

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Riziko lékových interakcí a jejich možná řešení v populaci pacientů s idiopatickým střevním zánětem

ČERVENÝ P., VLČEK J., LUKÁŠ M.¹, BORTLÍK M.¹

Karlova Univerzita v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

¹Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, IV. interní klinika, Gastroenterologické centrum

Došlo: 6. prosince 2006 / Přijato: 19. prosince 2006

SOUHRN

Riziko lékových interakcí a jejich možná řešení v populaci pacientů s idiopatickým střevním zánětem

Současné užívání více léčivých přípravků je spojeno se zvýšeným rizikem výskytu lékových interakcí. Ve studii byla analyzována kompletní farmakoterapie 573 pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu. Rozborem medikace testované kohorty pacientů byly identifikovány potenciální lékové interakce všech stupňů závažnosti. Všechny lékové interakce ve studii byly brány pouze jako potenciální, není tedy známo, že by způsobily pacientovi komplikace. Důležitým činitelem v procesu odhalování lékových interakcí může být farmaceut při dispensaci v lékárně. Orientace farmaceuta v problematice lékových interakcí je součástí jeho odborné způsobilosti a měla by být stále intenzivně zvyšována v rámci postgraduálního vzdělávání. Studie se neomezuje jen na prosté konstatování výskytu potenciálních lékových interakcí. Je zaměřena i na management lékových interakcí ze strany lékaře a farmaceuta a snaží se naznačit cestu, jak této problematice čelit.

Klíčová slova: lékové interakce – idiopatický střevní zánět – Crohnova choroba – ulcerózní kolitida

Čes. slov. Farm., 2007; 55, 77–84

SUMMARY

Risk of drug interactions and their possible solutions in the population of patients with inflammatory bowel disease

Concurrent use of several medicinal preparations is connected with an increased risk of the occurrence of drug interactions. This study analyzes the complete pharmacotherapy of 573 patients diagnosed with inflammatory bowel disease. An analysis of the medication of the cohort of patients tested identified potential drug interactions of all degrees of gravity. All drug interactions in the study were considered to be only potential, and therefore they are not known to cause any complications for the patient. An important factor in the process of revealing drug interaction may be the pharmacist during dispensation in a pharmacy. Pharmacist's expertise of the problems of drug interactions is a component of his/her professional competence and should be continuously intensively increased in postgraduate education. This study is not limited to simply stating the occurrence of potential drug interactions. It is also focused on the management of drug interactions

Adresa pro korespondenci:

Mgr. Petr Červený
Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: petr.cerveny@faf.cuni.cz

from the party of the physician and the pharmacist and attempts to outline the way of encountering this problem.

Key words: drug interactions – inflammatory bowell disease – Crohn's disease – ulcerative colitis

Čes. slov. Farm., 2007; 55, 77–84

Má

Úvod

Současné užívání více léčivých přípravků je spojeno se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků léčiv, lékových chyb a lékových interakcí^{1, 2)}. Riziko se zvyšuje se zvyšujícím se počtem užívaných léčivých přípravků²⁾.

Užívání více léčivých přípravků zvyšuje efektivitu terapie, ale v mnoha případech zvyšuje i riziko lékových interakcí v případě, že předepisování léčivých přípravků se děje neracionálně a podílí se na něm více předepisujících lékařů³⁾.

Léková interakce nastává v případě, že účinná látka léčivého přípravku ovlivňuje aktivitu, metabolismus, nebo toxicitu účinné látky jiného léčivého přípravku. Výsledkem mohou být komplikace pro pacienta, pokud je následkem lékové interakce například zvýšená toxicita, nebo snížení účinku jednoho z interagujících léčiv⁴⁾.

Publikované práce uvádějí ve studovaných populacích výskyt lékových interakcí všech stupňů závažnosti v rozsahu od 9,2 % do 70,3 %, interakce označené jako závažné se vyskytly v rozsahu 1,2 až 23,3 %^{5–7)}.

Velká část publikovaných prací zaměřovala svou pozornost na výskyt lékových interakcí v populaci seniorů a v zařízeních nemocniční péče^{8, 9)}. Z publikovaných výsledků vyplývá, že riziko výskytu lékových interakcí není zanedbatelné. Předepisující lékaři by měli mít odpovídající znalosti o předepisovaných léčivých přípravcích, mechanismu jejich účinku a o jejich interakčním potenciálu. Taktéž by si měli být též vědomi rizikových skupin pacientů se zvýšeným výskytem současného užívání více léčivých přípravků a udržovat tyto skupiny pod zvýšeným dohledem^{2, 4)}.

Cílem práce je analyzovat výskyt potenciálních interakcí léčivých přípravků ve vzorku populace pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu.

POKUSNÁ ČÁST

Materiál a metody

Byla analyzována kompletní farmakoterapie 573 pacientů (289 žen, 284 mužů) s diagnózou idiopatického střevního zánětu (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida).

