



Lékové interakce & polypragmázie

PharmDr. Jan Šaloun, Ph.D.

Léková polypragmazie

Stav, kdy pacient užívá léčivých přípravků příliš mnoho, příliš dlouhou dobu nebo v nadměrných dávkách.

Stav, kdy pacient užívá i jen jeden ne nezbytně nutný léčivý přípravek (Smečka, 2000).

Proč se zabývat farmakoterapií?

- 4. - 6. nejčastější příčina úmrtí
- 2/3 nežádoucích účinků jsou zapříčiněny lékovými interakcemi
- za většinou závažných interakcí stojí polymorfismus v metabolismu několika desítek „rizikových“ léčiv
- častá polypragmazie v gerontologické praxi

Je možné znát veškerá rizika?

- lékař zná cca **150** léčivých přípravků
- na trhu v ČR obchodováno přes **8 tisíc** přípravků
- lékové interakce - naše současné znalosti:
cca 5000 závažných a velmi závažných
lékových interakcí

Terapie polymorbidního pacienta

Polyfarmakoterapie (lege artis terapie na základě znalosti farmakodynamiky a konkrétní farmakokinetiky) = ideální stav

Polypragmazie \approx realita

Typy lékových problémů

- léková polypragmazie
- lékové interakce
- zbytečná terapie - nepotvrzená indikace, léčba nežádoucích preventabilních účinků léčiv
- nevhodné dávkování – nízké X vysoké
- lékové duplicity
- nežádoucí účinky, alergické reakce
- non-compliance (špatná spolupráce pacienta)
- „chyba receptu“
- neléčená indikace

Důsledky polypragmazie

- Zvýšení výskytu nežádoucích účinků léčiv.
- Zvýšení výskytu nežádoucích lékových interakcí.
- Zvýšení možnosti iatrogenního poškození; další komplikace léčby polymorbidních pacientů.
- Snížení patient–compliance; logický důsledek komplikovanosti léčebného režimu.
- Zvýšení nákladů na terapii (farmakoterapie a případné zdravotní následky interakcí).

Příčiny polypragmazie

1. Lékař

- a) Nízká odbornost lékaře
- d) Ovlivňování lékařů (reklama atd.)
- c) Vyhovění pacientovi, který požaduje předpis určitého přípravku
- d) Absence účinné léčby; snaha „něco“ se situací udělat

2. Pacient

a) Polymorbidita → polypragmazie

b) Nesprávný přístup k terapii ze strany pacienta
11 % pacientů přesně dodržuje předepsaný
léčebný režim!!! (Kolář, 2000)

c) Stoupá počet somatizujících pacientů

3. Působení farmaceutických firem

a) Přímě na pacienty

b) Na lékaře

c) Lobování u zainteresovaných státních orgánů


4. Stát a jeho systém zdravotnictví

- a) Množství poskytovatelů zdravotnických služeb - úzce souvisí množství předepisovaných léčivých přípravků.
- b) Mnoho specialistů a nízká koordinace jejich působení. Výsledkem je množství medikací s někdy protichůdnými účinky.
- c) Financování/nadužívání zdravotní péče

5. Nedostatečná komunikace mezi subjekty

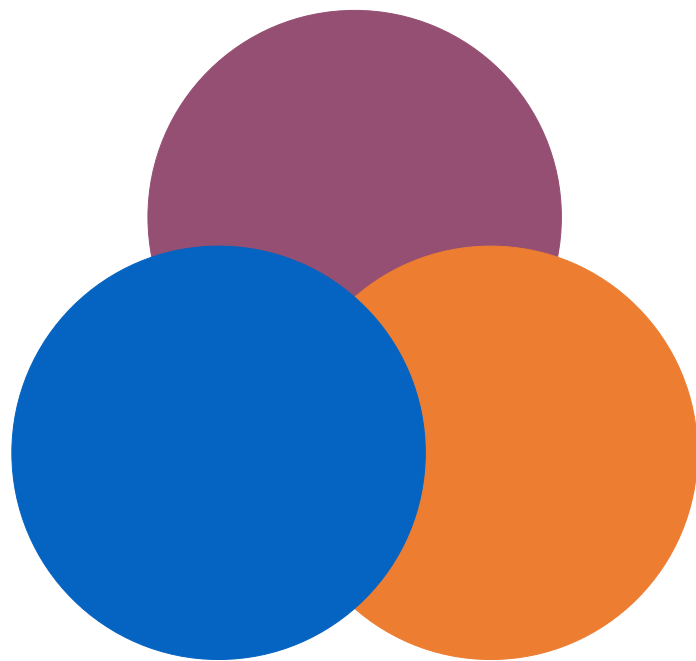
deficit či chyba přenosu informací v řetězci

LÉKAŘ → (FARMACEUT) → PACIENT

 různé příčiny, které vedou v důsledku k neefektivní terapii

Řešení problémů? **Komunikace!**

pacient



lékař

lékárník

ad 2. Pacient

Problém polypragmázie - především populace seniorského věku.

