 17 určitého typu dotazníku, mají lepší přehled o OTC-přípravcích a potravinách, jež by mohly ovlivnit účinek sledovaného přípravku.??? dtto

Ve skupině teofylinu bylo zjištěno, že pacienti, kteří dosáhli v otázce č. 17 méně bodů, odpovídali častěji v otázce č. 19, že se žádné informace nedozvěděli.

Ve skupině warfarinu byla nalezena souvislost mezi nižším dosaženým počtem bodů a množstvím užívaných interagujících položek dle otázky č. 18/II Nemůžeme se pořád odkazovat na otázky je nutno verbalizovat tu myšlenku – např.: Nalezená statisticky významná nepřímá závislost mezi stupněm znalostí o interagujících léčivech a expozice jimi ukazuje na význam edukace nemocných. Ve skupině warfarinu nepřekvapuje, že byla nalezena přímá závislost mezi pasivními a aktivními znalostmi .

Je zajímavé že se tyto vztahy nenašly v jiných skupinách (což ukazuje i to jak pacient vnímá rizikovost jednotlivých léčiv.

~~Jen na hranici statistické významnosti byl pak naznačen vliv vyššího vzdělání na dosažení vyššího počtu bodů v otázce č. 17 u dotazníků typ „warfarin“.~~

~~Uvedené vlivy pouze naznačují určité trendy, jelikož byly spočteny pomocí χ^2 testu pro hodnocení kategoriálních dat, nelze je kvantifikovat. Problematické je i jejich zobecnění, neboť nebyly zjištěny u všech sledovaných skupin. Diskuse stále inklinuje k diskuzi – to nejde to by hodilo spojit např. s tím co je popisováno v literárních zdrojích.~~

Zdroje informací

Je zajímavé, že respondenti udávají 7x častěji jako zdroj informací o možnostech interakce mezi sledovanými přípravky a OTC-přípravky nebo potravou lékaře než lékárníka. (liší se to v jiných zemích?) Tato skutečnost může být pro nedostatek vhodného prostředí v lékárně, nezájem lékárníků podávat informace či neznalost lékové anamnézy, dostatečná instrukce ze strany ošetřujícího lékaře, nevědomost pacientů získat odborné informace od lékárníka, nedostatečný prostor na konzultaci s pacientem a výdej OTC léčiv farmaceutickým asistentem. Uvedení lékaře jako významný informační zdroj však může ukazovat na kvalitu informací ale odráží pouze skutečnost, že to je jediný pracovník, který nějaké informace při předepisování musí nemocnému sdělit, protože léčivo předepisuje. Významný informační zdroj je i příbalový leták (stejně jako lékař 48 %). Ukazuje to na to, že jednak psaná informace se zdá efektivnější než verbální a je vždy dostupná Je zajímavé, že zatím nejsou mor rozšířeny další informační kanály jako je např. internet. Podrobnější informace často hledají nemocní jak u lékárníka tak lékaře (1:3). Je však patrné že informovanost pacientů není dostatečná a rezerva je jak v rozšíření elektronických informací tak v informacích od lékárníka.

Využívání informací o interakci mezi Rx-léčivými a OTC-přípravky popisují i jiné studie. Studie prováděná v Severní Alabamě⁷ identifikovala jako zdroj informací o OTC-léčivech a potravních doplňcích nejčastěji lékaře (55 %), dále rodinné příslušníky (32 %), lékárníka (27 %) a televizi (21 %). Informace pouze o potravních doplňcích v jiné americké studii¹¹ získávalo 86 % dotazovaných od příbuzných a známých nebo z knížek a časopisů, pouze 29 % respondentů uvedlo jako zdroj informací televizi, lékaře a lékárníka. Porovnáním výsledků je možné vypořádat celkem logický trend, že specifické informace o Rx-přípravcích hledají pacienti u důvěryhodných zdrojů (lékař, příbalový leták), informace o potravních doplňcích jsou získávány především z médií a od bližních.

Je však patrné i to, že stejně jako při hodnocení znalostí i dostupnost informací respondentů byla vyšší pokud šlo o léčivo, které je vnímáno odbornou veřejností jako nebezpečné. Proto také ve skupině warfarinu bylo oproti skupině teofylinu zjištěno podstatně méně pacientů, kteří uvedli, že se žádné informace nedozvěděli.

