



Databáze lékových interakcí

Oficiální návod výrobce ke zdravotnickému prostředku:

Databáze lékových interakcí

Evidenční číslo v Registru zdravotnických prostředků:

00737045

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

Každý uživatel Databáze lékových interakcí musí mít návod vždy k dispozici.



Výrobce:

DrugAgency, a. s.

DIČ: CZ25067419

Klokotská 833 / 1A

142 00 Praha

E-mail: licence@drugagency.cz

Telefon: 226 211 739

Verze III.

Vydáno 13. 10. 2023

Obecný popis

Databáze lékových interakcí® je notifikovaný zdravotnický prostředek, který je určený ke kontrole lékových interakcí mezi neomezeným počtem léčivých přípravků nebo látek.

Pro kontrolu lékových interakcí je možné zadat název léčivého přípravku, SÚKL kód léčivého přípravku či ATC kód.

Bezpečnostní pokyny pro práci s Databází lékových interakcí:

1. Obsah **Databáze lékových interakcí DrugAgency je průběžně aktualizovaný a z povahy věci nemůže být nikdy kompletní.** Veškerá péče je věnována správnosti informací, ty se ale v čase mohou měnit, tak jak se mění lékařské poznání. Dochází též k časové prodlevě mezi publikací klinické studie, kasuistiky či informace od držitele rozhodnutí o registraci a zanesením záznamu lékové interakce do Databáze lékových interakcí. **Nikdy se proto nespolehejte výlučně na obsah Databáze lékových interakcí jako jediný zdroj informací.**
2. Databáze lékových interakcí slouží jako pomůcka, která přehledně a strukturovaně shromažďuje penzum dosud známých informací v oblasti lékových interakcí. **Existence záznamu o interakci nikdy nemůže být důvodem pro nepodání potencionálně život zachraňující, nebo jinak důležité či nezastupitelné léčby,** vždy je nutné přihlédnout k aktuálnímu stavu pacienta – může tedy nastat situace, kdy Databáze lékových interakcí hodnotí dva přípravky jako kontraindikované, přesto však je v daném konkrétním případě možné dané přípravky podat, avšak při zajištění opatření vyplývajících z SPC přípravku. **A zároveň může Databáze lékových interakcí vyhodnotit interakci dvou přípravků jako nezávažnou, s ohledem na stav pacienta, zejména jeho vrozené předpoklady (genetický polymorfismus), však může jít o interakci závažnou, potencionálně i život ohrožující.**
3. **Finální léčbu konkrétního pacienta posuzuje vždy jen lékař nebo lékárník, který je seznámen s aktuálním stavem daného pacienta,** Databází lékových interakcí používá jen za účelem rychlého a strukturovaného získání informací o potencionálních interakcích, které jsou podloženy vědeckými poznatky – zhodnocení relevantnosti.

4. Databáze lékových interakcí **není diagnostický nástroj.**
5. Podporované webové prohlížeče: **Mozilla Firefox, Safari, Google Chrome, Opera.**

Základní principy fungování

Základní rozdělení lékových interakcí probíhá na základě **míry celkové závažnosti lékové interakce.**

Tato hodnota vychází z kvalifikovaného vyhodnocení řady proměnných a je autorským dílem kolektivu společnosti DrugAgency, a. s. Celková závažnost nabývá hodnot nula až šest. Pro zjednodušení je možné použít obecný výklad níže, pro konkrétní interakci pacienta je však třeba vyhodnotit kompletní medikaci a stav pacienta.

0 2 Málo závažná

Zjištěné změny jsou malého rozsahu běžně není třeba upravovat dávkování, pouze v některých případech je třeba posunout dobu podávání jednoho z léků.

3 Středně závažná

Zjištěné změny jsou středně velké, u menší části pacientů je třeba změnit dávkování na základě výsledků klinického anebo laboratorního vyšetření.

Všichni pacientovi lékaři by měli znát jeho medikaci, aby mohli vyhodnotit poměr benefit / rizikopodávané kombinace.

Pokud je některý přípravek vydáván bez lékařského předpisu, pacient by měl lékaře informovat o užívání přípravku.

4 Významná

Zjištěné změny jsou velké, u větší části pacientů je třeba změnit dávkování na základě výsledků klinického anebo laboratorního vyšetření.