Demografický vývoj?!?

Důsledky polypragmazie

1) **Non-compliance** (nesouhlas, neochota)

non-compliance je úmyslná či neúmyslná neochota pacienta řídit se doporučením zdravotníků a z toho vyplývající omezení či zmaření předpokládaného účinku léčiv.

Typy terapeutické non-compliance:

Primární – pacient si předepsaný léčivý přípravek nevyzvedne. V USA cca 20 % pacientů!

Sekundární – dána nepochopením pokynů lékaře nebo neochotou řídit se doporučeními, přestože jim rozumí.

Důsledky non-compliance:

- **klinické** (neefektivní farmakoterapie, výskyt nežádoucích účinků, projevy intoxikace)
- **psychologické** (napětí ve vztahu pacient – zdravotník, nedůvěra, špatná komunikace)
- **ekonomické** (zvyšování nákladů na zdravotnictví)

2) Léková chyba

nežádoucí zaviněná událost, která může vyústit v chybné užití léčivého přípravku s rizikem poškození pacienta (léčivý přípravek je stále pod kontrolou zdravotníka)

Může souviset s chybami při preskripci, přípravě (výrobě), balení, označování, distribuci, dispenzaci, edukaci, podání či monitorování.

Více jsou opět ohroženi pacienti vystavení polypragmzii.

Vliv vývoje lékařských věd a farmacie

Nárůst počtu terapeuticky využitelných léčivých látek.

X

Nové výsledky studií vedou k racionalizaci terapeutického nasazení léčiv – optimalizace dávkovacích schémat.

léková interakce

- klinická příhoda způsobená současným podáním dvou či více léčiv
- nebo situace, kdy léčivo v konkrétním případě prokazatelně změnilo farmakokinetické a/nebo farmakodynamické vlastnosti léčiva druhého

potenciální léková interakce

- podání dvou či více léčiv jednomu pacientovi, přičemž o těchto kombinacích je známo, že mohou způsobit lékovou interakci
- a nebylo sledováno, zda došlo ke klinickým projevům interakce nebo ke změnám farmakokinetických nebo farmakodynamických vlastností léčiv

Klasifikace rizika lékové interakce

Celkové hodnocení INFOPHARM		Klinická závažnost dle FASS	
0	k lékové interakci nedochází		
1	změny velmi malého rozsahu, klinicky nevýznamné	A	pravděpodobně klinicky nevýznamné
2	změny malého rozsahu, zpravidla klinicky nevýznamné, v některých případech nutno upravit čas podávání	B	klinická významnost nebyla stanovena
3	změny středního rozsahu, u menší části pacientů je vhodné změnit dávkování, respektive sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry	C	klinicky závažné, PLI může modifikovat účinek léků; nežádoucím jevům lze předejít úpravou dávek léků
4	změny velkého rozsahu, u většiny pacientů je vhodné změnit dávkování, respektive sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry		
5	velmi závažné změny, indiv. zvážit přínos/riziko, event. lék nepodávat	D	klinicky závažné, je obtížné nebo nemožné předejít nežádoucím jevům úpravou dávek, proto je vhodné tuto kombinaci léků nepodávat
6	kontraindikované PLI		

Klasifikace důkazů o interakci

Hodnocení dokumentace dle INFOPHARM

1	neprůkazná - nekompletní kasuistiky, studie, kde výsledky značně rozdílné (nikdy pouze analogie, nikdy pouze in vitro)
2	informace výrobce, kde nezávislé informace nebyly publikovány
3	dobře dokumentované kasuistiky
4	dobrá - malé studie na zdravých dobrovolnících nebo pacientech do 5 probandů včetně
5	velmi dobrá - jedna či více studií s více než 5 zdravými dobrovolníky nebo pacienty

Hodnocení důkazu dle FASS

1	nekompletní kasuistiky, in vitro studie, nebo je existence PLI předpokládána na základě analogií z interakce podobných léků
2	dobře dokumentované kasuistiky
3	založeno na studiích se zdravými dobrovolníky nebo na pilotních studiích u pacientů
4	založeno na kontrolovaných studiích u pacientů s příslušným onemocněním

Zhruba v 10 % případů je hospitalizace přímým důsledkem lékových interakcí. Více než dvojnásobné množství pacientů trpí manifestními potížemi vyvolanými LI.

