

Vyhodnocení dotazů na lékové interakce v internetové poradně „Znám své léky“

Michal Prokeš¹, Petr Průša², Josef Suchopár¹, Ondřej Suchopár¹

¹DrugAgency, a. s., dříve Infopharm, a. s.

²Externí pracovník AIFP

Lékové interakce patří k hlavním rizikům farmakoterapie ve všech vyspělých zemích. Pacienti užívající větší počet léků mají někdy obavy, zda jimi užívané kombinace léků jsou bezpečné. Webová poradna provozovaná AIFP podává pacientům základní informace, zda příslušné kombinace léků jsou v zásadě bezpečné, nebo zda přináší určité riziko. Seznamy užívaných léků, které pacienti do poradny zaslali, byly zhodnoceny experty za pomoci elektronické Databáze lékových interakcí DrugAgency, a. s. Pacientům byly zaslány odpovědi a nalezené lékové interakce a duplicity léků byly uloženy do anonymní databáze dotazů. Z celkem 29 263 dotazů v 10 223 případech byla identifikována alespoň jedna klinicky významná léková interakce. Nejčastějšími interagujícími léky byly antiagregancia a antikoagulancia, léky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSA, kardiovaskulární léky a antidepresiva. Celkem bylo identifikováno 2 850 lékových duplicit. Informace z tohoto průzkumu mohou lékařům pomoci identifikovat nejčastější lékové interakce, aby si osvěžili znalosti, jak příslušné situace v každodenní praxi zvládat správným způsobem.

Klíčová slova: lékové interakce, léková poradna, lékové duplicity.

Evaluation of inquiries on drug-drug interactions in internet advisory center „I know my medicaments“

Drug interactions are one of the main risks of pharmacotherapy in all developed countries of the world. Patients using multiple medications are sometimes concerned with the safety of drug-drug combinations they use. Advisory web center „I know my medicaments“ was established by AIFP to give patients basic information, whether drug-drug combinations they use are fundamentally safe or whether some risk is present. The drug lists issued by patients to advisory center were evaluated by experts with the aid of electronic DrugAgency a. s. database of drug-drug interactions. Answers were sent back to patients, and the drug-drug interactions, as well as drug-drug duplicities, were put to anonymous query database. From 29 263 inquiries in 10 223 cases was at least one clinically relevant drug-drug interaction identified. The most common drug-drug interacting drugs were antiagregants and anticoagulants, agents acting on the renin-angiotensin system, NSAID, cardiovascular drugs and antidepressants. The number of duplicities was 2 825. Information from this survey may help physicians to identify common drug-drug interactions in our population to refresh their knowledge information how to handle these situations appropriately in everyday praxis.

Key words: drug-drug Interactions, internet advisory center, drug duplicities.

Zkratky:

AIFP – asociace inovativního farmaceutického průmyslu

ASA – kyselina acetylsalicylová

HCHT – hydrochlorothiazid

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

PLI – potenciální léková interakce (souběžné podávání dvou nebo více léčivých přípravků, které spolu mohou způsobit lékovou interakci)

NSA – nesteroidní antirevmatika-antiflogistika

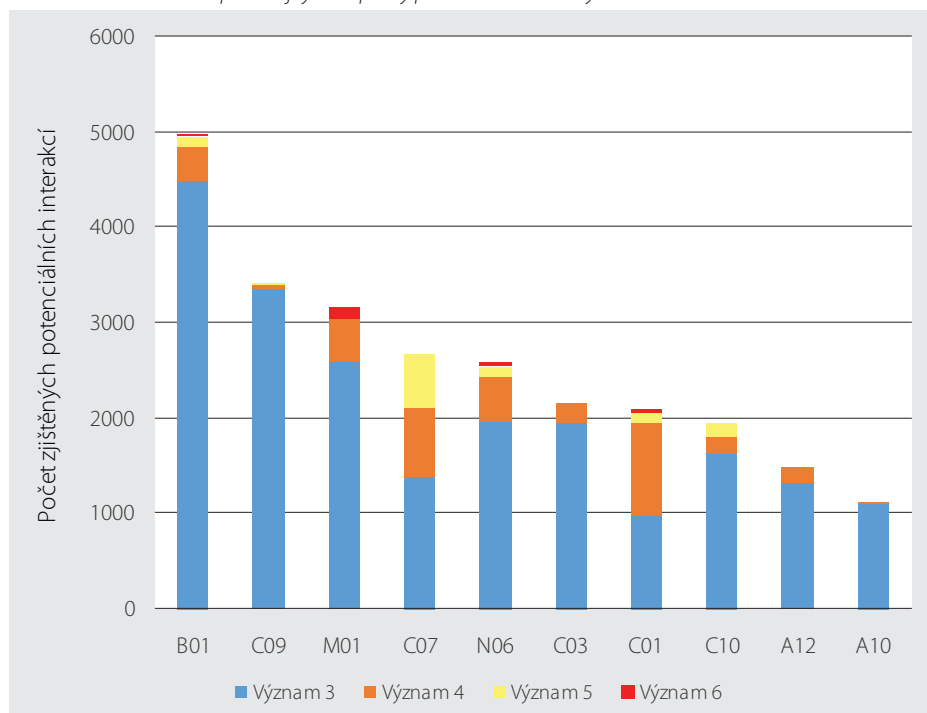
RAAS – renin-angiotenzinový systém

Úvod

Lékaři i farmaceuti, kteří se starají nejen o účinnost, ale též bezpečnost farmakoterapie svých pacientů, jsou dnes v nezáviděníhodné situaci. Počty předepisovaných léků a tedy i lékových kombinací narůstají, čímž roste i riziko

lékových interakce. Dokládá to práce Guthrie et al, 2015 (1), kteří u více než 300 000 dospělých obyvatel oblasti Tayside ve Skotsku zjišťovali počty léků, které občané této oblasti užívali v roce 1995 a v roce 2010. Zatímco podíl obyvatel užívajících alespoň jeden lék v uvedeném období vzrostl z 50,9 % pouze na 58,9 %, podíl obyvatel s 10 až 14 léky stoupl z 1,5 % na 4,7 % a podíl obyvatel s více než 15 léky z 0,2 % na 1,1 %. Počet pacientů