Užívání položek uvedených v otázce č. 17

Propojením otázky č. 18 se seznamem v otázce č. 17 bylo umožněno, aby pacienti byli dotázáni konkrétně na užívání položek, u nichž byl prokázán vliv na účinek sledovaného přípravku. Zároveň však tento seznam neobsahoval jen interagující položky, což snižovalo pravděpodobnost, že pacienti popřou konzumaci všech položek, protože by mohli být „obviněni“ z nesprávného chování. Toto nebezpečí tu přesto přetrvávalo. Projevilo se tím, že 45 % respondentů uvedlo, že žádnou z uvedených položek neužívalo. Je přitom velmi málo pravděpodobné, že by pacient užívající teofylin nikdy nekonzumoval tavený sýr, nebo že by se uživatel warfarinu vyhýbal mrkvi nebo mléku. Pro lepší vyhodnocení tohoto efektu by bylo vhodné do seznamu položek zahrnout potraviny, kterou konzumuje v podstatě každý (např. chléb, sůl nebo brambory).

Tento efekt je možno kvantifikovat i pomocí porovnání uvádění konzumace pochutin v otázce č. 18/II a v otázkách č. 12, 13 a 14. Například pacient užívající teofylin, který uvedl v otázce č. 12, že pravidelně kouří, by měl kouření cigaret uvést také v otázce č. 18/II. Přesto zhruba třetina pravidelných konzumentů pochutin tyto pochutiny v otázce č. 18/II neuvedla. Příčinou může být kromě výše uvedeného efektu také špatné porozumění otázce. Pacienti byli tázáni, zdali položky užívali „současně“ resp. „společně“ se sledovaným přípravkem. Je možné, že část respondentů odpovídala ve skutečnosti na otázku, zda zároveň s polykáním tablety sledovaného přípravku kouřila, či zda tabletu nebo kapsli zapíjela alkoholickým nápojem, případně kávou. Pro eliminaci tohoto nedorozumění by bylo vhodnější namísto spojení „společně se sledovaným přípravkem“ použít frázi „v období, kdy jste užíval(a) sledovaný přípravek“.

Seznam z otázky č. 17 také nezahrnuje všechny potraviny a OTC-přípravky, jež mohou ovlivnit účinek sledovaných léků. Byly tam ovšem zařazeny položky, jimž je přisuzován relativně největší vliv.^{17, 25}

Pokud pacient užíval se sledovaným lékem položky označené jako interagující, nemusel být účinek sledovaného přípravku nutně ovlivněn. Výskyt klinicky významné interakce závisí na již dříve zmiňovaných faktorech, zde hraje velkou roli také dávka a délka užívání položky.

Z celkového počtu 304 pacienty uvedených položek bylo 136 interagujících (44,7 %). Tento údaj ovšem nelze interpretovat tak, že pacienti se z obavy před ovlivněním účinku sledovaného přípravku vyhýbali interagujícím položkám. Nevíme totiž, zda užívání obou typů položek v běžné populaci (, která by se interagujícím položkám nevyhýbala) by bylo vyrovnané. Na druhou stranu lze konstatovat, že zde uvedené interagující položky jsou užívány, téměř 47 % pacientů užívalo se sledovaným přípravkem alespoň jednu interagující položku uvedenou v otázce A.. 17.

Z důvodů uvedených v odstavci „Pasivní znalosti“ této kapitoly, by neměly být hodnoceny u dotazníků skupiny warfarinu položky „Paralen“ a „Vitamín E“. Protože 3 pacienti uvedli v otázce č. 18/II, že ze všech položek užívají pouze Paralen, bylo by nutné tyto 3 pacienti odečíst i z otázky č. 18/I. Údaje v tab. 41 by se změnil tak, že na otázku č. 18/I by odpovědělo „ano“ 37 z 80 uživatelů warfarinu (46,3 %), v celkovém součtu by odpovědělo „ano“ 88 z 165 pacientů (53,3 %). Tab. 42 by se změnila tak, že pacienti ze skupiny warfarinu by užívali celkem 93 položek, z toho 49 interagujících, maximum užívaných položek by bylo 5. Celkově by bylo všemi pacienty užíváno 286 položek, z toho 134 interagujících.

Ve skupině teofylinu bylo zjištěno, že interagující položky uváděli v otázce č. 18/II častěji pacienti mladší než 60 let. Je ovšem možné, že u starších pacientů se více projevila obava z uvedení chybné položky, takže častěji neuvedli položku žádnou. Ve skupině warfarinu žádná podobná závislost zjištěna nebyla.

