

Obsah

Lékové interakce v roce 2021 - 2. část 1

LÉKOVÉ INTERAKCE V ROCE 2021

2. část

Management lékových interakcí

Sémantická poznámka: Identifikace *potenciální lékové interakce* je situace, kdy lékař, farmaceut nebo počítač u určitého pacienta zjistí současné podávání dvou léků, o kterých je známo, že spolu interagují. Pokud se u pacienta léková interakce projeví klinicky (např. krvácením, projevem toxicity léků atd.) nebo laboratorně (např. zvýšené INR, vzestup kalémie), respektive na EKG (například významným prodloužením QT intervalu), jedná se o „pravou“ *lékovou interakci* (někdy je též tato situace nazývána „klinická léková interakce“ nebo „léková interakce s klinickými projevy“). V řadě odborných sdělení je pojem „léková interakce“ užíván pro tu i onu událost, neboť je význam tohoto pojmu z kontextu zřejmý, v tomto sdělení je používán pojem *potenciální léková interakce* (zkratka PLI) vždy, kdy nemusí být na první pohled patrné, že se nejedná o „pravou“ (klinickou) lékovou interakci.

Kompendia lékových interakcí

Počet léků, které pacienti užívají, stoupá, a stoupá i pravděpodobnost, že takové léky budou na sebe vzájemně působit. Například ve skotské studii^{16/} se v letech 1995 až 2010 ztrojnásobilo procento obyvatel, kteří užívali 10 a více léků, na hodnotu 5,8 % v roce 2010. Zároveň došlo k více než dvojnásobnému vzestupu procenta obyvatel, u nichž byla identifikována alespoň jedna klinicky významná PLI, a to na 13 % v roce 2010. Protože existují desítky tisíc PLI, nelze předpokládat, že by si je lékaři či farmaceuti byli schopni zapamatovat. Proto jsou v ambulancím i lůžkovém sektoru široce využívány počítačové softwary, respektive kompendia lékových interakcí, které dokáží PLI identifikovat, a lékaři, respektive lékárníci podat alespoň základní informace o příslušných PLI.

Jaká kritéria musí splňovat kompendium lékových interakcí, respektive software lékových interakcí, aby mu bylo možné důvěřovat? Především by měl mít dostatečnou **specifitu** (aby zbytečně lékaře neobtěžoval upozorňováním na nevýznamné PLI) a současně musí mít co nejvyšší **senzitivitu** (aby spolehlivě identifikoval

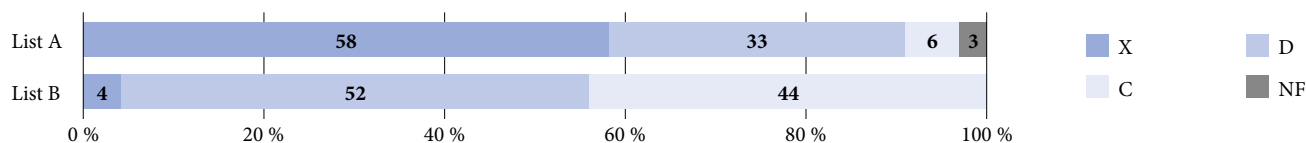
klinicky významné PLI). Pokud by lékař užíval software s nízkou senzitivitou (například 50 %) a nebyl by si vědom tohoto handicapu, v řadě případů by nevědomky předepisoval interagující léky, aniž by byl na nebezpečí upozorněn. Pokud by neměl informace o takových interakcích z jiného zdroje, nepodnikl by pak příslušná opatření a mohl by tak pacienta poškodit.

Princip testování softwaru je v zásadě jednoduchý^{17/}: Pro test senzitivity je sestaven seznam důležitých PLI, které by testovaný software měl umět rozeznávat a upozorňovat na ně. Poté testující lékaři nebo farmaceuti do softwaru zadávají (fiktivnímu pacientovi) jednotlivé interagující léky a zjišťují, zda software dotyčné PLI identifikuje nebo nikoliv. Čím více důležitých PLI dokáže software identifikovat, tím vyšší je senzitivita. Pro test specifity je postupováno obdobně, pouze seznam PLI je odlišný, neboť obsahuje takové PLI, jejichž klinický význam je zanedbatelný. Čím více takových PLI software falešně identifikuje jako významné PLI, tím nižší je jeho specifita. Validita takových analýz však stojí a padá s tím, jak kvalitně jsou první i druhý seznam sestaveny.

