

Vliv intervence VZP ČR na preskripci potenciálních lékových interakcí lékařů Královéhradeckého a Středočeského kraje

Michal Prokeš¹, Pavel Pechánek², Taťána Soharová², Lubomír Dvořáček³, Josef Suchopár¹

¹Infopharm a.s.

²v čase konání studie: VZP ČR

³Janiga Labs

Úvod: Lékové interakce jsou jednou z příčin vzniku nežádoucích lékových reakcí. VZP ČR, největší zdravotní pojišťovna v ČR, ve dvou krajích ČR v roce 2010 zjistila četnost potenciálních lékových interakcí (PLI) warfarinu, kardiovaskulárních léků a NSA. Lékařům, v jejichž preskripci byla PLI identifikována, byl zaslán informační dopis a zároveň pozvánka na edukační seminář, kde byly předepsané PLI diskutovány. Cílem této studie bylo zjistit účinek edukační intervence na předepisování léků v Královéhradeckém (HK) a Středočeském (SC) kraji. **Metodika:** Byl proveden sběr preskripčních dat z databáze VZP ode všech lékařů HK a SC kraje, a to za období před provedením edukační intervence v roce 2010 a poté v roce 2011. Z extrahovaných dat byly zjištěny frekvence PLI warfarinu, kardiovaskulárních léků a NSA a také frekvence lékových duplicit.

Výsledek: Celková frekvence PLI sledovaných klinicky významných PLI významu 4, 5 a 6 byla po provedení edukace snížena na 89 % původních hodnot v HK ($p < 0,01$) a na 92 % původních hodnot v SC (statisticky nevýznamné), počty pacientů, kterým byla PLI předepsána, byly sníženy na 88 % v HK ($p < 0,01$) a na 92 % v SC (statisticky nevýznamné). Frekvence kontraindikovaných PLI (význam 6) byla snížena v HK na 57 % ($p < 0,01$) a počet pacientů s takovou PLI na 56 % ($p < 0,01$) původních hodnot, v SC činily tyto hodnoty 66 % ($p < 0,01$) a 64 % ($p < 0,01$). Celkové frekvence PLI významu 4 a 5 nebyly v žádném z krajů statisticky významně změněny. Počty duplicit preskripce byly v HK i SC sníženy na 71 % původních hodnot.

Závěr: Vliv edukačních aktivit VZP na preskripci byl patrný, bylo by vhodné podobné intervence rozšířit i na další oblasti v ČR a na širší spektrum preskripčních problémů.

Klíčová slova: léková interakce, podpora rozhodování lékařů, předepisování léků.

The impact of VZP CR interventions on drug interaction prescribing physicians in Kralovehradecky and Stredocesky regions

Introduction: Drug-drug interactions are one of the causes of adverse drug reactions. VZP ČR, which is the largest health insurance fund in ČR, in 2010 ascertained the frequency of potential drug interactions (PLI) of warfarin, cardiovascular drugs and NSAID in two Czech regions. To physicians who prescribed PLI the „dear doctor letter“ was sent and the physicians were invited to educational seminars where prescribed PLI were discussed. Aim of this study is to examine the effect of the educational interventions on drug prescription in Královéhradecký (HK) and Středočeský (SC) region.

Design: Prescription data from VZP database of reimbursed drugs were collected from all physicians in HK and SC region before the education in 2010 and after the education interventions in 2011. From extracted data the PLI rates of warfarin, cardiovascular drugs and NSAID were ascertained, as well as the rate of drug duplications.

Outcomes: Overall rate of PLI of clinically significant PLI of grade 4, 5 and 6 was after education interventions reduced to 89 % of previous figures in HK ($p < 0,01$) and to 92 % of previous figures in SC (NS), the number of patients whom PLI was prescribed decreased to 88 % ($p < 0,01$) in HK and to 92 % in SC (NS). The rate of contraindicated PLI (grade 6) was in HK reduced to 57 % ($p < 0,01$) and number of patients to 56 % ($p < 0,01$), in SC the reductions were 66 % ($p < 0,01$) and 64 % ($p < 0,01$). Overall reduction of PLI of grade 4 and 5 was not statistically significant in neither region. The rate of duplication of prescription was reduced to 71 % in both regions.

Conclusions: The impact of VZP's educational interventions on drug prescribing was apparent, it would be advisable to extend these interventions to other regions in ČR and to broader spectrum of drug related problems.

