



Databáze lékových interakcí

**Váš pomocník pro bezpečnou farmakoterapii
od roku 2001**

Evidenční číslo v Registru zdravotnických prostředků:

00737045

Databáze lékových interakcí je klasifikována jako
zdravotnický prostředek třídy bezpečnosti I.



Výrobce:

DrugAgency, a. s.

Libušská 183/147a

142 00 Praha

E-mail: licence@drugagency.cz

Telefon: 226 211 739

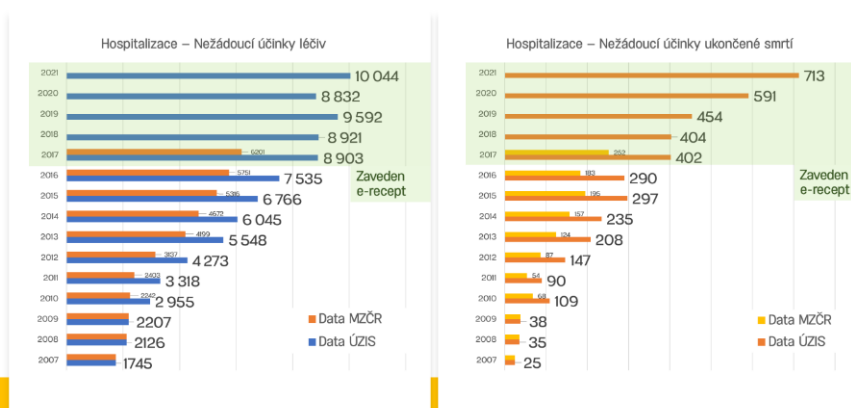
Ministerstvo zdravotnictví České republiky (MZČR) v roce 2017 předložilo podklady o lékových interakcích v důvodové zprávě k novele zákona 378/2007 Sb. o léčivech v rámci zavedení systému Lékového záznamu, spolu se systémem centrálního úložiště elektronických receptů.

Důvodová zpráva konstatovala, že v roce 2017 bylo hospitalizováno 6 201 pacientů z důvodu nežádoucích účinků léků, přičemž 252 hospitalizovaných pacientů zemřelo. Důvodová zpráva proto uvedla, že je nutné zavést nový systém Lékového záznamu, aby podobným situacím zabránil. Důvodová zpráva dále předpokládala vyhodnocení přínosu zavedení Lékového záznamu po dvou letech provozu, požádali jsme tedy MZČR o jeho zpřístupnění. Bylo nám sděleno, že z důvodu pandemie COVID-19 vyhodnocení přínosu neproběhlo.

Vytvořili jsme si tedy vyhodnocení přínosu sami. Požádali jsme Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) o příslušná data. Nesoulad v datech (tedy vyšší počty) vysvětlil ÚZIS přesnější metodikou určování primární diagnózy, kterou ke zpracování použil. Metodiku sběru dat MZČR nesdělilo.

Lékový záznam a lékové interakce

Zdroj: ÚZIS
Zdroj: Důvodová zpráva *E-recept



I když se počty případů uváděných MZČR a ÚZIS liší, v obou případech je patrný shodný vývoj směrem k vyššímu počtu hospitalizací i vyššímu počtu úmrtí hospitalizovaných pacientů. Jedná se o vývoj pozorovatelný v celém západním světě a souvisí s rozvojem moderní medicíny.

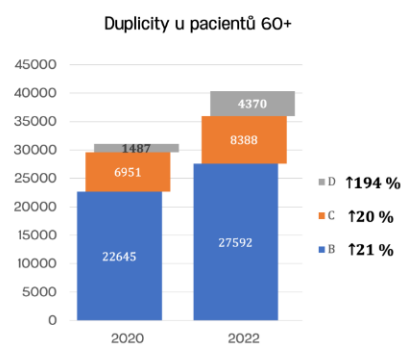
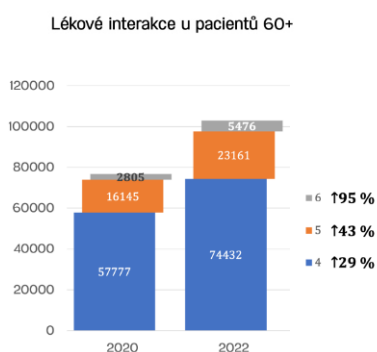
Další data jsme získali v rámci spolupráce s Oborovou zdravotní pojišťovnou (OZP), která, jako jediná v ČR, spolupracuje při sdílení dat a mimo jiné přímo integruje naši Databázi lékových interakcí do svých systémů. Díky tomu umožňuje pacientům s aktivní službou "Vitakarta" bezplatně kontrolovat svou medikaci na přítomnost lékových interakcí a duplicit.