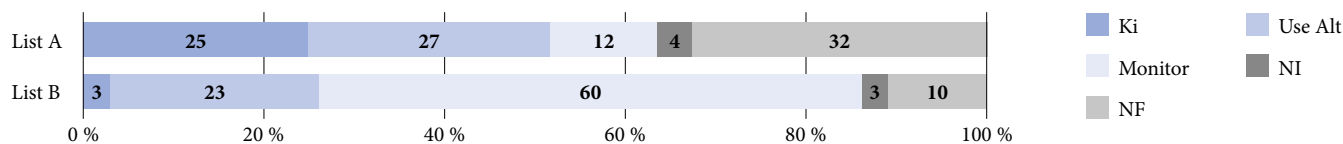
Při sestavování seznamů testovacích lékových interakcí se vždy vychází z několika spolehlivých zdrojů, jako jsou například Stocley's Drug Interactions^{18/} nebo Drug Interaction Facts^{19/}. Výběr testovacích lékových interakcí je vhodné zkontrolovat v panelu odborníků s dostatečnou zkušeností a klinickou praxí včetně klinických farmaceutů. Příkladem je analýza maďarských autorů Somogyi-Végh et al^{20/}, kteří vyhodnotili senzitivitu pěti široce užívaných kompendií lékových interakcí. Seznamy důležitých PLI vhodných pro testování softwaru byly vytvořeny z dosud publikovaných přehledů lékových interakcí dvěma odlišnými postupy, čímž vznikly dva vzorové seznamy PLI, tedy List A a List B. Podmínkou bylo, aby do seznamů byly zahrnuty interakce skutečně klinicky velmi významné (v originále „critical drug-drug interactions“), aby interakce byly dobře doložené, a zároveň aby byly dotyčné léky v praxi běžně předepisované. Výsledky analýzy jsou uvedeny na obrázcích 1 a 2, přičemž obrázek 2 zahrnuje i analýzu českého kompendia Databáze lékových interakcí DrugAgency, která byla provedena týměž způsobem a kterou sestavili autoři tohoto sdělení. Při hodnocení výsledků analýz je třeba mít na

Obr. 1. Významy interakcí v hodnocených kompendiích

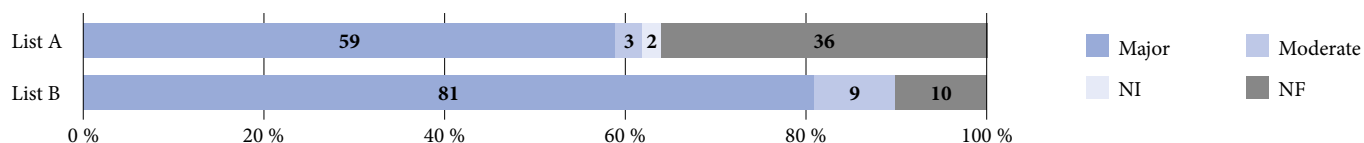
Lexicomp Drug Interactions



Medscape Drug Interactions



Drus.com



paměti, že u všech kompendií byly hodnoceny *tytéž* vzorové seznamy lékových interakcí (a to zvláště List A a zvláště List B). Jednotlivá hodnocená kompendia obsahují též nevýznamné nebo neprokázané PLI (které označují zvláštním způsobem), takové interakce však nebyly součástí vzorových seznamů, a proto je neuvádíme. Volně přístupná jsou kompendia Medscape (stačí se zaregistrovat) a Drugs.com (kde registrace není nutná), u ostatních je přístup placený, nebo se jedná o národní databázi (Janusmed).

Zkratky pro jednotlivá hodnocení v rámci jednotlivých kompendií (např. X, D, C) jsou uvedeny níže.

Vysvětlivky k obrázkům 1 a 2:

NF: Not Found; jedno nebo obě léčiva z interagující dvojice nebyla v příslušné databázi nalezena a tedy interakce nemohla být verifikována (s tím se český lékař setkává zejména při využívání mimoevropských databází, které některé „evropské“ léky neznají, např. Drugs.com)

NI: Not Identified; oba léky byly v databázi identifikovány, ale léková interakce nebyla v uvedené databázi identifikována

NA: No information available; v příslušné publikaci (ORCA) nebyla uvedena žádná taková interakce

Poznámky k jednotlivým kompendiím

Lexicomp Drug Interactions (Lexi-Comp, Hudson OH, USA) společnosti Wolters Kluwer^{21/} klasifikuje PLI z hlediska potenciální závažnosti, z hlediska důkazů a dále z hlediska doporučení postupu: X – je třeba se vyvarovat současnému podávání (avoid, což je možno považovat za kontraindikaci), D – je třeba zvážit modifikaci terapie (např. ve smyslu úpravy dávkování) a C – je třeba monitorovat terapii.