U 177 pacientů spadajících do evidence Gastroenterologického centra IV. interní kliniky I. LF UK a VFN byl během jedné jejich návštěvy ambulance pomocí interview získán seznam všech **momentálně užívaných** léčivých přípravků (předepsané na recept od gastroenterologa i ostatní léčivé přípravky na recept od jiných

specialistů a praktických lékařů) a volně prodejných léčivých přípravků a potravních doplňků.

U zbylých 396 pacientů evidovaných v celkem 10 gastroenterologických ambulancích v České republice byla stejná data získána formou dotazníkové studie. Dotazníkové šetření probíhalo od srpna 2005 do února 2006.

Rozvrstvení studované populace dle počtu všech momentálně užívaných léčivých přípravků na lékařský předpis i volně prodejných léčivých přípravků a potravních doplňků ukazuje tabulka 1.

Tab. 1. Rozvrstvení studované populace podle počtu momentálně užívaných léčivých přípravků na lékařský předpis (gastroenterolog i praktický lékař)

Počet současně užívaných LP na lékařský předpis	počet pacientů	%
0	20	3,5
1	96	16,7
2	146	25,5
3	115	20,1
4	86	15,1
5	44	7,7
6	29	5,0
7	11	1,9
8	9	1,6
9	7	1,2
10	2	0,3
11 a více	8	1,4
celkem	573	100

LP – léčivý přípravek

K analýze kompletní medikace každého pacienta, užívajícího dva a více léčivých přípravků, nebo potravních doplňků, byl použit software Thomson MICROMEDEX®, MICROMEDEX® Healthcare Series Vol. 129, modul DRUG – REAX® System.

Jako léková interakce byl považován každý případ, kdy současné užívání léčivých přípravků bylo označeno Systémem DRUG – REAX® jako interakce.

Klasifikace lékových interakcí

K hodnocení závažnosti a charakteru lékových interakcí byla použita klasifikace Systému DRUG – REAX®:

- „Major“ – závažná léková interakce – interakce je život ohrožující a vyžaduje intervenci k minimalizování, nebo odstranění závažných nežádoucích účinků.

Tab. 2. Rozvrstvení studované populace dle počtu všech momentálně užívaných léčivých přípravků (na lékařský předpis od gastroenterologa i praktického lékaře, volně prodejné LP i potravní doplňky)

Počet všech současně užívaných LP	počet pacientů	%
0	11	1,9
1	64	11,1
2	111	19,4
3	126	21,9
4	86	15,0
5	69	12,0
6	41	7,2
7	24	4,2
8	13	2,4
9	11	1,9
10	8	1,4
11 a více	9	1,6
celkem	573	100

LP – léčivý přípravek

Tab. 3. Průměrný počet užívaných léků na lékařský předpis v jednotlivých věkových skupinách

Věková skupina	průměrný počet léků užívaných na lékařský předpis
<20 let	3,2
20–39 let	2,6
40–59 let	3,3
60–79 let	5,4

Tab. 4. Rozvrstvení do věkových skupin a expozice lékovým interakcím (LI)

věková skupina	počet pacientů (%)	počet (LI) (%)	Klasifikace (%)		
			minor	moderate	major
<20 let	14 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
20–39 let	319 (55,7)	25 (30,9)	2 (25)	22 (42,3)	1 (4,7)
40–59 let	188 (32,8)	21 (25,9)	3 (37,5)	13 (25)	5 (23,8)
60–79 let	52 (9,1)	35 (43,2)	3 (37,5)	17 (32,7)	15 (71,5)
≥80 let	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
celkem	573 (100,0)	81 (100,0)	8	52	21

• „Moderate“ – středně závažná interakce – interakce může vést ke zhoršení stavu pacienta a je třeba změny v terapii.

• „Minor“ – málo závažná interakce – interakce s omezeným klinickým projevem. Může se projevat zvýšením frekvence nebo závažnosti vedlejších účinků a zpravidla nevyžaduje změny v terapii.

V případě označené interakce léčivého přípravku s topickým působením, kde se nepředpokládá systémový účinek, nebylo toto hodnoceno jako interakce.

VÝSLEDKY

Ve studované skupině 573 pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu pouze 20 pacientů (3,5 %) neužívalo žádný léčivý přípravek předepsaný na lékařský předpis, 96 pacientů (16,7 %) užívalo jeden léčivý přípravek na lékařský předpis a zbytek skupiny (79,6 %) byl vystaven užívání dvou a více léčivých přípravků na lékařský předpis. Počet užívaných léčivých přípravků byl v rozmezí 2 až 16 (průměr 3,1) (tab. 1).

Rozvrstvení studované kohorty pacientů dle počtu všech užívaných léčivých přípravků (léčivé přípravky na lékařský předpis a volně prodejné léčivé přípravky a potravní doplňky) ukazuje tabulka 2.