Pomocí dat OZP jsme se proto rozhodli ověřit druhý trend, který je znám z vyspělého světa – jde o nárůst počtu duplicit a lékových interakcí u seniorní populace. V souvislosti s prodlužující se délkou života, vývojem nových léků a stále přesnější diagnostikou je seniorům předepisováno stále větší množství léčivých přípravků, které spolu interagují a jsou zároveň často duplicitní.

Prevalence LI a D v ČR data OZP

Zdroj: pravidelné sledování lékových interakcí u pacientů OZP

- B spolupodání není účelné
- C spolupodání není účelné a může být rizikové
- D spolupodání není vhodné pro zvýšené riziko toxicity



Srovnání dat z let 2020 a 2022 potvrzuje nárůst počtu interakcí u seniorů v ČR, především těch závažnějších. Stejně tak roste počet skrytých duplicit (podobná léčivá látka, nebo monokomponentní a kombinovaný přípravek). Počet přímých duplicit léčivých látek ve věkové skupině pacientů 60+ narostl o 43 % (z 48 453 výskytů v roce 2020 na 69 456 v roce 2022).

Požádali jsme Všeobecnou zdravotní pojišťovnu (VZP) o podobná data, z nichž by bylo možné vzhledem k počtu a struktuře pojištěnců vysledovat přesnější stav. Bylo nám sděleno, že VZP neví, jakou kombinaci léčivých přípravků svému klientovi hradí. Proto není možné takové informace ze záznamů VZP získat.

Zavedení Lékového záznamu tak nepřineslo snížení počtu lékových interakcí a duplicit nebo snižování počtu hospitalizací a úmrtí pacientů. I přes fungování systému e-Recept dochází k meziročnímu růstu počtu pacientů ohrožených lékovou interakcí. Lékový záznam původně počítal s kontrolou lékových interakcí a duplicit, v průběhu zavádění však bylo od plánu ustoupeno bez uvedení důvodů.

Požádali jsme tedy alespoň Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) o data z Lékového záznamu, abychom mohli zmapovat celou českou preskripci. SÚKL však naše žádosti o data opakovaně odmítá. Přesto se dále snažíme.

Rok 2017 přinesl ještě jednu podstatnou změnu. Soudní dvůr EU ve svém rozhodnutí C-329/16 konstatoval, že jakýkoli software schopný ovlivnit rozhodnutí lékaře při preskripci léčivého přípravku je zdravotnický prostředek, podléhá proto nutnosti notifikace. Problematiku rozvinula evropská legislativa známá jako MDD, která Databázi lékových interakcí klasifikovala jako zdravotnický prostředek třídy bezpečnosti 1. Následně Nařízení o zdravotnických prostředcích (známé jako MDR) Databázi přesouvá do vyšší třídy bezpečnosti, konkrétně do 2a.

V souladu s naší snahou vyhovět zpříšňující se legislativě jsme museli zavést řadu postatných změn.

Ukončili jsme podporu starší verze Databáze lékových interakcí, takzvaného programu Vademecum. Program již nesplňoval přísné nároky na aktuálnost a bezpečnost, čtvrtletní aktualizace dat přímo u uživatele se ukázala jako nedostatečná. Nově jsme tak s Databází přešli do cloudového řešení na webu formou REST API. To nám dovolí častější aktualizace dat, nejméně jednou měsíčně, přímo na našem serveru. To zaručí všem uživatelům, že budou mít vždy nejnovější obsah Databáze a budou k ní moci přistupovat s patřičnou důvěrou a kdykoli.