Jiné problematické přípravky nebo potraviny

U položek uvedených v otázce č. 21 nebyly zjišťovány další podrobnosti jako dávka, délka podávání nebo výsledek ovlivnění účinku sledovaného přípravku, nelze tedy vyvozovat konkrétní závěry. Byly jmenovány položky, u nichž je možnost ovlivnění již popsána^{17, 25} (např. klarithromycin s cyklosporinem, alkohol a hlávkový salát s warfarinem nebo kouření s teofylinem) nebo alespoň předpokládána (přípravky s obsahem kofeinu v kombinaci s warfarinem mohou zvýšit dráždění gastrointestinálního traktu). V případě ibuprofenu se zřejmě nejedná o ovlivnění vlastního účinku teofylinu, nýbrž o tzv. aspirin-senzitivní astma (pacientka uvedla, že teofylin užívá pro astmatické obtíže). Zajímavé je také uvedení kyseliny listové, jež údajně ovlivnila účinek warfarinu, tato možnost popsána není^{17, 25}, nicméně dva pacienti uvedli kyselinu listovou i v odpovědích na otázku č. 16.

7. Závěr

Bylo zjištěno, že

1/ znalosti o možném vlivu OTC-přípravků a potravin na účinek sledovaných přípravků, stejně tak jako užívání OTC-přípravků, závisí na užívaném sledovaném přípravku.

2/ Pacienti užívající warfarin se od pacientů užívajících teofylin lišili v těchto parametrech:

- vyskytlo se mezi nimi více pacientů, kteří neužívali žádný OTC-přípravek
- vyskytlo se mezi nimi více pacientů, kteří byli schopni vyjmenovat alespoň 1 položku, jež může ovlivnit účinek sledovaného přípravku
- vyskytlo se mezi nimi méně pacientů, kteří uvedli, že se žádné informace o vlivu OTC-přípravků a potravin na účinek sledovaného přípravku nedozvěděli

3/ a co vztahy k dalším skupinám???

4/ Žádné OTC-přípravky v období 3 měsíce před průzkumem neužívalo 36 % dotazovaných pacientů. Medián počtu užívaných OTC-látek u pacientů, kteří OTC-přípravky užívali, byla hodnota 2. Všechny 17 zjištěných potenciálních interakcí OTC-přípravků se sledovanými přípravky se vyskytlo ve skupině warfarinu.

5/ Z nabídnutého seznamu, jenž zahrnoval položky s možným vlivem i bez vlivu na účinek sledovaného přípravku pacienti častěji správně vybírali interagující položky. Byly identifikovány položky, jež i přes svůj prokázaný možný vliv jsou pacientům méně známé.

6/ Téměř polovina (46,9 %) pacientů uvedla, že tyto nabídnuté interagující položky v kombinaci se sledovanými přípravky užívala. Tento údaj se příliš neliší v závislosti na sledovaných faktorech (sledovaný přípravek, pohlaví, věk, dosažené vzdělání, velikost bydliště, délka užívání sledovaného přípravku). Je důležité zjištění, že pacienti tyto přípravky s potenciálem k interakcím s Rx-léčivem užívají, a to bez ohledu na typ užívaného Rx-léčiva. Jak často k těmto interakcím dochází a jak jsou klinicky významné, nebylo v tomto průzkumu zjišťováno, mělo by to být předmětem dalšího výzkumu.

7/ Obecně lze říci, že OTC-přípravky a potraviny, jež mohou ovlivnit účinky sledovaných přípravků jsou příslušnými pacienty užívány; z části i proto, že pacienti o tomto vlivu nevědí. Je na zdravotnících, aby pacienty seznamovali se všemi (i méně známými) OTC-přípravky a potravinami, jež mohou ovlivnit účinek Rx-přípravků.

závěry musí být stručné, jasné – ještě trochu dopracovat – už na to trávím 5. den dovolené!