Key words: drug-drug interaction, clinical decision support, prescribing.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 8–13

Úvod

Nežádoucí účinky léků včetně lékových interakcí a jejich dopad na zdraví pacientů jsou diskutovány odbornou veřejností již řadu let, v ČR již od let sedmdesátých, kdy na toto téma vyšla monografie prof. Květiny. Četnost takových

poškození byla předmětem řady odborných prací, například autorů Pirmohamed et al, 2004 (1), kteří ve dvou nemocnicích v Merseyside (Velká Británie) zjistili, že nežádoucí účinky léků (NÚ) byly příčinou hospitalizace u 1 225 pacientů (6,5 %) a že pacienti poškození léky obsadili 4 % všech

lůžek obou nemocnic. Lékové interakce byly příčinou 16,6 % (15–19 %) všech NÚ. Rivkin, 2007 (2) v New Yorku zjistil, že poškození pacientů léky zapříčinilo 7,5 % hospitalizací na jednotce intenzivní péče, přičemž u 57 % takových případů došlo k poškození z důvodů lékové interakce.

Tabulka 1. Celkový význam lékových interakcí 4 až 6 a poznámky k možnosti identifikovat změnu chování lékařů

význam	popis významu	poznámka k možnosti identifikovat změnu chování lékařů
4	změny farmakokinetiky nebo farmakodynamiky léčiv velkého rozsahu, kde u většiny pacientů je vhodné změnit dávkování a/nebo je třeba sledovat určité parametry pacienta	obecně nelze očekávat, že zaznamenáme významné změny preskripce PLI, neboť u většiny pacientů převažuje přínos léků nad rizikem, zvláště když jsou přijata určitá opatření
5	velmi závažné změny farmakokinetiky nebo farmakodynamiky léčiv, kdy je třeba individuálně zvážit přínos/riziko; zpravidla bývá výhodnější jeden z léků nepodávat	v případě, že existuje bezpečnější stejně účinná alternativa, lze očekávat pokles preskripce PLI; u jiných PLI, kde přínos obou léků převládá nad riziky (zejména pokud budou přijata určitá bezpečnostní opatření) pokles preskripce nemůže být zaznamenán
6	držitel registračního rozhodnutí považuje kombinaci za kontraindikovanou	lze očekávat významný pokles preskripce

Ve vyspělých zemích je prevence vzniku poškození pacienta farmaky považována za nedílnou součást vzdělávání lékařů. Sledovány jsou potenciální lékové interakce (PLI), za které je považován souběžný předpis léků, o kterých je známo, že spolu interagují. Výskytu PLI v preskripci lékařů se věnuje řada zahraničních prací, stručné výtažky některých z nich byly publikovány v souhrnném článku v Listech revizního lékařství (3). Guédon-Moreau (2004) zjistil, že 0,15 % pacientům byla předepsána alespoň jedna kontraindikovaná PLI (4). Curtis et al, 2003 (5) zjistili, že 9,4 % pacientům užívajících léky prodlužující QT interval byl předepsán interagující lék (5), interakce triptanů sledovali Tepper et al (6). Již v roce 1996 upozornili Tamblyn et al (7), že seniorům bývají předepisovány nejen nebezpečné PLI, ale též nežádoucí duplicity léčiv (dva a více blokátorů kalciových kanálů u 1,1 % pacientů, thiazidových diuretik u 0,8 % pacientů, betablokátorů u 0,6 % pacientů). V ČR Prokeš et al (2005) ve spolupráci se Zaměstnaneckou pojišťovnou Škoda (ZPŠ) zpětně zjistili, že preskripce alespoň jedné velmi závažné PLI byla zaznamenána u 0,25 % pojištěnců ZPŠ (8).

Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR, u které jsou registrovány tři pětiny všech pojištěnců v ČR, zjistila následující počty pacientů s PLI významu 4 až 6 (význam viz tabulka 1): 15 % u digoxinu a antiarytmik, 9 % u statinů, 14 % u warfarinu a 5 % u NSA. Byly též zachyceny duplicitní preskripce betablokátorů, statinů a NSA. Vzhledem k těmto skutečnostem se VZP rozhodla provést edukační intervence a následně pak vyhodnocení účinnosti takových intervencí.

Metodika

Edukační intervence

Lékařům Královéhradeckého (HK) a Středočeského (SC) kraje, v jejichž preskripci byly v letech 2009–2010 zjištěny PLI významu 4 až 6 u warfarinu, kardiovaskulárních léčiv a NSA,

byly zaslány informační dopisy. Součástí dopisů bylo upozornění na PLI, stručný popis interakce a pozvánka na seminář věnovaný problematice PLI a s nabídkou dalších informací:

- jaké PLI byly zjištěny u kterých konkrétních pacientů,
- podrobné odborné informace o jednotlivých interakcích včetně abstrakt jednotlivých odborných prací dokládajících existenci příslušné PLI.