Medscape Drug Interaction Checker (MedMD, New York, USA)^{22/} klasifikuje PLI takto: Ki – kontraindikovaná kombinace, Use Alt – závažná interakce, je třeba podat jiný lék (takto je

v tomto kompendiu klasifikována i řada lékových interakcí, které výrobci v USA i v Evropě považují za kontraindikované), Monitor – je třeba pečlivě monitorovat terapii.

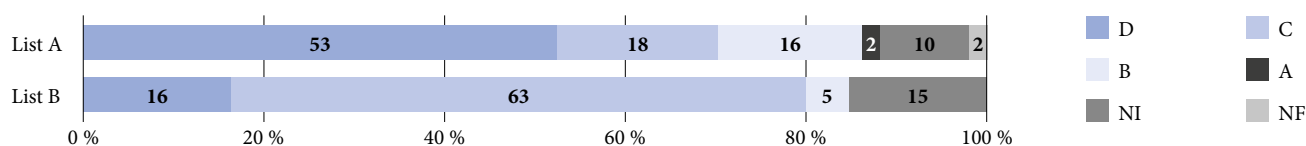
Drugs.com, neboli Drug Interaction Checker (Drugsite Trust, Auckland, New Zealand)^{23/}: informace v této volně přístupné databázi jsou čerpány ze čtyř nezávislých zdrojů: Wolters Kluwer Health, American Society of Health-System Pharmacists, Cenrer Multum a IBM Watson Micromedex. V některých případech jsou převzaty z Harvard Health Publications a z publikací Mayo Clinic. Klasifikace interakcí je následující: major - hlavní, důležitá interakce; moderate - středně důležitá interakce. Z obrázku 1 je patrné, že (na rozdíl od jiných kompendií) Drugs.com zařadili drtivou většinu všech vzorových PLI do nejvyšší kategorie „major“ (pokud nebudeme počítat případy, kdy jeden či druhý z interagující dvojice léků nebyl identifikován).

Janusmed Interactions (dříve SFINX, neboli Swedish Finnish Interaction X-referencing a Medical Care Administration, Stockholm County Council) je databáze vytvořená na základě spolupráce švédských a finských odborníků^{24,25,26/}. Klasifikace interakcí je následující: D – klinicky závažná interakce, optimální je takovou kombinaci léků pokud možno nepodávat; C - klinicky závažná interakce, situaci lze vyřešit například úpravou dávky léků; B – klinický význam interakce je nejistý; A – klinická interakce „minor“, bez klinického významu. Zmíněnou klasifikaci interakcí používá i řada dalších evropských zemí, Janusmed Interactions užívají i farmaceuti ve Švédsku pro rozbor preskripce svých klientů.

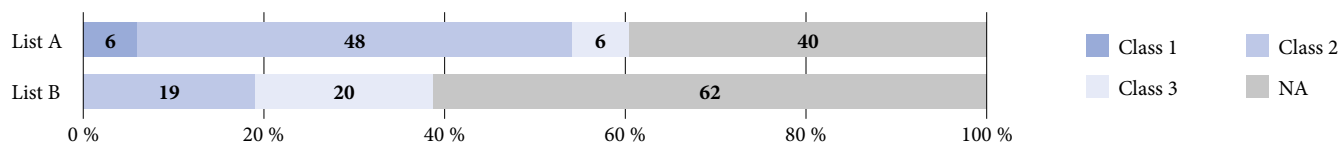
ORCA (Operational Classification of Drug Interactions) je založena na publikaci Hansten PD a Horn JR^{27/}, kteří patří mezi světově uznávané specialisty v oblasti lékových interakcí. Klasifikace interakcí je následující: class 1: kontraindikovaná kombinace, riziko vždy převažuje nad přínosy; class 2: relativně (provisionally)

Obr. 2. Významy interakcí v hodnocených kompendiích

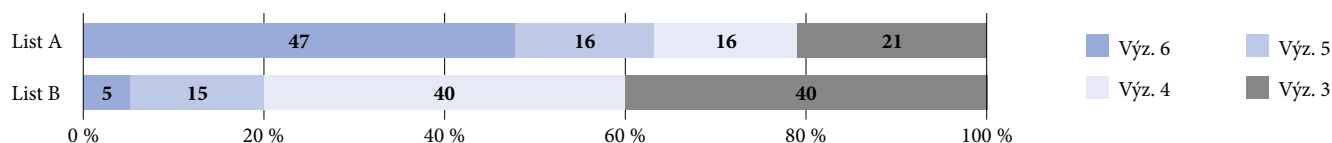
Janusmed Interactions



Operational Classification (ORCA)



Databáze lékových interakcí DrugAgency a.s.



kontraindikovaná kombinace, podávání je možné za určitých okolností; class 3: podání kombinace je podmíněno individuálním vyhodnocením rizika a případně uplatněním určitých opatření. Autoři úmyslně sestavili krátký seznam interakcí, kam zařadili jen 100 PLI, aby lékaře stručným způsobem informovali o těch nejdůležitějších interakcích. Somogyi-Végh však při sestavování Listu A i Listu B měli očividně jiný názor na důležitost některých takových interakcí, protože 40 % „svých“ interakcí z Listu A a 62 % z Listu B v kompendiu ORCA nenalezli.