Pokud přípravky předepisují různí lékaři, měli by vzájemně o kompletní medikaci pacienta vědět a případně ji upravit (management, úprava dávky a jiné).

Pokud je některý přípravek vydáván bez lékařského receptu, pacient by měl lékaře informovat o užívání přípravku.

5 6 Závažná

Současné podání s sebou přináší velmi závažné riziko, které je třeba v individuálních případech porovnat s předpokládaným přínosem příslušného léku. V případě, že se lékař rozhodne pro podání takové kombinace, je třeba změnit dávkování léků podle klinického anebo laboratorního vyšetření.

Pokud přípravky předepisují různí lékaři, měli by vzájemně o kompletní medikaci pacienta vědět a případně ji upravit (management, úprava dávky a jiné).

Pokud je některý přípravek vydáván bez lékařského předpisu, pacient by měl lékaře informovat o užívání přípravku.

Pro určení míry závažnosti lékové interakce vyhodnocují autoři Databáze lékových interakcí především kvalitu dokumentace a klinickou závažnost interakce.

Kvalita dokumentace

Kvalita dokumentace, neboli relevance literárních zdrojů, se v Databázi lékových interakcí dělí celkem do pěti skupin:

1 Neprůkazná

Primární zdroje, jejichž výsledky jsou zásadně odlišné.

2 Informace výrobce

Informace vyplývající z firemní dokumentace výrobce, které jsou náležitě dokumentované, případně výrobcem deklarovaná kontraindikace.

3 Kasuistika

Zdrojem informací je jediná v literatuře publikovaná kasuistika, nebo soubor do tří kasuistik včetně.

4 Dobrá

Zdrojem informací je cílená studie se zdravými dobrovolníky, nebo pacienty, zahrnující méně než šest osob nebo kdy bylo publikováno čtyři a více kasuistik.

5 Velmi dobrá

Velmi dobrou dokumentací se rozumí situace, kdy zdrojem informací je cílená studie se zdravými dobrovolníky, nebo pacienty, zahrnující nejméně šest osob.

Klinická závažnost

Klinická závažnost lékové interakce se určuje pomocí změny výše plochy pod křivkou (AUC) a změny maximální koncentrace přípravku / přípravků (c_{max}). Podle těchto parametrů rozeznáváme celkem pět možných skupin klinické závažnosti lékové interakce:

0 Neinteraguje

Rozsah změn farmakokinetických parametrů je nepatrný (nárůst c_{max} <25 % nebo pokles c_{max} <20 %, nárůst AUC o <25 % nebo pokles AUC <25 %), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p=0,05$.

1 Nezávažná

Rozsah změn farmakokinetických parametrů je malý (nárůst c_{max} <25 %, nebo pokles c_{max} <20 %, nárůst AUC <25 %, nebo pokles AUC <25 %), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p<0,05$.

2 Málo závažná

Rozsah změn farmakokinetických parametrů je malý (nárůst c_{max} <25 %, nebo pokles c_{max} <20 %, nárůst AUC <25 %, nebo pokles AUC <25 %), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p<0,01$ nebo vyšší, nebo se jedná o případy s vyšším rozsahem změn, kdy posun podání jednoho léku vůči podání druhého léku vede k výraznému snížení rozsahu těchto změn (například podání adsorpčních antacid a chinolonových chemoterapeutik).

3 Středně závažná

Rozsah změn farmakokinetických parametrů je velký (nárůst c_{max} o 25–99 %, nebo pokles c_{max} o 20–49 %, nárůst AUC o 25–199 %, nebo pokles AUC o 25–59 %).

4 Závažná

Rozsah změn farmakokinetických parametrů je velký (nárůst c_{max} >100 %, nebo pokles c_{max} >50 %, nárůst AUC >200 %, nebo pokles AUC >60 %), u většiny pacientů je třeba upravit dávkování jednoho, nebo obou léků, protože jinak se mohou dostavit projevy nežádoucích účinků nebo toxicity.

