

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE  
FARMĀCIJAS NODAĻA

**POLIFARMĀCIJAS IZVĒRTĒJUMS PACIENTIEM AR  
HIPERTENSIJU DIVĀS ĢIMENES ĀRSTU PRAKSĒS**

BAKALAURA DARBS

Autors: **Marta Kaudze**

Studenta apliecības Nr.: 15065

Darba vadītājs: Dr. pharm. Inese Sviestiņa

RĪGA 2018

## ANOTĀCIJA

Polifarmācija ir vairāku zāļu lietošana vienlaikus. Ar definējumu ‘vairākas zāles’ visbiežāk saprot 3 un vairāk medikamentu lietošanu. Polifarmācija ir aktuāla pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām, turklāt šīs saslimšanas bieži ir tieši vecāka gadagājuma cilvēkiem. Lietojot vairākas zāles vienlaikus, iespējamas mijiedarbības. Senioriem ir raksturīgi orgānu funkciju traucējumi un vairākas hroniskas slimības, kas it īpaši sarežģī zāļu ordinēšanu šīs vecuma grupas pacientiem.

**Darba mērķis:** Izpētīt pacientu ar hipertensiju ārstēšanā izmantoto zāļu lietošanas tendences un šo zāļu mijiedarbību būtiskumu divās ģimenes ārstu praksēs Rīgā par periodu no 2018. gada 17. janvāra līdz 2018. gada 28. martam.

**Materiāli un metodes:** Tika analizētas pacientu ambulatorās kartes divās ģimenes ārstu praksēs pacientiem ar hipertensijas diagnozēm, kuri vienlaicīgi lieto vismaz trīs medikamentus. No apkopotiem datiem tika analizētas medikamentu kombinācijas un ņemtas vērā tieši būtiskās mijiedarbības, izmantojot zāļu mijiedarbību kalkulatorus datu bāzēs (*UpToDate, drugs.com*). Statistikas metodēs tika izmantots *Microsoft Office Excel 2016* un *Rstudio*, izmantojot Spīrmana ranku korelāciju, lai izvērtētu, vai mijiedarbību skaits pieaug, palielinoties medikamentu skaitam. Korelācija tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu, ja p vērtība bija  $<0,05$ .

**Rezultāti:** Kopumā no 59 pacientiem datu bāzē *UpToDate* būtiskais D līmenis tika konstatēts 14 pacientiem un 22 medikamentu mijiedarbības. *Drugs.com* nozīmīgais līmenis tika konstatēts 11 reizes 10 pacientiem. Vidēji tika izrakstīti 5,6 medikamenti, visbiežāk aktīvā viela bisoprolols.

**Secinājumi:** Būtiskākās mijiedarbības saistītas ar hiperkaliēmijas un asiņošanas riska pieaugumu, alerģisku reakciju un infekciju risku, kā arī konkrētu zāļu darbības pastiprināšanos vai pavājināšanos organismā. Pētījuma rezultātā tika noskaidrots, ka ir atšķirības starp abām datu bāzēm zāļu-zāļu mijiedarbību dažādu pakāpju būtiskuma definējumā, tāpēc analizējot zāļu-zāļu mijiedarbības, ir jāņem vērā gan vairākos literatūras avotos (datu bāzēs) minētais, gan arī šo atšķirību būtiskums.

**Atslēgvārdi:** polifarmācija, hipertensija, gados vecāki pacienti, zāļu mijiedarbības

## ABSTRACT

Polypharmacy is the use of multiple medicines at the same time. The term “multiple drugs” most commonly refers to the use of 3 and more drugs. Polypharmacy is popular for patients with cardiovascular disease, and these diseases are often linked directly to elderly people. Interactions may occur if multiple drugs are taken at the same time. Elderly patients are characterized by organ dysfunction and several chronic diseases, which complicates the treatment of patients in this age group in particular.

**Aim of the work:** Investigate the trends in the use of medicinal products for treating patients with hypertension and the relevance of the drug interactions in two general practitioners in Riga for the period from 17 January 2018 to 28 March 2018.

**Materials and methods:** Patient outpatient cards were analyzed in two general practitioners for the patients with hypersensitivity diagnoses who use at least three medications at the same time. From the aggregated data, drug combinations were analyzed and directly relevant interactions were taken into account through drug interactions calculators in databases (*UpToDate*, *drugs.com*). Statistical methods used Microsoft Office Excel 2016 and Rstudio, using Spearman's rank correlations to evaluate whether the number of interactions increases with the increase in the number of drugs. Correlation was considered statistically significant if p value <0.05.

**Results:** Of a total of 59 patients in the *UpToDate* database, the relevant D levels were found in 14 patients and 22 drug interactions. Significant levels of *drugs.com* were observed 11 times in 10 patients. On average, 5.6 drugs were prescribed, the most commonly used active substance is bisoprolol.

**Conclusions:** Significant interactions are associated with an increase in the risk of hyperkalaemia and bleeding, the risk of allergic reactions and infections, as well as the increase or decrease of the activity of particular drugs in the body. As a result of the study, it was established that there are differences between the two databases of drug-drug interactions, the significance of which varies to different levels, and therefore the analysis of drug-drug interactions should take into account both the various sources of literature (databases) and the relevance of these differences.

**Keywords:** polypharmacy, hypertension, elderly patients, drug interactions

# SATURS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS .....	5
IEVADS .....	6
1. LITERATŪRAS APSKATS .....	8
1.1. Polifarmācija .....	8
1.1.1. Polifarmācija senioriem .....	9
1.1.2. Polifarmācijas iedalījums .....	10
1.1.2.1. Pareiza polifarmācija .....	10
1.1.2.2. Nepareiza polifarmācija .....	11
1.1.3. Polifarmācija pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām .....	12
1.1.4. Polifarmācijas vadlīnijas .....	13
1.2. Nevajadzīgu zāļu nozīmēšanas samazināšana .....	14
1.3. Hipertensijas ārstēšana .....	14
1.4. Zāļu mijiedarbības līmeņi .....	15
2. MATERIĀLI UN METODES .....	18
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA .....	19
3.1. Dalībnieku dzimums .....	19
3.2. Zāļu starptautiskie nosaukumi .....	19
3.3. Zāļu ražotāju nosaukumi .....	20
3.4. Medikamentu skaits atkarībā no vecuma .....	22
3.5. Medikamentu skaits pacientiem .....	23
3.6. Medikamentu un mijiedarbību skaita korelācija .....	24
SECINĀJUMI .....	32
PATEICĪBAS .....	33
IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI .....	34
PIELIKUMI .....	38
DOKUMENTĀRĀ LAPA .....	42

## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

ADE – zāļu blakne (abreviatūra no angļu valodas, *adverse drug event*)

AGS – Amerikas Geriatrijas biedrība (abreviatūra no angļu valodas, *the American Geriatrics Society*)

AKEi – angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori

Angl. – angļu valodā

AS – asinsspiediens

ASV – Amerikas Savienotās Valstis

EBM – pierādījumos balstīta medicīna (abreviatūra no angļu valodas, *Evidence Based Medicine*)

ESC – Eiropas Kardioloģijas biedrība

ESH – Eiropas Hipertensijas biedrība

INR – starptautiskā normalizētā attiecība/koefficients (abreviatūra no angļu valodas, *International Normalized Ratio*)

KVS – kardiovaskulārās slimības

PIP – potenciāli nekorekta zāļu nozīmēšana (abreviatūra no angļu valodas, *potentially inappropriate prescribing*)

PIMs – potenciāli nekorekta zāļu lietošana (abreviatūra no angļu valodas, *potentially inappropriate use of medications*)

START – ieteikumi, kādu zāļu lietošana būtu jāuzsāk gados veciem cilvēkiem, ja tas jau nav izdarīts (abreviatūra no angļu valodas, *Screening Tool to Alert to Right Treatment*)

STOPP – ieteikumi, kādu zāļu lietošana var būt nevajadzīga (abreviatūra no angļu valodas, *Screening Tool of Older People's Prescription*)

u.c – un citi

u.tml. – un tamlīdzīgi

u.t.t – un tā tālāk

## IEVADS

Pateicoties veselības aprūpes attīstībai 21. gadsimtā, kas ietver gan mūsdienīgākas diagnostikas metodes, gan farmācijas attīstību, pieaug pacientu dzīves ilgums. Tajā pat laikā pieaug arī to cilvēku, jo īpaši gados vecu cilvēku, skaits, kuriem jālieto zāles hronisku slimību ārstēšanai (Guthrie, Makubate, 2015). Gados vecākiem cilvēkiem ir raksturīgas dažādas saslimšanas, starp kurām kardiovaskulārās slimības un jo īpaši hipertensija, ir vienas no biežākām (Lai, Zhu *et al* 2018). Nereti, lai ārstētu diagnosticētās saslimšanas, pacientam jālieto vairāki medikamenti vienlaikus (Barnett, Mercer *et al* 2012).

Polifarmācija nozīmē vairāku medikamentu vienlaicīgu lietošanu. Polifarmācija var būt gan pareiza, gan nepareiza (Aronson, 2004) atkarībā no tā, vai ir skaidri definēti terapeitiskie mērķi, samēroti ārstēšanas ieguvumi un riski, kā arī, cik informēts un līdzestīgs ir pacients (Hajjar, Cafiero *et al* 2007).

Pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām, tajā skaitā hipertensiju, vairāku zāļu lietošana bieži vien ir vēlama un pat nepieciešama, jo ir iesaistītas vairākas zāļu grupas, kas palīdz ārstēt slimību. Šādi gadījumi būtu pieskaitāmi pie pareizas polifarmācijas (Lai, Zhu *et al* 2018).

**Pētījuma mērķis:** Izpētīt pacientu ar hipertensiju ārstēšanā izmantoto zāļu lietošanas tendences un šo zāļu mijiedarbību būtiskumu divās ģimenes ārstu praksēs Rīgā par periodu no 2018. gada 17. janvāra līdz 2018. gada 28. martam.

### **Pētījuma uzdevumi:**

1. Noskaidrot, kādas zāles un medikamenti tiek nozīmēti pacientu ar hipertensiju ārstēšanā divās ģimenes ārstu praksēs Rīgā.
2. Noskaidrot, kādas ir būtiskākās zāļu-zāļu mijiedarbības, izmantojot divas datu bāzes – *UpToDate* un *drugs.com*.
3. Noskaidrot, vai ir atšķirības starp abām datu bāzēm zāļu-zāļu mijiedarbību dažādu pakāpju būtiskuma definējumā.

### **Darba hipotēzes:**

1. Pacienta lietoto medikamentu skaits palielinās līdz ar vecumu.
2. Palielinoties izrakstīto zāļu skaitam, palielinās būtisku mijiedarbību risks.

Darbs sastāv no: literatūras apskata, izmantoto metožu apskata, iegūtiem rezultātiem, diskusijas, secinājumiem, izmantotās literatūras saraksta un pielikuma. Literatūras apskatā tika izmantotas datu bāzes, zinātniskie raksti, interneta avoti. Bakalaura darba ietvaros tika analizēti dati no divām ģimenes ārsta praksēm. Darbā izmantoti 47 literatūras avoti un 4 pielikumi.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Polifarmācija

Senāk ar vārdu polifarmācija saprata vairāku aktīvo vielu, kas izrakstītas vienā receptē, samaisīšanu kopā, ko veica aptiekārs, individuāli gatavojot zāļu maisījumus (Colley, Lucas, 1993). Polifarmācijas skaidrojums mūsdienās atšķiras no senā skaidrojuma, lai gan arī mūsdienās polifarmācijai nav vienotas definīcijas. Daži piemēri: vienā no pētījumiem polifarmācija ir definēta kā vairāku klīniski nozīmētu jeb izrakstītu zāļu pārvaldīšana, norādot uz nevajadzīgo zāļu lietošanu (Montamat, Cusack, 2004), bet citos pētījumos to dēvē par četru un vairāk medikamentu lietošanas sekām (Department of Health 2001, Bikowski, Ripsin *et al* 2001). Visbiežāk gan pētījumos polifarmāciju skaidro kā piecu un vairāk medikamentu vienlaicīgu lietošanu (Maher, Hanlon *et al* 2014). Dažos pētījumos, kuros pie polifarmācijas definīcijas - piecu un vairāk medikamentu lietošana, paskaidrots, ka šos medikamentus lieto attiecīgu laika posmu - 90 dienas un ilgāk (Masnoon *et al* 2017). ASV polifarmācija tiek definēta kā piecu un vairāk medikamentu lietošana, kas vecākiem cilvēkiem paildzina dzīvildzi (Slone Survey, 2018).