Dopis byl formulován jako nabídka informací s tím, že předložené údaje není možno interpretovat jako výčet chyb lékaře. Účelnost předpisu dvou interagujících léků je nutno vykládat vždy v souvislosti s konkrétním případem léčeného pacienta. Je na lékaři, aby posoudil přínosy obou léků a rizika plynoucí z interakce, proto je optimální, aby konečnou interpretaci provedl předepisující lékař. Proto VZP z nalezených skutečností pro jednotlivé lékaře nevyvozovala žádné důsledky.

Odborné semináře byly uspořádány celkem tři, z toho dva v Praze a jeden v Hradci Králové. Těchto seminářů se zúčastnilo přes 200 lékařů, tedy asi 1/5 všech lékařů, jimž byl poslán dopis. V první části byla přednesena prezentace Kvalita, bezpečnost a právní odpovědnost za farmakoterapii v roce 2011 (10), poté byli lékaři podrobně informováni o projektu sledování PLI, o obecné problematice lékových interakcí a byly podány odborné informace o vybraných lékových interakcích (9). Bylo upozorněno též na nebezpečí duplicitní preskripce. Následovala diskuze k jednotlivým odborným tématům. Někteří lékaři v následujících týdnech využili nabídky zadat dotazy na téma lékových interakcí prostřednictvím internetu přes speciální internetový „help-desk“.

Sběr a vyhodnocení dat

Edukační intervence byly provedeny v průběhu března a počátkem dubna 2011. Sběr

preskripčních dat byl proveden z databáze VZP léků předepsaných na recept a uhrazených z veřejného zdravotního pojištění, které byly předepsány lékaři krajů HK a SC za období od 1. 4. 2010 do 28. 9. 2010 včetně (před edukací) a za období od 1. 4. 2011 do 28. 9. 2011 včetně (po edukaci). Jako PLI byly považovány souběhy preskripce dvou léků významu 4 až 6 (podrobnosti viz tabulka 1) u následujících skupin léků:

- Warfarin, jehož účinek může být změněn jinými současně předepsanými léky.
- Kardiovaskulární léčiva včetně statinů (ATC skupiny C01 až C10 včetně).
- Nesteroidní antiflogistika (NSA), kde PLI může způsobit kumulaci rizika hepatopatie nebo rizika vzniku krvácení z horní části GIT.

Metodika stanovení tzv. současné preskripce: Podle počtu denních definovaných dávek v příslušném balení léku byl vždy učiněn odhad, jak dlouho bude pacient lék užívat. Pokud byl během této doby předepsán interagující lék, bylo toto hodnoceno jako PLI. Abychom se co možná nejvíce vyhnuli falešně pozitivním nálezům PLI, byla maximální délka období uplynulého mezi předpisem prvního a druhého léku omezena hodnotou 30 dní.

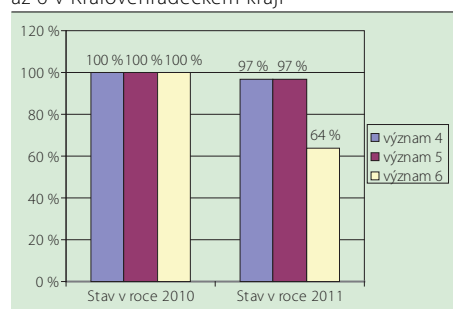
Kromě PLI byly sledovány vybrané duplicity preskripce. Vybrány byly pouze případy, kdy témuž pacientovi týž lékař v týž den předepsal dva přípravky, které obsahovaly dvě rozdílné látky s podobným účinkem v rámci těchto skupin: betablokátory, statiny a NSA. Pro identifikaci a klasifikaci PLI a duplicit byl použit počítačový program Kompendium lékových interakcí INFOPHARM (dále Kompendium PLI) ve verzi platné od 1. 7. 2010.

Statistická významnost byla zkoumána pouze u souhrnných dat celkového počtu PLI a počtu PLI významu 4, 5 a 6, při zkoumání změn frekvence jednotlivých PLI nebyla statistická významnost zkoumána. Statistická významnost byla hodnocena testem chí kvadrát, přičemž byla porovnávána změna počtu všech dvojic léků se změnou počtu dvojic léků se sledovanými PLI. Při hodnocení změn výskytu jednotlivých PLI byly vždy sledovány i změny spotřeby jednotlivých léků tvořících PLI, aby byl vyloučen (nebo potvrzen) jejich rušivý vliv.