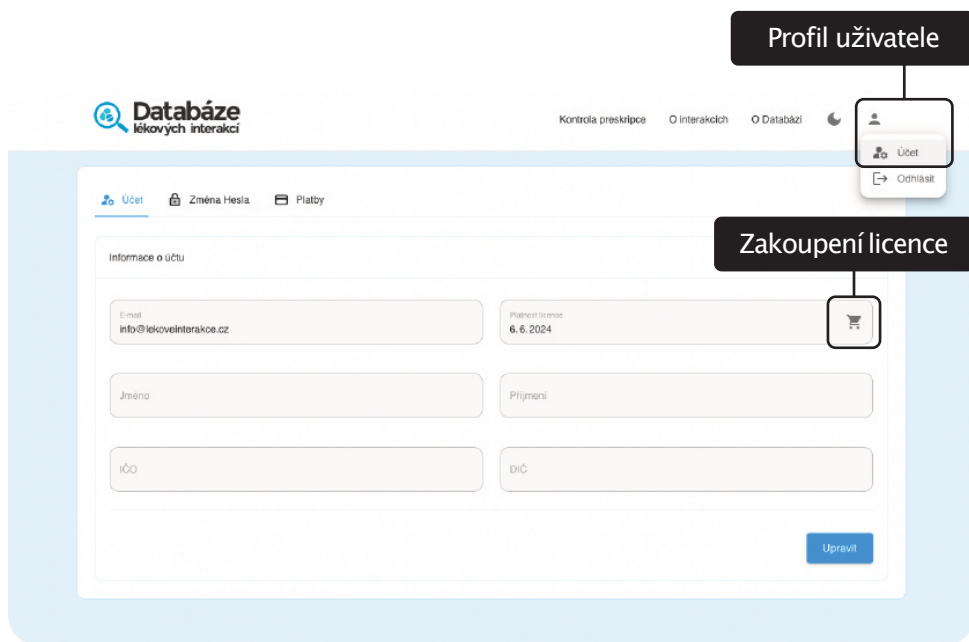
5 Velmi závažná

Rozsah změn farmakokinetických parametrů je velký a zároveň vede, dle literárních zdrojů, k projevům nežádoucích účinků, toxicity a nutnosti hospitalizace pacienta nebo k jeho smrti.

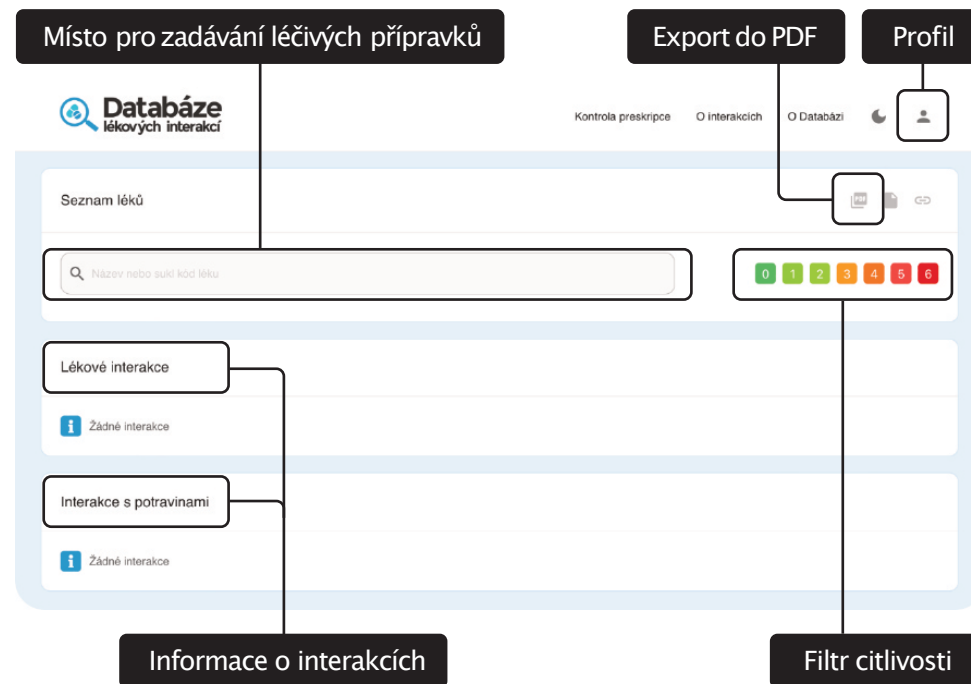
Databáze lékových interakcí je provozována jako webová aplikace dostupná na jakémkoli zařízení s připojením k internetu (počítač, tablet, chytrý telefon) a to prostřednictvím webové stránky www.lekoveinterakce.cz.

K využívání Databáze je nutná platná licence, kterou je možné zakoupit po registraci ve svém profilu uživatele.