Graf 1. Deset ATC skupin s nejvyššími počty potenciálních lékových interakcí



s klinicky závažnou potenciální lékovou interakcí (PLI) v letech 1995 až 2010 vzrostl z 5,8% na 13,1 %, což znamená, že v roce 2010 bylo v Tayside vystaveno riziku alespoň jediné klinicky závažné interakce celkem 40 689 pacientů. Lze předpokládat, že podobný trend existuje ve všech vyspělých zemích včetně ČR. Problém bezpečnosti terapie začínají vnímat i pacienti a jejich pečovatelé, SÚKL na svých webových stránkách pro pacienty v roce 2013 zveřejnil základní informaci o lékových interakcích pro laiky (2). Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) začala v roce 2014 na svých webových stránkách (3) provozovat on-line poradnu Znáám své léky. Každý člověk se může bezplatně prostřednictvím webové stránky dotázat, zda léky, které užívá, spolu neinteragují nebo jestli neužívá dva či více léků se stejnou účinnou látkou (duplicitu, multiplicitu). Odpověď vypracovávají vybraní odborníci za pomoci elektronické publikace Kontrolní modul lékových interakcí DrugAgency, a.s., dříve Infopharm (4). Toto sdělení přináší informace, kolik jakých interakcí a duplicit bylo nalezeno v dotazech odeslaných do poradny Znáám své léky od vzniku poradny od července 2014 až do 31. ledna 2016. Tyto údaje mohou lékařům i farmaceutům napovědět, s jakým PLI se ve své praxi mohou nejčastěji setkat, aby je včas rozeznali a připravili se takové situace řešit. Pokud byly v rámci určitého dotazu zjištěny lékové interakce významu 3 nebo 4, bylo tazatelům kromě jiného sděleno, že přínosy takové kombinace jsou

pro ně zřejmě silnější než případná rizika a vždy bylo doporučeno, aby pacienti sami jednotlivé interagující léky nevysazovali, ale aby se vždy poradili se svým ošetřujícím lékařem.

Metodika

Výběr lékových interakcí

Pro vyhodnocení byla použita databáze lékových interakcí INFOPHARM, a.s., třídění bylo převzato z uvedeného programu a je následující:

Číslo	Celkové hodnocení významu lékové interakce
0	k lékové interakci nedochází
1	změny velmi malého rozsahu, klinicky nevýznamné
2	změny malého rozsahu, zpravidla klinicky nevýznamné, v některých případech nutno upravit čas podávání
3	změny středního rozsahu, u menší části pacientů je vhodné změnit dávkování, je třeba sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry
4	změny velkého rozsahu, u většiny pacientů je vhodné změnit dávkování, je třeba sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry
5	velmi závažné změny, je třeba individuálně zvážit přínos/riziko, zpravidla je výhodnější jeden z léků nepodávat
6	výrobce považuje kombinaci za kontraindikovanou

Sledovány byly pouze ty interakce, které jsou potenciálně klinicky významné, tedy

s významem 3 a více. Interakcí se v tomto materiálu rozumí výskyt dvou interagujících léků v seznamu léků, na které se dotázal jeden tazatel.

Sběr a vyhodnocení dat

Pracovníci poradny jednotlivé dotazy průběžně evidují v jednoduché tabulce. O tazateli neexistují žádné informace kromě e-mailu, na který se odpověď na dotaz zasílá. Tazatelé uvádí názvy léčivých přípravků, pracovník poradny k těmto přiřadí kód ATC skupiny s plným rozlišením na 7 pozic. V rámci konkrétního dotazu se zaznamenávají interakce jednotlivých léků s významem 3 a více a duplicitu. Duplicitou se v tomto materiálu rozumí výskyt dvou léků, které obsahují tutéž léčivou látku nebo příbuznou léčivou látku, v seznamu léků, na které se dotázal jeden tazatel. Naše práce vychází z údajů uvedených v této evidenci. Pro vytváření statistik a grafů byl použit program Excel (Microsoft Office 2016).

Výsledky

Souhrnné statistické vyhodnocení

Od 1. července 2014 do 31. ledna 2016 bylo zodpovězeno 29 263 dotazů, přičemž u 10 223 dotazů byla zjištěna alespoň jedna klinicky významná PLI, což činí 34,9% na jeden dotaz. Dále bylo nalezeno 2 825 duplicit, což činí 9,7% na jeden dotaz. Tabulka 1 uvádí počty interakcí podle jejich celkového významu a počty jednotlivých duplicit. V rámci jednoho dotazu byla nezářídka zjištěna více než jedna PLI a/nebo duplicita.

Tab. 1. Počty interakcí podle celkového významu a duplicit

význam 3	13 509
význam 4	2 242
význam 5	384
význam 6	210
počty duplicit	3 296

V dalším šetření bylo zjišťováno, jakých lékových skupin se zaznamenané PLI týkají, což je důležité pro předepisující lékaře, na které lékové skupiny je třeba se zaměřit.

Lékové interakce

Graf 1 ukazuje, že nejčastěji interagující léčiva patří do následujících skupin: antikoagulan-