Ve studované skupině 457 pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu, léčených dvěma a více léčivými přípravky na lékařský předpis, bylo v jejich jednotlivých momentálních kompletních medikacích identifikováno celkem 81 potenciálních lékových interakcí. Celkem bylo výskytem minimálně jedné potenciální lékové interakce ohroženo 53 pacientů z tohoto souboru (11,6 %); 36 (67,9 %) pacientů bylo ohroženo jednou potenciální lékovou interakcí, 9 pacientů (17,0 %) bylo ohroženo výskytem dvou potenciálních lékových interakcí, 5 (9,4 %) pacientů bylo ohroženo třemi lékovými interakcemi a 3 pacienti (5,7 %) čtyřmi lékovými interakcemi všech stupňů závažností. Se zvyšujícím se věkem pacienta se zvyšuje i množství užívaných léčivých přípravků na lékařský předpis a riziko výskytu závažné lékové interakce (tab. 3, 4).

Ve skupině pacientů ve věkovém rozmezí 20 až 39 let se vyskytla pouze jedna potenciální léková interakce závažného stupně, ve skupině 40 až 59 let to bylo pět případů a ve věkové skupině 60 až 79 let se jednalo již o patnáct případů.

Z celkového počtu 81 potenciálních lékových interakcí bylo 8 z nich (9,8 %) klasifikováno jako závažné, 52 (64,3 %) klasifikováno jako středně závažné a 21 (25,9 %) jako málo závažné.

Potenciální lékové interakce všech závažností

Tab. 5. Zjištěné potenciální lékové interakce klasifikované jako závažné a jejich možný management

Léčivo 1	léčivo 2	počet	následek	management interakce
ACEI	kalium šetřící diuretika	4	riziko hyperkalémie ¹⁰⁻¹²⁾	monitorování sérových hladin kalia pro případ jeho dlouhodobější elevace; zvláště u renálního selhání, diabetes melitus a ve stáří
enalapril	azathioprin	3	riziko myelosuprese, zvláště anémie a leukopenie ^{13, 14)}	monitorování pacienta k včasnému odhalení možné myelosuprese
ACEI	allopurinol	3	riziko hypersenzitivní reakce (Stevens John's syndrom, kožní erupce) ¹⁵⁾	monitorování pacienta k včasnému odhalení hypersenzitivní reakce
amiodaron	metoprolol	2	riziko bradykardie a atrioventrikulárního bloku ¹⁶⁾	zvýšená opatrnost zvláště u pacientů se sick sinus syndromem a částečným AV blokem
amilorid	kalium	2	riziko hyperkalémie ¹⁷⁾	monitorování sérových hladin kalia
simvastatin	verapamil	1	riziko myopatie a rhabdomyolýzy ¹⁸⁻²⁰⁾	monitorování pacienta pro včasné odhalení symptomů myopatie a rhabdomyolýzy (bolesti svalů, křeče, slabost)
	amiodaron	1	<i>dtto</i>	<i>dtto</i>
ACEI	kalium	1	riziko hyperkalémie ²¹⁾	monitorování sérových hladin kalia pro případ jeho dlouhodobější elevace; zvláště u renálního selhání, diabetes melitus a ve stáří
atorvastatin	verapamil	1	riziko myopatie a rhabdomyolýzy ²²⁾	monitorování pacienta pro včasné odhalení symptomů myopatie a rhabdomyolýzy (bolesti svalů, křeče, slabost)
trazodon	paroxetin	1	riziko vzniku serotoninového syndromu ²³⁾	zvýšená opatrnost a monitorování pacienta pro odhalení možných symptomů serotoninového syndromu (hypertenze, hypertermie, myoklonie, změny mentálního stavu)
tramadol	fluvoxamin	1	riziko vzniku křečí a serotoninového syndromu ²⁴⁾	zvýšená opatrnost a monitorování pacienta pro odhalení možných symptomů serotoninového syndromu (hypertenze, hypertermie, myoklonie, změny mentálního stavu); opatrnost zvláště u pacientů predisponovaných ke křečím
	sertralin	1	<i>dtto</i>	

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, AV – atrioventrikulární

(závažné, středně závažné, málo závažné), zachycené v medikacích testovaného souboru, jsou uvedeny v tabulce 5, 6 a 7.

DISKUZE

Rozborem medikace testované kohorty pacientů byly identifikovány potenciální lékové interakce všech stupňů závažnosti. Analýzou literárních zdrojů jsme dospěli k známému faktu, že informace o lékových interakcích často nemají dostatek podkladů a pro zjednodušení je někdy i nesprávně využíván tzv. „class effect“ – vlastnost jednoho léčiva se zevšeobecní na celou skupinu. Studie zaměřené na rizika lékových interakcí nejde z etických

důvodů běžně provádět, a proto často získáváme data nejjednoduššími farmakoepidemiologickými metodami. Proto jsme se v diskuzi nejprve zaměřili na určitý rozbor nalezených interakcí.

