

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Analýza činnosti Lékového informačního centra IV. – lékové interakce

Drug Information Centre service analysis IV. – drug interactions

Diplomová práce

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Konzultant diplomové práce: PharmDr. Petra Rozsivalová

Hradec Králové, 2021 Georg Michálek

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Poděkování

Rád bych poděkoval své školitelce PharmDr. Kateřině Malé, Ph.D. a konzultantce práce PharmDr. Petře Rozsivalové za pomoc a vedení při tvorbě této práce a za možnost účastnit se osobně na řešení lékových dotazů v lékovém informačním centru.

Obsah

OBSAH	3
1 ABSTRAKTY	5
ABSTRAKT	5
ABSTRACT	7
2 ÚVOD A CÍL PRÁCE	9
3 TEORETICKÁ ČÁST	10
3.1 LÉKOVÁ INFORMAČNÍ CENTRA	10
3.2 LÉKOVÉ INTERAKCE	11
3.2.1 KLASIFIKACE LÉKOVÝCH INTERAKCÍ	11
3.2.2 FARMAKOKINETICKÉ LÉKOVÉ INTERAKCE NA PRINCIPU ADME	12
3.2.3 FARMAKODYNAMICKÉ LÉKOVÉ INTERAKCE	15
3.2.4 FAKTORY PODÍLEJÍCÍ SE NA VZNIKU LÉKOVÝCH INTERAKCÍ	17
3.3 ODBORNÉ INFORMAČNÍ ZDROJE O LÉČIVECH	18
3.4 ELEKTRONICKÉ DATABÁZE LÉKOVÝCH INTERAKCÍ	20
3.4.1 OBECNĚ ZAMĚŘENÉ DATABÁZE	21
3.4.2 SPECIFICKÉ ELEKTRONICKÉ DATABÁZE	31
3.5 KNIŽNÍ ZDROJE LÉKOVÝCH INTERAKCÍ	33
3.5.1 OBECNĚ ZAMĚŘENÉ KNIŽNÍ ZDROJE	33
3.5.2 SPECIFICKÉ KNIŽNÍ ZDROJE	35
4 PRAKTICKÁ ČÁST	36
4.1 METODIKA	36
4.1.1 METODIKA KVANTITATIVNÍ ANALÝZY	36
4.1.2 METODIKA KVALITATIVNÍ ANALÝZY	39
4.1.3 METODIKA ŘEŠENÍ LÉKOVÝCH DOTAZŮ	39
4.2 VÝSLEDKY	40
4.2.1 VÝSLEDKY ANALÝZY ATC KÓDŮ	41
4.2.2 VÝSLEDKY ANALÝZY INTERAKCÍ	44
4.2.3 KVALITATIVNÍ ANALÝZA	46

4.2.4	ŘEŠENÍ LÉKOVÝCH DOTAZŮ	55
5	DISKUSE	64
6	ZÁVĚR	70
7	SEZNAM GRAFŮ	71
8	SEZNAM OBRÁZKŮ	71
9	SEZNAM TABULEK	72
10	ZKRATKY	73
11	BIBLIOGRAFIE	74
12	PŘÍLOHY	86

1 Abstrakty

Abstrakt

Analýza činnosti Lékového informačního centra IV. – Lékové interakce

Autor: Georg Michálek

Školitel: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Petra Rozsivalová

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Česká republika

Úvod: Lékové informační centrum (LIC) Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové (FaF UK) a Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK) vzniklo v roce 1994. Mimo jiné poskytuje informace o léčivech odborné zdravotnické veřejnosti formou včasné a výstižné odpovědi na lékové dotazy a podává tak veškeré informace o farmakoterapii včetně lékových interakcí.

Cíl: Cílem diplomové práce bylo analyzovat lékové dotazy LIC FaF UK a FN HK za období 2015–2020 se zaměřením na lékové interakce. Dále bylo cílem vyřešit tři lékové dotazy zaměřené na lékové interakce.