Mechanismy lékových interakcí

Změna absorpce

- změna absorpční charakteristiky léčiva, vyvolaná působením léčiva jiného
- klasickým příkladem je vazba mezi tetracykliny a ionty Ca či Mg, obsaženými v antacidech. Dále např. při užití léčiv v kombinaci s carbo medicinalis či psylliem

Vliv změněné GIT motility jedním z užívaných léčiv

- často neidentifikovaný mechanismus LI
- zpomalení motility GIT vede k pozvolnější absorpci léčiva a tím k protražovanému nástupu účinku (např. opiáty)
- zrychlení motility GIT vede obvykle k rychlejší absorpci a tím rychlejšímu nástupu účinku (např. prokinetika a některá laxativa)

Vliv změny žaludečního pH

- ovlivňování absorpčních charakteristik jiných léčiv
- důležité z důvodu velmi častého používání inhibitorů IPP
- vliv na rozpustnost perorálních lékových forem;
např. enterosolventní léková forma → předčasné uvolnění léčiva → dráždění žaludeční sliznice
→ deaktivace účinných látek

Změny distribučních parametrů

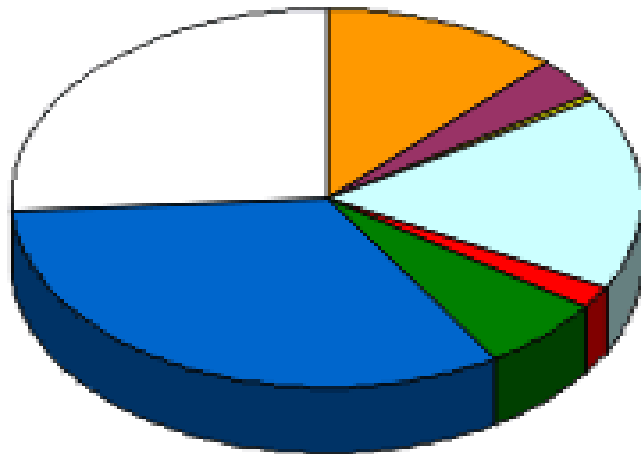
- nejběžnějším případem je modifikace vazby léčiv na plazmatické proteiny. Nastává, vytěsňují-li se navzájem dvě nebo více léčiv z vazby na proteiny krevní plazmy
- dochází ke zvýšení volné frakce léčiv zodpovědné za farmakologický účinek
- klinicky závažné jsou interakce léčiv, která se velkou měrou váží na plazmatické proteiny a mají úzký terapeutický index

- klasický příklad - warfarin + nesteroidními antiflogistika – malé změny volné frakce warfarinu mohou vést ke zvýšení protrombinového času
- u léčiv, která nemají úzký terapeutický index méně významné - zvýšení volné frakce vede k rychlejší eliminaci léčiva z oběhu.

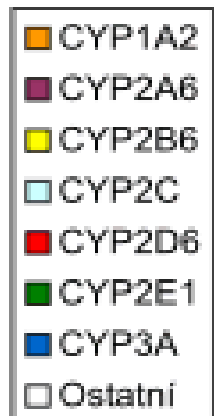
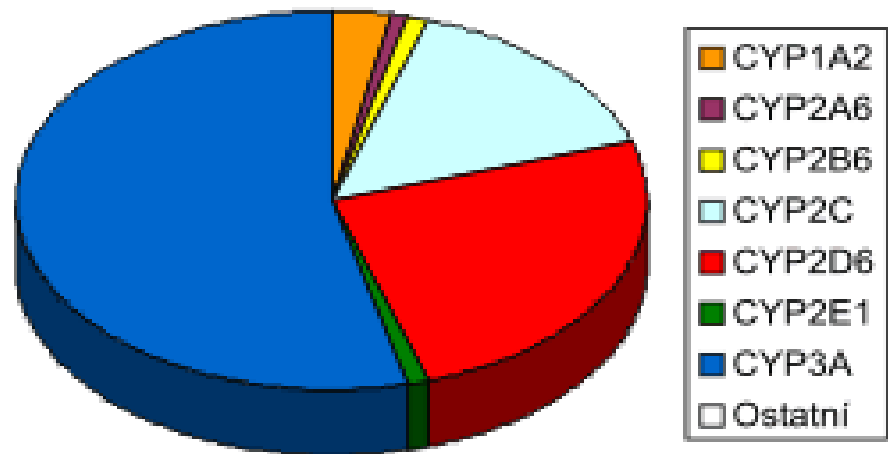
Změny metabolismu léčiv

- významný vliv rozličných cytochromů P450 (CYP450).
- v lidském genomu nalezeny desítky cytochromů P450. Nejdůležitější jsou z hlediska metabolizace léčiv CYP3A4 a CYP2D6.