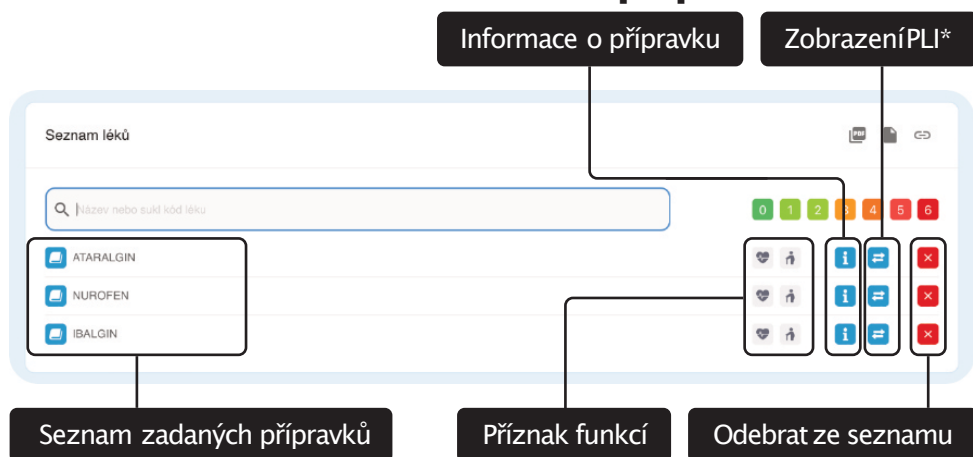
Pro zakoupení licence musí uživatel souhlasit se všeobecnými podmínkami, mezi které patří zákaz vytěžovat Databázi lékových interakcí za účelem zisku nebo zákaz sdílet heslo s dalšími uživateli.



Zobrazení – základní obrazovka



Zobrazení – seznam přípravků



* Potencionální lékové interakce



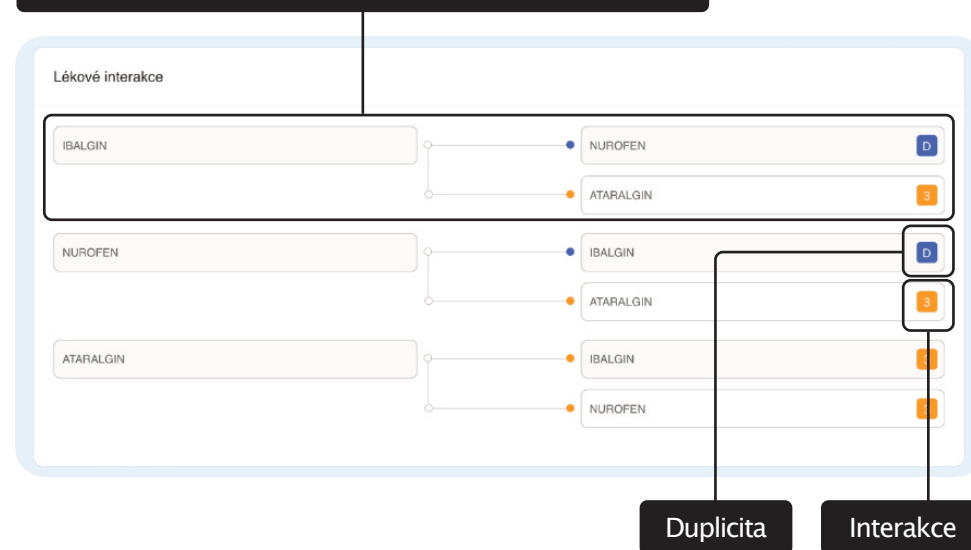
Na základě závažnosti lékové interakce (celkové, klinické) a síle důkazů o interakci vypočítáváme **Interakční index**, což je kvantitativní vyhodnocení potencionálního ohrožení pacienta lékovou interakcí dle zadané medikace.

Jedná se o automatizovaný výpočet (kvalifikovaný odhad) vycházející z proměnných dle zadaných léčivých přípravků. Jeho cílem je ukázat na možnou potřebu intervence i u pacientů, jejichž medikace nevykazuje na první pohled zřejmé ohrožení (například více interakcí závažnosti 3). Při zadání věku pacienta se výpočet zpřesní.