Metodika: Proběhla kvantitativní a kvalitativní analýza řešení lékových dotazů. Byly shromážděny data z řešení lékových dotazů zaměřujících se (nejen) na lékové interakce typu lék-lék, lék-bylina a lék-nemoc. Kvantitativní analýza byla s pomocí metod deskriptivní statistiky provedena na dvou úrovních: úrovni dotazů a úrovni interakcí. Na úrovni dotazů byly identifikovány a analyzovány ATC kódy vyskytující se v dotazech a na úrovni interakcí byly hodnoceny různé parametry, které byly přiřazeny ke každé interakci, jako např. interagující složky, mechanismus interakce, klinická závažnost, potenciální klinický dopad nebo interagující izoforma CYP450. Kvalitativní analýza spočívala ve srovnání řešení dotazů zabývajících se společnou lékovou interakcí a vypracování jejich společného modelového řešení.

Výsledky: Celkem bylo identifikováno 67 lékových dotazů zahrnujících 153 lékových interakcí. Nejčastějšími tazateli byly farmaceuti a nemocniční lékaři. Nejčastěji použité odborné zdroje byly SmPC (59 dotazů), PubMed/Medline (49) a Micromedex (48). V 1. úrovni ATC kódů se nejčastěji v dotazech vyskytoval kód C (kardiovaskulární systém) a nejčastěji interagoval kód N (nervový systém). Nejčastěji interagujícími složkami byly omeprazol, warfarin, furosemid

a levothyroxin. Mechanismus interakcí byl ve většině případů farmakodynamický (93; 60,8 %). Ve 102 (66,7 %) případech se jednalo o interakce středně závažné, ve 37 (24,2 %) málo závažné a ve 14 (9,2 %) závažné. Nejčastějším potenciálním klinickým dopadem bylo obecné riziko nežádoucích účinků, případně riziko selhání terapie. V rámci kvalitativní analýzy bylo porovnáno pět dotazů zabývajících se interakcí betablokátorů a antidiabetik a dva dotazy zabývajících se interakcí inhibitorů protonové pumpy s klopidogrelem.

Závěr: Bylo analyzováno široké spektrum dotazů zaměřených na lékové interakce zahrnující velké množství různých složek, které se na daných interakcích podílely. Dotazy byly komplexní, ale řešení dotazů se v rámci jejich kontextu výrazně nelišila.

Abstract

Drug Information Centre service analysis IV. – drug interactions

Author: Georg Michálek

Supervisor: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Consultant: PharmDr. Petra Rozsivalová

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

Introduction: Drug information centre (DIC) of the Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, and University Hospital Hradec Králové was established in 1994. It provides drug information to healthcare professionals in the form of timely and accurate answers to drug-related enquiries, including drug interactions (DI).

Aim: This study aimed to analyse enquiries related to DI processed by DIC from 2015 to 2020 and to solve three drug enquiries related to drug interactions.

Methods: Quantitative and qualitative analysis of drug enquiries was carried out. Data was collected from individual enquiries related, but not limited to drug-drug, drug-herbal, and drug-disease interactions. The quantitative analysis based on descriptive statistical methods was performed on two levels: enquiry level and drug interaction level. On the enquiry level, ATC codes found in the enquiries were analysed and on the drug interaction level various parameters assigned to each DI were analysed, such as interacting components, mechanism of interaction, clinical severity, potential clinical outcome or interacting CYP450 isoform. The qualitative analysis was based on comparing enquiries which concerned the same drug interaction and carrying out their model solution.