Z důvodu změny na zdravotnický prostředek jsme také sjednotili zobrazení. Nově tak budou obsah i forma Databáze totožné napříč celým spektrem informačních systémů v nemocnicích, ordinacích i lékárnách. Toto sjednocení nám také dovoluje naplnit naši vizi Databáze jako prostředku spolupráce napříč různými odbornostmi. Každý uživatel tak bude moci zasílat jinému uživateli odkaz na konkrétní zadání v Databázi. Pokud se například stane, že při výdeji odhalíte kontraindikovanou kombinaci, budete moci lékaři přímo odeslat odkaz, pomocí kterého si lékař bude moci přečíst kompletní záznam obsažený v Databázi. Pracujeme také na novém exportu výsledků pro případ, že lékař Databázi nemá. V takovém případě si budete moci vybrat, jaké informace chcete poslat, Databáze Vám vygeneruje PDF s časovou značkou, které bude možné odeslat e-mailem.

Potřebnou změnu Databáze jsme celkově zaměřili na jejího uživatele. Na počátku stojí jasné a přehledné grafické znázornění lékových interakcí a okamžitá odpověď serveru. Databáze také přestává být vázána na jeden počítač a nově se váže na uživatele – bude tak možné ji spouštět s jednou licencí v jakémkoli zařízení s připojením k internetu – na počítači, tabletu, v mobilním telefonu...

Do konce roku 2023 plánujeme nasadit funkce, jejichž cílem je ještě více pomoci uživateli při orientaci v medikaci pacienta:

- **Interakční index** – funkce, která na základě vložených dat (medikace a věk pacienta) vyhodnotí pomocí algoritmu míru ohrožení lékovou interakcí. Uživatel ihned uvidí, u kterého pacienta považujeme za vhodné dbát opatrnosti a kterou kombinaci léků vyhodnotíme jako bezproblémovou.
- **Léky nevhodné ve stáří** – některé léčivé přípravky nejsou vhodné u seniorních pacientů z důvodu snížení kognitivních funkcí, které mohou při dlouhodobém užívání vést až k rozvoji demence. Nejedná se tak o lékovou interakci v pravém

slova smyslu, ale o účinek léčivé látky, který může být pro určité pacienty nepříznivý. Proto se v Databázi objeví u konkrétních léčivých látek varování se třemi stupni závažnosti.

- **Léky prodlužující interval QT** – rovněž se nejedná o lékovou interakci, ale o nežádoucí účinek konkrétní léčivé látky. U každého takového přípravku se objeví ikona s možností zobrazit podrobné informace o účinku léku na srdeční rytmus.

V návaznosti na funkce Léky nevhodné ve stáří a Léky prodlužující interval QT připravujeme na rok 2024 tři nové indexy, které vyhodnotí kombinaci léků vzhledem k těmto jejich vlastnostem. Cílem je odhalit lékové kombinace, které mohou představovat ohrožení pacienta, byť je celková závažnost jednotlivých interakcí nízká, a nepříznivý stav vzniká až kombinací léků s patřičnými vedlejšími účinky.

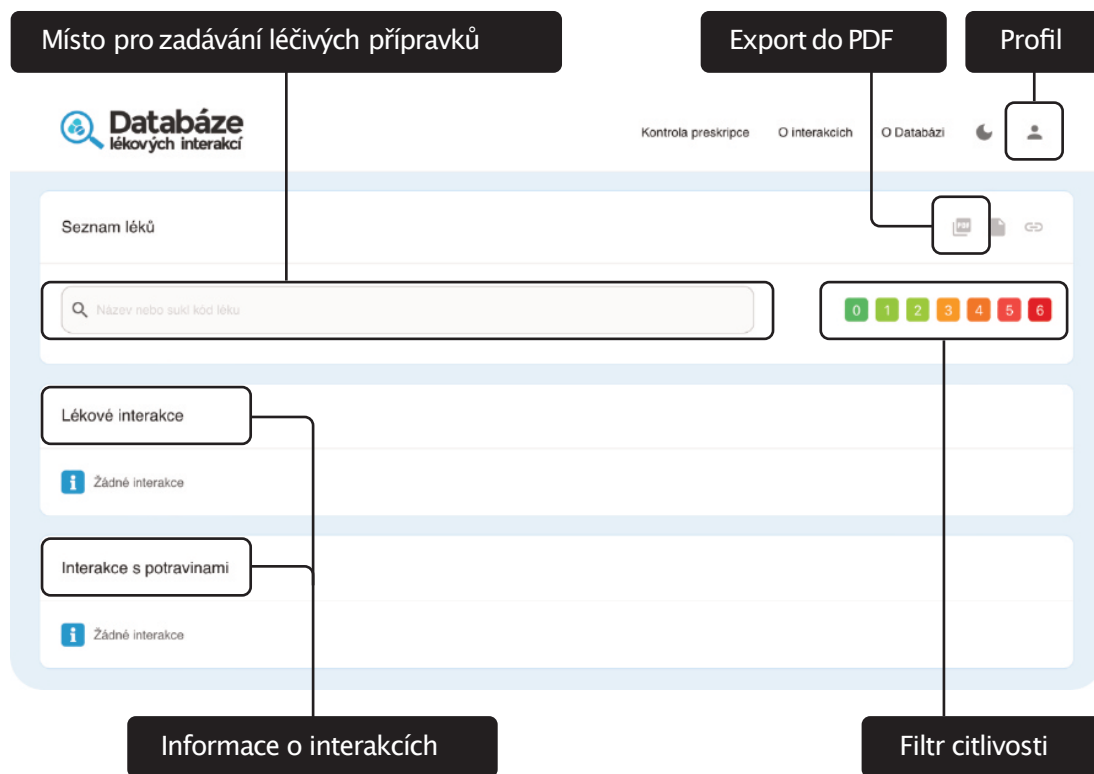
- **Index prodloužení intervalu QT**
- **Index anticholinergik**
- **Index serotoninového syndromu**