8. Seznam použitých zkratk

ACE-inhibitory	- inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu
ASA	- kyselina acetylsalicylová
CNS	- centrální nervová soustava
CYK	- cyklosporin
CYP	- cytochrom P-450
DRS	- DRUG-REAX® System
FET	- Fisherův exaktní test
CHOPN	- chronická obstrukční plicní nemoc
IM	- infarkt myokardu
IMAO	- inhibitory monoaminoxidázy
INR	- International normalized ratio
NSAID	- nesteroidní antiflogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs)
OSL	- Okresní sdružení lékárníků
OTC-látka	- účinná látka obsažená ve volně prodejném přípravku
OTC-léčiva	- (over-the-counter) volně prodejná léčiva
Rx-látka	- účinná látka obsažená v přípravku, jehož výdej je vázán na lékařský předpis
Rx-léčiva	- léčiva, jejichž výdej je vázán na lékařský předpis
TCA	- tricyklická antidepressiva
TEO	- teofylin
TK	- tlak krve
USP DI	- USP DI® Drug Information for the Health Care Professional
WAR	- warfarin

9. Použitá literatura

- 1 Fugh-Berman A.: Herb-drug interactions. *Lancet*. **355**, 2000, 134 – 138
- 2 Iten F., Reichling J., Saller R.: Unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen von Phytotherapeutika. **59** (6), 2002, 283 – 291
- 3 Macešková B.: Znalosti pacientů o OTC přípravku jako výsledek konzultace farmaceut – pacient. *Čes. slov. Farm.* **51**(6), 2002, 292 – 296
- 4 Cham E., Hall L., Ernst A. A., Weiss S. J.: Awareness and use of over-the-counter pain medications: survey of emergency department patients. **95** (5), 2002, 529 – 535
- 5 Hartlová S., Solich J.: Léky a zdravotní uvědomění obyvatelstva. **38** (3), 1990, 120 – 126
- 6 Bradley C. P., Riaz A., Tobias R. S., Kenkre J. E., Dassu D. Y., Patient attitudes to over-the-counter drugs and possible professional responses to self-medication. *Family Practice*. **15**, 1998, 44 – 50
- 7 Phillips W., Osborne J. A.: Survey of alternative and nonprescription therapy use (letters). *Am J Health-Syst Pharm.* **57**, 2000, 1361 – 1362
- 8 Batty G. M., Osborne C. A., Swift C. G., Jackson S. H. D.: The use of over-the-counter medication by elderly medical in-patients. *Postgrad Med J.* **73**, 1997, 720 – 722
- 9 Pharand C., Ackman M. L., Jackevicius C. A., Paradiso-Hardy F. L., Pearson G. J.: Use of OTC and herbal products in patients with cardiovascular disease. *Ann Pharmacother.* **37**, 2003, 899 – 904
- 10 Sihvo S., Kluakka 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.* **56**, 2000, 495 – 499
- 11 Ly J., Persy L., Dhanani S.: Use of dietary supplements and their interactions with prescription drugs in the elderly. *Am J Health-Syst Pharm.* **59**, 2002, 1759 – 1762
- 12 Collins S. C., Dufresne R. G.: Dietary supplements in the setting of Mohs surgery. *Dermatol Surg.* **28**(6), 2002, 447 – 452
- 13 Jaehde U. et al.: *Lehrbuch der klinischen Pharmazie*. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 1998, 163 – 169
- 14 Anonymus: *Zdraví lze koupit 1999*. Pharmak Press, Brno, 1999
- 15 Chan T. Y. K.: Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother.* **29**, 1995, 1274 – 1283
- 16 Malone D. C. et al.: Identification of serious drug-drug interactions: Results of the Partnership to Prevent Drug-Drug Interactions. *J Am Pharm Assoc.* **44**(2), 2004, 142 - 151
- 17 Klasco R. K. (Ed): *USP DI® Drug Information for the Health Care Professional*. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, 23rd edition, 2003
- 18 Ioannides C.: Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica*, **32**(6), 2002, 451 – 478
- 19 Stockley, Ivan H.: *Drug interactions: A source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management*; 3rd edition. Blackwell Science Ltd. 1994

- 20 Anzenbacher P., Doležal T.: Lékové interakce paracetamolu. *Remedia*. **9**(2), 1999, 107 – 110
- 21 Lippman S. B., Nash K.: Monoamine oxidase onhibitor update – potential adverse food and drug interactions. *Drug safety*. **5**(3), 1990, 195 – 204
- 22 De Smet P. A. G. M.: Herbal remedies. *N Engl J Med*. **347**(25), 2002, 2046 – 2056
- 23 Valli G., Giardina E. V.: Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol*. **39**(7), 2002, 1083 – 1095
- 24 McCaughan D.: Hazards of non-prescription potassium supplements (letter). *Lancet*. **1**(8375), 1984, 513 – 514
- 25 Klasco R. K. (Ed): DRUG-REAX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 121, edition expires 9/2004
- 26 Škop B.: Mikro-verze AISLP – ČR 2004.2 pro MS Windows, textové články o léčivech, Praha, 2004
- 27 Škop B.: Mikro-verze AISLP – ČR 2004.2 pro MS Windows, textové informace parafarmaceutik, Praha, 2004
- 28 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®. Documed AG, Basel, 2002
- 29 Deckert F. W.: Ascorbic acid and warfarin (letter). *JAMA*. **223**(4), 1973, 440
- 30 Working group on drug classification: Definition and Criteria to apply to OTC drugs. www.paho.org/english/ad/ths/ev/CM-DefinitionandcriteriaforOTC.pdf