Tab. 2. Deset nejčastějších lékových interakcí

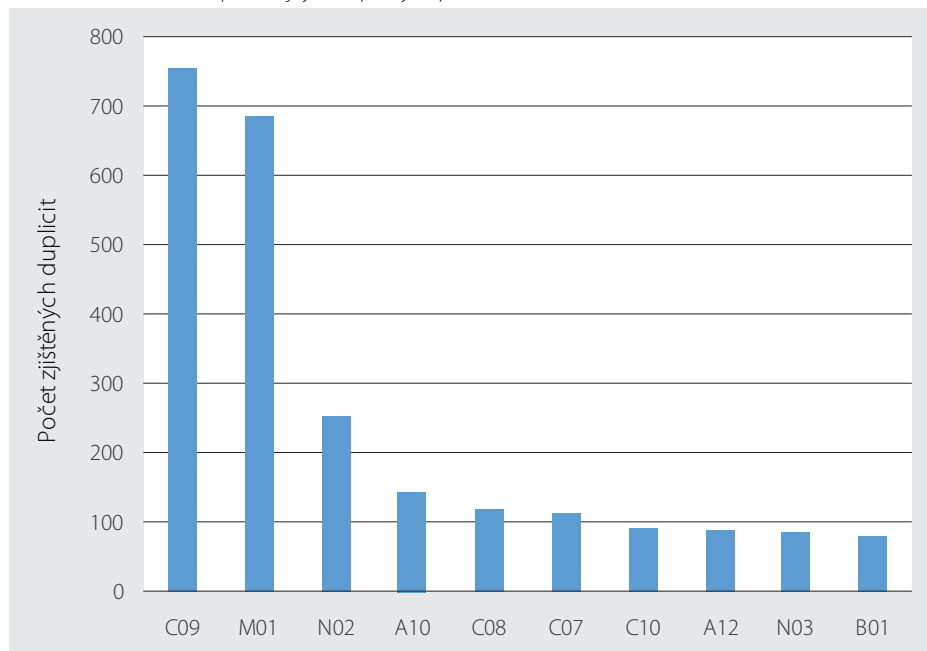
Počet	ATC	Interakce	Význam	Důsledek
334	M01AE01-B01AC06	ibuprofen-ASA	3	zvýšení rizika krvácení zejména z GIT
308	C02AC06-C07AB02	rilmidenin-metoprolol	5	možnost zhoršení srdečního selhání (ale pokud pacient nemá srdeční selhání, není třeba přijímat žádná opatření)
293	B01AC04-B01AC06	klopidogrel-ASA	3	potenciace antiagregačního účinku – zvýšení rizika krvácení
286	B01AA03-A10BA02	warfarin-metformin	3	možnost zvýšení rizika krvácení
286	B01AA03-H03AA01	warfarin-levothyroxin	3	možnost určitého zvýšení rizika krvácení (ale nejde zpravidla o věc zásadního významu)
240	B01AA03-C01BC03	warfarin-propafenon	3	zvýšení rizika krvácení
228	B01AA03-C01BD01	warfarin-amiodaron	4	zvýšení rizika krvácení
202	C01BC03-C07AB02	propafenon-metoprolol	4	zvýšení plazmatických koncentrací metoprololu
201	C08CA01-C10AA01	amlodipin-simvastatin	4	zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu
200	B01AC06-N06AB06	ASA-sertralin	3	potenciace antiagregačního účinku – zvýšení rizika krvácení

Tab. 3. Deset léčiv s nejčastější kontraindikovanou lékovou interakcí

Počet	ATC	Látka	Interagující léky a důsledek interakce
92	M01AX17	nimesulid	potenciace hepatotoxického účinku: diklofenak, methotrexát, amiodaron, leflunomid, a další
42	M01AB05	diklofenak	potenciace hepatotoxického účinku: nimesulid
40	C01BD01	amiodaron	prodloužení QT: citalopram, escitalopram, sotalol, domperidon (n = 31); potenciace hepatotoxického účinku: nimesulid (n = 9)
34	L01BA01 nebo L04AX03	methotrexát	potenciace hepatotoxického účinku: nimesulid
26	N06AB04	citalopram	prodloužení QT: amiodaron, sotalol, amisulprid, escitalopram, levomepromazin (n = 24), serotoninový syndrom: moklobemid (n = 2)
11	N06AB10	escitalopram	potenciace hepatotoxického účinku: amiodaron (n = 7), prodloužení QT: citalopram, serotoninový syndrom: moklobemid
8	B01AE07	dabigatran	snížení účinku D: karbamazepin (n = 3), fenytoin (2), zvýšení konc. D: dronedaron (n = 3)
6	C10AA01	simvastatin	zvýšení účinku S: klarithromycin, cyklosporin, itrakonazol
6	J01FA09	klarithromycin	zvýšení PK* simvastatinu (n = 5), domperidon – prodloužení QT (n = 1)
6	L04AD01	cyklosporin	zvýšení PK* simvastatinu (n = 2), rosuvastatinu (n = 2) a lerkandipinu (n = 2)

Vysvětlivky: PK* – plazmatické koncentrace

Graf. 2. Deset ATC skupin s nejvyššími počty duplicit



cia nebo antitrombotika (B01), léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, tedy RAAS (C09), protizánětlivá a protirevmatická léčiva (M01), beta-blokátory (C07), psychoanaleptika (N06), diuretika (C03), kardiaka (C01), hypolipidemika (C10), minerální doplňky (A12) a antidiabetika (A10). Při

interpretaci těchto a dále zmiňovaných zjištění je třeba pamatovat na to, že jedna PLI bývá ve statistikách zmíněna dvakrát: Například interakce diuretika s léky ovlivňujícími RAAS s diuretiky je jednou započtena do interakcí RAAS a podruhé do interakcí diuretik.

V tabulce 2 uvádíme deset lékových interakcí, které byly nejčastěji zjišťovány, a v tabulce 3 je uvedeno deset nejčastějších kontraindikovaných interakcí.

Duplicity

Graf 2 (viz níže) ukazuje, že nejčastěji podávané duplicity náleží do skupiny léčiv ovlivňujících RAAS (C09), dále do protizánětlivých a protirevmatických léčiv neboli NSA (M01), analgetik (N02), antidiabetik (A10), blokátorů kalciových kanálů (C08), beta-blokátorů (C07), hypolipidemik (C10), minerálních doplňků (A12), antiepileptik (N03) a antikoagulantů nebo antitrombotik (B01). Tabulka 4 ukazuje deset nejčastějších duplicit na 4. úrovni ATC kódů.

Rozbor lékových interakcí jednotlivých lékových skupin

Do tohoto rozboru bylo zařazeno osm lékových skupin s nejvyšší četností lékových interakcí (viz graf 1), přičemž v každé skupině uvádíme podrobnosti léčivých látek s nejvyšší četností PLI. Tímto způsobem byly identifikovány nečastější problémy, které se v klinické praxi vyskytují.

Tab. 4. Deset nejčastějších duplicit

Pořadí	ATC	Popis	Počet
1	C09CA, C09DA	antagonisté angiotenzinu II samotní a v kombinaci	353
2	C09AA, C09BA	ACE-inhibitory samotné a v kombinaci	178
3	M01AE, M01AX	NSA – deriváty kys. propionové a jiná NSA	164
4	M01AB, M01AE	NSA – deriváty kys. octové a propionové	160
5	M01AE	NSA – deriváty kys. propionové	107
6	N02BE	analgetika – anilidy, nejčastěji paracetamol	90
7	H03AA	hormony štítné žlázy	74
8	N02AX	tramadol	72
9	A02BC	inhibitory protonové pumpy	68
10	C10AA	statiny	68

B01 Antikoagulancia a antitrombotika

Kyselina acetylsalicylová (ASA):

2 152 interakcí

Nejčastější PLI byly kombinace s NSA (ibuprofen a klopido-grel), s antidepresivy typu SSRI, ojediněle s warfarinem. Při podávání uvedených kombinací dochází ke zvýšení rizika krvácivé příhody. V určitých indikacích je podávání ASA s klopido-grelem nebo s warfarinem pro pacienty přínosné.