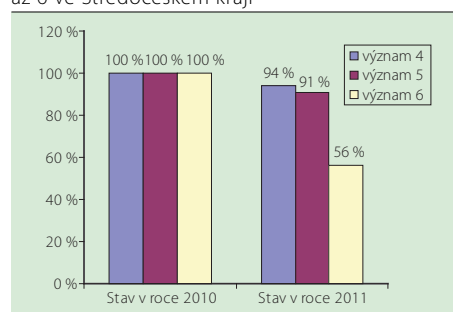
Výsledky

Vždy, když jsou zmiňovány údaje pro rok 2010 nebo 2011, se jedná o údaje za 6 měsíců, a to vždy za druhé a třetí čtvrtletí příslušného roku.

Graf 1. Změna počtu pojištěnců, jimž byly předepsány potenciální lékové interakce významu 4 až 6 v Královéhradeckém kraji



Graf 2. Změna počtu pojištěnců, jimž byly předepsány potenciální lékové interakce významu 4 až 6 ve Středočeském kraji



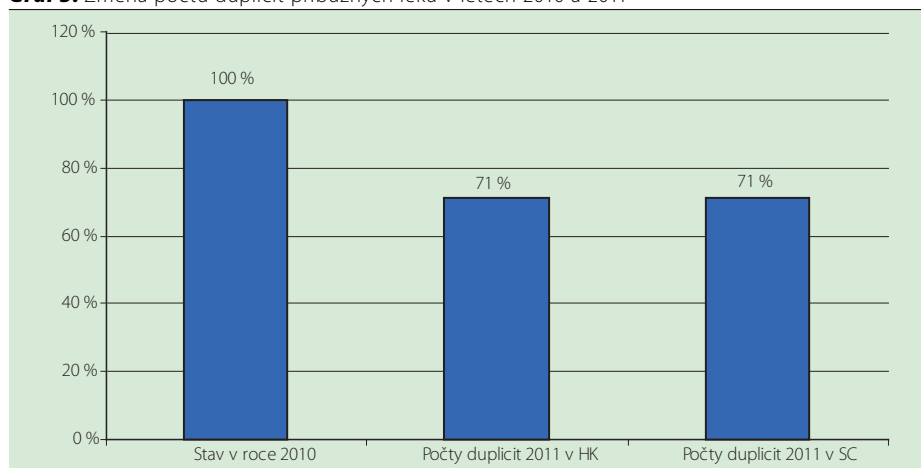
A) Souhrnné výsledky

V obou krajích bylo identifikováno 3 452 pracovišť lékařů předepisujících léky. Počet pojištěnců VZP v obou krajích byl ve sledovaném období 342 tisíc v HK a 715 tisíc v SC, zhruba dvěma třetinám byla předepsána alespoň jedna dvojice léků s interakcí nebo bez interakce. Sledované PLI byly zjištěny u 2,3 % všech pacientů, jimž byla předepsána alespoň jedna dvojice léčiv.

Výsledky byly hodnoceny vždy odděleně pro kraje HK a SC.

Celková frekvence PLI sledovaných PLI významu 4 až 6 byla po provedení edukace snížena na 89 % původních hodnot v HK ($p < 0,01$) a na 92 % původních hodnot v SC (statisticky nevýznamné).

Graf 3. Změna počtu duplicit příbuzných léků v letech 2010 a 2011



Obdobným způsobem byly sníženy počty pacientů, kterým byla PLI alespoň jednou za sledované období předepsána, a to na 88 % v HK ($p < 0,01$) a na 92 % v SC (statisticky nevýznamné). Změny počtu pojištěnců s PLI jsou znázorněny v grafu 1 a 2, hodnoty v roce 2010 jsou referenční (tedy 100 %) a hodnoty v roce 2011 vyjadřují stav oproti roku 2011. Statistická významnost byla prokázána v obou krajích u kontraindikovaných PLI (význam 6). Frekvence kontraindikovaných PLI (význam 6) byla snížena v HK na 57 % ($p < 0,01$) a počet pacientů s takovou PLI na 56 % ($p < 0,01$) původních hodnot, v SC činily tyto hodnoty 66 % ($p < 0,01$) a 64 % ($p < 0,01$). Frekvence PLI významu 5 byla v HK snížena na 90 % a v SC na 97 %, frekvence PLI významu 4 byla v HK snížena na 93 % a v SC na 97 %, tyto změny nebyly statisticky významné. Počty duplicit preskripce příbuzných léků ve skupinách beta-blokátorů, statinů a NSA dohromady jsou znázorněny v grafu 3, v obou krajích byly tyto duplicity sníženy na 71 % hodnot z roku 2010, statistická významnost nebyla zkoumána. Počet duplicit léků v obou krajích v roce 2011 poklesl na 71 % oproti roku 2010 (graf 3).