10. Přílohy

10.1. Příloha č. 1 – Vzor návodu pro vydávání dotazníků pro lékárníky

Vážená kolegyně, vážený kolego,
obracím se na Vás s žádostí o spolupráci. V rámci rigorózní práce na FaF UK se pod vedením doc. Vlčka snažím zjistit, co ví pacienti o interakcích mezi lékem, který jim byl předepsán na recept (seznam viz níže), a potravou nebo volně prodejnými léky (OTC). Oslovit chceme pacienty, kteří si lék uvedený na seznamu právě vybírají v lékárně. Je to jediná možnost, jak identifikovat takové pacienty mimo lékařské prostředí. Rádi bychom Vás proto požádali o laskavost spolupracovat na tomto projektu.

A v čem spočívá Vaše role v tomto průzkumu?

Do lékárny Vám budou dodány 4 druhy obálek s dotazníkem (obsah obálky je přiložen). Každý druh obálky je pro určitou skupinu přípravků - cyklosporin, warfarin, teofylin nebo tricyklická antidepresiva.

Pokud budete obsluhovat pacienta užívajícího jeden z níže uvedených přípravků, vezměte obálku příslušné skupiny a na její zadní stranu napište název pacientem užívaného přípravku (např. Afonilum SR cps ret 50 x 250 mg) a signaturu (Dávkování). Obálku poté předejte pacientovi a požádejte ho, aby dotazník doma vyplnil a odeslal na předepsanou adresu. Pokud bude léky pro pacienta vyzvedávat cizí osoba, předejte dotazník spolu s léky s tím, že je nutné, aby dotazník byl vyplněn pacientem osobně. Pokud pacient nebude chtít dotazník vyplnit, ať obálku zničí. Každý pacient smí vyplnit maximálně 1 dotazník.

Akce bude probíhat do 30. 7. 2004 v celém bývalém libereckém okrese (liberecké OSL). Budeme velmi rádi pokud se Vaše lékárna bude moci zařadit do průzkumu. O výsledcích Vás budeme informovat na jednání OSL.

Seznam léčiv, při kterých byste vydávali obálky s dotazníky pacientům

A-Cyklosporin:

CONSUPREN cps, sol por; EQUORAL cps, sol por; SANDIMMUN NEORAL cps., sol por

B-Warfarin:

LAWARIN tbl; WARFARIN-SL tbl; WARFARIN ORION tbl

C-Teofylin:

Teofylin: AFONILUM SR cps ret; EUPHYLIN CR N cps ret; SPOPHYLLIN RETARD tbl ret; TEOTARD cps ret; THEOPLUS tbl ret

Aminofylin: AMINOPHYLLINUM RETARD LEK tbl ret; PHAROPHYLLIN tbl; SYNTOPHYLLIN drg

D-Tricyklická antidepresiva:

Amitriptylin: AMITRIPTYLIN SLOVAKOFARMA tbl obd, drg

Dibenzepin: NOVERIL tbl ret

Dosulepin: PROTHIADEN drg, tbl obd

Imipramin: MELIPRAMIN tbl obd

Klomipramin: ANAFRANIL tbl obd, tbl ret

Maprotilin: LUDIOMIL drg; MAPROTIBENE tbl obd

Nortriptylin: NORTRILEN tbl obd

Případné dotazy a připomínky zasílejte na:

Aleš Mareček, Třešňová 627, Liberec 14, 460 14

tel. 482 725 789 (po 16 hod) nebo 485 101 049 (do 15 hod)

e-mail: alesmarecek@seznam.cz

Předem Vám velice děkujeme a doufáme, že naše spolupráce bude probíhat bez nejmenších problémů.

doc. Dr. Jiří Vlček, CSc. a Mgr. Aleš Mareček

10.2. Příloha č. 2a – Vzor distribuovaných dotazníků – typ teofylin

Vážená paní, vážený pane,

lékař Vám předepsal k užívání jeden z následujících léčivých přípravků:

AFONILUM SR cps ret; EUPHYLIN CR N cps ret; SPOPHYLLIN RETARD tbl ret;
TEOTARD cps ret; THEOPLUS tbl ret; AMINOPHYLLINUM RETARD LEK tbl ret;
PHAROPHYLLIN tbl; SYNTOPHYLLIN drg (viz obálka).