Vārds "polifarmācija" arī mūsdienās cilvēkiem izraisa neizpratni, jo par tās aktualitāti nerunā pietiekami daudz, lai sabiedrība tiktu izglītota. Lai gan ar katru gadu šīs tēmas aktualitāte pieaug, jo sabiedrībai novecojot, ir vairāk cilvēku ar hroniskām slimībām, kuru ārstēšanā jālieto zāles un tirgū ienāk arī jaunas zāles, un ārstēšanās līdzekļu sortiments turpina pieaugt, tomēr sabiedrības izglītības līmenis par polifarmācijas jaunumiem joprojām ir nepilnīgs. Analizējot datu bāzes laika posmā no 1995. gada līdz 2010. gadam konstatēts, ka pacientu skaits, kuri lieto  $\geq 5$  medikamentus, ir dubultojies līdz 20,8%, bet, palielinoties izrakstīto un lietoto medikamentu skaitam, palielinās arī zāļu mijiedarbību risks (Guthrie, Makubate, 2015).

Polifarmācija lielākoties ir raksturīga gados vecāku pacientu vidū, tomēr mūsdienās tā sastopama jau aizvien gados jaunākiem pacientiem. Ar polifarmāciju visbiežāk saista pacientu grupu no 65 gadiem, jo šajā vecuma grupā ir vairāk pacientu, kuri slimo ar dažādām kaitēm, kā, piemēram, sirds slimībām un cukura diabētu, kam profilaktiskos nolūkos un, lai ārstētos, nepieciešams lietot vairākus medikamentus (Barnett, Mercer *et al* 2012). Par globālu problēmu to uzskata tieši vecāku pacientu vidū, jo apmēram 30% pieaugušo no attīstītām valstīm vecuma grupā no 65 gadiem ārstējas ar vismaz pieciem un vairāk medikamentiem (Scott, Hilmer *et al* 2015). Polifarmācija ir zināms riska faktors pretējiem zāļu efektiem, kas var novest pie pretēja

efekta sagaidāmajam un/vai vēlamajam ieguvumam pacienta veselībai (Hovstadius, Astrand *et al* 2010).

Polifarmācija ietver ne tikai recepšu medikamentus, bet arī bezrecepšu medikamentus un augu preparātus (Kim, Parish, 2017). Ja pacientam tiek konstatēta tikai viena saslimšana, tas nenozīmē, ka šim pacientam nebūs nepieciešama polifarmācija, jo, piemēram, iepriekš minēto cukura diabētu ārstē izmantojot vairākus medikamentus, tāpat to var attiecināt arī uz kardiovaskulārām saslimšanām (Standl, Fuchtenbusch, 2003).

Protams, ir gadījumi, kad ar polifarmāciju var attiecināt daudz, bet atbilstošu zāļu izrakstīšanu un lietošanu, vai tieši pretēji - daudz, bet neatbilstošu zāļu izrakstīšanu un lietošanu (Aronson, 2004).

### **1.1.1. Polifarmācija senioriem**

Lai ārstētu hroniskas saslimšanas un aizkavētu slimību attīstību ir nepieciešams regulāri lietot medikamentus, kas ir īpaši aktuāli gados vecākiem cilvēkiem. Cilvēkiem, kļūstot vecākiem, pieaug risks dažādu slimību attīstībai, tāpēc bieži, lai ārstētos, nepieciešams lietot vairākus medikamentus vienlaikus. Šai pacientu grupai jo īpaši uzmanīgi jāskatās, lai polifarmācija nebūtu vairāk kaitējoša nekā pozitīvu rezultātu nesoša. Izrakstīt zāles gados vecākiem cilvēkiem ir sarežģītāk tādu faktoru dēļ kā vecums un dažādas hroniskas slimības, ar ko gados vecāki cilvēki slimo (Steinman, 2007).

Pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, ir lielāks multisaslimšanu (angl. *multimorbidity*) risks. Multisaslimšanas ir divu un vairāk hronisku slimību attīstība, tāpēc šādos gadījumos ir raksturīga vairāku medikamentu lietošana, slimības ārstēšanai un tās attīstības aizkavēšanai (Masnoon *et al* 2017).

Polifarmācija var būt drauds pacienta veselībai. Vienā no pētījumiem minēts, ka tikai puse pacientu bija izglītoti un zinoši par sev izrakstītajiem medikamentiem (Mira, Martínez-Jimeno *et al* 2014). Vairāk nekā 46% cilvēkiem visā pasaulē, kuri ir vecāki par 60 gadiem, ir hroniskas saslimšanas, un viņiem ikdienā jālieto pieci vai vairāk medikamenti (Jover, Mira *et al* 2018). Vecāku pacientu vidū dominē pretrunīgi vērtēti medikamenti un potenciāli neatbilstoša zāļu izrakstīšana (PIP). Veselības aprūpes speciālistiem ir jādomā, kā samazināt PIP, tādējādi novēršot pretējus zāļu efektus, kas izraisa kaitējumu pacientam, un uzlabot elektronisko medicīnisko datu sistēmu, lai zāļu aprīte (nozīmēšana, lietošana u.c.) būtu pārskatāmāka (Franco, Teresa *et al* 2017).

Nozīmīgs iemesls, kāpēc polifarmācija ir bīstamāka gados vecākiem cilvēkiem ir tas, ka līdz ar vecumu mainās farmakokinētiskie rādītāji. Novecojot, pacientiem samazinās

gastrointestinālā trakta funkcijas, asins plūsma, kunga skābes sekrēcija u.t.t., kas ietekmē absorbcijas procesu. Līdz ar vecumu, var palielināties arī ķermeņa masa, un tā kā lielākā daļa zāļu ir lipofīlas dabas, tas varētu ietekmēt zāļu vielu izplatīšanos organismā, kas var paildzināt zāļu elimināciju no organisma. Medikamenti, kuriem ir augsta saistīšanās spēja ar proteīnu saitēm, piemēram, varfarīns, var kļūt toksiski pacientiem ar zemu proteīnu daudzumu organismā. Metabolisma procesā svarīgas ir aknas. Līdz ar gadiem, samazinās aknu izmērs un masa, un vecāku pacientu zāļu metabolisms samazinās, piemēram, par 60% tiek samazināts antikoagulantu metabolisms. Eliminācijā svarīgs orgāns ir nieres, tāpēc ir svarīgs nieru stāvoklis, jo jau ceturtajā dzīves dekādē to funkcija samazinās, samazinoties arī filtrācijai (Kim, Parish, 2017).

### **1.1.2. Polifarmācijas iedalījums**

Polifarmāciju iedala pareizā (angl. *appropriately*) un nepareizā (angl. *inappropriately*) (Aronson, 2004). Ir sastopami dažādi veidi, kā pētījumos mēdz izšķirt dažādu veidu polifarmāciju, piemēram, mazsvarīga (angl. *minor*), nozīmīga (angl. *major*) un pārmērīga (angl. *excessive*) polifarmācija. Ar mazsvarīgu polifarmāciju saprot 2-4 medikamentu lietošanu. Nozīmīga polifarmācija ir  $\geq 5$  medikamentu lietošana (Bjerrum, Hallas *et al* 1998), bet par pārmērīgu polifarmāciju uzskatāma deviņu/desmit un vairāk medikamentu lietošanu regulāri vai, kad nepieciešams (Walckiers, Tafforeau *et al* 2015). Beļģijas iedzīvotājiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem, pārmērīga polifarmācija tika konstatēta kardiovaskulāro medikamentu lietošanā. Svarīgs faktors, kas tika identificēts pārmērīgas polifarmācijas gadījumā bija depresija (Walckiers, Tafforeau *et al* 2015). Izņēmums nav arī Zviedrija, kur polifarmācija, tai skaitā pārmērīga polifarmācija, ar katru gadu arvien turpina pieaug, konkrēti pētījumā tika apskatīti gadījumi no 2005. gada līdz 2008. gadam, izmantojot Zviedrijas Izrakstīto Zāļu Reģistru (angl. *The Swedish Prescribed Drug Register*) (Hovstadius, Astrand *et al* 2010).

Ir svarīgi identificēt pacientus, kuriem varētu būt klīnisks ieguvums no polifarmācijas, un tos pacientus, kam tas varētu rezultēties ar nepareizu polifarmāciju, jo zāļu savstarpējo mijiedarbību risks pieaug līdz ar medikamentu skaita palielināšanos (Maher, Hanlon *et al*, 2014).

#### **1.1.2.1. Pareiza polifarmācija**

Faktori, kas sekmē polifarmāciju ir vecums, dažādas saslimšanas, pašārstēšanās u.t.t.

Pareiza polifarmācija ir visvēlamākā praksē pacientam, kurš lieto vairākus medikamentus. Pareiza polifarmācija iespējama tad, ja visām nozīmētām zālēm ir skaidrs terapeitiskais mērķis, zāļu devas ir optimizētas, lai pacientam būtu pēc iespējas lielāks ieguvums no ārstēšanas, kā arī ir pēc iespējas samazināts blakusparādību risks, bet jāatceras, ka pašam pacientam ir jāsaprot savu izrakstīto zāļu nozīmīgums un tās jālieto atbilstoši, jo tikai pareizi lietotas zāles sniegs vēlamu mērķi nākotnē (The Scottish Government Model of Care Polypharmacy, 2018).

Ierobežot pārmērīgu zāļu lietošanu var konsultējoties ar ārstu. Ārstam būtu jāpamāna farmakoloģiskas duplikācijas, jāizvairās no kombinācijām, kas izraisa nevēlamus blakusefektus, jāizvēlas pacientam zāles ar vismazāko efektīvo devu un regulāri vizītēs jāpārinteresējas, vai pacients lieto medikamentus atbilstoši, kā ir norādīts, un vai iepriekš konstatētās saslimšanas ir aktuālas vēljoprojām (Colley, Lucas, 1993). Arī farmaceiti var dot nozīmīgu ieguldījumu pacientu zāļu lietošanas anamnēzes ievākšanā un pareizas polifarmācijas veicināšanā (Splawski, Minger *et al* 2016).

### **1.1.2.2. Nepareiza polifarmācija**

Ir situācijas, kad polifarmācijai raksturīgs negatīvs iznākums, ieskaitot pretējus un kaitīgus zāļu efektus, un/vai, ja netiek ievērota pareiza medikamentu lietošana (Hajjar, Cafiero *et al* 2007), vai deva par lielu (The Scottish Government Model of Care Polypharmacy, 2018) u.c. iemesli.

Nepareiza polifarmācija raksturojas ar to, ka pacientam izrakstīti vairāk medikamenti nekā klīniski nepieciešams (Hajjar, Cafiero *et al* 2007). Bieži ar kļūdu medikamentu izrakstīšanā saprot arī nepamantoti paildzinātu medikamentu lietošanu. Pie nepareizas polifarmācijas var pieskaitīt nezināšanu zāļu lietošanā, nepietiekamu informāciju par zāļu indikācijām u.t.t., tāpēc ārstam un/vai farmaceitam būtu pacients jāizglīto un jāatgādina pareiza zāļu lietošana, un jāuzklausa pacients. Svarīga loma polifarmācijā ir ārsta-pacienta-farmaceita darbs kopumā. Polifarmācijas gadījumi Ķīnā apliecina, ka tur pacientiem ir zems zināšanu līmenis attiecībā uz zālēm un augsts PIMs rādītājs (Lai, Zhu *et al* 2018). Nepiemēroti medikamenti tiek definēti kā medikamenti vai medikamentu klases, no kurām vajadzētu izvairīties gados vecākiem cilvēkiem, respektīvi 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, jo tie var izraisīt augstu bīstamības risku. Medikamentu izraisīto negatīvo iznākumu sastopamība pieaug vecāku cilvēku vidū, jo notiekot novecošanās procesam, orgāni strādā mazāk efektīvi un efektivitātei samazinoties tādos svarīgos orgānos, kā aknās un nierēs, attiecīgi samazināsies zāļu metabolisms un eliminācijas process (Mangoni, Jackson, 2003).

PIP ietver neatbilstošas zāļu devas, zāļu-zāļu, zāļu-slimību mijiedarbības un risku uz pretējiem zāļu efektiem jeb ADE. PIP ir raksturīgs vecākiem pacientiem primārā aprūpē (Aronson, 2004). Risks pretējiem zāļu efektiem, lietojot divus medikamentus procentuāli ir 13%, bet, ja pacients lieto piecus medikamentus, tad risks pieaug līdz pat 58%. Ja tiek lietoti vairāk par sešiem medikamentiem, riska biežums var pieaugt līdz pat 82% (Prybys, Melville *et al* 2002).