Warfarin: 2 093 interakcí

Nejčastější PLI byly zjištěny s levothyroxinem, metforminem, propafenonem, amiodaronem, rosuvastatinem a simvastatinem, vždy se jedná o zvýšení rizika krvácivé příhody. V řadě případů je přínos kombinace léčiv vyšší než riziko, jako např. kombinace warfarinu s amiodaronem. Při započítání podávání amiodaronu pacientovi, který užívá warfarin, je třeba dávku warfarinu znovu pečlivě vytitrovat. Nejméně nebezpečná je interakce s levothyroxinem. Další interakce zvyšující riziko krvácivé příhody byly zaznamenány např. při kombinaci warfarinu s NSA.

Klopido-grel: 588 interakcí

Nejčastější PLI byly zjištěny s ASA (viz výše) a s antidepresivy SSRI, což zvyšuje riziko krvácivé příhody. Bylo zjištěno 94 interakcí s omeprazolem, 6 s rabeprazolem a 4 s lansoprazolem. Zejména pro omeprazol a lansoprazol platí, že snižují účinek klopido-grelu prostřednictvím inhibice CYP2C19, což zabraňuje tvorbě aktivního metabolitu klopido-grelu. Proto se doporučuje raději podávat pantoprazol, pokud je současné podávání PPI indikováno.

Dabigatran: 92 interakcí

Nejčastější PLI byla zjištěna s amiodaronem, který zvyšuje plazmatické koncentrace dabi-

gatronu průměrně o 60 %. U rizikových pacientů výrobce doporučuje snížit dávku dabigatronu. Podobně riziko krvácivosti zvyšuje ASA (10 případů), verapamil (6 případů) a sertralin (4 případy). Z kontraindikovaných interakcí bylo zaznamenáno pět případů podávání dabigatronu s karbamazepinem a fenytoinem, které snižují účinek dabigatronu, a tři případy podávání dabigatronu s dronedaronem, který zvyšuje plazmatické koncentrace dabigatronu a tedy i riziko vzniku krvácivé příhody.

C09 léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (RAAS)

Podávání těchto léčiv s sebou nese riziko vzniku hyperkalémie, které bývá zvýšeno při současném podávání jiných léčiv, která zvyšují kalémii.

Nejvyšší počty interakcí byly zaznamenány u ramiprilu, perindoprilu a losartanu, a to celkem 1 364. Z toho u 472 interakcí se jednalo o současné podávání uvedených léků RAAS s přípravkem obsahujícím fixní kombinaci dvou diuretik obsahujících HCHT nebo chlortalidon a kalium šetřícího diuretika. Je třeba upozornit, že současné podávání hydrochlorothiazidu nebo jiných saluretik, která působí ztráty kalia močí, vznik hyperkalémie nevylučují, proto se i v takovém případě doporučuje sledovat kalémii a případně i plazmatické koncentrace kreatininu. Další 426 interakcí spočívalo v současném podávání s antagonisty aldosteronu, tedy se spironolaktonem nebo eplerenonem. Tak jako u výše zmíněné interakce bývá současné podávání obou léků pro pacienty přínosné, ovšem za podmínek, že je kalémie pečlivě sledována. Dále bylo zaznamenáno 230 případů současného podávání KCl spolu s uvedenými třemi léky RAAS, což mohlo být odůvodněno tím, že pacient měl přes podávání léků RAAS hypokalémii. V opačném případě by se jednalo o velmi rizikovou kombinaci.

Perindopril a amlodipin (fixní kombinace): 263 lékových interakcí

Nejčastěji byla tato interakce předepsána s fixní kombinací HCHT a kalium šetřících diuretik (54 případů), nebo se spironolaktonem nebo eplerenonem (41 případů), nebo s KCl (34 případů). Kombinace se simvastatinem byla zjištěna ve 41 případech: Amlodipin zvyšuje plazmatické koncentrace simvastatinu, dávka simvastatinu nesmí překročit 20 mg denně.

Trandolapril a verapamil (fixní kombinace): 193 lékových interakcí

Podávání s fixní kombinací HCHT nebo chlortalidonem a kalium šetřících diuretik: 30 případů, kombinace s KCl 6 případů. Čtyřikrát bylo zaznamenáno současné podávání s metoprololem, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací metoprololu a k potenciaci bradykardie a hypotenze. Proto je třeba takové pacienty pečlivě sledovat a poučit. U všech výše zmíněných léků RAAS byly zaznamenány kombinace s NSA nebo ASA (viz níže).

M01 protizánětlivá a protirevmatická léčiva (NSA)

Ve sledovaných lékových interakcích NSA byl nejčastěji zastoupen ibuprofen (1 254 případů), diklofenak (698 případů), nimesulid (518 případů), meloxicam (406 případů) a indomethacin (70 případů). Nejčastější interakcí bylo současné podávání s kyselinou acetylsalicylovou v anti-gregačních dávkách (752 případů), kdy dochází ke zvýšenému riziku krvácení. NSA snižují účinnost antihypertenziv a diuretik, současné podávání bylo zjištěno v 544 případech. U některých pacientů může být snížení účinnosti antihypertenziv klinicky významné. Podávání NSA s léky RAAS zvyšuje riziko akutního renálního selhání, v tomto vybraném vzorku lékových interakcí k takové kombinaci došlo u 150 případů. Riziko krvácení z GIT, které mohou NSA způsobit, je výrazně potencionováno současným podáváním antidepresiv typu SSRI, u pěti výše uvedených NSA bylo zjištěno 396 takových případů. Za velmi významné je třeba považovat současné podávání NSA s potenciálně hepatotoxickým účinkem s nimesulidem, který nesmí být podáván s jinými, potenciálně hepatotoxickými léky. V tomto případě se jedná zároveň o duplicitní podání léku s podobným mechanismem účinku, před kterým varuje každý výrobce NSA.