B) Změny preskripce vybraných PLI

Kontraindikované lékové interakce

Tabulka 2 zobrazuje změny preskripce kontraindikovaných PLI (význam 6) v jednotlivých krajích. Vybrány byly PLI, které se vyskytly u více než 20 pojištěnců v jednotlivých krajích HK i SC v roce 2010. Počty PLI i pacientů s PLI jsou počty absolutní, jsou tedy ovlivněny tím, že VZP má v SC dvojnásobný počet pojištěnců než v HK (viz souhrnné výsledky). Ve sloupcích „Index spotřeb 2011/2010 v celé ČR“ uvádíme vždy index spotřeb prvního i druhého léku v celé ČR (zdroj dat: SÚKL), aby bylo zřejmé, zda výskyt PLI neovlivnila prostá změna preskripce jednoho a/nebo druhého z léků v příslušné dvojici léků tvořící PLI. Například u PLI na prvním řádku tabulky 2 (diklofenak – nimesulid) pokles její frekvence jistě nebyl způsoben poklesem preskripce 1. léku (diklofenak) ani 2. léku (nimesulid). Naopak na posledním řádku této tabulky (leflunomid-nimesulid) je význam změn frekvence této PLI v HK a v SC sporný z důvodů malého počtu takových PLI.

Tabulka 2. Změna preskripce kontraindikovaných PLI (význam 6)

PLI	kraj	2010		2011		Index 2011/2010		Index spotřeb 2011/2010 v celé ČR	
		pacientů s PLI	PLI	pacientů s PLI	PLI	pacientů s PLI	PLI	1. lék	2. lék
diklofenak	HK	737	876	390	463	53 %	53 %	104 %	95 %
nimesulid	SC	1209	1418	725	854	56 %	57 %		
simvastatin	HK	84	93	61	65	73 %	70 %	88 %	92 %
klarithromycin	SC	155	166	87	94	56 %	57 %		
amiodaron	HK	60	77	45	62	75 %	81 %	102 %	95 %
nimesulid	SC	89	119	82	112	92 %	94 %		
methotrexát	HK	38	44	16	21	42 %	48 %	111 %	95 %
nimesulid	SC	60	68	54	65	90 %	96 %		
leflunomid	HK	31	32	15	23	71 %	71 %	78 %	95 %
nimesulid	SC	23	39	27	45	117 %	115 %		

Tabulka 3. Vybrané PLI kardiovaskulárních léků

PLI	význam	kraj	2010		2011		Index 2011/2010 (%)		Index spotřeb 2011/2010 v celé ČR	
			pacientů	PLI	pacientů	PLI	pacientů	PLI	1. lék	2. lék
amiodaron verapamil	5	HK	26	43	20	36	77 %	84 %	102 %	106 %
		SC	45	77	41	68	91 %	88 %		
digoxin klarithromycin	5	HK	27	29	22	24	81 %	83 %	91 %	92 %
		SC	57	59	41	45	72 %	76 %		
metoprolol paroxetin	5	HK	29	49	19	29	66 %	59 %	94 %	97 %
		SC	87	138	82	141	94 %	102 %		
felodipin karbamazepin	4	HK	13	23	13	19	100 %	83 %	95 %	94 %
		SC	22	45	18	27	82 %	60 %		
trandolapril+verapamil* klarithromycin	4	HK	12	14	19	19	158 %	136 %	94 %	92 %
		SC	25	26	15	19	60 %	73 %		

*Poznámky k tabulce 3: Kombinaci trandolapril a verapamil obsahuje přípravek Tarka

Další lékové interakce

Nebyla zaznamenána žádná PLI warfarinu, která by byla kontraindikována. Z ostatních tří PLI, které se vyskytly alespoň u 40 pacientů, byla četnost snížena u kombinace warfarinu s klarithromycinem (o 12 % v HK a o 21 % v SC), kdežto u kombinace warfarinu s amiodaronem a prednisonem nebyly zjištěny žádné změny frekvence.

V tabulce 3 jsou uvedeny PLI léků kardiovaskulárního systému, kde byly alespoň v jednom kraji pozorovány změny preskripce takového charakteru, které nelze vysvětlit změnou preskripce jednotlivých léků.