Všechny tyto přípravky obsahují stejnou účinnou látku – *teofylin*. V dalším textu bude tedy Vámi užívaný přípravek nazýván zkráceně „*teofylin*“.

V rámci výzkumu na Farmaceutické fakultě UK se snažíme zjistit, zda pacienti mají představu, které volně prodejné léky nebo potraviny by mohly nežádoucím způsobem ovlivnit účinek *teofylinu*. Proto Vás prosíme, abyste osobně vyplnil(a) tento dotazník (celkem 21 otázek na 4 stranách) a odeslal(a) ho v příložené obálce co nejdříve, nejpozději však do 30.7.2004. Veškeré informace získané tímto dotazníkem budou považovány za důvěrné.

Pokud jste stejný dotazník v minulosti již vyplňoval(a), považujte tento za bezpředmětný. Zakroužkujte odpovědi, které nejvíce vystihují Váš názor:

1) Jaké je vaše pohlaví?

- a) žena
- b) muž

2) Do které věkové skupiny patříte?

- a) 0 - 19 let
- b) 20 - 39 let
- c) 40 - 59 let
- d) 60 – 79 let
- e) 80 a více let

3) Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?

- a) základní
- b) vyučen(á)
- c) střední s maturitou
- d) vysokoškolské

4) V jak velké obci bydlíte?

- a) do 2 000 obyvatel
- b) 2 000 – 20 000 obyvatel
- c) nad 20 000 obyvatel

5) V jaké dávce *teofylin* užíváte?

Napište, prosím, ve formě: název přípravku, síla, dávkování.

Název, síla	Dávkování
Např. Afonilum SR 250 mg cps ret	1 - 0 - 1 (Každé ráno a večer 1 tableta)

6) Jak dlouho již *teofylin* užíváte?

- a) dosud jsem ho neužíval(a)
- b) méně než 2 měsíce
- c) 2 měsíce až 1 rok
- d) více než rok

7) Popište vlastními slovy, na co se *teofylin* užívá, proč Vám byl nasazen.

8) Chodíte na kontroly spojené s odběrem krve?

- a) ano - Jak často? _____
b) ne

9) Lékařem předepsané dávkování se Vám daří dodržovat:

- a) přesně - dle pokynů lékaře (*teofylin* si zapomenou vzít nanejvýš 1 x za měsíc)
b) občas zapomenou
c) často zapomenou
d) lék užívám jen při obtížích, dle vlastního uvážení
e) lék jsem dosud neužíval(a)

10) *Teofylin* v posledních 3 měsících snáším:

- a) velmi dobře (nepocit'uji žádné nežádoucí účinky)
b) dobře (nežádoucí účinky jsou mírné, neobtěžují mne)
c) spíše špatně (lék je potřebný, proto toleruji i obtížné nežádoucí účinky)
d) velmi špatně (nežádoucí účinky mě obtěžují, ohrožují, uvažuji o vysazení léku)
e) lék jsem dosud neužíval(a)

11) Které jiné léky předepsané od lékaře v současnosti užíváte?

Opět vypište název přípravku, jeho sílu a dávkování.

Název léku, síla	Dávkování
Např. <i>Ranisan tbl, 150 mg</i>	<i>1 – 0 – 1 (každé ráno a večer 1 tableta)</i>

12) Kouříte?

- a) ne
b) příležitostně
c) pravidelně - Kolik cigaret za den přibližně vykouříte? _____

13) Pijete alkohol?

- a) vůbec nepiji
 b) příležitostně
 c) pravidelně – Kolik dávek alkoholu za den přibližně vypijete? _____
 (1 dávka = 0,5 litru piva = 0,2 litru vína = 0,1 litru likéru = 0,05 litru destilátu)

14) Pijete kávu?