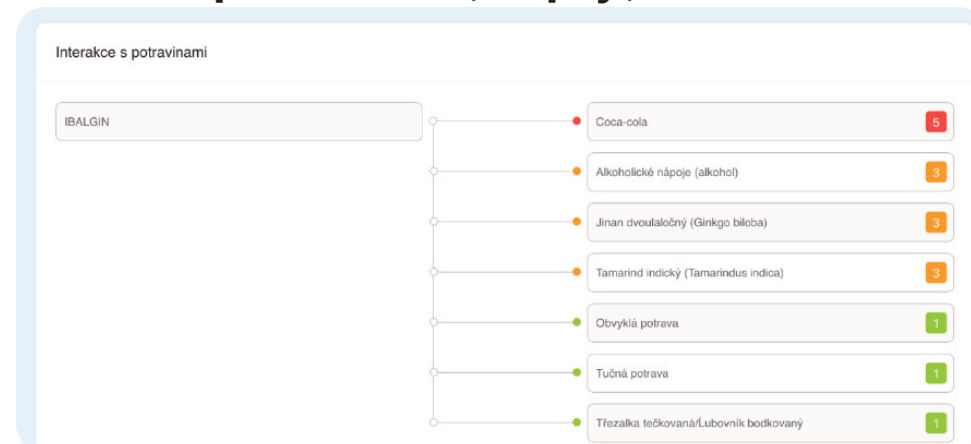
Další indexy sledují přítomnost určitých léčivých přípravků v zadané medikaci a vyhodnocují ohrožení pacienta, které vzniká jejich společným působením (například více léčivých přípravků prodlužujících interval QT).

Zobrazení – lékové interakce a duplicity

Stromové zobrazení interakcí mezi zadanými přípravky



Zobrazení – interakce zadaných léků s potravinami, nápoji, kořením



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 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 následně 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 systemizaci 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 případě pacientů s LQTS.

Léky nevhodné ve stáří



A Tableta OMEPRAZOL AL 20
A02BC01 - omeprazol

A Nevhodný lék ve stáří Celkové hodnocení	3 3 – silná Kvalita důkazů	3 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/Doporuocene-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



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 kazuistika 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 příjetí 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 nezapokalovaly arytmiické epizody. Byla popsána kazuistika 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 kazuistika prodloužení intervalu QT (na 582 ms) a vzniku arytmie TdP u 67leté pacientky léčené maprotilinem. Výrobce maprotilinu v ČR a SR mezi velmi významnými 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

Woolley 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 Schmiedeberg 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)

BDDCS – Klasifikační systém pro nakládání s léky

BDDCS (Biopharmaceutical Drug Disposition and Classification System) rozděluje molekuly léčivých látek do čtyř tříd na základě jejich propustnosti a rozpustnosti. Tento klasifikační systém je užitečný pro předpovídání účinků efluxních a influxních transportérů na perorální absorpci i na postabsorpční systémové hladiny po perorálním a intravenózním podání.

Rozdělení léčivých látek do jednotlivých skupin neprovádí DrugAgency, a. s., ale využívá vědecké práce, které patřičně cituje.

Třída 1 (vysoká rozpustnost, vysoká propustnost)

Rozpustnost: vysoká, léčivé látky pronikají do střevního lumen ve vysoké koncentraci.

Propustnost: vysoká, léčivé látky jsou perzistentní k ovlivnění vstřebávání.

Tyto léčivé látky jsou obtížně ovlivnitelné při vstřebání a metabolizaci, mohou se však podílet na interakcích jiných léčivých látek, a to zprostředkovaně modulací transportérů.

Třída 2 (nízká rozpustnost, vysoká propustnost)

Rozpustnost: nízká, léčivé látky pronikají do střevního lumen v nižší koncentraci.

Propustnost: vysoká, léčivé látky jsou perzistentní k ovlivnění vstřebávání.

Kvůli nižší koncentraci jsou léčivé látky ovlivnitelné při průchodu střevem.

Třída 3 (vysoká rozpustnost, nízká propustnost)

Rozpustnost: vysoká, léčivé látky pronikají do střevního lumen ve vysoké koncentraci.

Propustnost: nízká, léčivé látky jsou náchylné k ovlivnění vstřebávání.

Kvůli nízké propustnosti jsou léčivé látky ovlivnitelné při průchodu střevem, koncentrace ve střevě je však vysoká.