Současné podávání nimesulidu s diklofenakem bylo zaznamenáno 42krát a s indomethacinem 1krát, takové kombinace jsou kontraindikované.

C07 beta-blokátory

Ve sledovaných lékových interakcích beta-blokátorů (BB) byl nejčastěji zastoupen metoprolol (1 446 případů), bisoprolol (667 případů), nebivolol (140 případů), karvedilol (101 případů) a betaxolol (92 případů). Všechny tyto BB jsou substráty CYP2D6 a proto inhibitory CYP2D6, jako jsou například antiarytmika dronedaron, amiodaron a propafenon, antidepresiva paroxetin, fluoxetin a fluvoxamin, zvyšují plazmatické koncentrace těchto BB. Při kombinaci BB s antiarytmiky navíc může dojít k potenciaci bradykardizujících účinků obou léků a zřejmě i ke snížení stažlivosti myokardu. Takových interakcí bylo v takto získaném vzorku nalezeno 774 případů. V některých případech činí nárůst plazmatických koncentrací betablokátoru pouze na dvojnásobek (metoprolol-escitalopram, 131 případů, metoprolol-amiodaron, 171 případů), v jiných případech až trojnásobek (metoprolol-propafenon, 182 případů, metoprolol-paroxetin, 14 případů). I když se jedná o interakce klinicky závažné a výrobci zpravidla takové kombinace nedoporučují, u vybraných, pečlivě sledovaných pacientů může převážet prospěch nad rizikem. Podobně zvyšuje plazmatické koncentrace zmíněných BB mirabegron (blokátor beta-3 adrenergických receptorů, 14 případů). Podobně dochází k potenciaci nežádoucích účinků BB verapamilem (12 případů) nebo rilmenidinem (553 případů), aniž by tyto léky měnily plazmatické koncentrace BB.

Určité riziko mohou přinést BB pacientům s astmatem nebo CHOPN, kteří užívají beta-2 mimetika. U karvedilolu (neselektivní BB) by bylo riziko významné, avšak takové kombinace zaznamenány nebyly. U pacientů s CHOPN lze předpokládat toleranci selektivních BB, pokud není reverzibilní složka obstrukce dýchacích cest zřetelně vyjádřena. Zaznamenali jsme kombinaci metoprololu s formoterolem (43 případů), kde formoterol je dlouhodobě působící beta-2 mimetikum, a nebivololu se salbutamolem (5 případů), který je krátkodobě působícím beta-2 mimetikem a jehož podávání by mohlo signalizovat záchvaty dušnosti, kdy by bylo vhodné indikaci BB přezkoumat. Podobnou signální hodnotu může mít podávání teofylinu s bisoprololem (86 případů).

Ve zkoumaném vzorku jsme zaznamenali 334 kombinací BB s inzulinem. Dříve užívané neselektivní BB klinicky významně prohlubovaly hypoglykémii a prodlužovaly její trvání. Výrobci BB upozorňují, že tyto léky mohou do jisté míry maskovat hypoglykémii, takže pacient nemůže včas provést potřebná opatření k odvrácení těžší hypoglykémie. Klinický význam interakcí inzulinu se selektivními BB není jasný. Pokud je BB indikován (např. u chronické ICHS), přináší pacientovi jeho kombinace s inzulinem zřetelný prospěch.

N06 psychoanaleptika

Ve sledovaných lékových interakcích psychoanaleptik byly nejčastěji zastoupeny PLI nejčastěji podávaných antidepresiv ze skupiny SSRI, a to sertralin (752 případů), citalopram (657 případů), escitalopram (584 případů), paroxetin (163 případů) a fluoxetin (94 případů). Fluoxetin a paroxetin jsou silnými inhibitory CYP2D6, sertralin je středně silný inhibitor CYP2D6. Inhibicí CYP2D6 tato SSRI zvyšují plazmatické koncentrace substrátů CYP2D6, jako jsou například metoprolol, bisoprolol, nebivolol, karvedilol a betaxolol (viz výše). Celkem bylo zjištěno 176 takových interakcí. Escitalopram je slabým inhibitorem CYP2D6 a zvyšuje plazmatické koncentrace metoprololu o 41 % (131 případů). Všechna antidepresiva SSRI zvyšují četnost krvácení z GIT způsobených NSA (378 případů souběžného podávání takových léčiv) a krvácivých příhod při současném podávání antiagregancií ASA nebo klopidoogrelu (676 případů). Souběžné podávání SSRI a zolpidemu může u některých pacientů vyvolat halucinace (91 případů souběžného podávání). Souběžné podávání SSRI a tramadolu vede ke zvýšení plazmatických koncentrací tramadolu a dále může dojít ke vzniku serotoninového syndromu (58 případů souběžného podávání), dále bylo zaznamenáno 58 dalších případů podávání SSRI s jinými serotoninergními léčivy (např. moklobemid, selegilin, venlafaxin).

Bylo zjištěno 42 případů souběžného podávání léků, které prodlužují interval QT a mohou způsobit potenciálně fatální komorovou arytmiu torsade de pointes. Jednalo se o kombinaci citalopramu s amiodaronem (n = 16), se sotalolem (n = 4), sulpiridem (n = 5), s amisulpridem (n = 5), quetiapinem (n = 3) nebo o kombinaci escitalopramu s amiodaronem (n = 9). Bylo by zajímavé zjistit, u kolika z těchto případů by

la provedena kontrola mineralogramu a EKG před a po nasazení takové kombinace, jak je doporučeno.

C03 diuretika

Ve sledovaných lékových interakcích diuretik byly nejčastěji zastoupeny PLI spironolaktonu (997 případů), fixní kombinace HCHT a kalium šetřících diuretik (675 případů), furosemidu (276 případů), fixní kombinace chlortalidonu a kalium šetřících diuretik (138 případů) a eplerenonu (33 případů), viz výše. Amiodaron zvyšuje plazmatické koncentrace eplerenonu o 100–200 % (7 zjištěných případů), výrobce doporučuje nepřekročit dávku eplerenonu 25 mg denně, i v těchto případech je třeba pečlivě sledovat kalémii. Bylo zjištěno 7 takových případů současného podávání obou léčiv.