Nepareizu polifarmāciju ir iespējams novērst, jo ir izveidoti vairāki ticami un zinātniski pamatoti kritēriji jeb vadlīnijas pēc kā ārstiem vadīties izrakstot zāles, piemēram, ārzemēs plaši lieto *Beers*, AGS, STOPP u.c. Minētie kritēriji, balstoties uz klīniskiem pierādījumiem praksē, nosaka, kuri medikamenti ir bīstami vecākiem cilvēkiem (AGS 2012, Beers, Ouslander *et al* 1991, Fick, Cooper *et al* 2003) un iesaka sarakstu ar klīniski apstiprinātām alternatīvām un ieteikumiem senioru ārstēšanā.

Lai samazinātu polifarmāciju, atsevišķas valstis izdod savas rekomendācijas, kā, piemēram, Skotijas izdotais 'Polypharmacy Guidance for 2012', Beļģijā 2010. gada izdotās EBM vadlīnijas u.c. (Walckiers, Tafforeau *et al* 2015). Izstrādātās rekomendācijas var minēt kā vienu no iespējām, kas var palīdzēt optimizēt zāļu terapiju (Walckiers, Tafforeau *et al* 2015).

### **1.1.3. Polifarmācija pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām**

Kardiovaskulārās slimības (KVS) ir viens no galvenajiem letālu iznākumu cēloņiem (līdz pat astoņdesmit procentiem) visā pasaulē (Abegunde, Mathers *et al* 2007). Statistikai turpinot pieaugt, ir pamats domāt, ka ap 2030. gadu būs jau 17 miljonu KVS izraisītu letālu iznākumu (Volpe, Chin *et al* 2010). Piemēram, arī Ķīnā, senioriem visizplatītākās hroniskās saslimšanas, kas tiek diagnosticētas ir hipertensija (62%), hiperlipidēmija (43,4%) un ateroskleroze (43%), bet vismazāk tiek konstatētas respiratorās slimības (26,7%) (Lai, Zhu *et al* 2018).

Polifarmāciju bieži izmanto, lai ārstētu kardiovaskulāras saslimšanas. Pie kardiovaskulāriem medikamentiem, kurus izmanto hipertensijas ārstēšanā, pieder vairākas medikamentu klases: AKEi, kalcija antagonisti, alfa un beta blokatori, diurētiskie līdzekļi u.c (ESH, ESC, 2018).

Lai gan pieņēmums, ka polifarmācija kardiovaskulāro slimību gadījumā ir riskanta un bīstama, un atspoguļo zemas kvalitātes veselības aprūpi, Appleton *et al.* pētījumā šis pieņēmums netiek apstiprināts un palielināts kardiovaskulāro medikamentu skaits netika asociēts ar paaugstinātu risku uz neplānotu pacientu hospitalizāciju (Appleton, Abel *et al* 2014).

Lai novērstu jebkādas problēmas attiecībā uz ārstēšanu, ārstam polifarmācijas pacients būtu jāsatiek biežāk, jo, ja būs izvēlēta neatbilstoša terapija, tad tas atklāsies ātrāk un iznākums būs labvēlīgāks (Vrettos, Voukelatou *et al* 2017).

#### 1.1.4. Polifarmācijas vadlīnijas

Vadlīnijas polifarmācijā ir daudz un dažāda veida gan atsevišķu valstu izstrādātas, gan profesionālo asociāciju veidotas. Klasiskākais polifarmācijas piemērs ir *Beers* kritēriji. *Beers* kritēriji tika publicēti 1991. gadā. Šie kritēriji sastāvēja no medikamentu saraksta, ko uzskatīja par potenciāli neatbilstošu lietošanai vecākiem pacientiem (Steinman, Beizer *et al* 2015). *Beers* kritērijus periodiski atjaunina AGS (American Geriatrics Society, 2015). Ar gadiem tas ir pilveidots balstoties uz pierādījumiem, tai skaitā. pētījumiem un klīnisko praksi. Šie kritēriji ir apkopoti tabulu veidā un sadalīti pa orgānu sistēmām, pie kurām pieder attiecīgie medikamenti. Kopš 2015. gada klāt nākušas zāļu-zāļu mijiedarbības un medikamenti, kas piemēroti vecākiem cilvēkiem saistībā ar nieru funkciju stāvokli (Beers, 2015).

Vēl citi, bet arī plaši pielietoti un zināmi, ir STOPP/START kritēriji, kas tika apstiprināti 2008. gadā (O'Mahony *et al* 2014). Tie darbojas līdzīgi iepriekšminētiem *Beers* kritērijiem. Šie kritēriji ir sadalīti divās daļās: STOPP un START. Saraksts ar medikamentiem, no kuriem klīnicisti iesaka izvairīties un pārtraukt lietot, ir atrodams STOPP sarakstā. START medikamentu sarakstā ir ietverti tie medikamenti, kurus iesaka lietot vecākiem pacientiem pamatojoties uz zinātniskiem pierādījumiem. Arī šeit ieteikumi par medikamentiem ir sadalīti pēc orgānu sistēmām. Taču, neskatoties uz šiem kritērijiem, ļoti svarīga ir ārsta-pacienta-farmaceita sadarbība. Pacientiem ir nepieciešams izskaidrot zāļu nozīmīgumu un ārstiem jāuzklausa pacientu sūdzības. Svarīgu lomu spēlē medikamentu organizēšana, tas domāts, lai netiku izlaista kāda zāļu lietošanas reize. Tieši STOPP kritēriji palīdzēja identificēt vairāk pacientu, kuriem ir izrakstīti potenciāli neatbilstoši medikamenti. Viena no nesenām versijām satur 80 STOPP un 34 START kritērijus pēc kuriem speciālistiem vadīties (O'Mahony, O'Sullivan *et al* 2014).

Kardiologi Latvijā izmanto 2013. gadā ESH un ESC izveidotās vadlīnijās, kas ir pārtulkotas latviešu valodā. KVS risks ir paaugstināts cilvēkiem, kuriem ģimenes anamnēzē konstatētas sirds saslimšanas, cukura diabēta pacientiem un cilvēkam ar vismaz vienu riska faktoru, piemēram, vecums (vīrieši >55 gadiem, sievietes >65 gadiem), smēķēšana, dislipidēmija, aptaukošanās u.c. KVS, piemēram, hipertensiju, nevar izārstēt, bet var paildzināt dzīvildzi. Klīniskie pētījumi pierādījuši, ka dzīvesveida pārmaiņu ietekme uz AS samazināšanu

var būt līdzīga medikamentozai monoterapijai. Svarīgi ir ar ārstu izvērtēt, kāds būtu vēlamais asinsspiediens, uz ko pacientam jātiecas (ESH, ESC 2018).

## 1.2. Nevajadzīgu zāļu nozīmēšanas samazināšana

Viens no veidiem, kas sekmīgi pierādījis savu efektivitāti nevajadzīgu zāļu lietošanas samazināšanā ir “*deprescribing*” jeb nevajadzīgu zāļu nozīmēšanas samazināšana. Tas ir relatīvi jauns termins, kas literatūrā sastopams kopš 2003. gadā. Nevajadzīgu zāļu nozīmēšanas samazināšana sākas ar vissvarīgāko un pacientam nepieciešamāko medikamentu noteikšanu, kā arī tai skaitā zāļu lietošanas anamnēzes ievākšanu, jo cilvēki nereti zāles lieto citādāk nekā ārsts noteicis. Zāļu terapijas anamnēzes ievākšanu Rietumvalstīs bieži veic tieši farmaceiti. Pēc tam nepieciešams identificēt potenciāli nevajadzīgi izrakstītos medikamentus, kam nav indikācijas vai tie vairāk nav nepieciešami pacientam. Tālāk būtu jāseko medikamentu mijiedarbību pārbaudei, izmantojot *Beers* kritērijus, *STOPP* kritērijus vai kādas citas vadlīnijas. Ļoti būtiski ir ņemt vērā arī pacienta paša vēlmes – noskaidrot, ko pacients sagaida no savas ārstēšanas un kādas ir viņa vēlmes attiecībā uz ārstēšanu. Uz pierādījumiem balstīts nevajadzīgu zāļu nozīmēšanas algoritms palīdz klīnicistiem izlemt, kad un kādus medikamentus samazināt. Šādu iespēju sniedz arī *deprescribing.org* mājaslapa (Mishori, 2017).

## 1.3. Hipertensijas ārstēšana

Hipertensijas ārstēšanā izmantotās piecas galvenās zāļu grupas ir: diurētiskie līdzekļi, beta blokatori, kalcija antagonisti, AKEi un angiotensīna receptoru blokatori. Šīs medikamentu klases var lietot atsevišķi kā monoterapijas veidā, bet pie kardiovaskulārām saslimšanām bieži tās tiek lietotas kombinācijās.

*Cochrane* metaanalīzē, minēts, ka beta blokatori varētu būt mazāk efektīvi salīdzinājumā ar citām medikamentu klasēm, piemēram, kalcija antagonistiem, vērtējot kopējās mirstības rādītājus (norādīts arī tas, ka pierādījumi ir zemas kvalitātes). Tomēr *Law et al.* veiktā metaanalīze pierādījusi, ka beta blokatori ir vienlīdz efektīvi salīdzinot ar citām antihipertensīvo medikamentu klasēm, bet pārāki par citām klasēm pacientiem, kuriem nesens bijis miokarda infarkts vai kuriem konstatēta sirds mazspēja. Pozitīvi rezultāti atklājušies, lietojot beta blokatoru un diurētisko līdzekļu kombinācijas AS samazināšanā. Beta blokatori iedarbojas mazāk efektīvi uz insulta profilaksi, kas pamatojas uz to mazāku spēju samazināt centrālo asinsspiedienu un pulsus. Pieļauj, ka beta blokatori izraisa vairāk blaknes. Tiem ir raksturīgi

palielināt ķermeņa svaru, jo īpaši, ja tos lieto kopā ar diurētiskiem līdzekļiem. Cukura diabēta gadījumā metoprolols vairāk ietekmē insulīna jutīgumu nekā karvediols un nebivolols, bet abiem šiem līdzekļiem pierādīta labāka iedarbība spiediena samazināšanā nekā metoprololam.

Diurētiskie līdzekļi kā pirmās izvēles medikamentu grupa ar ko sākt hipertensijas ārstēšanu ir kopš 1977. gada. Pētījumā, tiazīdu diurētiķi kopā ar AKEi bija mazāk efektīvi, salīdzinot ar to pašu AKEi un kalcija antagonistu. Rekomendāciju par labu kādam konkrētam diurētiskajam līdzeklim pagaidām neizvirza, jo pētījumi ir pretrunīgi.

Kalcija antagonisti pētījumos uzrāda labāku efektu palēninot aterosklerozes attīstību.

Visbiežāk lietotās medikamentu klases antihipertensīvā terapijā ir AKEi un angiotensīna blokatori. AKEi varētu būt mazāk efektīvi insulta profilaksē, bet tomēr tie varētu būt pārāki par angiotensīna receptoru blokatoriem miokarda infarkta vai mirstības novēršanā.

Katrai no antihipertensīvo medikamentu klasēm ir raksturīgas blaknes, dažām klasēm izteiktākas. Kontrindikācijas tiazīdiem pārliecinoši pierādījusies podagra, beta blokatoriem – astma, verapamilam un diltiazēmam ( $Ca^{2+}$  antagonistiem) – sirds mazspēja, kalcija antagonistiem dihidropiridīniem iespējama sirds mazspēja un tahiaritmija, bet AKEi un angiotensīna receptoru – blokatoriem hiperkaliēmija.

Diurētiskie līdzekļi, beta blokatori, kalcija antagonisti, AKEi un angiotensīna receptoru blokatori ir piemēroti antihipertensīvās terapijas uzsākšanai un lietošanai gan atsevišķi, gan kombinācijās, bet divu renīna-angiotensīna sistēmas pārstāvju kombinācija nav ieteicama.

Labvēlīgāka antihipertensīvās terapijas ietekme vecāka gadagājuma pacientiem pierādījusies, lietojot diurētiskos līdzekļus un beta blokatorus. Cukura diabeta pacientiem ir iespējams izmantot visas antihipertensīvo medikamentu klases (ESH, ESC 2018).

#### **1.4. Zāļu mijiedarbības līmeņi**

Informāciju par zāļu mijiedarbībām iespējams iegūt dažādās zāļu elektroniskās datu bāzēs, kā arī drukātos izdevumos un zāļu aprakstos. Vienas no biežāk lietotām internetā pieejamām šāda veida datu bāzēm ir: *UpToDate*, *DynaMed Plus*, *Micromedex 2.0*, kā arī bezmaksas interneta resurss *drugs.com*. Grāmatas veidā pieejami, piemēram, *Stockley's drug interactions* izdevumi.