Results: In total, 67 enquiries related to drug interactions were identified, which contained 153 drug interactions. The most common enquirers were pharmacists and hospital physicians. The most used sources were SmPC (59 enquiries), PubMed/Medline (49) and Micromedex (48). In the first level of the ATC codes analysis, the most common codes were C (cardiovascular system), and the most frequently interacting code was N (nervous system). The most frequently interacting components were omeprazole, warfarin, furosemide, and levothyroxine. The mechanism of interactions was in the majority (93; 60.8%) pharmacodynamic. The most common clinical severity of interactions was grade B (moderate; 102; 66.7%), followed by grade A (minor; 37; 24.2%) and grade C (severe; 14; 9.2%). The most

frequent potential clinical outcomes of interactions were risk of adverse effects and risk of therapy failure. Five enquiries with the common theme of beta blockers and antidiabetics interaction and two enquiries with the theme of proton pump inhibitors and clopidogrel interaction were compared and a model solution was carried out.

Conclusion: A broad spectrum of enquiries related to drug interactions was analysed and interacting components of drug interactions were identified. Although the enquiries were complex, their solutions did not majorly differ within the frame of their context.

2 Úvod a cíl práce

Lékové interakce patří mezi lékové problémy, u kterých se dá očekávat, že jejich počet spolu se zvyšující se spotřebou léčiv, stárnoucí populací a zvyšujícím se počtem nových léčiv nejspíše v budoucnu poroste. Je tedy třeba zlepšovat mechanismy zachytů lékových interakcí a postupy a doporučení, jak jim předcházet a řešit je.

K zachytu nežádoucích lékových interakcí ve farmakoterapii pacientů by mělo docházet především na úrovni předepisujícího lékaře a vydávajícího lékárníka. Ne vždy je však v reálném provozu možné všechny lékové interakce zachytit, a to kvůli omezenému přístupu k odborným informacím, absenci nebo nedostatečnému proškolení v oblasti využívání a interpretaci informací z těchto zdrojů nebo neznalosti úplné lékové anamnézy pacienta. V tom případě mají nejen zdravotníci možnost se s lékovým dotazem obrátit na lékové informační centrum (LIC).

LIC je organizace, jejíž cílem je poskytovat informace o léčivech a tím podporovat farmaceutickou péči a racionální farmakoterapii. Pracovníci LIC jsou zpravidla odborníky na klinickou farmacii a mají přístup k širokému výběru odborných informačních zdrojů. Jsou tedy schopni poskytovat erudované klinické zhodnocení farmakoterapie a navrhnout řešení daných problémů.

Cílem této diplomové práce bylo vypracovat teoretický úvod k hodnocení činnosti LIC Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové (FaF UK a FN HK) se zaměřením na lékové interakce, kvantitativně i kvalitativně zhodnotit zodpovězené lékové dotazy tazatelů, které se týkaly lékových interakcí, a přinést tak mimo jiné praktické náhledy, které mohou vést ke zlepšení služeb poskytovaných LIC. Dále bylo cílem vypracovat několik lékových dotazů zaměřených na lékové interakce.

3 Teoretická část

V této části diplomové práce je stručně představen koncept LIC, definice, rozdělení a důsledky lékových interakcí. Dále jsou zde uvedeny kategorie odborných informačních zdrojů, které jsou v rámci zpracování dotazů LIC využívány. Podrobněji jsou rozvedeny odborné zdroje informací o lékových interakcích, jako např. interakční databáze, které usnadňují odborníkům vyhodnocovat přítomnost a klinickou závažnost lékových interakcí.

3.1 Léková informační centra

LIC jsou státní nebo soukromé organizace, jejichž cílem je poskytovat odborníkům nebo laické veřejnosti informace o léčivech. (1) (2) Jinými slovy cílem LIC je:

- poskytovat pravdivé, objektivní, aktuální a nezaujaté informace o všech aspektech léčiv zdravotnickým pracovníkům nebo veřejnosti,
- podílet se na edukaci studentů farmacie i odborné zdravotnické veřejnosti,
- sloužit jako zdroj odborných informací o léčivech pro uspokojení potřeby zdravotnických pracovníků,
- podporovat racionální farmakoterapii založenou na evidence-based medicine (EBM) a tím zlepšovat úroveň zdravotní péče,
- podílet se na odhalování lékových problémů a sledování bezpečnosti léčivých přípravků (LP) po jejich uvedení na trhu. (1) (2) (3)