Furosemid podávaný spolu s NSA může u citlivých jedinců přispět ke vzniku renálního selhání, bylo zjištěno 218 případů souběžného podávání obou léčiv.

C01 kardiaka

Ve sledovaných lékových interakcích kardiak (ATC skupina C01) byly nejčastěji zastoupeny PLI amiodaronu (1 212 případů), propafenonu (667 případů), digoxinu (211 případů), glycerol trinitratu (98 případů) a dronedaronu (10 případů).

Amiodaron

Amiodaron je inhibitor CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4, proto zvyšuje plazmatické koncentrace substrátů těchto isoenzymů: warfarinu (234 případů), simvastatinu (45 případů) a poněkud menší měrou i atorvastatinu (184 případů), metoprololu (177 případů), bisoprololu (95 případů), dabigatranu (32 případů), teofylinu (32 případů), eplerenonu (7 případů), a myorelaxancia tizanidinu (2 případy). Amiodaron inhibicí glykoproteinu P zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu (33 případů), doporučuje se snížit dávky digoxinu o jednu třetinu až polovinu a pacienta pečlivě monitorovat. Amiodaron je antiarytmikum a potencuje bradykardizující účinek verapamilu (11 případů) a výše zmíněných beta-blokátorů metoprololu a bisoprololu. Amiodaron je antiarytmikum III. třídy a prodlužuje QT interval, jeho podávání s dalšími léky prodlužujícími QT interval zvyšuje riziko vzniku potenciálně fatální arytmie torsade de pointes. Z tohoto důvodu je kontraindiková-

né jeho podávání s citalopramem (16 případů), escitalopramem (9 případů) a sotalolu (1 případ). Podobně je riziková kombinace amiodaronu s trazodonem (9 případů). Z důvodů zvýšení arytmogenity je riziková i kombinace amiodaronu s propafenonem (4 případy), jeden z výrobců propafenonu takové podávání považuje za kontraindikované. Amiodaron je potenciálně hepatotoxický, proto je kontraindikované jeho podávání s nimesulidem, který je též potenciálně hepatotoxický (9 případů). Při kombinaci s rosuvastatinem zřejmě u některých pacientů může též dojít k elevaci jaterních transamináz (62 případů). Amiodaron může přispět k rozvoji hypotyreózy jednak obsahem jódu v molekule amiodaronu, a zřejmě i jiným, specifickým působením. Výrobce amiodaronu považuje jeho podávání u poruch štítné žlázy za kontraindikované, avšak u řady pacientů se jedná o jedinou možnost léčby a proto taková kombinace bývá podávána při pečlivém sledování pacienta. Ve zkoumaném vzorku byla kombinace amiodaronu s levothyroxinem zjištěna u 36 případů.

Propafenon

Propafenon je inhibitor CYP1A2, CYP2D6 a proto zvyšuje plazmatické koncentrace substrátů těchto isoenzymů, jako je tizanidin (1 případ), metoprolol (202 případů), bisoprolol (114 případů), nebivolol (16 případů) a karvedilol (9 případů) a také teofylin (17 případů) a venlafaxin (3 případy). Inhibicí P-glykoproteinu zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu (22 případů).

Propafenon též ne zcela jasným způsobem zvyšuje plazmatické koncentrace warfarinu a prodlužuje protrombinový čas (239 případů). Vzácně může dojít k vzájemnému zvýšení expozice propafenonu a citalopramu, jsou-li podávány současně (23 případů). Zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu je zřejmě způsobeno inhibicí P-glykoproteinů způsobené současně podávaným propafenonem (22 případů). Propafenon je antiarytmikum a potencuje bradykardizující účinek výše zmíněných beta-blokátorů metoprololu, bisoprololu, nebivololu a karvedilolu.

Digoxin

Digoxin je substrát P-glykoproteinu, proto jeho plazmatické koncentrace zvyšuje jeho podávání s inhibitory P-glykoproteinu, jako je propafenon (viz výše), karvedilol (33 případů),

amiodaron (33 případů), verapamil (30 případů), propafenon (22 případů), klarithromycin (1 případ) a v mírnější podobě i nebivolol (16 případů).

C10 hypolipidemika

Ve sledovaných lékových interakcích hypolipidemik byly nejčastěji zastoupeny interakce atorvastatinu (711 případů), simvastatinu (533 případů), rosuvastatinu (301 případů), fenofibrátu (194 případů) a ezetimibu (99 případů). Tyto počty vypovídají spíše o frekvenci předepisování uvedených léků než o rizicích lékových interakcí jednotlivých léčivých látek.

Atorvastatin a simvastatin

Atorvastatin a simvastatin jsou substráty CYP3A4, jejich plazmatické koncentrace jsou zvyšovány inhibitory CYP3A4, přičemž koncentrace simvastatinu jsou zvyšovány výrazněji než koncentrace atorvastatinu. Současné podávání simvastatinu s klarithromycinem (3 případy), cyklosporinem (2 případy) a itraconazolem (1 případ) je kontraindikované, kdežto podávání těchto léčiv s atorvastatinem doslova kontraindikované není, „pouze“ je nelze doporučit u klarithromycinu (11 případů) ani u cyklosporinu (11 případů) a ani u itraconazolu (1 případ). Z podobných důvodů je třeba opatrnosti i při současném podávání atorvastatinu s flukonazolem (2 případy). Současné podávání amiodaronu, který je inhibitorem CYP3A4, se simvastatinem (47 případů) i atorvastatinem (168 případů) možné je, ale pacienta je třeba pečlivě monitorovat, maximální dávky simvastatinu při takové kombinaci činí 20 mg. Podobně je třeba postupovat při podávání verapamilu (229/43 případů) a diltiazemu (se simvastatinem 5 případů), i zde činí maximální denní dávky simvastatinu 20 mg, respektive 40 mg (v USA pouze 10 mg). Amlodipin, který je inhibitorem CYP3A4, zvyšuje plazmatické koncentrace simvastatinu zhruba o polovinu (267 případů), výrobce simvastatinu uvádí, že při takové kombinaci maximální dávka simvastatinu činí 20 mg denně. S atorvastatinem amlodipin neinteraguje.