*UpToDate* ir Amerikā izveidota un plaši lietota datu bāze, kurā iespējams pārbaudīt zāļu mijiedarbības. Šī datu bāze balstās uz klīniskiem pētījumiem. Datu bāzē zāļu mijiedarbības ir sadalītas sekojošos līmeņos: X, D, C, B, A. No X līmeņa ir jāizvairās, jo pastāv iespēja, ka šīs medikamentu aktīvās vielas var savstarpēji mijiedarboties un risks parasti ir lielāks, nekā šo aktīvo vielu ārstnieciskais efekts. D līmenis norāda uz to, ka viens medikaments var ietekmēt

otra medikamenta klīnisko efektu. Šādā gadījumā nepieciešama izvērtēšana, vai ārsnieciskais efekts dominē pār risku. Pie šī līmeņa iespējama devu maiņa, kā arī esošo medikamentu maiņa. C līmeņa terapijā aktīvās vielas var mijiedarboties savā starpā, taču sagaidāmajam pozitīvajam efektam ir jāpārsniedz riska pakāpe. B līmenis norāda uz to, ka mijiedarbība ir iespējama, taču ir niecīgi pierādījumi, vai to vispār nav, lai apgalvotu, ka iespējamās kādas blakusparādības, taču A līmenī nav pierādījusies farmakodinamiska vai farmakokinētiska mijiedarbība starp šiem medikamentiem (UpToDate, 2018).

*Micromedex 2.0* un *DynaMed Plus* datu bāzēs zāļu mijiedarbības ir sadalītas piecos līmeņos pēc nozīmīguma pakāpes: kontrindicēts (angl. *contraindicated*), nozīmīgs (angl. *major*), mērens (angl. *moderate*), mazsvarīgs (angl. *minor*) un nezināms angl. (*unknown*). Kontrindicēta pakāpe ir visbīstamākā, jo šāda zāļu mijiedarbības pakāpe var izraisīt draudus dzīvībai un/vai medicīnisku iejaukšanos, kas samazinātu vai kavētu nopietnus nelabvēlīgus efektus. Arī nozīmīga zāļu mijiedarbības pakāpe liek uztraukties par zāļu mijiedarbību, šī mijiedarbība tiek uzskatīta par kaitīgu un nevēlamu. Medikamentu savstarpējā mijiedarbībā, kur uzrādās kontrindicēts un/vai nozīmīgs līmenis, nepieciešams mainīt šos bīstamos medikamentu salikumus vai arī izņēmuma gadījumos ļoti cieši uzraudzīt pacientu, ja zāļu lietošana tomēr kaut kādu iemeslu dēļ ir nepieciešama. Ja medikamentiem konstatēts mērens mijiedarbības līmenis, tad tas var rezultēties ar pacienta stāvokļa saasināšanos un pasliktināšanos, un/vai pārmaiņām terapijā. Mazsvarīgā mijiedarbībā varētu būt blakusefekti, kuriem nevajadzētu izraisīt nozīmīgas pārmaiņas terapijā (*Micromedex, DynaMed Plus, 2018*). Blakus šīm mijiedarbības pakāpēm *DynaMed Plus* datu bāzē ir minēti pierādījumu ticamības līmeņi, kas iedalīti četrās pakāpēs: ļoti labs, labs, nepietiekams un nezināms. Ļoti labs līmenis ir tad, kad kontrolētā pētījumā skaidri pierādījušies mijiedarbības līmeņi. Labs līmenis pierāda, ka mijiedarbības eksistē, bet kontrolētā pētījumā ir konstatēti nepietiekami pierādījumi. Nepietiekams līmenis nozīmē, ka pieejamā dokumentācija ir trūcīga, bet esošie farmakoloģiskie pierādījumi liecina par mijiedarbību esamību, vai arī ir labi pierādījumi farmakoloģiski līdzīgām zālēm (*DynaMed Plus, 2018*).

Interneta resursā *drugs.com* iespējams noskaidrot ne tikai zāļu-zāļu mijiedarbību, bet arī zāļu-pārtikas mijiedarbību, visbiežāk saistītu ar greipfrūtu sulas ierobežojumiem lietošanā kopā ar attiecīgiem medikamentiem, kā arī zāļu-slimību savstarpējo iedarbību. Zāļu mijiedarbības *drugs.com* klasificē pēc: nozīmīga (angl. *major*), viduvēja (angl. *moderate*), mazsvarīga (angl. *minor*) un nezināma (angl. *unknown*). Nozīmīga savstarpējā mijiedarbība ir klīniski bīstamākā, no šādas mijiedarbības jāizvairās, jo risks ir lielāks nekā ieguvums. Ir jāizvairās arī no viduvējas pakāpes mijiedarbības, ja vien nav kādi speciāli apstākļi. Ja mijiedarbība ir definēta kā mazsvarīga, tad var ierosināt lietot alternatīvu konkrētām zālēm (*Drugs.com, 2018*).

*Stockley's drug interactions* grāmatas, kurās apkopotas zāļu mijiedarbības, mehānismi, to klīniskais nozīmīgums, apkopots kopumā jau vienpadsmit izdevumos (*Stockley's Drug Interactions*, 2016).

Ir dažas valstis, kurām ir izstrādātas savas datu bāzes attiecībā uz zāļu mijiedarbībām, par piemēru minot, Austrāliju. Austrālijas datu bāzi sauc par MIMS un tā pamatojas uz klīniskiem pierādījumiem (MIMS, 2018).

Diemžēl latviešu valodā nav daudz pierādījumos balstītas informācijas par zāļu mijiedarbībām. Visbiežāk par mijiedarbībām var uzzināt ražotāju zāļu aprakstos punktā 4.5. ar nosaukumu "Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi", taču visbiežāk šī informācija ir nepietiekamā daudzumā. Zemāk pie šī punkta norādītas kombinācijas, kuras nav ieteicamas, uzmanīgi un piesardzīgi lietojamās kombinācijas, kā arī pieminētas citohroma P450 raksturīgās mijiedarbības. Zāļu mijiedarbību pārbaudīšana šādā veidā noteikti aizņem vairāk laika, salīdzinot ar citām ārvalstu izstrādātām metodēm.

## 2. MATERIĀLI UN METODEDES

Pētījuma veids: retrospektīvs novērojuma pētījums.

Pētījuma objekts: Divu ģimenes ārstu prakšu pacienti vecuma grupā no 60 līdz 93 gadiem, ar uzstādītām hipertensijas diagnozēm saskaņā ar SSK-10 klasifikāciju (*spēkā no 2006. gada 1. janvāra*) I10-I15 (SPKC, 2018) un nozīmēto medikamentu skaitu  $\geq 3$  (2. pielikums).

Pētījuma norises vieta: Divas ģimenes ārsta prakses Rīgā.

Pētījuma norises laiks: no 2018. gada 17. janvāra līdz 2018. gada 28. martam.

Pētījuma norise: Vispirms tika izpētīta zinātniskā literatūra par pētījuma tēmu, izmantojot Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes bibliotēku un elektroniskās datu bāzes.

Tika apkopota informācija par pacientu medicīniskajā dokumentācijā minētām zālēm: zāļu starptautiskais un ražotāja nosaukums, zāļu forma, deva, ievades veids, intervāls, kādai diagnozei zāles nozīmētas. Tika analizētas iespējamās medikamentu mijiedarbības un to nozīmības līmenis (nozīmīga, vidēji būtiska, nebūtiska mijiedarbība, X, D, C, B, A mijiedarbība), izmantojot tādas datu bāzes kā *drugs.com* un *UpToDate*. Pētījumā plašāk tika analizētas zāles, kurām *drugs.com* datu bāzē bija norādīts nozīmīgs zāļu mijiedarbības līmenis un *UpToDate* datu bāzē – X un D līmeņa mijiedarbības. Pilna informācija par *UpToDate* un *drugs.com* datu bāzēs minētajām zāļu-zāļu mijiedarbībām tām zālēm, ko lietojuši pētījumā iekļautie pacienti, atspoguļota 3. un 4. pielikumos. (Abos bakalaura darba drukātajos eksemplāros 3. un 4. pielikums pievienoti CD diskā).

Iekļaušana pētījumā: pētījumā tika iekļauti pacienti vecuma posmā no 60 gadiem, kuriem uzstādīta I10-I15 jeb hipertensīvo slimību diagnoze, un kuri lieto  $\geq 3$  medikamentus. Pacientu dati tika apkopoti anonīmi, katram pacientam piešķirot savu kārtas numuru.

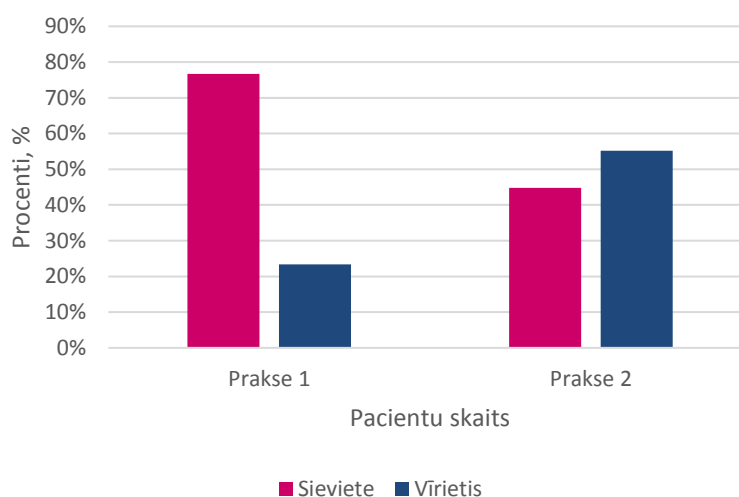
Datu apstrādei un analīzei tika izmantots *Microsoft Office Excel 2016* un Rstudio, izmantojot Spīrmana ranku korelāciju, lai izvērtētu, vai mijiedarbību skaits pieaug, palielinoties medikamentu skaitam. Korelācija tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu, ja p vērtība bija  $<0,05$ .

Pētījuma veikšanai tika saņemta Latvijas Universitātes Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūta zinātniskās izpētes ētikas komisijas atļauja (1. pielikums).

### 3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

#### 3.1. Dalībnieku dzimums

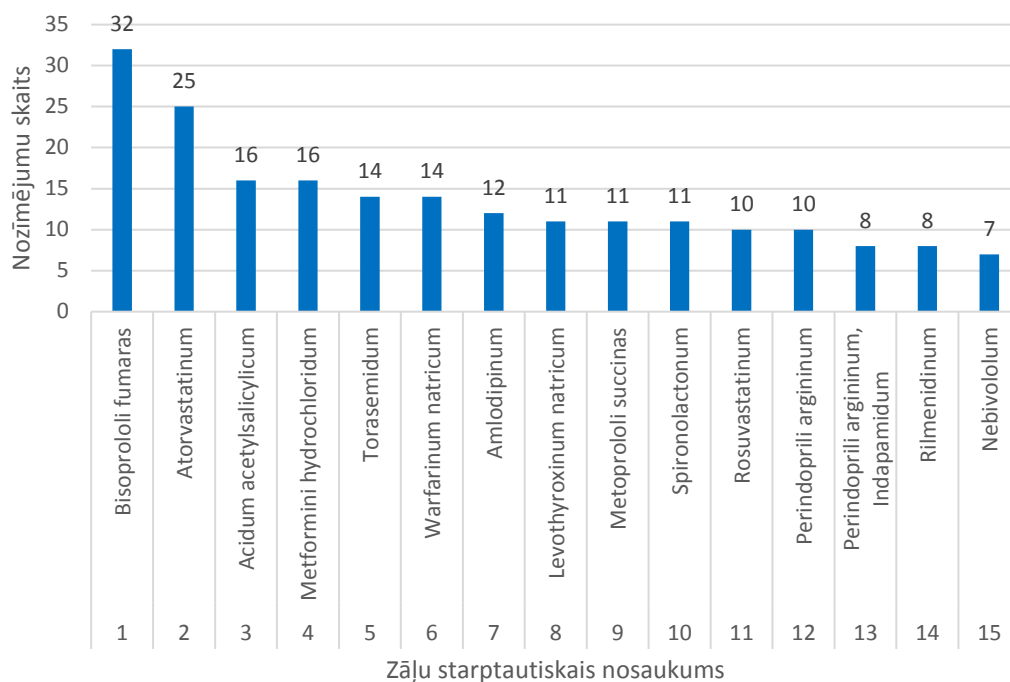
Pētījumā divās ģimenes ārsta praksēs kopumā anonīmi tika apskatīti 59 pacientu (30 pacientu ģimenes ārsta praksē Nr. 1 un 29 pacientu ģimenes ārsta praksē Nr. 2), kas atbilda pētījuma kritērijiem, medicīniskā dokumentācija. Kopumā tās bija 36 (61%) sievietes un 23 (39%) vīrieši. Savukārt, ņemot vērā katru ģimenes ārsta praksi, 1. praksē sieviešu un vīriešu skaits bija 23 (77%) pret 7 (23%), bet 2. praksē – 13 (45%) sievietes un 16 (55%) vīrieši (skat. 3.1. att.).