Neexistuje přesná klasifikace LIC, stejně jako není dostupná informace o přesném počtu LIC na světě, jelikož žádná organizace nemá za úkol jednotlivá centra evidovat. LIC mohou poskytovat služby specifickým skupinám tazatelů (farmaceuti, lékaři, právníci, akademici apod.) v závislosti na zdroji jejich příjmů (mohou být zřizovány farmaceutickými firmami, státy, univerzitami, nemocnicemi apod.) anebo mohou být přístupné pro laickou veřejnost. LIC mohou poskytovat svoje služby přes internet, telefonicky či osobně. (4)

První LIC na světě vzniklo v srpnu 1962 pod záštitou University of Kentucky v USA a jeho založením a následným úspěchem započala změna farmaceutického povolání od „prodeje léčiv“ k expertovi na farmakoterapii a člena multidisciplinárního týmu pečujícího o pacienta. V USA počet LIC rostl až do konce 80. let 20. století, kdy jejich počet činil 127. V 90. letech 20. století začal tento trend upadat a podle dostupných informací v roce 2009 fungovalo pouze 75 formálních LIC. (5) (6) V Evropě začala LIC vznikat v 70. letech 20. století ve Francii, Velké

Británii, Německu, Španělsku a Švédsku. V roce 1992 jich bylo 110. V České republice vzniklo první LIC v roce 1971 a to v Nemocniční lékárně Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Následoval vznik informačního střediska Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v roce 1984 a LIC Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové (FaF UK) v roce 1994, ke kterému se v roce 2005 organizačně připojila Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK). (7) Podrobněji zpracovaná problematika fungování českých a zahraničních LIC se nachází v diplomové práci Barbory Chmelíkové *Analýza činnosti Lékového informačního centra I.* a Natálie Čikovské *Analýza činnosti Liekového informačního centra II.* (8) (9)

3.2 Lékové interakce

Léková interakce je situace, ve které léčivo, strava nebo jiné vnější a vnitřní faktory ovlivňují aktivitu jiného léčiva, tedy snižují či zvyšují jeho působení v organismu, nebo kombinace těchto látek vyvolá zcela nový účinek, který nevyvolává žádná z látek sama o sobě. Tím může být účinnost nebo toxicita léčiva změněna. (10) Za potenciální lékovou interakci se považuje užití léčiv, o nichž se ví, že spolu interagují, a proto by při jejich společném užití mohlo dojít k lékové interakci. (11)

3.2.1 Klasifikace lékových interakcí

Lékové interakce se mohou dělit dle různých faktorů do více kategorií. Dle mechanismu interakce se dělí na farmakodynamické, farmakokinetické a farmaceutické. (12) Při **farmakodynamické** interakci je aktivita léčivé látky modifikována při současném zachování její koncentrace v organismu za určitý časový úsek (křivka koncentrace látky v organismu v průběhu času zůstane zachována). Taková situace nastává většinou při kompetici látek o stejné vazebné místo na receptoru, kdy látky vzájemně působí aditivně (jejich účinek se sčítá), synergicky (účinek se násobí) nebo antagonisticky (účinek se snižuje). V praxi se pojmy „aditivní“ a „synergistický“ někdy zaměňují, jelikož ne vždy jsou dostupné informace o míře zvýšení účinku léčiv. Při **farmakokinetické** interakci je změněna koncentrace látky v těle za určitý časový úsek. Tento typ interakce je založen na farmakokinetických vlastnostech látky, tedy na absorpci, distribuci, metabolismu a exkreci (tzv. ADME). (10) (13) (14) **Farmaceutickou** interakcí se rozumí farmaceutická inkompatibilita, ke které dochází v lékové formě zpravidla ještě před podáním pacientovi, kdy spolu reagují jednotlivé léčivé látky. Není to tedy léková interakce v pravém slova smyslu (12), a proto v této práci není dále rozvedena.