- a) vůbec nepiji
 b) příležitostně
 c) pravidelně – Kolik šálků kávy za den přibližně vypijete? _____

15) Jaké volně prodejné léky nebo potravní doplňky (přípravky vydávané v lékárně bez lékařského předpisu) jste užíval(a) v posledních třech měsících současně s *teofylinem*?

Pozn.: Mezi potravní doplňky patří např. vitamíny, minerály, bylinné čaje, rostlinné výtažky.

Uveďte název přípravku, přibližné dávkování a frekvenci užívání.

Frekvence užívání: **P** - pravidelně

N – nárazově

Název přípravku	Dávkování	Frekvence užívání
Např. <i>Heřmánkový čaj</i>	<i>1x denně 1 sáček</i>	P (pravidelně)

16) Máte představu o tom, jak mohou volně prodejné léky nebo potraviny ovlivnit účinek současně užívaného *teofylinu*? Které přípravky nebo potraviny by podle Vás mohly mít největší vliv? Vyjmenujte je.

17) V následujícím seznamu potravin a volně prodejných léčiv označte křížkem () položky, které by podle Vás mohly ovlivnit účinek *teofylinu*. Zatrhňte položky, před kterými jste byl(a) varován(a), i ty, o nichž si dle vlastního názoru myslíte, že by se s *teofylinem* neměly kombinovat.

- Modafen** (tablety proti chřipce a nachlazení)
 pomerančový džus
 kouření cigaret
 grilované maso
 šípkový čaj
 Ibalgín (Ibuprofen) (tablety proti bolesti, teplotě a zánětu)
 káva
 arašídý
 alkoholické nápoje
 tavený sýr

(Pozn. Položky s dokumentovanou interakcí jsou označeny kurzívou, v distribuovaném dotazníku respondentům byl použit samozřejmě stejný typ písma)

18/I) Užíval(a) jste současně s *teofylinem* položky uvedené v otázce č. 17?

- a) ano
- b) ne

18/II) Pokud ano, vyjmenujte všechny položky z otázky č. 17, které jste užíval(a) společně s *teofylinem*:

19) Jak jste se dozvěděl(a), které přípravky nebo potraviny mohou ovlivnit účinek *teofylinu*?

- a) u lékaře
- b) v lékárně
- c) z příbalového letáku
- d) z jiných zdrojů - Jakých? _____
- e) žádné takové informace jsem se nedozvěděl

-možno i více odpovědí

20) Kde byste případně hledal(a) další podrobnosti?

- a) u lékaře
- b) v lékárně
- c) v příbalovém letáku
- d) z jiných zdrojů - Jakých? _____
- e) nevím

-možno i více odpovědí

21) Způsobily Vám obtíže nějaké jiné (zde nezmiňované) přípravky nebo potraviny užívané v kombinaci s *teofylinem*? Vyjmenujte je:

Toto je konec dotazníku. Pokud jste vyplnil(a) skutečně všechny otázky, vložte jej do přiložené obálky a odešlete (bez známky - poštovné je předplaceno). Velice Vám děkujeme za čas a energii, kterou jste věnoval(a) našemu dotazníku.

doc. Dr. Jiří Vlček CSc. a Mgr. Aleš Mareček
Farmaceutická fakulta UK

10.3. Příloha č. 2b - Vzor distribuovaných dotazníků – typ *warfarin*, rozdíl od typu *teofylin*

Úvod:

Vážená paní, vážený pane,

lékař Vám předepsal k užívání jeden z následujících léčivých přípravků:

LAWARIN tbl; WARFARIN-SL tbl; WARFARIN ORION tbl (viz obálka).

Všechny tyto přípravky obsahují stejnou účinnou látku – *warfarin*. V dalším textu bude tedy Vámi užívaný přípravek nazýván zkráceně „*warfarin*“.

Otázka č. 17:

17) V následujícím seznamu potravin a volně prodejných léčiv označte křížkem () položky, které by podle Vás mohly ovlivnit účinek *warfarinu*. Zatrhněte položky, před kterými jste byl(a) varován(a), i ty, o nichž si dle vlastního názoru myslíte, že by se s *warfarinem* neměly kombinovat.