3.1. att. Sieviešu un vīriešu procentuālais skaits divās ģimenes ārstu praksēs (n=59)

#### 3.2. Zāļu starptautiskie nosaukumi

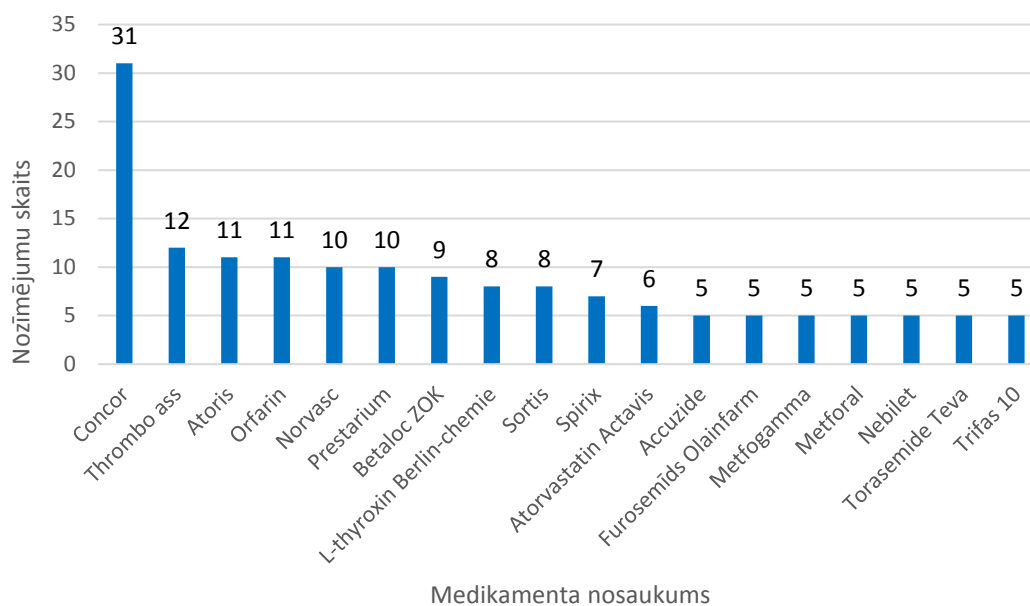
Kopumā abās ģimenes ārsta praksēs tika izrakstītas 84 aktīvās vielas, tai skaitā arī aktīvo vielu kombinācijas. Grafika veidā attēlotas 15 visvairāk izrakstītās aktīvas vielas. Izanalizēts, ka šīs 15 visvairāk izrakstītās aktīvas vielas veido 62% no visām izrakstītām aktīvām vielām kopā. Visbiežāk tika izrakstīts bisoprolols (*bisoprololi fumaras*) – 32 reizes un atorvastatīns (*atorvastatinum*) – 25 reizes (skat. 3.2. att.). Vienas no šīm 15 zālēm – metformīna hidrohlorīds (*metformini hydrochloridum*) paredzētas cukura diabēta ārstēšanai, bet levotiroksīna nātrija sāls (*levothyroxinum natriicum*) – vairogdziedzera problēmu ārstēšanai.



3.2. att. Piecpadsmi visbiežāk izrakstītie zāļu starptautiskie nosaukumi abās ģimenes ārstu praksēs (n=59)

### 3.3. Zāļu ražotāju nosaukumi

Kopumā abās ģimenes ārstu praksēs izrakstīti 328 dažādi medikamentu ražotāju nosaukumi. Diagrammā attēloti 18 biežāk izrakstītie zāļu ražotāju nosaukumi. Šie 18 visbiežāk sastopamie ražotāju nosaukumi veido 48 % no visiem izrakstītiem ražotāju nosaukumiem pētījumā. Visvairāk ir izrakstīts Concor – 31 (9,5%) reizi, kur aktīvā viela ir bisoprolols, 12 (5,0%) reizes izrakstīts Thrombo ass, kur aktīvā viela ir acetilsalicilskābe un 11 (3,4%) reizes izrakstīts medikaments Atoris, ar aktīvo vielu atorvastatīns (skat. 3.3. att.). Divi no šiem 18 medikamentiem (Metforal un Metfogamma) domāti cukura diabēta, bet viens (L-Thyroxin Berlin Chemie) – vairogdziedzera problēmu ārstēšanai.



**3.3. att. Astoņpadsmit visvairāk izrakstītie medikamenti pēc ražotāju nosaukuma abās ģimenes ārstu praksēs (n=59)**

Desmit visbiežāk minētās aktīvās vielas, kā arī tie medikamenti, kas katras konkrētās vielas ietvaros izrakstīti pacientiem, atspoguļoti 3.1. tabulā.

3.1. tabula

**Desmit biežāk minētās aktīvās vielas hipertensijas ārstēšanai un nozīmētie medikamenti**

Starptautiskais nosaukums	Kopā n (%)	Ražotāja nosaukums	n (%)	Ražotāja nosaukums	n (%)	Ražotāja nosaukums	n (%)	Ražotāja nosaukums	n (%)
Bisoprolols fumarāts	32	Concor*	31 (96,9)	Concor COR*	1 (3,1)				
Atorvastatīns	25	Atoris*	11 (44)	Sortis*	8 (32)	Atorvastatīns Actavis*	6 (24)		
Acidum acetylsalicylicum	16	Thrombo ass 100 mg	12 (75)	Aspirin Cardio	4 (25)				
Torasemīds	14	Trifas	7 (50)	Torasemīds Teva	5 (36)	Torasemīds HEXAL	2 (14)		
Warfarīns nātrija sāļš	14	Orfarin*	11 (78,6)	Warfarin-Grindeks*	3 (21,4)				
Amlodipīns	12	Norvasc*	10 (83)	Amlodipīns Accord*	1 (8,3)	Tenox*	1 (8,3)		
Metoprolols sukcināts	11	Betaloc ZOK*	9 (81,8)	Emzok*	2 (18,2)				
Spirololactonam	11	Verospiron*	4 (36,4)	Spirix*	7 (63,6)				
Rosuvastatīns	10	Rosuvastatīns Accord*	4 (40)	Rosuvastatīns d*	4 (40)	Crestor*	1 (10)	Rosuvastatīns Actavis*	1 (10)

Perindoprili argininum	10	Prestarium *	10 (100)						
------------------------	----	--------------	----------	--	--	--	--	--	--

\*Zāles ir iekļautas Kompensējamo zāļu sarakstā

Tie kombinētie medikamenti, kas nozīmēti hipertensijas ārstēšanai abās ģimenes ārstu praksēs, atspoguļoti 3.2. tabulā.

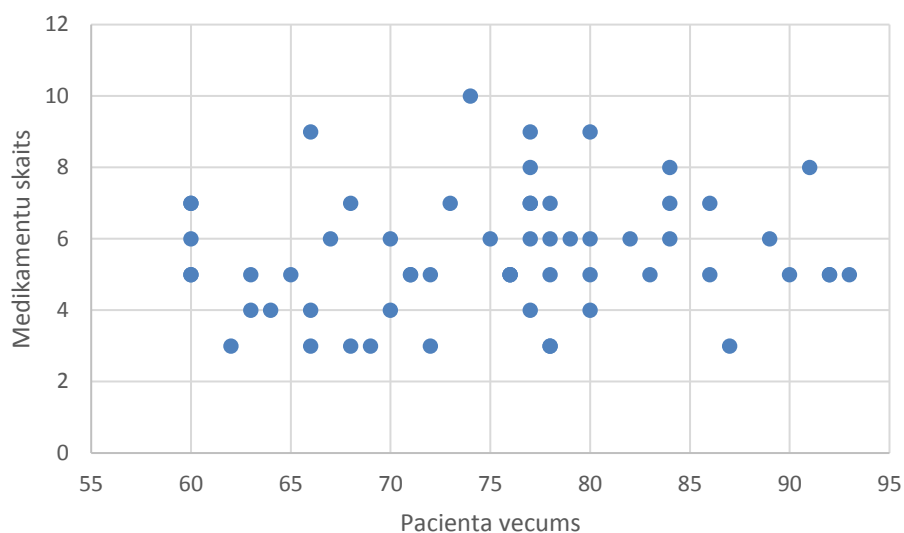
3.2. tabula

**Abās ģimenes ārstu praksēs nozīmētie kombinētie medikamenti hipertensijas ārstēšanai**

Zāļu starptautiskais nosaukums	Ražotāja nosaukums	Nozīmējumu skaits	Pacienta vecums (gadi)
Clopidogrelum, Acidum acetylsalicylicum	DuoPlavin	1	73
Olmesartanum medoxomilum, Amlodipinum	Sanoral	2	67, 74
Olmesartanum medoxomilum, Hydrochlorothiazidum	Co-Olimestra	1	77
Perindoprili argininum, Amlodipini besilas	Presteram	3	60, 68, 84
Perindoprili argininum, Indapamidum	Noliterax	3	60, 62, 66, 69, 77, 78, 78, 80
	Noliprel Forte Arginine	4	
	Noliprel Arginine	1	
Tert-butylamini perindoprilum, Indapamidum	Co-Perineva	2	76, 84, 92
	Prenewel	1	
Perindoprili argininum, Indapamidum, Amlodipinum	Triplexam	3	60, 62, 63
Tert-butylamini perindoprilum, Amlodipinum, Indapamidum	Co-Amlessa	1	82

### 3.4. Medikamentu skaits atkarībā no vecuma

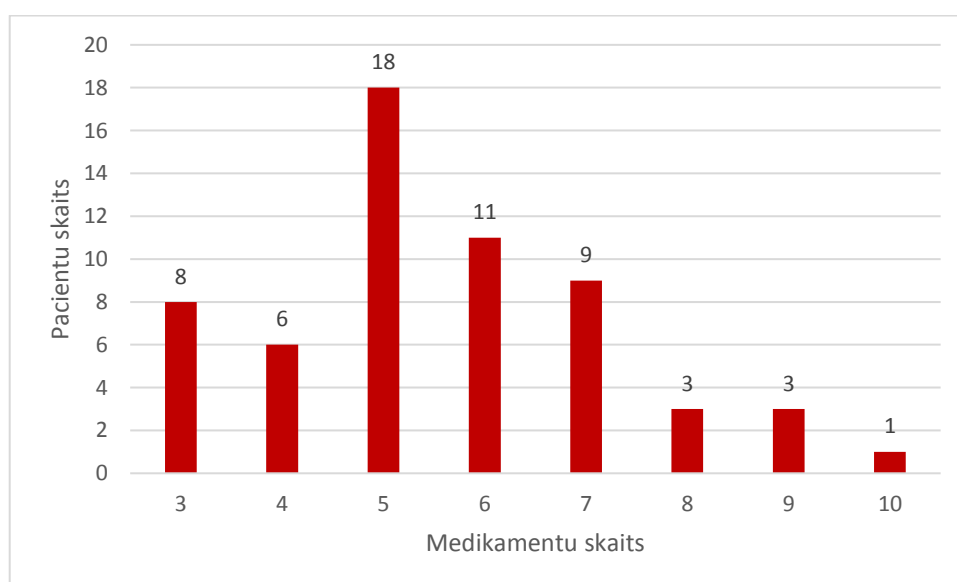
Medikamentu skaits atkarībā no pacienta vecuma bija ļoti dažāds. Vidējais vecums pētījuma dalībniekiem bija 75 gadi. Piemēram, 60 gadus veciem pacientiem medikamentu skaits svārstījās no 5 līdz 7 medikamentiem, savukārt 84 gadu vecumā no 6 līdz 8 izrakstītiem medikamentiem. Korelāciju šeit nenovēroja (skat. 3.4. att.).