Databáze lékových interakcí DrugAgency je české elektronické kompendium^{15/}. Klasifikace interakcí je následující: Výz. 6 - kontraindikované interakce; Výz. 5 - velmi závažné riziko, zvážit alternativní terapii; Výz. 4 - závažné riziko, monitorovat terapii; Výz. 3 - střední riziko, monitorovat terapii.

Obrázek 2 ukazuje, že 21 % interakcí z listu A a 40 % interakcí z listu B kompendium DrugAgency hodnotí relativně nízko, a to stupněm 3. Zpravidla se sice jedná se o kombinace významné, ale významný je i přínos obou interagujících léků pro určitou skupinu pacientů, proto jsou takové kombinace doporučovány mezinárodními i českými guidelines, které jsou pro lékařskou veřejnost známy. Příkladem je kombinace spironolaktanu a ACE-inhibitoru, respektive sartanu, tedy léků, které jsou doporučovány pro léčbu srdečního selhání a nově i pro léčbu nekontrolované hypertenze. Výhodou klasifikace „3“ je možnost odfiltrování takových známých interakcí: nastavením filtru pro zobrazování interakcí na hodnotu „4 a více“ nebude lékař zbytečnými hláškami počítat na takové interakce obtěžován. Pozoruhodné je, že (na rozdíl od jiných kompendií) nenastal případ, že by interakce zapsaná Somogyi-Véghem to Listu A nebo Listu B nebyla kompendiem DrugAgency rozpoznána.

Po vytvoření seznamů List A a List B autoři Somogyi-Végh^{20/} zjišťovali frekvenci preskripce těchto PLI nad databází léků vydaných

lékárnami v Maďarsku. Z Listu A byly nejčastěji předepisovány kombinace warfarinu s NSA nebo s fibráty (riziko krvácení), o řád méně často interakce warfarinu s barbituráty (riziko snížení účinku warfarinu). Na dalších místech se umístily kombinace simvastatinu s inhibitory CYP3A4 (verapamil, klarithromycin), vzájemné kombinace léků prodlužujících QT interval a vzájemné kombinace serotonergních léků. Z Listu B byly nejčastěji předepisovány kombinace ACE-inhibitorů s KCl, se spironolaktanem nebo jinými kalium-šetřícími diuretiky, kombinace opioidů s benzodiazepiny (riziko respiračního útlumu), další kombinace warfarinu zvyšující krvácivost a kombinace bradykardizujících léků (např. metoprolol + verapamil).

Protože práce Somogyi-Végh et al^{20/} obsahuje plné znění Listu A i Listu B a je zdarma dostupná například na PubMedu, každý si snadno může otestovat to kompendium lékových interakcí, které sám užívá.

Využití softwarových kompendií lékových interakcí v praxi

Byla publikována řada studií, které zjišťovaly, do jaké míry se lékaři řídí radami, které jim softwarová kompendia lékových interakcí poskytují. Například ve studii Edrees et al^{28/} v USA v letech 2016-2017 software generoval 16 011 výstrah, z nich bylo 15 318 anulováno (respektive dvojice interagujících léčiv byla předepsána). Z toho bylo zjištěno 193 případů anulování nejvyššího stupně výstrahy, přičemž následným rozбором bylo objektivní odůvodnění anulace zjištěno pouze u 0,5 % z těchto případů (například když oba léky musely být podávány a lékař provedl veškerá opatření potřebná k odvrácení nežádoucí příhody). U výstrah nižšího stupně bylo odůvodnění takové anulace zjištěno u 68,7 % z nich. Frekvence nežádoucích účinků u pacientů s neodůvodněným anulováním výstrahy činila 9,4 %, kdežto u pacientů s odůvodněným anulováním pouze 4,3 % (p=0,038). Z toho je zřejmé, že využívání takových softwarů přispívá ke snižování frekvence nežádoucích účinků. Zároveň je ale patrné, že v řadě případů lékaři

Tab. 4. Zobrazování lékových problémů a reakce lékařů při automatickém generování výstrah a při on-demand generování výstrah podle²⁹⁾

