

Lékové interakce – problém nebo teoretické riziko?

Ve spotřebě léků na obyvatele patří občané České republiky k nejvíce exponované populaci v zemích EU. Vyšší spotřeba léků ve hmotných jednotkách (při vyjádření v baleních) je jen v Maďarské republice a ve Francii. V České republice spotřeboval každý občan v uplynulých letech průměrně přibližně 32 balení léků ročně a v roce 2006 činila spotřeba léků vyjádřená v tzv. definovaných denních dávkách na 1 000 obyvatel a den celkem 1 450, což velmi hrubě vyjádřeno znamená, že každý občan v průměru užil denně téměř 1,5denní dávky nějakého léku.

Z těchto údajů mimo jiné plyne, že je tuzemská populace vystavena poměrně značnému riziku vzniku nežádoucích účinků léků a lékových interakcí. Užívá-li totiž pacient 10 léků současně, je pravděpodobnost vzniku klinicky závažné lékové interakce přibližně 15 %, užívá-li současně 20 léků, pravděpodobnost klinicky závažné lékové interakce vzrůstá na přibližně 60 %. Praktickou otázkou je, jak často se lékové interakce, zejména klinicky velmi závažné, v podmínkách běžné praxe vyskytují. V několika posledních letech byla v zahraničí publikována řada epidemiologických studií, z nichž vyplývá, že rizika klinicky velmi závažných lékových interakcí jsou značná a lékové interakce tvoří jednu z hlavních příčin fatálních příhod v souvislosti s podáváním léčiv. Obdobně byla v našich podmínkách analyzována databáze zdravotní pojišťovny Škoda Mladá Boleslav. Bylo zjištěno, že současné preskripce klinicky závažné interagujících léčiv jsou časté. Např. lékové interakce, které výrobci považují za natolik závažné, že je v souhrnech údajů o přípravku označují za kontraindikované, se u klientů této zdravotní pojišťovny v roce 2006 vyskytly ve 711 případech, což by prostou matematickou aproximací pro celou tuzemskou populaci znamenalo výskyt přesahující hranici 60 000 případů. Klinicky velmi závažné lékové interakce se pak (po aproximaci na celou tuzemskou populaci) vyskytly v 90 000 případech a tzv. klinicky závažné lékové interakce dokonce ve více než 1 milionu případů.

Proč tomu tak je? Vedle výše zmíněné skutečnosti, že se u nás často užívají léky, a to obvykle v kombinacích (podle některých studií např. senioři v ČR užívají průměrně téměř 10 léčivých přípravků současně), jsou hlavními důvody vlastností léků samotných a genetická výbava každého jedince, která „odpovědná“ za osud léčiva v organizmu.

K významným vlastnostem léčiv patří, vedle jejich klinického účinku, též jejich osud v organizmu tj. jeho vstřebávání, distribuce, biotransformace a vylučování z organizmu. Především ve fázi biotransformace léků dochází ke značnému množství lékových interakcí, jejichž podklad spočívá ve vzájemném ovlivnění biotransformace ve smyslu jejího urychlení (indukce) nebo zpomalení (inhibice). Pouze kolem 2 % léčiv se v organizmu nebiotransformuje, ostatní léčiva jsou substráty různých enzymových systémů, jejich aktivita může být ovlivněna současným podáním jiných léčiv. Jednotlivá léčiva mohou být různě citlivými substráty, induktory nebo inhibitory enzymových systémů a navíc mohou mít různou terapeutickou šíři, z čehož následně vyplývá i klinická významnost lékové interakce. Příkladem velmi citlivého substrátu isoenzymu cytochromu P-450, 3A4 (jaterní oxidáza) je simvastatin. Jeho současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (erythromycin, klarithromycin, ketokonazol, itraconazol a další) vede k velmi významnému zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu spojeným se zvýšením rizika závažných nežádoucích účinků jako jsou myopatie až rabdomyolýza. Naopak současné podávání simvastatinu se silnými induktory CYP3A4 (karbamazepin,

fenytoin a další) může vést k neúčinnosti simvastatinu dané výrazným snížením jeho plazmatických koncentrací.

Situaci navíc, jak bylo uvedeno výše, do značné míry komplikuje genetická výbava konkrétního jedince. Zjednodušeně lze říci, že každý jednotlivec dědí po rodičích pár genů, které enkódují příslušný enzym. Pokud jsou oba geny pro příslušný enzym pozměněné (např. mutací), může být aktivita příslušného enzymu velmi nízká až nulová, tyto jedinci jsou označováni jako pomalí metabolizátoři, tj. osoby, které příslušné léčivo v organizmu biotransformují. U těchto osob lze obecně dosáhnout terapeutického účinku nižšími dávkami. Pokud naopak jedinec po rodičích „zdědí“ multiplikaci příslušných genů, rodí se jako ultrarychlý metabolizátor. Tito jedinci vyžadují někdy až velmi výrazné zvýšení dávek příslušného léčiva, aby bylo dosaženo klinického efektu. To má značný význam pro důsledky lékové interakce u konkrétního jedince. U pomalých metabolizátorů současné podání inhibitoru příslušného enzymu již prakticky „nemá co zablokovat“, a taková léková interakce je klinicky málo významná nebo k ní nedochází vůbec. U ultrarychlých metabolizátorů, kterým pro dosažení terapeutického efektu musí být podávány vyšší dávky léčiva, znamená zablokování jeho biotransformace současným podáváním silného inhibitoru velmi výrazné zvýšení rizika závažné lékové interakce.

V současné době jsou k dispozici publikované literární údaje o přibližně 4 500 klinicky velmi významných lékových interakcích, celkový počet záznamů lékových interakcí již značně přesahuje počet 20 000. S přihlédnutím k mechanismům lékových interakcí a současným znalostem o vlastnostech léčiv lze ale předpokládat, že jen klinicky velmi významných lékových interakcí bude pravděpodobně až 20 000. Již byla zmíněna analýza databáze klientů zdravotní pojišťovny Škoda Mladá Boleslav. Tato analýza přinesla též další významnou informaci: na podstatné části klinicky velmi závažných lékových interakcí se „spolupodílí“ více lékařů, kteří mnohdy objektivně navzájem nevědí, které léky má pacient předepsané a pochopitelně postrádají informace o pacientem zakoupených volně prodejných léčivech. Lékárna se tak stává místem, které by mohlo takové nežádoucí komedikace zjistit. Zejména v případech volně prodejných léků je role odborných pracovníků lékárny, tedy nejen farmaceutů, ale i farmaceutických laborantek, v identifikaci nežádoucích komedikací nezastupitelná.

Lékových interakcí se není radno nekriticky bát. V řadě případů lékař záměrně a s klinickým záměrem podává léčiva, která se vzájemně interagují, např. současné podávání warfarinu a amiodaronu vede ke klinicky závažné lékové interakci, pokud je však pacient lékařem náležitě poučen a sledován, není třeba mít obavy. Lékové interakce však není radno podceňovat, o čemž se přesvědčila pacientka léčená simvastatinem, která si zakoupila plody grapefruitu v domnění, že jejich požívání je možné, za nevhodné a nedoporučené totiž považovala (v souladu s informacemi uvedenými v Souhrnu údajů o přípravku) pouze pít grapefruitové šťávy. Výsledkem byla rabdomyolýza a akutní selhání funkce ledvin. Je však třeba uvést, že pacientka tuto příhodu bez následků přežila, avšak její zkušenost s opakovanou hemodialýzou a hospitalizací jistě nebyla příjemná.

PharmDr. Josef Suchopár,
MUDr. Michal Prokeš
Infopharm, a. s., Praha