- Acylypyrin* (tablety proti bolesti, zvýšené teplotě a zánětu)
- máťový čaj
- alkoholické nápoje*
- Alicin* – výtažek z česneku (doplněk stravy)
- Paralen** (tablety proti bolesti a zvýšené teplotě)
- ginkgo biloba* (doplněk stravy)
- mrkev
- Vitamin E* (tablety – vitamínový přípravek)
- pomerančový džus
- špenát
- mléko
- Coldrex Hotrem** (nápoj při chřipce a nachlazení)
- kouření cigaret*
- beta-karoten** (doplněk stravy)
- Ibalgin (Ibuprofen, Brufen)* (tablety proti bolesti, zvýšené teplotě a zánětu)
- Calcium Pharmavit** (šumivé tablety s obsahem vápníku)

(Pozn. pro čtenáře rigorózní práce: Interagující položky jsou označeny kurzívou, v distribuovaném dotazníku označení chybí.)

10.4. Příloha č. 2c - Vzor distribuovaných dotazníků – typ cyklosporin, rozdíl od typu teofylin

Úvod:

Vážená paní, vážený pane,

V lékárně jste si právě vyzvedl(a) jeden z následujících léčivých přípravků:

CONSUPREN cps, roztok; EQUORAL cps, roztok; SANDIMMUN NEORAL cps, roztok
(viz obálka).

Všechny tyto přípravky obsahují stejnou účinnou látku – *cyklosporin*. V dalším textu bude tedy Vámi užívaný přípravek nazýván zkráceně „*cyklosporin*“.

Otázka č. 17:

17) V následujícím seznamu potravin a volně prodejných léčiv označte křížkem () položky, které by podle Vás mohly ovlivnit účinek *cyklosporinu*. Zatrhňte položky, před kterými jste byl(a) varován(a), i ty, o nichž si dle vlastního názoru myslíte, že by se s *cyklosporinem* neměly kombinovat.

- Bromhexin** (kapky pro lepší vykašlávání)
- třezalkový čaj**
- Sal-kal** (*sůl se sníženým obsahem sodíku*)
- mátový čaj**
- mléko**
- alkoholické nápoje**
- Ibalgin (Ibuprofen, Brufen)** (*tablety proti bolesti, teplotě a zánětu*)

- jablečná šťáva**
- Irbis sweet** (tabletky – náhradní sladidlo)
- grapefruitový džus**

(Pozn. pro čtenáře rigorozní práce: Interagující položky jsou označeny kurzívou, v distribuovaném dotazníku označení chybí.)

10.5. Příloha č. 2d - Vzor distribuovaných dotazníků – typ tricyklická antidepresiva, rozdíly od typu teofylin

Úvod:

Vážená paní, vážený pane,

lékař Vám předepsal k užívání jeden z následujících léčivých přípravků:

AMITRIPTYLIN SLOVAKOFARMA tbl; NOVERIL tbl ret; PROTHIADEN tbl;
MELIPRAMIN tbl; ANAFRANIL tbl; LUDIOMIL tbl; MAPROTIBENE tbl;
NORTRILEN tbl (viz obálka).

Všechny tyto přípravky obsahují látky ze stejné skupiny – tricyklická antidepresiva (zkratka TCA). V dalším textu bude tedy Vámi užívaný přípravek nazýván zkráceně „TCA“.

Otázka č. 17:

17) V následujícím seznamu potravin a volně prodejných léčiv označte křížkem () položky, které by podle Vás mohly ovlivnit účinek TCA. Zatrhnete položky, před kterými jste byl(a) varován(a), i ty, o nichž si dle vlastního názoru myslíte, že by se s TCA neměly kombinovat.

- alkoholické nápoje*
- Bromhexin** (kapky pro lepší vykašlávání)
- Modafen** (tablety proti chřipce a nachlazení)
- mátový čaj**
- Fervex** (nápoj při rýmě a nachlazení)
- pomerančový džus**
- Sanorin** (nosní kapky proti rýmě)
- Ophtalmo–Septonex** (dezinfekční oční kapky)
- třezalkový čaj**
- Acylpyrin (Aspirin)** (tablety proti bolesti, teplotě a zánětu)

(Pozn. pro čtenáře rigorozní práce: Interagující položky jsou označeny kurzívou, v distribuovaném dotazníku označení chybí.)

**10.6. Příloha č. 3 – Vzor obálky, v níž byly vydávány
dotazníky (typ teofylin)**

Odpovědní zásilka
Poštovné hraří příjemce

Mgr. Aleř Mareček
P. O. Box
Liberec 14
460 14

Teofylin

Přípravek:

Dávkování:

Lékárna: 1

10.7. Příloha č. 4 – Schéma praktického stojánu pro skladování obálek s dotazníky v lékárnách