Skutečný počet problémů (bez uplatnění filtrů)	Automatické generování výstrah na PLI		On-demand generování výstrah na PLI	
	počet	procento	počet	procento
Počet problémů, které byly lékařům zobrazeny	6 505	100,0	4445	100,0
Počet problémů, u nichž byla preskripce upravena	668	10,3	41	0,9

výstrahy neodůvodněně obchází. Problém může být jednak na straně softwaru a jednak na straně lékaře, který by se měl naučit, jak se má se softwarem účelně zacházet, což je bohužel obtížné. Ačkoliv žádné takové učebnice ani univerzální návody neexistují, je možno čerpat z některých studií, ve kterých se autoři pokoušeli lékařům pomoci.

Má software upozorňovat na PLI automaticky nebo na požádání?

Po získání softwaru lékových interakcí (zpravidla jako modulu určitého programu vedoucí dokumentaci pacientů) se lékař musí rozhodnout, zda má software vyhledávat PLI v jeho dokumentaci automaticky nebo pouze u určitých pacientů na vyžádání (on-demand). Výhodou automatického vyhledávání je, že žádná PLI nebude přehlédnuta, nevýhodou je přetížení lékaře opakovanými výstrahami, kterému se lze vyhnout jen částečně (např. zadáváním filtrů, aby nebyly zobrazovány výstrahy na méně významné interakce, například PLI stupně 3 a méně). Výhodou systému on-demand je, že lékař nebude obtěžován informacemi, které si nevyžádal (a o kterých se domnívá, že je nepotřebuje), bude ale přicházet o řadu informací, z nichž některé mohou být důležité. Ve studii Tamblin et al²⁹⁾ byly oba způsoby porovnány u vybraných lékařů primární péče, výsledky jsou uvedeny v tabulce 4. Je třeba upozornit, že pro automatické zobrazování PLI byly uplatněny filtry, aby lékaři nebyli zbytečně upozorňováni na nevýznamné PLI, proto i při automatickém zobrazování zůstala řada méně důležitých problémů skryta. Autoři uzavírají, že žádný z uvedených způsobů nebyl sám o sobě dostatečně efektivní pro snižování nebezpečí, které lékové interakce pacientům přináší.

Dokončení v příštím čísle FI

Literatura

- 15 Webová stránka: <http://lekoveinterakce.cz/> (navštíveno dne 19.3.2021)
- 16 Guthrie B 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
- 17 Prokeš M, Suchopár J: Spolehlivost počítačových programů poskytujících elektronickou podporu preskripce v oblasti lékových interakcí. Klin Farmakol Farm 2010;24(4):190-196
- 18 Preston CL, edd., Stockley's Drug Interactions. Twelfth Edition, May 2019, IBSN 9780857113474, Pharmaceutical Press, UK
- 19 Tatro DS edd., Drug interaction facts 2015, IBSN 978-1574393545, Wolters Kluwer Health, USA
- 20 Somogyi-Végh A et al: Countrywide prevalence of critical drug Interactions in Hungarian outpatients. A retrospective analysis of pharmacy dispensing data. BMC Pharmacol Toxicol 2019; 20: 36, volně dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544909/> (navštíveno dne 19.3.2021)
- 21 Webová stránka: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp/re-sources/facts-comparisons-user-academy/drug-interactions> (navštívena 18.3.2021)
- 22 Webová stránka: <https://reference.medscape.com/> (navštívena 18.3.2021)
- 23 Webová stránka: https://www.drugs.com/drug_interactions.html (navštívena 18.3.2021)
- 24 Webová stránka: <https://janusinfo.se> (navštívena 18.3.2021)
- 25 Böttiger Y, Laine K, Andersson ML, et al: SFINX – a drug-drug interaction database designed for Clinical decision support systems. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:627-633
- 26 Jalali A et al: Evaluating a Clinical Decision Support System for Drug-Drug Interactions. Health Technol Inform 2019; 264: 1500-1501
- 27 Hansten PD et al: Top 100 Drug Interactions 2018 – a Guide to Patient Management, ed. Freeland, WA, 2018
- 28 Edrees H, Amato MG, Wong A, et al: High-priority drug-drug interaction clinical decision support overrides in a newly implemented commercial computerized provider order-entry system: Override appropriateness and adverse drug events. J Am Med Inform Assoc 2020;27(6):893-900
- 29 Tamblin R et al: A randomized trial of the effectiveness of on-demand versus computer-triggered drug decision support in primary care. J Am Med Inform Assoc 2008;15:430-438

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Prof. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. J. Slíva, PhD., Farmakologický ústav 3. LF; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