Ve skupině potenciálních lékových interakcí klasifikovaných jako závažné se poněkud více vyskytovaly kombinace antihypertenziv ze skupiny inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a kalium šetřících diuretik. Tato kombinace s sebou nese riziko závažné hyperkalémie, což je dokumentováno nejen ojedinělými kazuistikami, ale i kontrolovanými studiemi ¹⁰⁻¹²⁾. Další potenciálně rizikovou byla kombinace enalaprilu s azathioprinem, kde hrozí riziko útlumu krvetvorby. Mimo publikací na úrovni kazuistik ¹⁴⁾ byla tato interakce potvrzena i kontrolovanou prospektivní studií ¹³⁾. Průkaz interakce allopurinolu s ACEI, hrozící hypersenzitivní reakcí, je v písemnictví potvrzen jednou kazuistikou

Tab. 6. Zjištěné potenciální lékové interakce klasifikované jako málo závažné a jejich možný management

Léčivo 1	léčivo 2	počet	následek	management interakce
železo	omeprazol	12	riziko snížené bio-dostupnosti železa ^{25, 26)}	monitorování účinnosti suplementace železem
mesalazin	warfarin	9	riziko snížení účinku warfarinu ^{27, 28)}	pečlivé monitorování koagulačních parametrů (INR, PT)
nifedipin	atenolol	6	riziko hypotenze a/nebo bradykardie ^{29, 30)}	zvýšené monitorování srdečních funkcí zvláště u osob predisponovaných srdečnímu selhání
ciprofloxacin	kortikosteroidy	4	zvýšené riziko ruptury šlachy ³¹⁾	monitorování pacienta pro včasný záchyt možného zánětu, bolestivosti až ruptury šlachy
ASA	enalapril	3	riziko snížení účinku ACEI ³²⁾	monitorování účinku antihypertenziva
SSRI's	NSAID's	2	zvýšené riziko krvácení ³³⁾	monitorování pacienta pro včasný záchyt možného krvácení
ASA	spironolakton	2	riziko snížení účinků spironolaktonu ³⁴⁾	zvýšená opatrnost a monitorování účinnosti diuretika.
azathioprin	warfarin	2	riziko snížení účinku antikoagulancia ³⁵⁾	monitorování koagulačních parametrů a možná úprava dávky warfarinu
omeprazol	alprazolam	2	riziko zvýšené toxicity benzodiazepinů (letargie, ataxie, CNS deprese) ^{36, 37)}	monitorování pacienta pro možné projevy deprese CNS.
ciprofloxacin	železo	1	riziko sníženého účinku ciprofloxacinu ³⁸⁾	dávku chinolonu užívat nejméně dvě hodiny před a šest hodin po dávce železa.
warfarin	levothyroxin	1	zvýšené riziko krvácení ³⁹⁾	monitorování koagulačních parametrů a možná úprava dávky warfarinu
	methylprednisolon	1	zvýšené riziko krvácení ⁴⁰⁾	zvýšené monitorování koagulačních parametrů (INR, PT)
ASA	diklofenak	1	riziko snížení plochy pod křivkou diklofenaku ⁴¹⁾	snížení účinku diklofenaku a nutno vzít v úvahu i znásobené riziko iritace GIT a možného krvácení
cyklosporin A	methylprednisolon	1	riziko zvýšení toxicity Cyklosporinu A ⁴²⁾	monitorování pacienta pro včasný záchyt možných příznaků toxicity cyklosporinu (renální dysfunkce, neurotoxicita).
metoprolol	paroxetin	1	zvýšení rizika NÚ metoprololu (bradykardie, dušnost) ⁴³⁾	monitorování pacienta pro příznaky bradykardie.
	citalopram	1	riziko zvýšení koncentrací metoprololu a ztráta kardioselektivity ⁴⁴⁾	monitorování pacienta pro příznaky bradykardie.
alprazolam	sertralin	1	zvýšené riziko psychomotorických poruch a sedace ⁴⁵⁾	monitorování pacienta pro možný výskyt psychomotorických poruch a zvýšené sedace.
prednison	montelukast	1	riziko vzniku periferního edému ⁴⁶⁾	zvýšená pozornost při současném podávání a monitorování pacienta
cholestyramin	levothyroxin	1	riziko snížení účinku levothyroxinu ⁴⁷⁾	dávku levothyroxinu užít minimálně jednu hodinu před a šest hodin po dávce cholestyraminu.