Třída 4 (nízká rozpustnost, nízká propustnost)

Rozpustnost: nízká, léčivé látky pronikají do střevního lumen v nižší koncentraci.

Propustnost: nízká, léčivé látky jsou náchylné k ovlivnění vstřebávání.

Kvůli nízké koncentraci ve střevním lumen a nízké propustnosti jsou léčivé látky vysoce citlivé na ovlivnění influxních a efluxních transportérů.

Metabolizace
> 70 % dávky

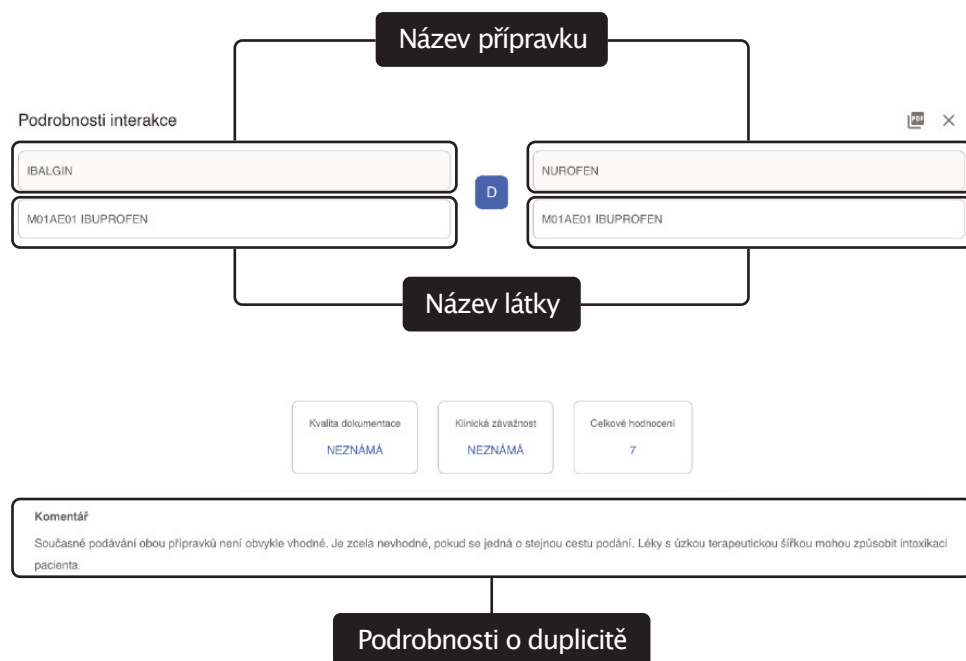
Metabolizace
< 30 % dávky

1. třída	2. třída
Klinická závažnost: nezávažná	Klinická závažnost: při eliminaci
Potencionální interakce: minimální	Potencionální interakce: při eliminaci
Vliv na transport: minimální	Vliv na transport: střevo: eflux játra: influx i efluxu ledviny: influx i efluxu
Eliminace: metabolizací	Eliminace: metabolizací
Rozpustnost: vysoká	Rozpustnost: <u>nízká</u>
Metabolizace: extenzivní	Metabolizace: extenzivní
3. třída	4. třída
Klinická závažnost: významná	Klinická závažnost: významná
Potencionální interakce: při vstřebávání	Potencionální interakce: při vstřebávání i eliminaci
Vliv na transport: střevo: influx, modulace efluxu játra: modulace efluxu ledviny: modulace efluxu	Vliv na transport: střevo: influx, modulace efluxu játra: modulace efluxu ledviny: modulace efluxu
Eliminace: žluč a ledviny	Eliminace: žluč a ledviny
Rozpustnost: vysoká	Rozpustnost: <u>nízká</u>
Metabolizace: <u>nízká</u>	Metabolizace: <u>nízká</u>