3.4. att. Izrakstīto medikamentu skaits pacientiem atkarībā no vecuma (n=59)

### 3.5. Medikamentu skaits pacientiem

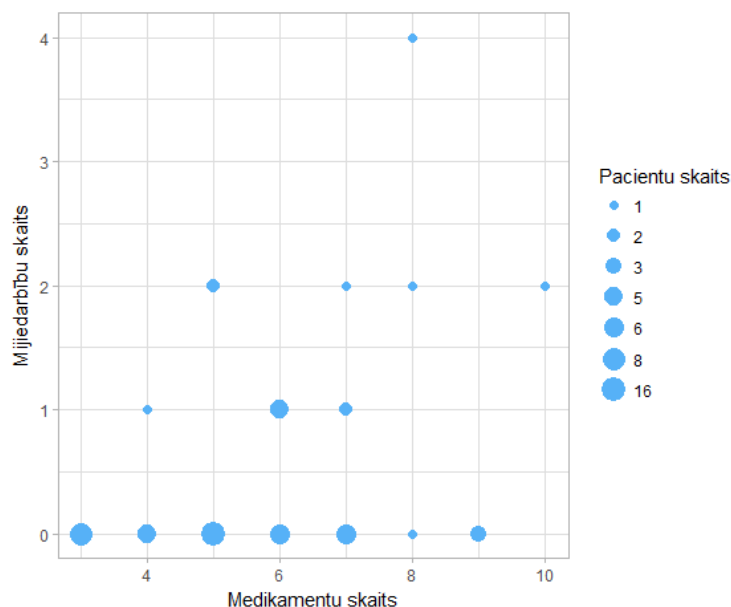
Izrakstīto medikamentu skaits pētījumā svārstās no 3 līdz pat 10 medikamentiem. Vidējais izrakstīto medikamentu skaits ir 5,6. Lai gan visvairāk – 18 pacientiem, izrakstīti 5 medikamenti, savukārt vismazāk – vienam pacientam ir izrakstīti 10 medikamenti (skat. 3.5. att.).



3.5. att. Izrakstīto medikamentu skaits pētījuma pacientiem (n=59)

### 3.6. Medikamentu un mijiedarbību skaita korelācija

Analizējot, vai mijiedarbību skaits pieaug, palielinoties medikamentu skaitam, vērojama vāja pozitīva korelācija starp medikamentu skaitu un mijiedarbību skaitu (Spīrmana ranku korelācijas koeficients  $r=0,345$ ). Korelācija ir statistiski nozīmīga, jo  $p=0,007$  (skat. 3.6. att.).



3.6. att. Mijiedarbību un medikamentu skaita korelācija

*UpToDate* datu bāzē kopumā tika konstatētas 22 D līmeņa medikamentu mijiedarbības, kas ir otrs iespējami bīstamākais zāļu salikums aiz X līmeņa. X mijiedarbības līmenis nevienam no pētījuma pacientam netika konstatēts.

Ģimenes ārsta praksē nr. 1 kopumā pacientiem bija 10 zāļu mijiedarbības, kas uzrādīja D nozīmīguma līmeni. Praksē nr. 1 katram no diviem pacientiem bija divas D līmeņa zāļu mijiedarbības un sešiem pacientiem katram pa vienai šāda veida mijiedarbībai, tātad kopumā 1. praksē astoņiem pacientiem konstatēts D nozīmīguma līmenis.

Ģimenes ārsta praksē nr. 2 pacientiem kopumā bija 12 zāļu mijiedarbības kopumā. Praksē nr. 2 katram no trīs pacientiem tika konstatētas divas D līmeņa mijiedarbības, bet vienam pacientam bija četras zāļu mijiedarbības un atlikušiem diviem pacientiem bija pa vienai medikamentu mijiedarbībai, tātad 2. praksē kopumā sešiem pacientiem nepieciešams izvērtēt terapijas risku un ieguvumus (skat. 3.3. tab.).

Mijiedarbības tika izvērtētas arī, ņemot vērā *drugs.com* datu bāzē minēto informāciju. Šajā datu bāzē tika apskatītas nozīmīgās zāļu mijiedarbības. Kopumā datu bāzē no 59 pacientu lietotām zālēm, uzrādīja 11 nozīmīgas zāļu mijiedarbības. Astoņas no tām konstatētas ģimenes

ārsta praksē nr. 1 un trīs – praksē nr. 2. Praksē nr. 1 astoņiem pacientiem katram ir 1 nozīmīga mijiedarbība, taču 2. praksē 1 pacientam ir 1 mijiedarbība un 1 pacientam pa divām mijiedarbībām. Datu bāzē kopumā 10 pacientiem tika konstatētas 11 nozīmīgas zāļu mijiedarbības, tātad vienam no pacientiem tika konstatēti divi zāļu mijiedarbību pāri (skat. 3.4. tab.).

Pacientiem no *drugs.com* un *UpToDate* datu bāzēm, konstatētas būtiskas mijiedarbību izpausmes, tai skaitā kālija līmeņa paaugstināšanās asinīs jeb hiperkaliēmijas, infekciju attīstības un asiņošanas risks. Abās datu bāzēs bija minēts gan darbību mehānisms, gan ieteicamās pārbaudes, kam jāseko līdzī, ja ir iespējams risks uz kādu no zāļu mijiedarbību izpausmēm (skat. 3.7. tab.).

Datu bāzes *UpToDate* D līmeņa medikamentu mijiedarbību salīdzinājums ar *drugs.com* datu bāzi

N.p.k.	Prakses nr.	Pacients nr.	Pacienta vecums (gadi)	Dzimums (S= (sieviete; V=vīrietis)	<i>UpToDate</i> D līmeņa medikamentu mijiedarbības			<i>Drugs.com</i> mijiedarbības līmenis
					Mijiedarbību skaits vienam pacientam	Zāļu nosaukumi		
						Zāles nr.1	Zāles nr.2	
1.	1	1	82	S	1	Bisoprolols	Rilmenidīns	Nav, jo neatrod datu bāzē
2.	1	3	77	S	2	Bisoprolols	Rilmenidīns	Nav, jo neatrod datu bāzē
						Rilmenidīns	Timolols	Nav, jo neatrod datu bāzē
3.	1	7	74	V	2	Bisoprolols	Rilmenidīns	Nav, jo neatrod datu bāzē
						Ranolazīns	Metformīns	Viduvēja
4.	1	8	79	S	1	Metoprolols	Rilmenidīns	Nav, jo neatrod datu bāzē
5.	1	10	86	S	1	Bisoprolols	Rilmenidīns	Nav, jo neatrod datu bāzē
6.	1	13	67	S	1	Bisoprolols	Moksonidīns	Nav, jo neatrod datu bāzē
7.	1	18	60	V	1	Metoprolols	Rilmenidīns	Nav, jo neatrod datu bāzē
8.	1	26	80	S	1	Bisoprolols	Rilmenidīns	Nav, jo neatrod datu bāzē
9.	2	32	78	V	2	Varfarīns	Allopurinols	Viduvēja
						Perindopriļs	Allopurinols	Nozīmīga
10.	2	37	76	V	2	Atorvastatīns	Karbamazepīns	Viduvēja
						Izosorbīda mononitrāts	Karbamazepīns	Nav mijiedarbības
11.	2	42	60	V	1	Varfarīns	Acetilsalisilskābe	Nozīmīga
12.	2	45	84	S	4	Bisoprolols	Rilmenidīns	Nav, jo neatrod datu bāzē

						Bisoprolols	Moksonidīns	Nav, jo neatrod datu bāzē
						Moksonidīns	Timolols	Nav, jo neatrod datu bāzē
						Rilmenidīns	Timolols	Nav, jo neatrod datu bāzē
13.	2	49	76	V	2	Atorvastatīns	Karbamazepīns	Viduvēja
						Izosorbīda mononitrāts	Karbamazepīns	Nav mijiedarbības
14.	2	58	63	S	1	Sitagliptīns	Gliklazīds	Nav, jo neatrod datu bāzē

3.4. tabula

Datu bāzes *drugs.com* nozīmīga līmeņa medikamentu mijiedarbību salīdzinājums ar *UpToDate* datu bāzi

N.p.k.	Prakses nr.	Pacients nr.	Pacienta vecums (gadi)	Dzimums (S= (sieviete; V=vīrietis)	<i>Drugs.com</i> "major" jeb nozīmīga līmeņa medikamentu mijiedarbības			<i>UpToDate</i> mijiedarbības līmenis
					Mijiedarbību skaits vienam pacientam	Zāļu nosaukumi		
						Zāles nr.1	Zāles nr.2	
1.	1	2	60	S	1	Spironolaktons	Perindoprils	C
2.	1	6	91	S	1	Spironolaktons	Perindoprils	C
3.	1	10	86	S	1	Spironolaktons	Perindoprils	C
4.	1	19	77	S	1	Spironolaktons	Perindoprils	C
5.	1	27	80	S	1	Spironolaktons	Perindoprils	C
6.	2	42	60	V	2	Spironolaktons	Perindoprils	C
						Varfarīns	Acetilsalicilskābe	D
7.	1	7	74	V	1	Atorvastatīns	Ranolazīns	C
8.	1	23	77	S	1	Teofilīns	Nebivolols	C
9.	1	24	73	S	1	Spironolaktons	Ramiprils	C
10.	2	32	78	V	1	Perindoprils	Allopurinols	D

## Zāles, kuru mijiedarbības rezultātā notiek izmaiņas organismā

Zāļu nosaukums		Pacientu skaits	Vecums (vidējais; no- līdz)	Dzimums (skaits)		Datu bāzes nosaukums
Zāles nr.1	Zāles nr.2			Sieviete	Vīrietis	
Spironolaktons <sup>1</sup>	Perindopriils	6	76 (60-91)	5	1	Drugs.com
Spironolaktons <sup>2</sup>	Ramipriils	1	73 (73-73)	1		Drugs.com
Perindopriils <sup>3</sup>	Allopurinols	1	78 (78-78)		1	UpToDate
Varfarīns <sup>4</sup>	Acetilsalicilskābe	1	60 (60-60)		1	UpToDate

<sup>1</sup>Pacienti nr. 2, 6, 10, 19, 27, 42<sup>2</sup>Pacients nr. 24<sup>3</sup>Pacients nr. 32<sup>4</sup>Pacients nr. 2

## Zāles, kuru mijiedarbību rezultātā iespējams otru darbību mainošs (pastipriņošs vai samazinošs) efekts

Zāles, kuru darbību organismā izmaina	Zāles, kas izmaina otru zāļu darbību organismā	Pastiprina (↑), pavājina (↓)	Pacientu skaits	Vecums (gadi)	Dzimums (skaits)		Datu bāzes nosaukums
					Sieviete	Vīrietis	
Atorvastatīns <sup>1</sup>	Ranolazīns	↑	1	74		1	Drugs.com
Nebivolols <sup>2</sup>	Teofilīns	↓	1	77	1		Drugs.com
Teofilīns <sup>2</sup>	Nebivolols	↑	1	77	1		Drugs.com
Gliklazīds <sup>3</sup>	Sitagliptīns	↑	1	63	1		UpToDate
Bisoprolols <sup>4,8</sup>	Moksonidīns	↑	2	84, 67	2		UpToDate
Timolols <sup>4</sup>	Moksonidīns	↑	1	84	1		UpToDate
Rilmenidīns <sup>4,9,1,12</sup>	Bisoprolols	↑	4	84, 86, 74, 82	3	1	UpToDate
Varfarīns <sup>5</sup>	Aspirīns	↑	1	60		1	UpToDate
Atorvastatīns <sup>6</sup>	Karbamazepīns	↓	2	76, 76		2	UpToDate
Varfarīns <sup>7</sup>	Allopurinols	↑	1	78		1	UpToDate
Rilmenidīns <sup>10,11</sup>	Metoprolols	↑	2	79, 60	1	1	UpToDate
Metformīns <sup>1</sup>	Ranolazīns	↑	1	74		1	UpToDate
Izosorbīda mononitrāts <sup>6</sup>	Karbamazepīns	↓	2	76, 76		2	UpToDate

<sup>1</sup>Pacients nr. 7<sup>2</sup>Pacients nr. 23<sup>3</sup>Pacients nr. 58<sup>4</sup>Pacients nr. 45<sup>5</sup>Pacients nr. 42<sup>6</sup>Pacients nr. 37, nr. 49<sup>7</sup>Pacients nr. 32<sup>8</sup>Pacients nr. 13<sup>9</sup>Pacients nr. 10<sup>10</sup>Pacients nr. 8<sup>11</sup>Pacients nr. 18<sup>12</sup>Pacients nr. 1

**Pētījuma pacientiem lietoto zāļu būtisko mijiedarbību izpausmes organismā**

Zāļu nosaukums		Iespējamā darbība organismā	Darbības mehānisms	Rīcība zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā	Datu bāzes nosaukums
Zāles nr.1	Zāles nr.2				
Spironolaktons	Perindopriils	Paaugstina kālija līmeni asinīs (hiperkaliēmijas risks)	AKE inhibīcija rezultējas ar samazinātu aldosterona sekrēciju, kas var izraisīt kālija līmeņa paaugstināšanos serumā	Regulēt nieru funkciju un kālija līmeni serumā. Diurētiķa rekomendētā deva ir 25 mg dienā	Drugs.com
Spironolaktons	Ramipriils	Paaugstina kālija līmeni asinīs (hiperkaliēmijas risks)	AKE inhibīcija rezultējas ar samazinātu aldosterona sekrēciju, kas var izraisīt kālija līmeņa paaugstināšanos serumā	Regulēt nieru funkciju un kālija līmeni serumā. Diurētiķa rekomendētā deva ir 25 mg dienā	Drugs.com
Perindopriils	Allopurinols	Alerģisku reakciju un infekciju risks	Darbības mehānisms nav zināms, bet to varētu sasaistīt ar pavājinātu nieru funkciju	Periodiski veikt leikocītu skaita pārbaudi asinīs	UpToDate Drugs.com
Varfarīns	Acetilsalicilskābe	Asiņošanas risks	Aspirīns inhibē trombocīta agregāciju, pāldzina asiņošanas laiku un izraisa gastrointestinālos bojājumus	Noteikt devas, balstoties uz INR  Aspirīna vietā - acetaminofēnu	Drugs.com  UpToDate

Apskatot divas datu bāzes – *UpToDate* un *drugs.com* – pierādās, ka datu bāzēs atšķiras ne tikai zāļu mijiedarbību nozīmīguma līmeņi, bet arī zāļu vielu klāsts. *Drugs.com* datu bāzē daudzas no pacientu lietotām aktīvām vielām nebija atrodamas, piemēram, rilmenidīns, timolols u.c, to parāda arī apkopotās tabulas (skat. 3.3., 3.4. tab.). Tāpēc ir svarīgi speciālistiem skatīties dažādus avotus, ir arī jāizvērtē avotu ticamības līmenis, kā arī var ņemt vērā savu klīnisko pieredzi u.tml.