CC – kalciový kanál, ASA – acetylsalicylová kyselina, ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, SSRI's – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, NSAID's – nesteroidní antiflogistika, GIT – gastrointestinální trakt, CNS – centrální nervový systém, INR – international normalization ratio, PT – prothrombin time, NÚ – nežádoucí účinky

Tab. 7. Zjištěné potenciální lékové interakce klasifikované jako málo závažné a jejich možný management

Léčivo 1	léčivo 2	počet	následek	management interakce
NSAID's	blokátory CC	3	zvýšené riziko krvácení a/nebo antagonizace hypotenzního efektu ⁴⁸⁾	monitorování pacienta pro včasné odhalení symptomů krvácení do GIT (slabost, krev ve stolici) a kontrola tlaku krve
ibuprofen (NSAID's)	antihypertenziva (obecně)	2	riziko snížení antihypertenzního efektu ⁴⁹⁾	monitorování krevního tlaku pacienta a úprava dávek antihypertenziva
ciprofloxacin	metoprolol	1	zvýšení plochy pod křivkou metoprololu a bradykardie jako důsledek ⁵⁰⁾	monitorování srdeční frekvence pacienta a úprava dávek antihypertenziva
ionty železa	CaCO ₃ , NaHCO ₃ antacida	1	riziko snížené biodostupnosti železa ⁵¹⁾	přípravky s obsahem železa by měly být dávkovány minimálně jednu hodinu před a dvě hodiny po užití přípravku s obsahem CaCO ₃ nebo NaHCO ₃
cholestyramin	ionty železa	1	riziko snížené bio-dostupnosti železa ⁵²⁾	Oba léčivé přípravky by měly být užívány v časovém odstupu alespoň čtyř hodin.

NSAID's – nesteroidní antiflogistika, CC – kalciový kanál, GIT – gastrointestinální trakt

(v tomto případě se jednalo o enalapril) ¹⁵⁾. Ojedinelou kazuistikou 64leté pacientky je zdokumentována i interakce amiodaronu s metoprololem, která vyústila v závažnou bradykardii ¹⁶⁾.

Ve skupině potenciálních lékových interakcí klasifikovaných jako středně závažné převládala kombinace omeprazol a přípravky obsahující ionty železa. Tato kombinace není život ohrožující, ale při současném podání obou dávek léčiv se dostupnost železa rapidně snižuje a jeho podávání se stává neúčelným ^{25, 26)}. U lansoprazolu, který je u nás taktéž registrován, tato interakce zdokumentována není, stejně jako u antagonistů H₂ receptorů (cimetidin, famotidin, ranitidin). S přihlédnutím k tomu, že již sama o sobě nízká biodostupnost železa je podstatně snížena zvýšením pH žaludečního prostředí, se dá předpokládat ovlivnění absorpce železa při současném podávání všech výše zmíněných léčivých látek.

Poměrně rozšířenou kombinací léčiv, nesoucí riziko lékové interakce, byl mesalazin a warfarin. Současné podávání těchto léčiv může způsobit snížení účinku warfarinu, což bylo zdokumentováno dvěma kazuistikami ^{27, 28)}.

Potenciální riziko s sebou nese i kombinace blokátoru kalciových kanálů nifedipinu a beta-blokátoru atenololu. Kazuistika popisuje srdeční selhání 60letého muže při současném podání těchto látek ²⁹⁾. Hypotenzi po současném podání těchto dvou látek popisuje i dvojité zaslepená randomizovaná studie, negativně chronotropní efekt (bradykardie) však zpochybňuje ³⁰⁾. V současnosti lze ale předpokládat, že s interakcemi nifedipinu se budeme setkávat stále méně, neboť jeho preskripce se postupně dostává do útlumu.

Při současném užívání antibiotika ciprofloxacinu a kortikosteroidů se zvyšuje riziko ruptury šlachy, a to

i po ukončení užívání této kombinace ³¹⁾. Nahrazování jednoho antibiotika jiným ze skupiny chinolonů pravděpodobně nemá na riziko ruptury šlachy vliv ³¹⁾.

Kombinace enalaprilu a kyseliny acetylsalicylové vedla ve studii ke snížení ventilační odpovědi po tělesné zátěži ve srovnání s podáváním samotného enalaprilu ³²⁾.

Z málo závažných lékových interakcí je možné zmínit zajímavou problematiku ovlivnění vstřebávání iontů železa antacidy. Citovaná studie uvádí minimální ovlivnění vstřebávání antacidy s obsahem Al a Mg iontů. Naopak antacida s obsahem hydrogenuhličitanu sodného a uhličitanu vápenatého způsobují signifikantní pokles v absorpci iontů železa ⁵²⁾. Antacida jsou však často tvořena kombinací těchto účinných látek. Hydrogenuhličitan sodný je také často pomocnou látkou nejrůznějších léčivých přípravků. Do jaké míry toto ovlivňuje vstřebávání železa, však není známo – i tady je však účinné podávat tyto léčivé přípravky odděleně.