Dále se interakce dělí dle interagujících faktorů. Léčivo může interagovat s dalším léčivem, se stravou, s vnějšími nebo vnitřními faktory (např. plazmatické bílkoviny, onemocnění) a může interferovat s laboratorními testy. (10) (15) Některé zdroje uvádí jako samostatný typ interakce léčiva se zdravotním stavem či onemocněním pacienta (např. renální selhání může tvořit interakci s léčivem, které je eliminováno renálně, nebo může nastat situace, kdy léčivo vyvolá renální selhání, které pak ovlivňuje farmakokinetiku dalších léčiv). (16) (17) (18) Pro snadnou orientaci se v některých databázích lékové interakce rozdělují do více specifických kategorií (např. lék-lék, lék-alkohol, lék-doplněk stravy).

Interakce se rozdělují také dle klinické relevance. Definice klinicky relevantní interakce jsou různé a nejsou určeny obecně platné doporučené postupy, jak hodnotit klinickou relevanci interakcí. Obecně se léková interakce považuje za klinicky relevantní, pokud při ní dochází k takové toxicitě nebo ztrátě účinnosti léčiva, která vyžaduje pozornost zdravotníka. Další definice považuje za klinicky relevantní interakci takovou, která vede ke klinické intervenci. Interakce se dají na základě klinické závažnosti (relevance) odstupňovat a takovým způsobem (ale nejenom) je většina databází lékových interakcí klasifikuje. (19)

V neposlední řadě mohou být interakce nežádoucí a žádoucí. Nežádoucí lékové interakce jsou ve většině případů nezamýšlené a jsou považovány za neužitečné nebo škodlivé. Existují však situace, kdy může být léková interakce zamýšlená a přínosná. (20) Příkladem může být interakce cyklosporinu a ketokonazolu, kdy ketokonazol inhibuje intestinální a hepatální CYP3A4 a zvyšuje tím biologickou dostupnost cyklosporinu. Navíc chrání pacienty po transplantaci orgánů proti fungálním infekcím asociovaných s imunosupresivním účinkem cyklosporinu. Tato interakce v 80. letech 20. století umožnila (snížením potřebné dávky tehdy finančně nákladného cyklosporinu) rozšíření transplantace orgánů do rozvojových zemí. (21)

V různých nástrojích pro kontrolu lékových interakcí se lékové interakce mohou dělit odlišně, byť v principu podobně jako výše zmíněné typy dělení. Příklady konkrétních typů dělení interakcí jsou uvedeny v kapitole „Elektronické databáze lékových interakcí“.

3.2.2 Farmakokinetické lékové interakce na principu ADME

Interakce založené na absorpci

Absorpce léčiv může být ovlivněna rychlostí vyprazdňování trávicího traktu, změnou aktivity transportních proteinů nebo střevního metabolismu skrze skupinu enzymů cytochromu P 450 (CYP450) a tvorbou chelátů či změnou pH roztoku léčiva, které mění poměr frakce léčiva schopné pronikat přes biologické membrány. Takto ovlivněna může být rychlost i míra

absorpce. Interakce se nemusí odehrávat pouze v trávicím traktu a nemusí být ani typu lék-lék. Například interní faktory, jako je složení adipózní tkáně v břiše, mohou ovlivnit rychlost vstřebávání určitých lékových forem (např. depotních inzulinů), nebo například patologické změny v nosu mohou ovlivnit vstřebávání intranasálně podávaných léčiv. (10)

Častou příčinou vzniku tohoto typu interakcí v gastrointestinálním traktu je současné užití léčiva se stravou. Díky komplexnímu složení stravy je výsledek interakce špatně předpověditelný a může být definitivně zjištěn pouze skrze klinické studie daného léčivého přípravku. Může mít vliv na míru i rychlost absorpce a také na rozpad, disoluci a průchod tablety trávicím traktem. Kromě toho potrava u některých léčiv zvyšuje gastrointestinální toleranci a tím předchází nežádoucím účinkům. Obecně tolerovaná změna biodostupnosti léčiva vlivem potravy je do 20 %. Mnohé farmaceutické firmy se však snaží vliv stravy na léčivý přípravek omezit vývojem vhodných formulací léčivých látek. (10)