Průměrný podíl jednotlivých isoformem na celkovém P450 v játrech



Průměrný podíl jednotlivých isoformem na metabolizmu léčiv



- CYP 450 jsou zodpovědné za většinu přeměn cizorodých látek v organismu (55 %).
- na těchto dějích se podílejí cytochromy vyskytující se v játrech a v GIT (zejména v tenkém střevě), v menší míře i v dalších tkáních a orgánech.
- více než 50 % léčiv, na jejichž metabolismu se podílí systém CYP450, je přitom metabolizováno prostřednictvím CYP3A4.

- tento cytochrom je zároveň nejrozšířenější formou; v lidských játrech tvoří 30 % obsahu všech cytochromů P450.
- význam CYP3A4 se citelně projevuje u starších pacientů; se stoupajícím věkem klesá jeho aktivita zhruba o 8 % za dekádu.
- podávání řady léčiv indukuje vzestup hladiny CYP3A4 (např. dexametazon, barbituráty). Důsledkem je zvýšená metabolizace látek, které jsou substrátem tohoto cytochromu.

- kompetice léčiv o vazebné místo enzymu
→ zpomalení metabolizace.
- léčivo s vyšší afinitou k vazebnému místu je metabolizováno přednostně.
- na jedné straně může dojít k selhání terapie, na straně druhé mohou být toxické účinky a poškození zdraví.

Významné inhibitory CYP3A4:

- makrolidová ATB – erytromycin, klaritromycin, roxitromycin (u azitromycinu k inhibici nedochází)
- azolová antimykotika – zejména klotrimazol a ketokonazol
- bergamotin a některé jeho deriváty (grapefruit) – v tomto případě dochází k deaktivaci pouze CYP3A4 v tenkém střevě a jaterní frakce zůstává nedotčena

Induktory CYP3A4:

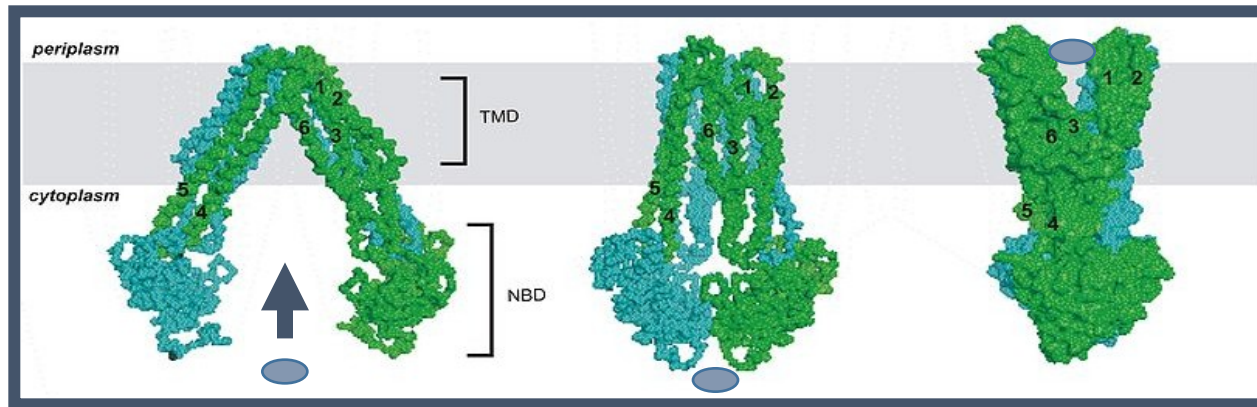
- rifampicin (ATB, antituberkulotikum)
- fenytoin (antiepileptikum)
- karbamazepin (antiepileptikum)
- fenobarbital (antiepileptikum, hypnotikum)
- hyperforin (Hypericum perforatum – Třezalka tečkovaná)

- druhým nejvýznamnějším cytochromem je CYP2D6, jehož působením se metabolizuje asi 25 % léčiv
- situaci komplikuje genetický polymorfismus, který může výrazně ovlivnit metabolické procesy
- rozsáhlé studie ukázaly v kavkazské populaci asi 7 % pomalých metabolizátorů, zatímco v asijské cca 50 %!