Změny frekvencí nejčastěji předepisovaných NSA významu 6 byly uvedeny v tabulce 2 (typicky interakce nimesulidu), tabulka 4 znázorňuje PLI významu 4 (PLI významu 5 nebyly u NSA identifikovány).

Diskuze

Tato analýza prokázala účinnost edukačních opatření vedoucích ke zvýšení bezpečnosti preskripce pojištěncům VZP ČR, a to snížení preskripce interagujících léčiv s kontraindikací a některých dalších PLI a v neposlední řadě i snížení frekvence duplicit léčiv předepsaných týž den (graf 3). Vliv edukačních aktivit na snížení rizikové preskripce zaznamenali již dříve autoři Carlson et al, 1996 (14), kteří monitorovali preskripci lékových interakcí terfenadinu před tím a poté, co výrobce terfenadinu informoval lékaře prostřednictvím „dear-doctor letter“ o jeho interakcích s erythromycinem a ketokonazolem. Po takovém upozornění preskripce zmíněných PLI poklesla zprvu nevýznamně, z 5 802 o 240 PLI na 100 000 preskripcí terfenadinu, a v dalším období o dalších 1 200 PLI. Poté, co FDA vydala „black-box warning“, poklesla preskripce zmíněných PLI o dalších 3 000 PLI na 100 000 preskrip-

cí terfenadinu. Morera et al, 2005 (15) v provincii Bajadoz (Španělsko) zjišťovali frekvenci současné preskripce statinů metabolizovaných na CYP3A4 (atorvastatin, lovastatin a simvastatin) a makrolidů, které jsou inhibitory CYP3A4 (erythromycin a klarithromycin). Intervence spočívala v postupném odeslání dvou edukačních dopisů typu „dear-doctor letter“ každému z lékařů, v jehož preskripci byla taková interakce identifikována. Frekvence zmíněné PLI poklesla z 223 takových receptů v měsíci květen na 80 v srpnu roku 2001. Pokles vydávání závažných rizikových kombinací léků pacientům zaznamenali Halkin et al, 2001 v Izraeli (16) při zavedení sofistikovaného systému elektronické preskripce, zejména díky aktivitám lékárníků. Astrand et al, 2007 v rámci Jämtlandske kohortové studie (17) ve Švédsku zjistili, že v letech 1983 až 2004 expozice pacientů středně závažným lékovým interakcím (typu C) stoupla o 18 %, (RR 1,177, 95 % CI: 1,104 až 1,256), zatímco expozice velmi závažným lékovým interakcím (typu D) klesla o 29 % (RR 0,714, 95 % CI: 0,587 až 0,868). Edukační aktivity nejsou ve zmíněné studii popsány, z jiných pramenů je však zřejmé, že v uvedeném období byla zdomonalována činnost lékových komisí ve Švédsku a že lékařům byla postupně poskytována lepší zpětná vazba prostřednictvím rozborů jejich preskripce.

Vraťme se zpět k naší studii. U PLI, které nejsou kontraindikované (význam 4 nebo 5), jsme u řady interakcí nezaznamenali žádnou změnu frekvence. To však nemusí znamenat, že lékaři poskytnuté informace o takových PLI nevyužili. V naší studii jsme totiž nesledovali, zda se po edukační intervenci změnila frekvence laboratorních vyšetření (např. INR u warfarinu) změny dávek léčiv, nebo zda byli pacienti častěji poučeni o lékovém riziku a příznacích lékové

interakce. V řadě případů PLI převažuje užitek nad rizikem (například amiodaron-atorvastatin), automatické vysazování takových léků by pacienta mohlo poškodit tím, že by nedostal lék, který potřebuje.

V naší práci jsme v některých případech zjistili rozdíly mezi jednotlivými kraji, kdy větší změny byly zpravidla pozorovány v HK. Důvody mohou být následující:

- Frekvence PLI i pacientů, jimž byla PLI předepsána, byla v roce 2010 poněkud vyšší v HK než v SC; v roce 2011 se rozdíl zmenšil, ale zůstal patrný v neprospěch HK.
- Je třeba si uvědomit, že edukace byla provedena pro lékaře kraje HK a SC, nikoliv pro lékaře působící jinde, např. v Praze. Soudíme, že více pacientů jezdí na konzultace i pro předpis léků do Prahy z kraje SC než z HK. Lze spekulovat, že lékaři v SC se častěji řídili doporučeními odborníků (působících v Praze), kteří nebyli na PLI upozorněni.

Skutečné důvody odlišnosti by mohly být zjištěny pomocí podrobného auditu preskripce jednotlivých lékařů, tato metoda však v našem pilotním projektu nemohla být použita.