V průběhu roku 2024 budeme do Databáze postupně přidávat výňatky z **knihy Compendium (5. vydání)** u každého zadaného léčivého přípravku. Později v Databázi zpřístupníme celý e-book Compendium.

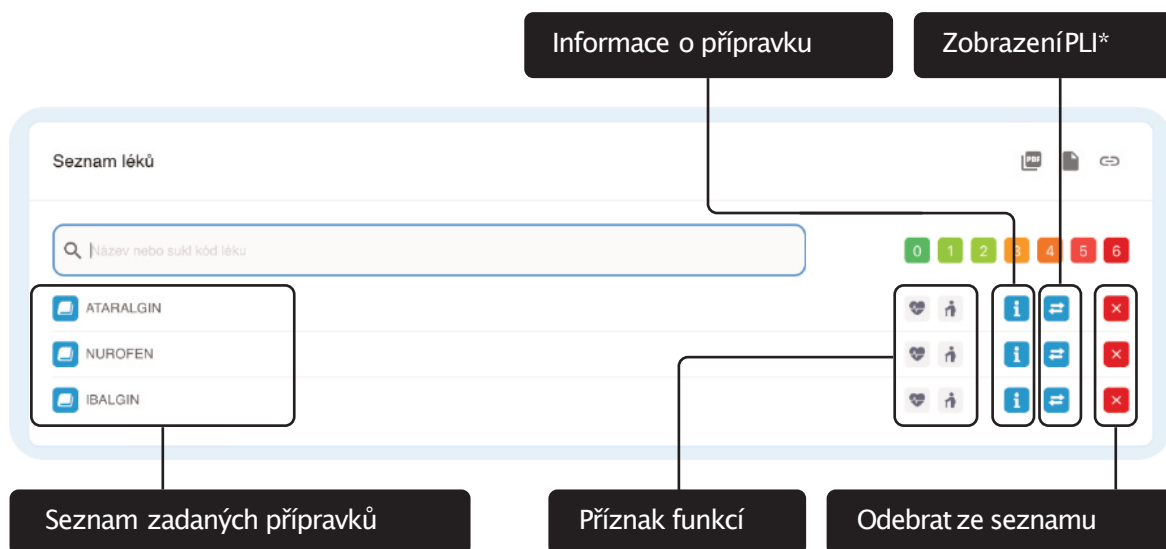
Nově také pracujeme na **informaci pro pacienta**. Dokončili jsme texty pro všechny záznamy na úrovni interakcí léků s nápoji, jídlem, kořením. V roce 2024 bychom je chtěli rozšířit na všechny záznamy o lékových interakcích. V souvislosti s legislativou, která po lékářích a lékárnících vyžaduje předání úplné a správné informace (Občanský zákoník § 2950), bychom chtěli nabídnout možnost lékářům a lékárníkům zaslat pacientovi na základě jeho vyžádání e-mail s PDF, které obsahuje informace o lékových interakcích, které se v jeho preskripci nachází.