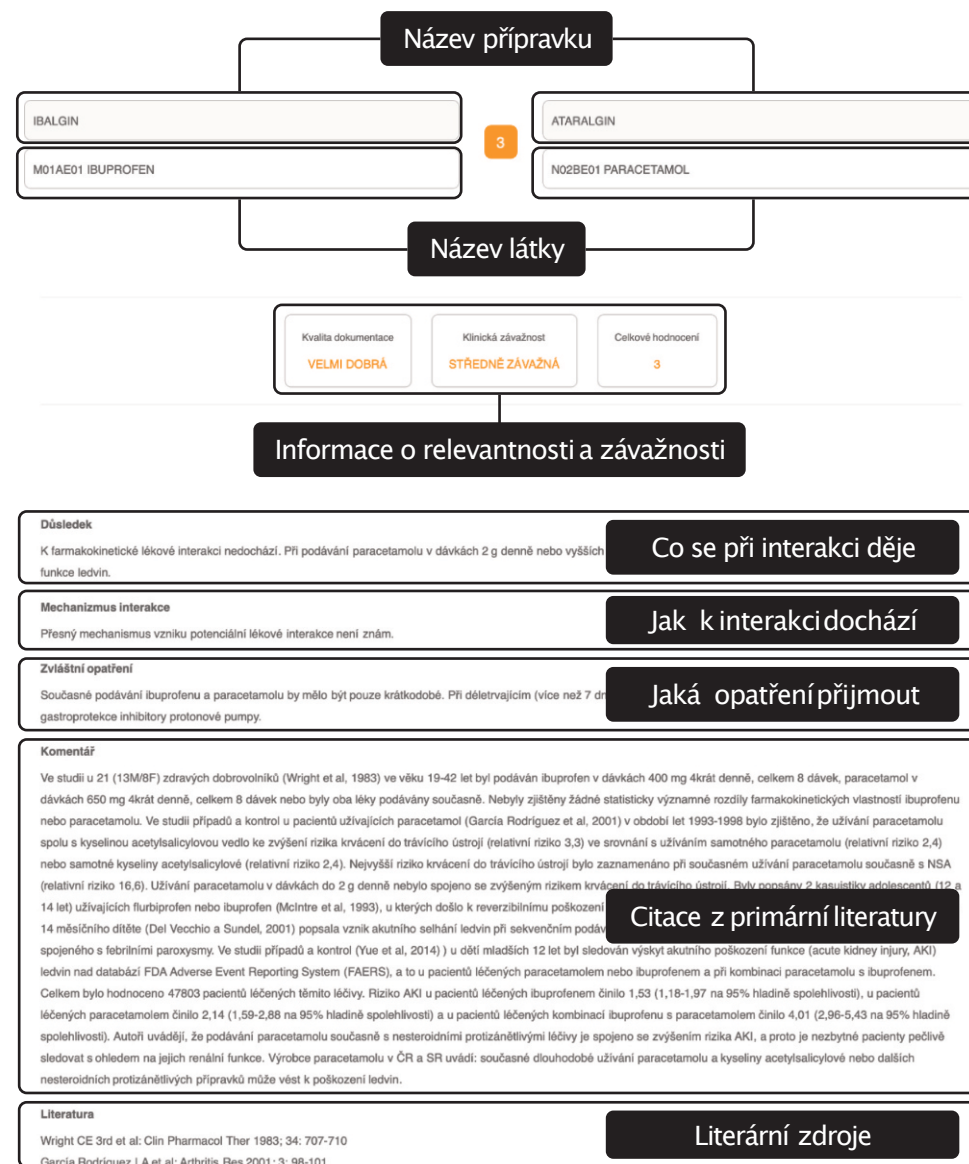
Zobrazení – popis duplicity

Systém Databáze detekuje duplicitu na základě stejného ATC a dokáže rozeznat jednotlivé komponenty kombinovaných léčivých přípravků.

Rovněž zobrazuje duplicitu podobných látek, nebo přípravků se stejným nebo podobným mechanismem účinku.



Zobrazení – popis interakce



Hlášení “nežádoucích účinků”

Databáze lékových interakcí je notifikovaným zdravotnickým prostředkem. I přes veškerou péči kolektivu autorů Databáze není, a z povahy vývoje medicíny ani nemůže být, všezahrnující. Může rovněž nastat situace, že Databáze bude obsahovat chybné hlášení nebo chybné zařazení léčivého přípravku.

Databáze je rovněž závislá na externích datech například ze strany Státního ústavu pro kontrolu léčiv prostřednictvím jím publikovaných otevřených dat.

Pokud byste v Databázi objevili jakoukoli chybu, nepřesnost nebo si nebyli jistí, zda je zobrazená informace uvedena správně, kdykoli nás kontaktujte prostřednictvím kontaktního formuláře ve webové aplikaci, nebo nám napište e-mail na adresu info@drugagency.cz.