Procento pacientů s výskytem potenciální lékové interakce v naší studii je jen omezeně srovnatelné s výsledky studií již provedených. Čtyřicet šest procent pacientů bylo exponováno minimálně jedné potenciální lékové interakci ve studii Bjorkmana et al. ⁵⁾. V tomto případě se však jednalo o populaci seniorů, výsledná čísla jsou tedy logicky vyšší. Další studie v populaci seniorů uvádí 31% výskyt potenciální lékové interakce a 3% výskyt závažné lékové interakce klasifikace ⁶⁾. Švédská práce studující lékové interakce v populaci udává jejich výskyt v 15 % ⁴⁾. Toto číslo se již více blíží výsledkům naší studie, protože se jednalo o pacienty všech věkových skupin. Review 19 studií, srovnávající výskyt potenciálních lékových interakcí všech stupňů závažnosti uvádí jejich výskyt ve studovaných populacích v rozmezí 2,2–70,3 %. Tato extrémní variabilita je způsobena

rozdíly v metodologiích, designu a definicích lékových interakcí v jednotlivých studiích⁷⁾. V našich podmínkách byla podobná studie realizována na základě údajů z databáze pojišťovny. V období 6 měsíců byl výskytem potenciální lékové interakce ohrožen každý 10. pacient⁵³⁾. Bližší srovnání opět naráží na rozdíly v metodice a klasifikaci závažnosti lékových interakcí.

Lékové interakce v této studii byly brány pouze jako **potenciální**, tedy není známo, že by způsobily komplikace exponovanému pacientovi.

Obecně ale jen malé procento pacientů exponovaných potenciální lékové interakci vykazuje klinické symptomy interakce. Pacienti jsou individuální a též individuálně odpovídají. Potenciální léková interakce klasifikovaná jako závažná nemusí u jednoho pacienta způsobit žádné komplikace, zatímco další interakce klasifikovaná jako málo závažná může u dalšího pacienta způsobit komplikace závažného charakteru. Léčivé látky s úzkým terapeutickým indexem, nebo metabolizované enzymy citlivými k indukci či inhibici mají větší pravděpodobnost vyústění v klinicky relevantní interakci⁴⁾.

Studie prokázaly, že zvýšené množství výskytu potenciálních lékových interakcí je důsledkem předepisování léčivých přípravků více lékaři jednomu pacientovi. Přítomnost pouze jednoho preskribujícího lékaře je prospěšná z hlediska snížení těchto interakcí⁵⁵⁾.

Ve studii se minimum potenciálních lékových interakcí vyskytovalo mezi léčivými přípravky předepsanými ošetřujícím gastroenterologem (pouze středně závažná, ale život neohrožující kombinace omeprazol – ionty železa). Zbytek ze zachycených lékových interakcí tvořily kombinace mezi ostatními léčivými přípravky na lékařský předpis (praktičtí lékaři).

Žádná potenciální léková interakce nebyla zachycena mezi léčivými přípravky na lékařský předpis a volně prodejnými léčivými přípravky, nebo potravními doplňky. Z této skupiny přípravků byly pacienty užívány převážně vitaminové doplňky a probiotika. U žen byla v případě užívání hormonální kontracepce identifikace potenciálních lékových interakcí znemožněna, protože naprostá většina žen uváděla v dotaznících pouze „antikoncepce“, nebo „hormonální antikoncepce“, bez uvedení firemního názvu léčivého přípravku.

Lékové interakce jsou jen zřídka absolutně kontraindikovány a často je současné užívání léčivých přípravků potenciálně interagujících nezbytné. Ve většině případů preskripce léčivých přípravků s interakčním potenciálem by měl však být pacient důsledně monitorován a poučen o možných projevech těchto interakcí tak, aby bylo možno interakci včas odhalit a vyřešit (vysazení jednoho z léčiv, změna dávkování, oddělené podávání, záměna jednoho léčiva jiným buď ze stejné ATC skupiny, nebo farmakoterapeutická záměna atd.)⁴⁾. Managementem potenciálních lékových interakcí, odhalených v naší studii se ve stručnosti zabývají i tabulky 5, 6. a 7. Toto může představovat vodítko pro předepisujícího lékaře vědomého si rizikové kombinace i farmaceuta při dispenzaci. Ten může lékaře zpětně informovat o výskytu lékové interakce a iniciovat opatření k minimalizaci jejích následků.

Jak již bylo zmíněno, většina potenciálních lékových

interakcí vzniká mezi léčivými přípravky předepsanými na lékařský předpis ostatními lékaři (tedy ne gastroenterologem). Množství preskribujících lékařů, praktiků, či jiných specialistů, které pacient navštěvuje, nebylo v naší studii zjišťováno.