Zobrazení – základní obrazovka



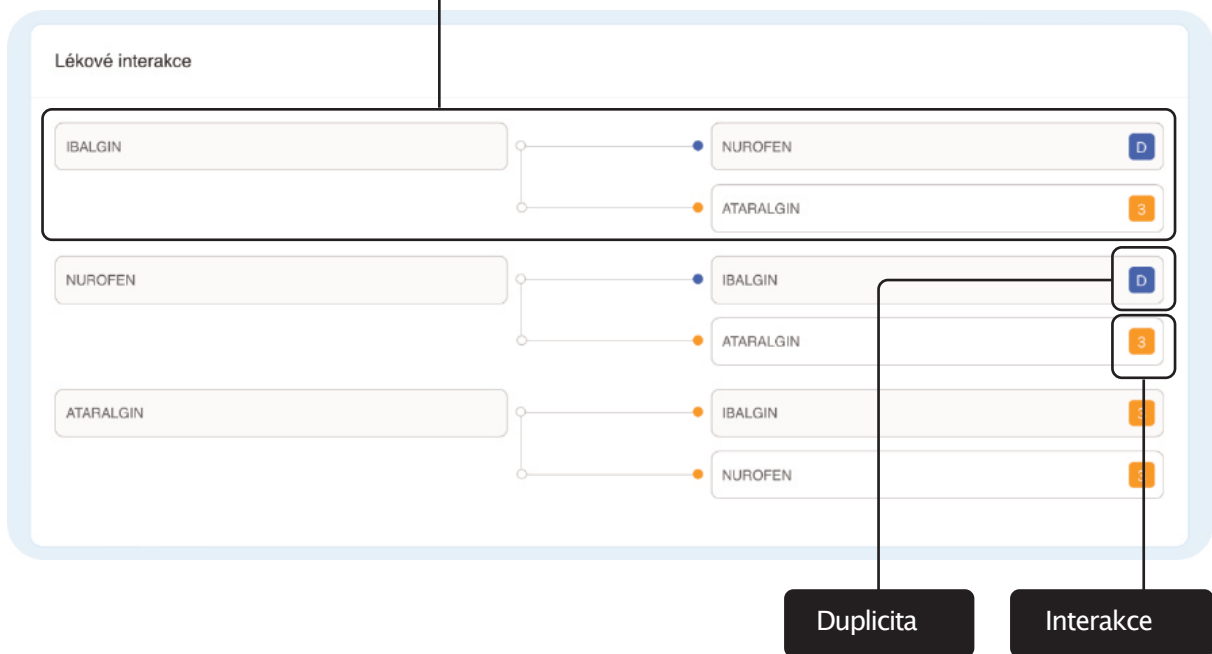
Zobrazení – seznam přípravků



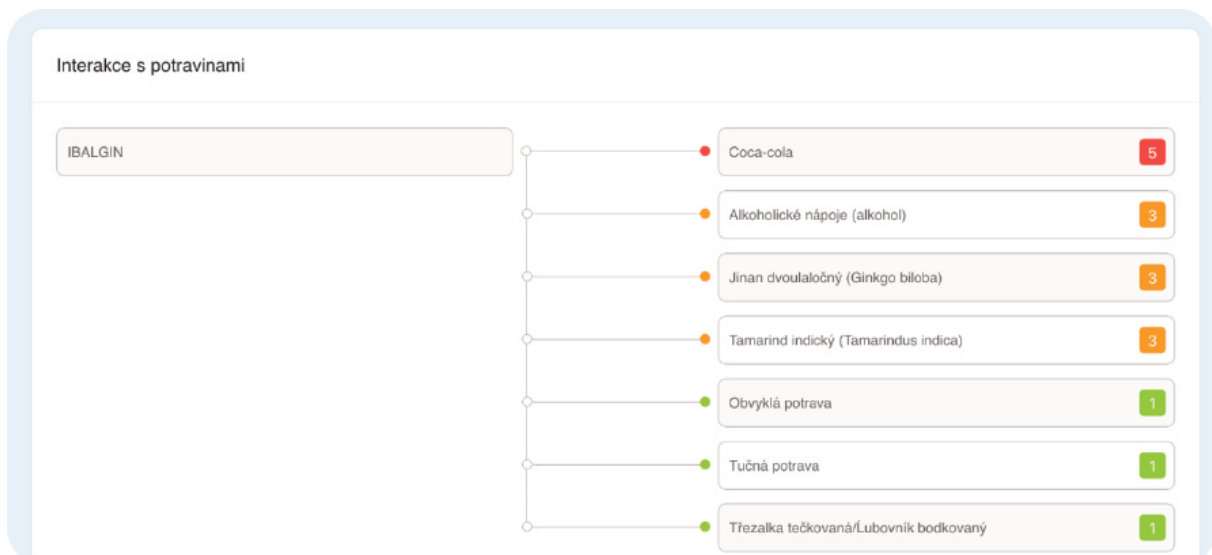
* Potencionální lékové interakce

Zobrazení – lékové interakce a duplicity

Stromové zobrazení interakcí mezi zadanými přípravky



Zobrazení – interakce zadaných léků s potravinami, nápoji, kořením



Zobrazení – popis interakce



| | |
|---|------------------------------------|
| Důsledek K farmakokinetické lékové interakci nedochází. Při podávání paracetamolu v dávkách 2 g denně nebo vyšších funkce ledvin. | Co se při interakci děje |
| Mechanismus interakce Přesný mechanismus vzniku potenciální lékové interakce není znám. | Jak k interakci dochází |
| Zvláštní opatření Současné podávání ibuprofenu a paracetamolu by mělo být pouze krátkodobé. Při déletrvajícím (více než 7 dnů) užívání gastroprotektiva inhibitory protonové pumpy. | Jaká opatření přijmout |
| Komentář Ve studii u 21 (13M/8F) zdravých dobrovolníků (Wright et al, 1983) ve věku 19-42 let byl podáván ibuprofen v dávkách 400 mg 4krát denně, celkem 8 dávek, paracetamol v dávkách 650 mg 4krát denně, celkem 8 dávek nebo byly oba léky podávány současně. Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly farmakokinetických vlastností ibuprofenu nebo paracetamolu. Ve studii případů a kontrol u pacientů užívajících paracetamol (García Rodríguez et al, 2001) v období let 1993-1998 bylo zjištěno, že užívání paracetamolu spolu s kyselinou acetylsalicylovou vedlo ke zvýšení rizika krvácení do trávicího ústrojí (relativní riziko 3,3) ve srovnání s užíváním samotného paracetamolu (relativní riziko 2,4) nebo samotné kyseliny acetylsalicylové (relativní riziko 2,4). Nejvyšší riziko krvácení do trávicího ústrojí bylo zaznamenáno při současném užívání paracetamolu současně s NSA (relativní riziko 16,6). Užívání paracetamolu v dávkách do 2 g denně nebylo spojeno se zvýšeným rizikem krvácení do trávicího ústrojí. Byly popsány 2 kasuistiky adolescentů (12 a 14 let) užívajících flurbiprofen nebo ibuprofen (McIntire et al, 1993), u kterých došlo k reverzibilnímu poškození ledvin. Užívání paracetamolu u 14 měsíčního dítěte (Del Vecchio a Sundel, 2001) popsala vznik akutního selhání ledvin při sekvenčním podávání paracetamolu a ibuprofenu. Současné podávání paracetamolu a ibuprofenu bylo spojeno s febrilními paroxysmy. Ve studii případů a kontrol (Yue et al, 2014) u dětí mladších 12 let byl sledován výskyt akutního poškození funkce (acute kidney injury, AKI) ledvin nad databází FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), a to u pacientů léčených paracetamolem nebo ibuprofenem a při kombinaci paracetamolu s ibuprofenem. Celkem bylo hodnoceno 47803 pacientů léčených těmito léčivými. Riziko AKI u pacientů léčených ibuprofenem činilo 1,53 (1,18-1,97 na 95% hladině spolehlivosti), u pacientů léčených paracetamolem činilo 2,14 (1,59-2,88 na 95% hladině spolehlivosti) a u pacientů léčených kombinací ibuprofenu s paracetamolem činilo 4,01 (2,96-5,43 na 95% hladině spolehlivosti). Autoři uvádějí, že podávání paracetamolu současně s nesteroidními protizánětlivými léčivými je spojeno se zvýšením rizika AKI, a proto je nezbytné pacienty pečlivě sledovat s ohledem na jejich renální funkce. Výrobce paracetamolu v ČR a SR uvádí: současné dlouhodobé užívání paracetamolu a kyseliny acetylsalicylové nebo dalších nesteroidních protizánětlivých přípravků může vést k poškození ledvin. | Popis studií nebo kasuistik |
| Literatura Wright CE 3rd et al: Clin Pharmacol Ther 1983; 34: 707-710 García Rodríguez LA et al: Arthritis Res 2001; 3: 98-101 | Literární zdroje |