Interakce simvastatinu s warfarinem (117 případů) je pozoruhodná tím, že simvastatin zvyšuje účinek warfarinu pouze u pacientů, kteří mají alespoň jednu alelu CYP2C9*3: Při výskytu jedné takové alely bylo třeba snížit dávky warfarinu o 25 % a při výskytu dvou takových alel o 43 %, kdežto u pacientů bez této alely nebylo

zapotřebí měnit dávky warfarinu v souvislosti s nasazením simvastatinu. Frekvence výskytu alespoň jedné alely v naší populaci je 14 %, lze tedy spekulovat, že u 16 pacientů bylo třeba dávky warfarinu znovu vytitrovat (pokud byl nejprve nasazen warfarin a poté simvastatin). V jedné klinické studii nebyl zjištěn vliv atorvastatinu na účinek warfarinu, ale v populační studii v USA bylo prokázáno, že nasazení atorvastatinu zvýšilo riziko krvácení z GIT 1,39krát.

Fenytin je induktorem CYP3A4, tímto mechanismem snižuje plazmatické koncentrace atorvastatinu (6 případů) zhruba o polovinu. Sitagliptin podávaný současně se simvastatinem (16 případů) zřejmě zvyšuje riziko rhabdomyolýzy, pacienty je třeba pečlivě sledovat.

Interakce atorvastatinu a simvastatinu s ezetimibem a fenofibrátem je popsána níže.

Rosuvastatin

Rosuvastatin je metabolizován na CYP2C9, avšak klinicky nevýznamně, neboť 90 % rosuvastatinu se vylučuje v nezměněné formě. Vliv na biologickou dostupnost rosuvastatinu však mají přenašeče OATP1B1 a OATP1B3, respektive inhibitory těchto přenašečů. Kyselina ursodeoxycholová inhibicí OATP1B1 zvyšuje plazmatické koncentrace rosuvastatinu zhruba o 60 % (9 případů) a cyklosporin dokonce o 578 % (2 případy), proto je současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu kontraindikované. Rosuvastatin může zvýšit účinnost warfarinu (198 případů), přesný mechanismus interakce dosud není znám. Při kombinaci s rosuvastatinem amiodaron zřejmě u některých pacientů může způsobit elevaci jaterních transamináz (62 případů).

Fenofibrát

Fenofibrát může u některých pacientů léčebných warfarinem zvýšit účinnost warfarinu (107 případů), proto je třeba při zahajování nebo při ukončování takové léčby INR pečlivě sledovat. Při současném podávání fenofibrátu se simvastatinem (9 případů), s lovastatinem (2 případy), atorvastatinem (42 případů) nebo rosuvastatinem (28 případů) je třeba opatrnosti, někteří výrobci většiny statinů doporučují vyvarovat se maximálních dávek statinů při kombinaci s fibráty. Někteří pacienti však mají z takové kombinace zřetelný prospěch, například pacienti s metabolickým syndromem. Fenofibrát při podávání

s glibenklamidem (2 případy) zvyšuje riziko hypoglykémie.

Ezetimib

Ezetimib zvyšuje účinnost statinů včetně atorvastatinu (97 případů), zřejmě však dochází k vyššímu výskytu rhabdomyolýz, pacienty je třeba sledovat.

Diskuse

V zahraničí byla publikována řada studií, ve kterých byla zjišťována frekvence předepisování lékových interakcí, přičemž informace byly čerpány z administrativních databází zdravotních pojišťoven nebo podobných organizací. Guédon-Moreau et al, 2004 (5) provedli průzkum nad databází tří největších francouzských zdravotních pojišťoven u cca 4 milionů občanů departmentů Nord a Pas de Calais za účelem zjištění výskytu kontraindikovaných PLI. Bylo identifikováno 1 754 375 pacientů, u kterých byl ve sledovaném období 1. ledna až 31. března 1999 nalezen předpis alespoň jednoho léku, celkem bylo předepsáno 5 358 374 léků. Seznam kontraindikovaných PLI byl převzat ze softwarové publikace VIDAL. Kritériem současné medikace dvěma léky byl předpis obou přípravků v týž den. Absolutně kontraindikované PLI byly zjištěny u 8 030 pacientů (0,15 %) a relativně kontraindikované u 14 390 receptů (0,28 %). Z absolutně kontraindikovaných PLI se u poloviny jednalo o riziko prodloužení intervalu QT a tedy smrtící arytmie (54 %), další třetinu tvořila PLI mezi dopaminergními agonisty (antiparkinsonika) a antagonisty dopaminu (antipsychotika). Curtis et al, 2003 (6) zjišťovali četnost PLI u léků, které prodlužují interval QT a tedy zvyšují riziko smrtelné srdeční arytmie, přičemž toto riziko významně stoupá v případech, že jsou podány současně. Celkem byly shromážděny údaje o 4 825 345 klientech ze všech států USA ve věku 18–100 let. Hodnoceným obdobím byl rok 1999. U 1 097 772 klientů byla identifikována preskripce alespoň jednoho léku prodlužujícího interval QT, z nichž u 103 119 pacientů bylo nalezeno současné podávání dvou interagujících léků po dobu alespoň 7 dnů (tedy 2,1 % ze všech pacientů, respektive 9,4 % z pacientů užívajících alespoň jeden lék). Ve studii autorů Traghi et al, 2013 (7) v italských regionech s celkem 2,1 milionu obyvatel byl sledován výskyt 27 vybraných lékových interakcí, které tým expertů považoval

Tab. 5. Deset nejčastějších velmi závažných PLI zjištěných u pojištěnců ZPŠ (Prokeš et al, 2005) během sledovaného období tří let (Prokeš 2005 ČR)