Pacientiem ir nozīmētas tās zāles, kas minētas hipertensijas ārstēšanas rekomendācijās (AKEi, diurētiķi u.c.), kā arī vairākos gadījumos nozīmēti kombinētie medikamenti, kuros ir divas vai pat trīs aktīvās vielas, piemēram, perindopriils, indapamīds u.c. Tomēr kopumā kombinētie medikamenti tika izrakstīti nelielā skaitā, lai gan tas varētu būt ieteicams ne tikai no farmakoloģijas viedokļa (jo asinsspiedienu ietekmē gan dažādi faktori (apkārtējās vides, uzturs, stress u.c.) gan arī ģenētiskie faktori (Sever, 2011)), bet arī tāpēc, ka šādu medikamentu lietošana varētu palielināt pacientu līdzestību, jo pacientam jālieto viena tablete divu vai pat trīs tablešu vietā.

Analizējot pacientiem nozīmētās zāles, apstiprinās literatūrā minētais, ka hipertensija nereti kombinējas ar citām saslimšanām, piemēram, cukura diabētu (Lastra, Syed *et al* 2014).

Hipotēze, ka pacienta lietoto medikamentu skaits palielinās līdz ar vecumu, neapstiprinās, jo gan, piemēram, 93 gadus vecs pacients, gan 60 gadus vecs pacients lieto 5 medikamentus. Tas iespējams ir tādēļ, ka analizēti tiek tikai gados vecāki pacienti, kur tomēr lietoto medikamentu skaits variē no 3 līdz 10. Iespējams, būtu nepieciešams lielāks pacientu skaits, lai pārbaudītu šo hipotēzi. Nav arī izslēdzamas situācijas, kad gados jaunākiem pacientiem var būt sliktāks veselības stāvoklis nekā gados vecākiem pacientiem. Tāpēc, piemēram, Skotijas polifarmācijas vadlīnijās ir minēts Britu Geriatrijas biedrības viedoklis, ka uzmanība ir jāpievērš ne tik daudz pacienta vecumam, kas, nenoliedzami, ir būtiski, bet viņa veselības stāvoklim, ņemot vērā ne tikai vecumu, bet arī citus aspektus. Ir pat ieviests tāds termins kā “*frailty*”, ar ko saprot stāvokli, kad pieaug cilvēka “ievainojamība”, kas ir daļēji saistāma gan ar novecošanos, gan organisma iekšējo rezervju samazināšanos (The Scottish Government Model of Care Polypharmacy, 2018).

Apstiprinās otra hipotēze, ka, palielinoties izrakstīto zāļu skaitam, palielinās būtisku mijiedarbību risks. Lai mazinātu iespējamo mijiedarbību izraisīto risku, būtiska būtu ārsta un farmaceita sadarbība. Farmaceits varētu palīdzēt ārstam identificēt ne tikai zāļu-zāļu, bet arī zāļu-pārtikas u.c. ar zāļu lietošanu saistītās mijiedarbības, lai palīdzētu pasargāt pacientu no situācijām, kad, piemēram, zāļu lietošanas rezultātā radušies riski būtu lielāki par ieguvumu no

ārstēšanas. Noderīga būtu ne tikai ārstu sadarbība ar aptiekās strādājošiem farmaceitiem, bet, iespējams, farmaceitu piesaistīšana, piemēram, veselības centriem vai ģimenes ārstu praksēm.

Pētījuma pacientu terapijā būtu jāpievērš papildus uzmanība kālija līmenim serumā, INR rādītājiem, nieru funkcijai. INR pārbaudi sākumā veic vienu reizi nedēļā, pēc tam reizi mēnesī. Priekšrocība varfarīnam atšķirībā no jaunajiem antikoagulantiem ir tā, ka to var kontrolēt, tāpēc vēljošajam varfarīns saglabā popularitāti ārstu vidū. Pārrunājot pētījuma rezultātus ar vienu no pētījumā iesaistītām ģimenes ārstēm, uzzināts, ka kālija līmeņa noteikšana asinīs notiek vienu reizi pusgadā vai reizi 3 mēnešos. Viena no ģimenes ārstēm atzina, ka paaugstināts kālija līmenis ir novērots, bet ne bieži. Kālija līmeņa rādītāji ir atkarīgi arī no ārējiem apstākļiem, piemēram, asins analīžu transportēšanas laiku, to ilgstošu uzglabāšanu. Hiperkaliēmijas iemesls var būt arī kāda saslimšana, piemēram, nieru mazspēja, sirds ritma traucējumi.

Tālāk darbu varētu attīstīt ar ārsta un paša pacienta piekrišanu, veicot pacienta lietoto medikamentu un uztura bagātinātāju anamnēzes ievākšanu, piemēram, tiem pacientiem, kuri lieto 5 un vairāk medikamentus, un sarunas vai anketas veidā noskaidrot, vai pacienti zina, kā medikamentus jālieto, kā viņi patiesība tos lieto u.t.t. Varētu arī izvērtēt nozīmētās zāļu devas un ievades intervālus.

## SECINĀJUMI

1. Noskaidrots, ka pacientiem ar hipertensiju, divās ģimenes ārstu praksēs, ārstēšanā tiek nozīmētas tās zāles, kas minētas starptautiskās rekomendācijās, no kurām lielākā daļa ir monopreparāti, bet kombinētie medikamenti tiek nozīmēti ļoti nelielam skaitam pacientu.
2. Būtiskākās mijiedarbības saistītas ar hiperkaliēmijas un asiņošanas riska pieaugumu, alerģisku reakciju un infekciju risku, kā arī konkrētu zāļu darbības pastiprināšanos vai pavājināšanos organismā.
3. Pētījuma rezultātā tika noskaidrots, ka ir atšķirības starp abām datu bāzēm zāļu-zāļu mijiedarbību dažādu pakāpju būtiskuma definējumā, tāpēc analizējot zāļu-zāļu mijiedarbības, ir jāņem vērā gan vairākos literatūras avotos (datu bāzēs) minētais, gan arī šo atšķirību būtiskums.

## PATEICĪBAS

Vēlos izteikt pateicību ģimenes ārstēm Dr. Žubulei un Dr. Grāvei par atsaucību, palīdzību un sapratni pētījuma gaitā.

Pateicos Latvijas Universitātes Fizikas un matemātikas fakultātes doktorantei M. Vēliņai par palīdzību un konsultēšanu statistikas jautājumos.

Un, protams, vēlos arī teikt pateicības vārdus savai darba vadītājai – *Dr. pharm.* un BKUS klīniskai farmaceitei Inesei Sviestiņai par atsaucību, palīdzību, sapratni un ieteikumiem bakalaura darba izstrādes laikā.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

- Abegunde D. O., Mathers C. D., Adam T. et al.** The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2007, 370: 1929–1938.
- American Geriatrics Society (AGS) 2015 Beers Criteria Update Expert Panel.** American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015, 63: 2227–46.
- American Geriatrics Society (AGS) 2012.** American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012, 60 (4): 616-31.
- Appleton S. C., Abel G. A., Payne A. R.** Cardiovascular polypharmacy is not associated with unplanned hospitalisation: evidence from a retrospective cohort study. *BMC Family Practice*. 2014, 15: 584.
- Aronson J. K.** In defence of polypharmacy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004, 57 (2): 119-20
- Barnett K., Mercer S. W., Norbury M. et al.** Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2012, 380 (9836): 37-43.
- Beers M. H., Ouslander J. G., Rollinger I. et al.** Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Archives of Internal Medicine*. 1991, 151: 1825-32.
- Bjerrum L., Hallas J., Sogaard J. et al.** Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1998, 54: 197-202.
- Bikowski R. M., Ripsin C. M., Lorraine V. L.** Physician-patient congruence regarding medication regimens. *Journals of the American Geriatric Society*. 2001, 49 (10): 1353-1357.
- Colley C. O., Lucas L. M.** Polypharmacy. *Journal of General Internal Medicine*. 1993, 8 (5): 278-283. doi: 0.1007/BF02600099
- Department of Health.** National Service Framework for Older People. London, 2001.
- Drugs.com datu bāze,** Drug Interactions Checker. 2018 [tiešsaiste] – [atsauce 21.05.2018]. Pieejams internetā: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.php](https://www.drugs.com/drug_interactions.php)
- DynaMed Plus,** EBSCO Industries, Inc. 2018 [tiešsaiste] – [atsauce 29.03.2018]. Pieejams internetā: <http://www.dynamed.com/home/>
- Eiropas Hipertensijas biedrība (European Society of Hypertension-ESH)** un **Eiropas Kardiologu biedrība (European Society of Cardiology-ESC)**, Arteriālās hipertensijas

vadlīnijas, 2013 [tiešsaiste] – [atsauce 04.04.2018]. Pieejams internetā:  
[https://www.evisit.eu/files/medinfo/file/230/Eiropas\\_\\_%20AH%20vadlinijas.pdf](https://www.evisit.eu/files/medinfo/file/230/Eiropas__%20AH%20vadlinijas.pdf)

**Fick D. M., Cooper J. W., Wade W. E. et al.** Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Archives of Internal Medicine*. 2003, 163 (22): 2716-24.

**Franco J. V., Terresa S. A., Kopitowski K. S.** Medication discrepancies and potentially inadequate prescriptions in elderly adults with polypharmacy in ambulatory care. *Journal of Family Medicine & Primary Care*. 2017, 6(1): 78-82.

**Jover V. P., Mira J. J. et al.** Inappropriate Use of Medication by Elderly, Polymedicated, or Multipathological Patients with Chronic Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018, 15 (2). doi: 10.3390/ijerph15020310

**Guthrie B., Makubate B., Hernandez-Santiago V. et al.** The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Medicine*. 2015, 13: 74. doi: 10.1186/s12916-015-0322-7

**Hajjar E. R., Cafiero A. C., Hanlon J. T.** Polypharmacy in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007, 5 (4): 345-51.

**Hovstadius B., Hovstadius K., Astrand B. et al.** Increasing polypharmacy – an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clinical Pharmacology*. 2010, 10: 16. doi:10.1186/1472-6904-10-16

**Kim J., Parish A. L.** Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *The Nursing Clinics of North America*. 2017, 52 (3): 475-468. doi: 10.1016/j.cnur.2017.04.0077

**Lai X., Zhu H., Huo X.** Polypharmacy in the oldest old ( $\geq 80$  years of age) patients in China: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics*. 2018, 18: 64. doi: 10.1186/s12877-018-0754-y

**Lastra G., Syed S., Kurukulasuriya L. R., Manrique C. et al.** Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*. 2014, 43(1): 103-122.