Příkladem negativního ovlivnění absorpce je podávání levothyroxinu společně se stravou (zejména stravou bohatou na kationty Ca^{2+} či Fe^{2+}), která absorpci snižuje. Naopak antibiotikum cefuroxim-axetil má při současném podání s tučnou stravou absorpci zvýšenou. Rivaroxaban má v dávce 20 mg při společném podání s potravou absorpci zvýšenou, při podání nižších dávek (10 mg) je však absorpce na společném podání s jídlem prakticky nezávislá, což se vysvětluje špatnou rozpustností, ale výbornou vstřebatelností rivaroxabanu. (22)

Interakce založené na distribuci

Distribuce léčiv může být změněna interakcemi, které ovlivňují aktivní nebo pasivní transport léčiv. Ačkoliv transportní proteiny mohou vyvolávat změny absorpce, metabolismu i eliminace, hlavní roli hrají v distribuci léčiv. Fungují jako efluxní pumpy v různých biologických bariérách, jako je např. střevní stěna a ovlivňují tak koncentraci léčiva v různých tkáních. Klinicky nejdůležitější z nich, P-glykoprotein, má za funkci snižovat expozici organismu xenobiotikům skrze jejich exkreci do lumen tenkého střeva, krve nebo moči. Mnoho léčiv, toxinů a endogenních substancí jsou substráty a modulátory P-glykoproteinu, což společně se změnami jeho exprese při podání některých léčiv implikuje existenci množství lékových interakcí. (10)

Plazmatické proteiny, na rozdíl od efluxních transportérů, zabraňují léčivu prostupovat z krve do okolních tkání a tím fungují jako rezervoáry pro na ně navázanou frakci léčiv. Tím ovlivňují farmakokinetiku léčiva, jelikož pouze volná frakce léčiva může prostupovat biologickými membránami. Léčivé látky, které mají vysokou vazbu na plazmatické proteiny, pak mohou

interagovat skrze kompetici o vazebné místo na proteinu. Tento typ interakce je klinicky závažný hlavně u léčiv s nízkým terapeutickým indexem a vysokou vazností na plazmatické bílkoviny. (10) Pro ilustraci lze zmínit, že pokud léčivo A vytlačí z vazby na plazmatické proteiny léčivo B (které se za normálních okolností váže z 99 %) o pouhé 1 %, zvýší se tím teoreticky koncentrace volné frakce léčiva B dvojnásobně. (14)

Příkladem klinicky relevantní interakce založené na kompetici o vazbu na plazmatický protein je kombinace warfarinu a diklofenaku. Jelikož obě léčiva mají stejnou afinitu k albuminu, mohou se navzájem vytěšňovat z vazby na něj. Při takové zvýšené koncentraci volné frakce warfarinu může docházet ke krvácení. (23) Stran interakcí související s P-glykoproteinem je možné uvést příklad digoxinu, kdy indukce P-glykoproteinu rifampicinem nebo třezalkou tečkovanou způsobuje klinicky závažný pokles plazmatické koncentrace digoxinu zvýšením exkrece digoxinu do lumen tenkého střeva. (24)

Interakce založené na metabolismu

Skupina enzymů CYP450 se podílí na velké části interakcí typu lék-lék. Tyto enzymy se nachází převážně v játrech, plicích, střevech a v ledvinách a metabolizují široké spektrum exogenních i endogenních látek (10), tj. představují 70 až 80 % všech enzymů zapojených do metabolismu léčiv. (25) Enzymy existují v různých izoformách, které se odlišují selektivitou k různým substrátům. Některé izoformy dále podléhají genetickému polymorfismu, kdy dochází vlivem mutací genu pro konkrétní izoformu k modulaci její aktivity. (26) Kvůli genetické variabilitě mohou někteří pacienti metabolizovat léčivo abnormálně rychle, pomalu nebo nemusí léčivo metabolizovat vůbec. Některé izoformy CYP jsou inhibovatelné a/nebo indukovatelné, čímž může docházet k interakcím na úrovni metabolismu. (10)