Největší problém spatřujeme v tom, že jednotliví předepisující lékaři nemají přehled o užívaných léčivých přípravcích předepsaných jiným lékařem. Situace by mohla být zlepšena zavedením zpětné vazby mezi lékaři a zdravotními pojišťovnami, které disponují rozsáhlou databází předepsaných léčiv. Doposud však k tomuto systému nebyla nalezena optimální cesta. Důraz je tedy pravděpodobně nutno klást na komunikaci lékaře s pacientem a jeho informování o všech ostatních současně užívaných léčivých přípravcích. Ruku v ruce s tímto jde následně i důsledná edukace zdravotnických pracovníků v oblasti interakcí léčiv.

Významnou roli může v tomto procesu sehrávat farmaceut. I v případě, že pacient navštíví více předepisujících lékařů, mohou být potenciální lékové interakce léčivých přípravků na více receptech od více lékařů odhaleny při dispenzaci v lékárně. Navíc je farmaceut plně koncentrován na léčivo a klinický farmaceut navíc dokáže komunikovat s lékařem a společně hledat farmakoterapeutickou záměnu, a tím snižovat rizika farmakoterapie. Většina lékáren je v dnešní době vybavena centrálními programy s modulem lékových interakcí, které při jejich výskytu na riziko upozorní popřípadě poskytnou doplňující informace. Role farmaceuta v tomto procesu je neoddiskutovatelná a byla v zahraničí prokázána několika studiemi^{56–58)}. Edukace farmaceuta v problematice lékových interakcí je součástí jeho odborné způsobilosti a měla by být intenzivně zvyšována v rámci postgraduálního vzdělávání za pomoci odborných společností.

Ve studii jsme se nezabývali jen konstatováním výskytu potenciálních lékových interakcí, končícím doporučením, že té, či oné kombinaci léčivých přípravků by neměl být pacient vystaven. Zaměřili jsme se i na management lékových interakcí ze strany lékaře a farmaceuta a snažili se naznačit cestu, jak problematice lékových interakcí čelit.

ZÁVĚR

Rozbor medikace 573 pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu prokázal, že 79,6 % pacientů bylo vystaveno současnému užívání dvou a více léčivých přípravků na lékařský předpis. Z této kohorty 457 pacientů bylo 11,6 % ohroženo výskytem minimálně jedné potenciální lékové interakce. Se zvyšujícím se věkem pacienta roste riziko výskytu potenciální lékové interakce klasifikované jako závažná.

Užívání více léčivých přípravků na lékařský předpis a rizika z této situace pramenící jsou poměrně rozšířeným problémem a předepisující lékař i farmaceut by měli ovládat management potenciálních lékových interakcí.