**Maher R. L., Hanlon J., Hajjar E. R.** Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014, 13: 57-65.

**Mangoni A. A., Jackson S. H. D.** Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003, 57: 6-14.

**Masnoon N. et al.** What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017, 17: 230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2

- Micromedex.** IBM Corporation, 2018. [tiešsaiste] – [atsauce 8.03.2018]. Pieejams internetā: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
- MIMS.** Drug Interactions, Australia, 2004 [tiešsaiste] – [atsauce 16.03.2018]. Pieejams internetā: <http://www.mims.com.au/index.php/decision-support/drug-interactions>
- Mira J. J., Martínez-Jimeno L., Orozco-Beltran D., Lorenzo S. et al.** What older complex chronic patients need know about the medication they take every day for a safe drug use. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014, 13: 713–721.
- Mishori R.** Targeting Unnecessary Meds: A Guide to Deprescribing, Medscape, 2017.
- Montamat S. C., Cusack B.** Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*. 1992, 8: 143-58.
- O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S. et al.** STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2014, 44: 1-6.
- Prybys K. M., Melville K., Hanna J. et al.** Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice, Part 1: Overview, etiology and drug interactions. *Emergency Medicine Reports*. 2002, 23 (11): 145-53.
- The Scottish Government Model of Care Polypharmacy Working Group.** Polypharmacy Guidance (2<sup>nd</sup> edition). Scottish Government. 2015 [tiešsaiste] – [atsauce 26.03.2018]. Pieejams internetā: <http://www.sehd.scot.nhs.uk/publications/DC20150415polypharmacy.pdf>
- Scott I. A., Hilmer S. N., Reeve E. et al.** Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Internal Medicine*. 2015, 175 (5): 827-34.
- Sever P.S., Messerli F.H.** Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *European Heart Journal*. 2011, 32(20): 2499-506.
- Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC), SSK-10 klasifikācija – Kodu tabulsaraksts un skaidrojumi.** 2016 [tiešsaiste] – [atsauce 30.05.2018]. Pieejams internetā: [http://www.spkc.gov.lv/ssk10/indexd0f3.html?p=%23153#g\\_153](http://www.spkc.gov.lv/ssk10/indexd0f3.html?p=%23153#g_153)
- Slone Epidemiology Center,** Patterns of Medication use in the United States 2006: A report from the Slone Survey. 2006 [tiešsaiste] – [atsauce 23.03.2018]. Pieejams internetā: <https://www.bu.edu/slone/files/2012/11/SloneSurveyReport2006.pdf>
- Splawski J., Minger H.** Value of the Pharmacist in the Medication Reconciliation Process. *Pharmacy and Therapeutics*. 2016, 41(3): 176-178.
- Standl E., Fuchtenbusch M.** The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early phase insulin secretion agent in type II diabetes mellitus. *Diabetologi*. 2003, 46 (1): 30-6.

**Steinman M. A, Beizer J. L, Dubeau C. E. et al.** How to use the American Geriatrics Society 2015 Beers criteria – A guide for patients, clinicians, health systems, and payors. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015, 63: e1–7.

**Steinman M. A.** Polypharmacy and the balance of medication benefits and risks. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2007, 5 (4): 314-5.

**Stockley's Drug Interactions:** A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management, Claire L. Preston, Pharmaceutical Press, 2016.

**UpToDate datu bāze**, Lexicomp Drug interactions. 2018 [tiešsaiste] – [atsauce 21.05.2018].  
Pieejams internetā: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)

**Volpe M., Chin D., Paneni F.** The challenge of polypharmacy in cardiovascular medicine. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2010, 24: 9-17.

**Vrettos I., Voukelatou P., Katsoras A. et al.** Diseases Linked to Polypharmacy in Elderly Patients. *Current Gerontology and Geriatrics Research*. 2017, 1-5.

**Walckiers D., Van der Heyden J., Tafforeau J.** Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Archives of Public Health*. 2015, 73: 50. doi: 10.1186/s13690-015-0095-7

# PIELIKUMI

## 1. pielikums

1.pielikums LU KRMI Zinātniskās izpētes  
Ētikas komisijas nolikumam.  
Apstiprināts: LU KRMI ZP sēdē  
31.08.2016.

### LATVIJAS UNIVERSITĀTES KARDIOLOĢIJAS UN REĢENERATĪVĀS MEDICĪNAS INSTITŪTA ZINĀTNISKĀS IZPĒTES ĒTIKAS KOMISIJA

#### PIETEIKUMS

##### I. PROJEKTA VADĪTĀJS

Vārds, uzvārds Inese Sviestīna Zinātniskais grāds Dr. pharm. Amats docente  
Zinātniskās iestādes nosaukums Latvijas universitātes Medicīnas fakultāte  
Nodaļa Farmācija Adrese Jelgavas iela 1, Rīga  
Tālr. 67064929 Fakss \_\_\_\_\_ E-pasts inese.sviestina@bkus.lv

II. PROJEKTA NOSAUKUMS Polifarmācijas izvērtējums pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām divās ģimenes ārsta praksēs

##### III. PROJEKTA IZPILDĪTĀJI

Vārds, uzvārds Marta Kaudze Zinātniskais grāds \_\_\_\_\_ Amats bakalaura programmas 3. kursa studente  
Zinātniskās iestādes nosaukums Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte Nodaļa Farmācija  
Adrese \_\_\_\_\_ Jelgavas iela 1, Rīga  
Tālr. 28869865 Fakss \_\_\_\_\_ E-pasts martakaudze@gmail.com

##### IV. PROJEKTA KOPSAVILKUMS

###### A. PĒTĪJUMA OBJEKTI

Iezīmēt: Cilvēki   
Dzīvnieki \_\_\_\_\_

NB! Ja pētījuma objekti ir cilvēki vai to audi un pētījums ir prospektīvs, tad obligāti jāpievieno Pacienta informācijas lapa(s), kā arī Pacienta piekrišanas forma(s).

B. PĒTĪJUMA PROTOKOLA VĒSTURE UN PAMATOJUMS (iesk. izskaidrojumu **vienkāršā, saprotamā valodā**, uzrādot zinātnisko jautājumu, kuru šis pētījuma protokols risinās).

Ar polifarmāciju saprot to, ka pacients lieto vismaz divus medikamentus, lai ārstētos. Bieži vien polifarmācija pie kardiovaskulārām saslimšanām ir vēlama un pat nepieciešama, jo ir iesaistītas vairākas zāļu grupas, kas palīdz ārstēt slimību.

Ar pareizu polifarmāciju saprot to, ka visām nozīmētām zālēm ir skaidrs terapeitiskais mērķis, ir pēc iespējas vairāk samazināts zāļu blakņu risks, kā arī pacients ir pietiekami informēts un lieto zāles atbilstoši. Polifarmācija var būt arī nepareiza, kad, piemēram, terapeitiskais mērķis nav skaidri

definēts vai netiek sasniegti vēlamie ārstēšanas rezultāti, zāļu blaknes ir lielākas nekā paredzamais sasniedzamais efekts u.tml. Tāpēc ir svarīga šī ārsta-pacienta-farmaceita līdzdarbošanās.

**C. PĒTĪJUMA PROTOKOLA ĪSS APRAKSTS** (iesk. informāciju **vienkāršā, saprotamā valodā** par metodiku un tehnoloģiju, piem., paredzamais pētījumu objektu skaits un to vecums, asins daudzums, ievadītās zāles un medikamenti, aptaujas lapas, testi utt.).

Lai noskaidrotu, ar kādiem medikamentiem tiek ārstēti kardioloģiskie pacienti, tiks pētīta pacientu medicīniskā dokumentācija jeb ambulatorās kartes. Pacienti tiks analizēti anonīmi. Tiks apkopota tikai informācija par dzimumu, vecumu, diagnozi un izrakstītām zālēm. Tas būs retrospektīvs pētījums, kur pētījuma dalībnieku skaits būs aptuveni 60 pacienti. Tiks analizētas iespējamās medikamentu mijiedarbības un to nozīmība (būtiska, vidēji būtiska, nebūtiska mijiedarbība), izmantojot datu bāzes, piemēram, *drugs.com*, *DynaMed Plus*, kā arī zāļu ražotāju aprakstos minēto informāciju.

**D. PĒTĪJUMA IZPILDES TERMIŅI**

Sākums 17.01.2018.

Beigas 18.05.2018.

**E. PĒTĪJUMA NORISES VIETA (-AS)** 1. Dr. Grāves ģimenes ārsta prakse.  
2. Dr. Žubules ģimenes ārsta prakse.

**F. DAĻĒJA ATKLĀTĪBA:** Ja pilna informācija pētījuma gaitā cilvēkiem kā pētniecības objektiem netiek sniegta, izskaidrot šāda protokola nepieciešamību, kā un kad objekti tiks informēti.

Par pētījuma rezultātiem tiks informētas ģimenes ārstes, kuras kā atbildīgās ārstniecības personas par attiecīgo pacientu ārstēšanu izlems, kāda veida informācija un cik daudz ir sniedzama konkrētajiem pacientiem.

#### **V. RISKI PRET IEGUVUMIEM**

1. Izskaidrot būtību un riska pakāpi iespējamiem ievainojumiem, sāpēm, stresa, diskomforta, cilvēka neaizskaramības pārkāpumiem un citām blakus parādībām, kas izraisītas cilvēkiem vai dzīvniekiem protokola izpildes gaitā.

Neattiecas uz šo pētījumu.

2. Izskaidrot veiktos pretpasākumus, lai mazinātu traumas risku un aizsargātu pētniecības objektu tiesības un labklājību.

Neattiecas uz šo pētījumu.

3. Izskaidrot šā pētījuma potenciālos ieguvumus (i) pētījuma objektiem, (ii) sabiedrībai un cilvēcei.

(i) Tiks pievērsta lielāka vērība izrakstot medikamentus, lai izvairītos no nelabvēlīgām mijiedarbībām.

(ii) Tiks pievērsta lielāka vērība ģimenes ārstiem, izrakstot zāles.

#### VI. APLIECINĀJUMS

Es, Inese Svobliņa (projekta vadītājs),

esmu pilnībā iepazinies (-usies) ar informāciju, kas attiecināma uz pētījumu. Es ievērošu pētījuma protokolu, Pasaules medicīnas asociācijas Helsinku deklarāciju par ētikas principiem medicīnas pētniecībai ar cilvēkiem, Eiropas padomes Oviedo konvenciju par cilvēktiesību un cieņas aizsardzību bioloģijā un medicīnā, un uz klīniskiem pētījumiem attiecināmos Latvijas Republikā spēkā esošus likumdošanas nosacījumus. Man ir pienākums ziņot par protokola izmaiņām un klīniskā pētījuma rezultātiem kompetentām pētniecības iestādēm un komisijām.

Datums 08.01.2018

Paraksts [Signature]

Projekta dalībnieks

Datums 08.01.2018

Paraksts [Signature]

Šo vietu aizpilda LU KRMI Zinātniskās izpētes Ētikas komisija

#### VII. PARAKSTI

APSTIPRINĀTS

NEAPSTIPRINĀTS

Datums 22.01.2018

Paraksts, atšifrējums

[Signature], L. PLAKANE  
LU KRMI Zinātniskās izpētes Ētikas komisija

Datums 22.01.2018

Paraksts, atšifrējums

[Signature], I. FRENALDS  
LU KRMI Zinātniskās izpētes Ētikas komisija

**Hipertensīvās slimības saskaņā ar SSK-10 protokolu (SPKC, 2018).**

Kods	Koda atšifrējums (iekļaujamās slimības)
I10	Esenciāla (primāra) hipertensija
I11	Hipertensīva sirds slimība
I11.0	Hipertensīva sirds slimība ar (sastrēguma) sirds mazspēju
I11.9	Hipertensīva kardiopātija bez (sastrēguma) sirds mazspējas
I12	Hipertensīva nefropātija
I12.0	Hipertensīva nefropātija ar nieru mazspēju
I12.9	Hipertensīva nefropātija bez nieru mazspējas
I13	Hipertensīva kardionefropātija
I13.0	Hipertensīva sirds slimība un nefropātija ar (sastrēguma) sirds mazspēju
I13.1	Hipertensīva sirds slimība un nefropātija ar nieru mazspēju
I13.2	Hipertensīva sirds slimība un nefropātija ar (sastrēguma) sirds un nieru mazspēju
I13.9	Neprecizēta hipertensīva sirds slimība un nefropātija
I14	Nav šāda koda apzīmējuma SSK10 klasifikācijā
I15	Sekundāra hipertensija
I15.0	Renovaskulāra hipertensija
I15.1	Sekundāra hipertensija citu nieru slimību dēļ
I15.2	Sekundāra hipertensija endokrīnu slimību dēļ
I15.8	Cīta veida sekundāra hipertensija
I15.9	Neprecizēta sekundāra hipertensija

## DOKUMENTĀRĀ LAPA

Bakalaura darbs

---

---

izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: \_\_\_\_\_  
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē \_\_\_\_\_  
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule \_\_\_\_\_  
(paraksts)

Bakalaura darbs aizstāvēts bakalaura studiju programmas „Farmācija” Bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē \_\_\_\_\_ 2018., prot. Nr. \_\_\_\_\_.

Komisijas sekretāre: \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)