Vybrané nové funkce

Léky nevhodné ve stáří

U některých léčivých látek je třeba brát v potaz věk pacienta, mohou být problematické při užívání seniorními pacienty. V případě takových léčivých látek se zobrazí příznak funkce „Léky nevhodné ve stáří“. Kliknutím na příslušnou ikonu dojde k vyvolání okna s popisem interakce.

Léčivé látky dělíme do tří skupin:


A – léky nevhodné ve stáří

B – léky pravděpodobně nevhodné ve stáří

C – léky potencionálně nevhodné ve stáří.

Léky nevhodné ve stáří



 Tableta OMEPRAZOL AL 20
A02BC01 - omeprazol

 Nevhodný lek ve stáří
Celkové hodnocení

 3 – silná
Kvalita důkazů

 3 – silná
Síla doporučení

Odůvodnění

Je-li to možné, je třeba se vyhnout podávání déle než 8 týdnů z důvodu snížení rizika gastropatie u pacientům léčených kortikosteroidy nebo NSA. U pacientů s erozivní ezofagitidou nebo hypersekrecí (Zollinger-Ellisonův syndrom) je možné s opatrností podávat i déle.

Literatura

Červený R, Topinková E: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Geriatrie. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, U Hranic 16, 100 00 Praha 10, 2014 (<https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>)

American Geriatrics Society: American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. JAGS 2015; 63: 2227-2246

Lucchetti G, Lucchetti AL: Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. Arch Gerontol Geriatr 2017; 68: 55-61



Léky s vlivem na interval QT

Léčivé látky mají vliv na interval QT, jehož prodloužením může u pacienta dojít ke stavu Torsade de pointes (TdP) a následné život ohrožující fibrilaci síní. Většina pacientů má dostatečnou repolarizační rezervu, a tak i při prodloužení intervalu QT k fibrilaci nedojde. Avšak řetězení léků prodlužujících interval QT a dalších faktorů může dojít k život ohrožujícímu stavu. Při řazení léků využíváme metodiku, rozdělení do čtyř tříd, kterou vyvinula CredibleMeds®, nicméně seznam léčivých látek si vytváříme vlastní rešerší odborných textů, neboť není možné přenést data z USA pro potřeby evropského trhu.

Podle vlivu na vznik TdP řadíme léky do čtyř tříd:

1. známé riziko vzniku TdP (léčivá látka je sama schopná způsobit arytmií)
2. možné riziko vzniku TdP (arytmie byla v souvislosti s podáním léčivé látky popsána, ale s nižším stupněm důkazů)
3. vznik TdP je podmíněn dalšími faktory (např. hypokalémie, jiné léky s podobným rizikem a podobně)
4. léčivé látky kontraindikované v případech pacientů s LQTS.

Léky s vlivem na interval QT



Maprotilin N06AA21

2 Stupeň: 2. Léky s možným rizikem TdP
Arytmie TdP byla v souvislosti s podáním těchto léků popsána, ale s nižším stupněm důkazů

3 Kvalita důkazů: 3 – silná

Komentář:

Maprotilin prodlužuje interval QT a může způsobit arytmií torsade de pointes (TdP), což potvrzují CredibleMeds®, které jsou referenčním standardem v této oblasti. In vitro bylo prokázáno (Kiesecker et al, 2006; Ferrer-Villada et al, 2006; Jo et al, 2007), že maprotilin inhibuje rychlou složku zpožděného draslíkového proudu hERG kanály. Ve studii u 15 pacientů s depresivní poruchou (Hewer et al, 1995), průměrného věku 46,2 roku, vedlo 21 dnů trvajících podávání maprotilinu v dávkách 200 mg denně k prodloužení intervalu QT korigovaného podle Bazettova vzorce (QTcB) o 10 ms (rozdíl nebyl statisticky významný, hodnota p byla menší než 0,1, ale větší než 0,05). V retrospektivní analýze (van Noord et al, 2009) bylo zaznamenáno, že pacienti léčení maprotilinem (n=33) měli interval QT korigovaný podle Bazettova vzorce (QTcB) o 9,6 ms (3,1–16,1 ms na 95% hladině spolehlivosti) delší než pacienti neužívající psychofarmaka (p<0,05). Byla popsána kasuistika 81leté pacientky (Herrmann et al, 1983), pro depresivní poruchu 9 měsíců léčené maprotilinem v dávkách 25 mg denně. Dávkování maprotilinu bylo zvýšeno na 50 mg denně a po třech týdnech na 62,5 mg denně. Za týden byla pacientka hospitalizována po pádu. Na elektrokardiogramu pořízeném při přijetí byl interval QT dlouhý 640 ms, patrně byly běhy komorové tachykardie. Nitrožilně byl aplikován lidokain, později bretylium. Po 30 hodinách hospitalizace vznikla arytmie TdP s přechodnou ztrátou vědomí. Po vysazení maprotilinu, bez aplikace antiarytmik, se interval QT postupně zkrátil na 420 ms a již se nezapakovaly arytmiické epizody. Byla popsána kasuistika 69leté pacientky (Lentini et al, 2001), léčené maprotilinem v dávkách 50 mg denně, u níž došlo k prodloužení intervalu QT na 720 ms a vzniku arytmie TdP. Byla popsána (Rialan et al, 1996) další kasuistika prodloužení intervalu QT (na 582 ms) a vzniku arytmie TdP u 67leté pacientky léčené maprotilinem. Výrobce maprotilinu v ČR a SR mezi velmi vzácnými nežádoucími účinky maprotilinu uvádí prodloužení intervalu QT, ventrikulární tachykardie, ventrikulární fibrilace a torsade de pointes. Současné podávání léků, které způsobují prodloužení intervalu QT, zvyšuje riziko komorové arytmie včetně komorové tachykardie a torsade de pointes. Při souběžném podávání léků, které prodlužují QT interval, se doporučuje opatrnost, a to zejména u pacientů s rizikovými faktory.

Literatura

Woosley RL, Heise CW, Romero KA (www.CredibleMeds.org), QTdrugs List, [20. 5. 2018], AZCERT, Inc., 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755, USA
Kiesecker C et al: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2006; 373: 212–220
Ferrer-Villada T et al: Eur J Pharmacol 2006; 531: 1–8
Jo SH et al: Arch Pharm Res 2007; 30: 453–460
Hewer W et al: Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1995; 246: 1–6
van Noord C et al: J Clin Psychopharmacol 2009; 29: 9–15
Herrmann HC et al: Am J Cardiol 1983; 51: 904–906
Lentini S et al: Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 1396–1400
Rialan A et al: Ann Cardiol Angeiol 1996; 45: 123–125
SPC ČR: Ludiomil® (maprotilin), Amdipharm, 10/2017 (<http://www.sukl.cz/download/spc/SPC114813.pdf>)
SPC SR: Ludiomil® (maprotilin), Amdipharm, 5/2018 (https://www.sukl.sk/save-dokument?page_id=637&dok_id=502892)

Nový systém napojení Databáze pomocí webové API také umožní budoucí propojení na Lékový záznam, což konečně umožní naplno využít jeho potencial. Naším cílem je také snížit právní riziko, které zavedení e-Receptu na všechny pracovníky ve zdravotnictví přineslo.

Původním záměrem zavedení Lékového záznamu bylo snížit náklady pro systém zdravotního pojištění. A to pomocí:

- snížení duplicitní preskripce
- snížení počtu lékových interakcí
- snížení počtu hospitalizací
- snížení počtu úmrtí v důsledku lékových interakcí.

Lékový záznam nemohl k takovému cíli vést, protože nedokázal dodat žádný nástroj, jenž by lékařům a lékárníkům dokázal pomoci interakcím a duplicitám zabránit. Proto je tu Databáze lékových interakcí. Je nám ctí, že Vám bude pomáhat ve Vaší každodenní práci.

Databáze se dál rozvíjí a dál pracujeme na tom, aby byla všem uživatelům maximálně přístupná právě ve chvíli, kdy ji nejvíce potřebují. Rádi proto uvítáme jakoukoli zpětnou vazbu na její fungování na naší adrese aplikace@drugagency.cz.