LITERATURA

1. **Colley, C. A., Lucas, L. M.:** *J. Gen. Intern. Med.*, 1993; 8, 278-283.
2. **Bjerrum, L., Sogaard, J., Hallas, J., Kragstrup, J.:** *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1998; 54, 197-202.
3. **Bergk, V., Gasse, C., Rothenbacher, D. et al.:** *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004; 76, 85-96.
4. **Bjerrum, L., Andersen, M., Petersen, G., Kragstrup, J.:** *Scand. J. Prim. Health Care*, 2003; 21, 153-158.
5. **Bjorkman, I. K., Fastbom, J., Schmidt, I. K., Bernsten, C. B.:** *Ann. Pharmacother.*, 2002; 36, 1675-1681.
6. **Bergendal, L., Friberg, A., Schaffrath, A.:** *Sweden. Pharm World Sci.*, 1995; 17, 152-157.
7. **Jankel, C. A., Speedie, S. M.:** *DICP*, 1990; 24, 982-989.
8. **Rosholm, J. U., Bjerrum, L., Hallas, J. et al.:** *Dan. Med. Bull.*, 1998; 45, 210-213.
9. **Gronroos, P. E., Irjala, K. M., Huupponen, R. K. et al.:** *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1997; 53, 13-17.
10. **Burnakis, T. G., Mioduch, H. J.:** *Arch. Intern. Med.*, 1984; 144, 2371-2372.
11. **Johnston, R. T., de Bono, D. P., Nyman, C. R.:** *Int. J. Cardiol.*, 1992; 34, 213-215.
12. **The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES):** *Am. J. Cardiol.*, 1996; 78, 902-907.
13. **Gossmann, J., Thurmann, P., Bachmann, T. et al.:** *Kidney Int.*, 1996; 50, 973-978.
14. **Kuriyama, R., Hogure, H., Itoh, S. et al.:** *Transplant. Proc.*, 1996; 28, 1635.
15. **Ahmad, S.:** *Chest*, 1995, 108, 586.
16. **Leor, J., Levartowsky, D., Sharon, C., Farfel, Z.:** *Am. Heart. J.*, 1988, 116, 206-207.
17. **Yap, V., Patel, A., Thomsen, J.:** *JAMA*, 1976; 236, 2775-2776.
18. **Ricaurte, B., Guirguis, A., Taylor, H. C., Zabriskie, D.:** *Ann. Pharmacother.*, 2006, 40, 753-757.
19. **Kantola, T., Kivisto, K. T., Neuvonen, P. J.:** *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1998; 64, 177-182.
20. **Roten, L., Schoenenberger, R. A., Krahenbuhl, S. et al.:** *Ann. Pharmacother.* June, 2004; 38, 978-981.
21. **Ray, K. K., Dorman, S., Watson, R.:** *J. Hum. Hypertens.*, 1999; 13, 717-720.
22. **Product Information: LIPITOR(R) oral tablet, atorvastatin calcium oral tablet.** Parke-Davis, New York, NY, September, 2005.
23. **Reeves, R. R., Bullen, J. A.:** *Psychosomatics*, 1995; 36, 159-160.
24. **Product Information: Ultram(R), tramadol hydrochloride.** Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ, 08/2001.
25. **Product Information: Prilosec(R), omeprazole.** Astra Merck Inc., Wayne, PA, 1995.
26. **Sharma, V. R., Brannon, M. A., Carloss, E. A.:** *South. Med. J.*, 2004; 97, 887-889.
27. **Marinella, M. A.:** *Ann. Pharmacother.*, 1998; 32, 841-842.
28. **Teefy, A. M., Martin, J. E., Kovacs, M. J.:** *Ann. Pharmacother.*, 2000, 34, 1265-1268.
29. **Robson, R. H., Vishwanath, M. C.:** *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.*, 1982; 284, 104.
30. **Rosenkranz, B., Ledermann, H., Frolich, J. C.:** *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1986; 8, 943-949.
31. **Khalik, Y., Zhanel, G. G.:** *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36, 1404-1410.
32. **Guazzi, M., Pontone, G., Agostoni, P.:** *Am. Heart. J.*, 1999; 138, 254-260.
33. **Dalton, S., Johansen, C., Mellemkjoer, L. et al.:** *Arch. Intern. Med.*, 2003; 163, 59-64.
34. **Tweeddale, M. G., Ogilvie, R. I.:** *N. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 198-200.
35. **Havrdá, D., Rathbun, S., Sheid, D.:** *Pharmacotherapy*, 2001; 21, 355-357.
36. **Gugler, R., Jensen, J. C.:** *Lancet*, 1984; 1, 969.
37. **Product Information: Prilosec(R), omeprazole.** Astra Merck Inc., Wayne, PA, 1997.
38. **Lehto, P., Kivisto, K. T., Neuvonen, P. J.:** *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1994; 37, 82-85.
39. **Costigan, D. C., Freedman, M. H., Ehrlich, R. M.:** *Clin. Pediatr.*, 1984; 23, 172-174.
40. **Costedoat-Chalumeau, N., Amoura, Z., Aymard, G. et al.:** *Ann. Intern. Med.*, 2000; 132, 631-635.
41. **Willis, J. V., Kendall, M. J., Jack, D. B.:** *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 18, 415-418.
42. **Kerr, L. E.:** *Clin. Pharm.*, 1984; 3, 346-348.
43. **Hemeryck, A., Lefebvre, R. A., de Vriendt, C. et al.:** *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000; 67, 283-291.
44. **Product Information: Celexa(R), citalopram.** Forest Pharmaceuticals, Inc., St. Louis, MO, 01/2004.
45. **Hassan, P. C., Sproule, B. A., Naranja, C. A. et al.:** *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2000; 20, 150-158.
46. **Geller, M.:** *Ann. Intern. Med.*, 2000; 132, 924.
47. **Harmon, S. M., Seifert, C. F.:** *Ann. Intern. Med.*, 1991; 115, 658-659.
48. **Pilotto, A., Leandro, G., Franceschi, M. et al.:** *Lancet*, 1996; 347, 1761-1762.
49. **Radack, K. L., Deck, C. C., Bloomfield, S. S.:** *Ann. Intern. Med.*, 1987; 107, 628-635.
50. **Waite, N. M.:** *Pharmacotherapy*, 1990; 10, 236.
51. **O'Neil-Cutting, M. A., Crosby, W. H.:** *JAMA*, 1986; 255, 1468-1470.
52. **Thomas, F. B., McCullough, F. S., Greenberger, N. J.:** *J. Lab. Clin. Med.*, 1971; 78, 70-80.
53. **Prokeš, M., Vitásek, Z., Suchopár, J. et al.:** *Prakt. Lék.*, 2005, 84, 457-460.
54. **Tamblyn, R. M., McLeod, P. J., Abrahamowicz, M., Laprise, R.:** *CMAJ*, 1996; 154, 1177-1184.
55. **Halkin, H., Katzir, I., Kurman, I. et al.:** *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001, 69, 260-265.
56. **Buurma, H., De Smet, P. A., Egberts, A. C.:** *Drug Saf.*, 2006; 29, 723-732.
57. **Astrand, B., Astrand, E., Antonov, K., Petersson, G.:** *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2006; 62, 749-756.