Diskuze k jednotlivým interakcím

Všechny tři interakce warfarinu – s klarithromycinem, s amiodaronem a prednisonem – znamenají zvýšení účinku warfarinu. Klarithromycin může být nahrazen jiným antibiotikem a proto je možno očekávat snížení této PLI (které jsme fakticky pozorovali). Amiodaron zatím takovou náhradu nemá a proto je zapotřebí dávky warfarinu po nasazení amiodaronu znovu vytitrovat, pak je současné podávání obou léků bezpečné. Podobnou titraci je pak nutno provést po vysazení amiodaronu. Prednison by teoreticky bylo

Tabulka 4. Nejčastější PLI nesteroidních antiflogistik významu 4

PLI	význam	kraj	2010		2011		Index 2011/2010 (%)		Index spotřeb 2011/2010 v celé ČR	
			pacientů	PLI	pacientů	PLI	pacientů	PLI	1. lék	2. lék
NSA	4	HK	848	1 200	661	941	78 %	78 %	99 %	108 %
SSRI		SC	1 313	1 844	1 183	1 678	90 %	91 %		
amiodaron	4	HK	51	70	35	45	69 %	64 %	102 %	104 %
diklofenak		SC	102	141	88	112	86 %	79 %		
diklofenak	4	HK	14	16	9	10	63 %	64 %	104 %	104 %
methotrexát		SC	55	60	34	43	62 %	72 %		

možno nahradit, protože však i ostatní glukokortikoidy interagují s warfarinem podobným způsobem, je třeba dávky warfarinu vytitrovat.

Držitel registračního rozhodnutí amiodaronu doporučuje nekombinovat jej s verapamilem pro riziko potenciace negativního chronotropního i inotropního účinku. U kombinace digoxin-klarithromycin jsme očekávali hlubší pokles této PLI, neboť při kombinaci těchto léčiv dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu. Nebezpečí vzniku hospitalizace pro toxicitu digoxinu se klarithromycinem zvyšuje dvanáctkrát (11) až patnáctkrát (12), zatímco při podání alternativních ATB se riziko hospitalizace zvyšuje mnohem méně, při podávání azithromycinu pouze čtyřikrát a při podávání cefuroximu se riziko toxicity digoxinu nezvyšuje vůbec. Změna frekvence předepisování PLI metoprolol-paroxetin byla pozorována v HK. Paroxetin zvyšuje plazmatické koncentrace metoprololu, výrobce přípravku Seroxat® (paroxetin) nedoporučuje tento přípravek současně používat s metoprolelem v případě, že je tento podáván při srdeční nedostatečnosti (13). Nutno dodat, že i bez interakce jsou plazmatické koncentrace metoprololu u různých rychlých metabolizátorů CYP2D6 značně odlišné. Při interakci felodipinu s karbamazepinem indukci CYP3A4 klesají plazmatické koncentrace felodipinu o 93 %, účinnost podávání této kombinace je tedy přinejmenším sporná. Při preskripci antibiotik pacientům užívajících přípravek Tarka® je třeba mít na vědomí, že Tarka® kromě trandolaprilu obsahuje i verapamil, jehož plazmatické koncentrace jsou zvyšovány inhibitory CYP3A4, jako je například klarithromycin. Byly zaznamenány případy hypotenze a bradykardie, které zřejmě byly způsobeny zvýšenými plazmatickými koncentracemi verapamilu. Jistě by bylo možno předepsat jiné antibiotikum, z makrolidů například azithromycin, který klinicky významně s verapamilem neinteraguje.

Nesteroidní antiflogistika: Současné podávání SSRI zvyšuje gastrotoxicitu NSA zhruba na dvojnásobek. Je pozoruhodné, že frekvenci preskripce PLI nesteroidních antiflogistik s anti-

depresivů typu SSRI lékaři snížili více v kraji HK než v kraji SC. Kombinace diklofenaku s amiodaronem a methotrexátem je kombinací dvou potenciálně hepatotoxických léků.

Jak v HK, tak i SC jsme zaznamenali řadu důležitých PLI, kde bychom po provedení edukace očekávali pokles jejich frekvence, avšak takový pokles nenastal nebo byl pouze marginální. U kombinace NSA s méně často předepisovanými léky, jako je např. leflunomid, lze spekulovat, že takovou preskripci iniciovalo specifické léčebné centrum a praktičtí lékaři nebo ambulantní internisté nechtěli takovou doporučenou kombinaci měnit.