- podle studií není CYP2D6 inducibilní
- typickými substráty jsou například některá antidepresiva a β -blokátory, jichž se také týkají nejvýznamnější interakce

Glykoprotein P (P-gp)

- eliminační transportní protein
- v enterocytech, hepatocytech, prox. tubulech
- genetický polymorfizmus - ↓ nebo ↑ aktivity



Glykoprotein P (P-gp)

stejné inhibitory a induktory jako u CYP450 3A4

substráty

- lipofilní statiny
- digoxin
- clopidogrel
- steroidy
- inhibitory Ca-kanálů
- ...

inhibitory

- amiodaron
- dronedaron
- propafenon
- verapamil
- diltiazem
- telmisartan
- antidepressiva
- flavonoidy ...

induktory

- Třezalka
- dexametazon
- antiepileptika
- rifampicin ...

Změny eliminace léčiv ledvinami

- dvě léčiva mohou navzájem soupeřit o stejný sekreční mechanismus

 vzestup sérové koncentrace až na toxickou hladinu.

- změna pH moči může ovlivnit eliminaci léčiv (alkalizací moči se sníží eliminace léčiv na bázi slabých zásad...)

Problém této lékové interakce je závažnější u pacientů vyšších věkových skupin, kde s věkem dochází ke snížení úrovně glomerulární filtrace!

Farmakodynamické interakce

- léčiva jsou často užívána v kombinaci za účelem využití podobných farmakodynamických efektů. Ty mohou být vyvolány interakcemi s různými typy receptorů → problém orientace v mechanismech interakcí.

- nežádoucí např. kombinace:

SSRI + tramadolu

nimesulidu + paracetamolu

...

Problematika rostlinných produktů v terapii

- obecným trendem je návrat k přírodním produktům X problém může nastat v kombinaci s klasickou medicínou.
- rizikem rostlinných produktů může být záměna jedné drogy za jinou (nežádoucí až toxické účinky požitého produktu).

Specifickým problémem „přírodních“ preparátů v čínské medicíně je přidávání „klasických“ léčiv do směsi. Tato léčiva následně nejsou ve výsledném produktu deklarována.

Bylo zjištěno, že 23,7 % z 2609 vzorků tradičních bylinných směsí odebraných v nemocnicích(!) na Taiwanu obsahovalo chemické komponenty.

Především:

paracetamol

indometacin

hydrochlorothiazid

prednisolon

kofein (Huang, 1997).

- nesteroidní antiflogistika a benzodiazepiny byly také nalezeny v mnoha čínských patentovaných směsích i mimo Asii (Gertner, 1995).

- warfarin – česnek (*Allium sativum*) → česnek omezuje agregaci trombocytů a sám může způsobovat krvácivost
- kys. acetylsalicylová – jinan (*Ginkgo biloba*) → zvýšená krvácivost; ginkgolidy jsou silné inhibitory PAF (destičkový aktivační faktor)
- lithium – psyllium (*Plantago ovata*) → pokles sérové koncentrace lithia; lithium se váže na psyllium

Kritéria vhodnosti léčiv u geriatrických pacientů

rok 1991 – tým amerických odborníků vedený Dr. Beersem sestavil seznam často předepisovaných léčivých látek, jejichž nežádoucí účinky mohou ohrozit zejména seniory (osoby starší 65 let).

během let byl tento seznam upřesňován a zásadní revize byla provedena v roce 2003, poslední 2015

Obdobou Beersových kritérií jsou v Kanadě McLeodova kritéria (1997)

Předepisování léčiv nevhodných ve stáří sledovala v evropských podmínkách multicentrická studie nevhodných léčiv (součást evropského výzkumného projektu AdHOC – Aged in Home Care)

8 evropských zemí (reprezentativní soubory seniorů domácí péče metropolitních oblastí České republiky, Dánska, Finska, Islandu, Itálie, Nizozemska, Norska a Velké Británie).

Průměr nevhodných léčiv v Evropě (19,8 %) byl shodný s výsledky epidemiologických průzkumů z USA.

- Nejvíce v ČR – 41 % uživatelů !!!
- Nejméně v Dánsku – 5,8 % uživatelů

Fialová D, Topinková E, Gambassi G. et al.: Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA, 2005, 293(11):1348-58.

Kritéria **STOPP** (Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions) – zahrnují 65 běžně se vyskytujících situací nesprávné preskripce včetně interakcí, duplicitních preskripcí...

Kritéria **START** (Screening Tool to Alert doctor to the Right Treatment) – naopak popisují situace, kdy by měla být nasazena léčba

Děkuji za pozornost