Léčivo 1	Léčivo 2	Počet	Riziko
diltiazem	simvastatin	1170	výrazné zvýšení plazmat. koncentrací simvastatinu
simvastatin	klarithromycin	440	výrazné zvýšení plazmat. koncentrací simvastatinu
diltiazem	atorvastatin	227	riziko rhabdomyolýzy
azathioprin	alopurinol	194	zvýšení myelotoxicity azathioprinu
warfarin	klarithromycin	174	výrazné zvýšení krvácivosti
amitriptylin	fluoxetin	156	výrazné zvýšení plazmat. koncentrací amitriptylinu
selegilin	fluoxetin	118	možnost vzniku serotoninového syndromu
thioridazin	fluoxetin	77	riziko prodloužení QT a vzniku závažné arytmie
cisaprid	amitriptylin	62	riziko prodloužení QT a vzniku závažné arytmie
cisaprid	klarithromycin	60	riziko prodloužení QT a vzniku závažné arytmie

za klinicky významné (např. SSRI a NSA, warfarin a amiodaron, verapamil a beta-blokátory). Celkem 45,3 % obyvatel užívalo alespoň jeden z dvojice interagujících léků, z nichž 18,7 % užívalo alespoň jednu z vybraných lékových interakcí. V ČR jsme již dříve sledovali frekvenci PLI v databázi zdravotních pojišťoven, viz Prokeš et al, 2005 (8). Ve spolupráci se Zaměstnaneckou pojišťovnou Škoda (ZPŠ) u 120 000 klientů této zdravotní pojišťovny jsme v období 1. 7. 2001 až 30. 6. 2004 vyhodnotili cca 4 295 000 receptů, přičemž 72 % klientům byl předepsán alespoň 1 recept. Bylo zjištěno, že zhruba každý 15. recept s sebou nesl jednu PLI, avšak většinou se jednalo o klinicky nezávažné nebo málo závažné interakce. Výskyt velmi závažných PLI byl 0,08 % (vztaženo na celkový počet receptů) u 0,25 % pojištěnců. Tabulka č. 5 ukazuje deset nejčastějších velmi závažných PLI zjištěných u pojištěnců ZPŠ, přičemž některé z kombinací byly kontraindikované. Rozdíl mezi výčtem nejčastějších interakcí zjištěných v poradně AIFP a v databázi ZPŠ v roce 2005 je způsoben především tím, že v databázi ZPŠ jsme sledovali PLI až od stupně 4, kdežto v poradně AIFP již od stupně 3. Tím však není vysvětleno, proč jsme v poradně AIFP zjistili výrazně nižší počet interakcí antibiotik, a to zejména klarithromycinu. Lze pouze spekulovat, že pacienti se tázali pouze na dlouhodobě užívané léky a málokterého z nich napadlo, že krátkodobě podávané antibiotikum by mohlo přinést zřetelné riziko, nebo v případě onemocnění akutní infekcí leželi pacienti v posteli a neměli náladu na prohlížení internetu.

Další zkoumání frekvence PLI jsme uskutečnili spolu s pracovníky VZP ve dvou vyšších územně správních celcích se zhruba 1 milionem pojištěnců VZP, viz Prokeš et al, 2014 (9). Lékařům s nálezem klinicky závažné PLI následně VZP

rozeslala upozornění a bylo uspořádáno několik výukových seminářů, následně byl zjištěn významný pokles preskripce kontraindikovaných PLI a lékových duplicit.

Na rozdíl od výše uvedených prací předmětem našeho zkoumání byly údaje hlášené pacientem nebo pečovatelem či jinou osobou, přičemž byly sledovány PLI již od významu 3. Lze předpokládat, že nahlášený soubor léků užívala určitá osoba. Z rozboru PLI vyplynulo, že se zpravidla jednalo o interakce známé, kdy příslušnou dvojici léků lze bezpečně podávat za určitých podmínek. Např. při kombinaci antikoagulancií a/nebo antiagregancií je třeba poučit pacienta o možnosti vzniku krvácivé příhody a pátrat po příznacích takové příhody. Při kombinaci dvou či více léků snižujících vylučování kalia je třeba kalémií patřičným způsobem monitorovat, při kombinaci amiodaronu s warfarinem je třeba dávku warfarinu vytitrovat. To, že řešení problému konkrétní PLI je všeobecně známé, však nezaručuje, že ošetřující lékaři ve své každodenní praxi příslušná opatření skutečně uplatňují, aktivní zapojení pacienta (nebo pečovatele) do bezpečnostní problematiky farmakoterapie je proto vítané.

Závěr

Poradna pro pacienty, kteří se chtějí dozvědět, zda užívané léky s sebou nenesou riziko lékové interakce, má dopad nejen na samotné pacienty, ale i na povědomí jejich ošetřujících lékařů o bezpečnosti léčby obecně a o lékových interakcích a duplicitách zvláště. I když nelze zaručit, že všechny kombinace léků zasláné do poradny jednotliví pacienti skutečně najednou užívali, lze na výsledné zjištění pohlížet jako na zajímavý pramen poznání, jaké kombinace léků užívají pacienti, kteří mají určité pochybnosti o bezpečnosti takových kombinací.

LITERATURA

1. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V a Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Medicine* 2015; 13: 74, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417329/pdf/12916_2015_Article_322.pdf.
2. SÚKL: informační listy státního ústavu pro kontrolu léčiv určené široké laické veřejnosti; http://www.olecich.cz/uploads/info-LISTY/02570_SUKL_Infolisty_2013_03.pdf, navštíveno 12.11.2016.
3. AIFP poradna Znáám své léky: <http://www.aifp.cz/cs/online-poradny/znam-sve-leky/>, navštíveno 12.11.2016.
4. Databáze lékových interakcí DrugAgency a.s., <http://www.drugagency.cz/lekove-interakce.php?id=30>, navštíveno 12.11.2016.
5. Guédon-Moreau L, Ducrocq D, Duc MF, et al. Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions; analysis of the first five million prescriptions in 1999. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59(12): 899–904.
6. Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, et al. Prescription of QT-Prolonging Drugs in a Cohort of About 5 Million Outpatients. *Am J Med* 2003; 114(2): 135–141.
7. Tragni E, Casula M, Pieri V, Favato G, Marcobelli A, et al. (2013) Prevalence of the Prescription of Potentially Interacting Drugs. *PLoS ONE* 8(10): e78827. doi:10.1371/journal.pone.0078827.
8. Prokeš M, Vitásek Z, Suchopár J, et al. Výskyt lékových in-

terakcí u klientů Zaměstnanecké pojišťovny Škoda. *Praktický lékař* 2005; 85(8): 457–460.

9. Prokeš M, Pechánek P, Soharová T, et al. Vliv intervence VZP ČR na preskripci potenciálních lékových interakcí lékáři Královéhradeckého a Středočeského kraje. *Klin Farmakol Farm* 2014; 28(1): 8–13.

Odborná literatura k jednotlivým lékovým interakcím je k dispozici u autora: prokes@drugagency.cz