Závěr

Soudíme, že naše jednorázová akce měla schopnost oslovit lékaře pouze u několika nejdůležitějších interakcí. Proto by do budoucna mohlo být přínosnější edukační aktivity rozložit do delšího časového intervalu, aby byla lékařům problematika předkládána postupně.

Za klíčové považujeme, aby i nadále byly edukační aktivity zaměřené na lékaře prováděny přátelskou formou, kdy je lékařovi nabízena pomoc a informační podpora při jeho každodenní odpovědné práci. Tuto pomoc lékař může přijmout, ale není povinen tak učinit; jak jsme již výše zdůraznili, interpretace účelnosti podávání léků u jednotlivých pacientů nemusí být vždy jednoznačná, rozhodně nemůžeme klást rovnítko mezi pojmy „léková interakce“ a „chyba lékaře“. Zdůrazňujeme, že lékař v případě rozpaků nad účelností skladby medikace může u konkrétního pacienta požádat o konziliární vyšetření, kdy by zvážení rizik a přínosů takové medikace posoudil ještě specialista. Pokud by interpretace účelnosti podávání určité kombinace léčiv nebyla ani pak jednoznačná, je možno vyhledat příslušnou odbornou literaturu (v čemž může pomoci např. Compendium lékových interakcí Infopharm, Stockley's Drug Interactions či jiné publikace), vznést podnět na Státní ústav pro kontrolu léčiv a/nebo požádat o stanovisko odbornou společnost.

Autoři děkují všem lékařům Středočeského a Královéhradeckého kraje za jejich úsilí ve smyslu optimalizace preskripce a dále všem pracovníkům VZP ČR i ICZ, kteří se na tomto pilotním projektu podíleli, za jejich trpělivost a vstřícnost. Upozornění: V současné době nikdo z autorů článku již není zaměstnancem VZP. Tento článek prezentuje názory autorů tohoto článku, nikoliv VZP ČR.

Literatura

1. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Br Med J* 2004; 329: 15–19.
2. Rivkin A. Admissions to medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1840–1843.
3. Prokeš M. Přehled odborných studií vyhledávajících lékové interakce a rizikové kombinace léků v preskripci lékařů. *Listy rev. lék.*, 2009; 13(1): 3–15 (v: revizní a posudkové lékařství).
4. 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; 95: 899–904.
5. 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: 135–141.
6. Tepper S, Allen C, Sanders D, et al. Coprescription of Triptans With Potentially Interacting medications: A Cohort Study Involving 240 268 Patients. *Hedgeache* 2003; 43: 44–48.
7. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, et al. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *Can Med Assoc J* 1996; 154 (8): 1177–1184.
8. Prokeš M, Vitásek Z, Suchopár J, et al. Výskyt lékových interakcí u klientů Zaměstnanecké pojišťovny Škoda. *Praktický lékař* 2005; 85: 457–460.
9. Prokeš M, Suchopár J. Potenciální lékové interakce v databázi léků předepsaných na recept VZP Hradec Králové a VZP Středočeský kraj, prezentace na semináři pro předepisující lékaře, <http://www.vzp.cz/uploads/document/pli-prezentace-4.pdf> (vstup 2. dubna 2013).
10. Suchopár J, Biba V. Kvalita, bezpečnost a právní odpovědnost za farmakoterapii v roce 2011; prezentace na semináři pro předepisující lékaře, <http://www.vzp.cz/uploads/document/pli-prezentace-3.pdf> (vstup 2. dubna 2013).
11. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289: 1652–1658.
12. Gomes T, Mamdani M, Juurlink DN. Macrolide-induced digoxin toxicity: a population-based study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 383–386.
13. Souhrn údajů o přípravku Seroxat® (paroxetin). SmithKline Beecham 2011 (AISP 2012/2), <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC21060.pdf>

14. Carlson AM, Morris LS. Coprescription of terfenadine and erythromycin or ketoconazole: An assessment of potential harm. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1996; NS36(4): 263–269.

15. Morera T, Gervasini G, Carrillo JA, et al. Evaluation of a drug-drug interaction alert structure through the retrospective analysis of statins-macrolides co-prescriptions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96(4): 289–294.

16. Halkin H, et al. Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 260–265.

17. Astrand E, Astrand B, Antonov K, et al. Potential drug interactions during a three-decade study period: a cross-sectional study of a prescription register. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(9): 851–859.

Článek přijat redakcí: 7. 10. 2013
Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2014

MUDr. Milan Prokeš

Infopharm a.s.

Hvoždanská 3/2053, 148 00 Praha 4

prokes@drugagency.cz