Inhibice CYP vede ke snížení rychlosti přeměny léčiva, a tím k jeho zvýšené plazmatické koncentraci, což může vyústit v toxicitu (u proléčiv naopak ve snížený účinek). Inhibice se dělí na reverzibilní a ireverzibilní. Reverzibilní inhibice tvoří většinu případů těchto interakcí a je způsobena kompeticí o vazebné místo na enzymu. K ireverzibilní inhibici dochází hlavně při vzniku reaktivního metabolitu léčiva u CYP-katalyzované reakce, který enzym následně inaktivuje. (10)

Indukce CYP vede naopak ke zvýšení rychlosti přeměny léčiva a k jeho snížené plazmatické koncentraci, což může analogicky vyústit ve snížený účinek léčiva. Indukce se liší mechanismem jejího vzniku i dobou, ve které k indukci dochází. Je způsobená buď zvýšením transkripce genů pro danou izoformu enzymu, nebo méně klinicky relevantní stabilizací

enzymu a prodloužením jeho biologického poločasu v těle. Konečný důsledek indukce je však znát až po několika dnech či týdnech od podání induktoru (10) a také přetrvává déle než efekt inhibice enzymu. Ten nastupuje rychleji než efekt indukce (ačkoliv v každé tkáni se může doba nástupu inhibice lišit) (27) a dle mechanismu se obnovení činnosti enzymů liší biologickým poločasem inhibitoru u reverzibilní nebo poločasem samotného enzymu u ireverzibilní inhibice. (28)

Efekt inhibice a indukce není u každé látky stejně silný, proto může každá látka ovlivňovat dané enzymy jinou mírou. Existují přehledové tabulky, které u léčiv uvádějí, pro jaký enzym je léčivo substrátem a jak silný inhibiční nebo indukční potenciál má. Jedna z nejznámějších tabulek je tzv. Flockhart Table (viz kapitola „Elektronické databáze lékových interakcí“). (29)

Interakce založené na exkreci

Léčiva jsou z těla exkretována skrze moč, žluč, vydechaný vzduch z plic, stolici, pot, sliny a mléko. Kvantitativně nejdůležitější je renální a biliární exkrece. (23)

Pro léčiva existuje vzhledem k renální exkreci potenciál klinicky relevantní interakce, pokud má léčivo renální clearance nad 50 %, tedy pokud renální clearance silně přispívá k celkové clearance. Existují čtyři mechanismy interakcí na úrovni renální exkrece: kompetice na tubulárním sekrečním místě, kdy dochází k snížení exkrece; kompetice na tubulárním sekrečním místě, kdy dochází ke zvýšení exkrece; změna pH moči, která vyvolá na základě pK_A látky snížení či zvýšení exkrece; a inhibice renálního metabolismu léčiva. (10) Příkladem je interakce amoxicilinu s methotrexátem, kdy amoxicilin snižuje renální clearance methotrexátu. (23)

Lékové interakce ovlivňující biliární clearance nebyly kvůli technické náročnosti takového měření systematicky zkoumány, i když se ví o několika možných interakcích. (30) Příkladem takové interakce je inhibice biliární clearance methotrexátu probenecidem. (31)

3.2.3 Farmakodynamické lékové interakce

Farmakodynamické interakce mohou probíhat na úrovni receptoru, buněčné signalizace (druzí poslové) nebo na úrovni efektoru (ligand modulující aktivitu enzymu). (32) Další možný způsob rozdělení je interference s efektem léčiva na receptoru, interference s fyziologickým kontrolním procesem a aditivní nebo protichůdný fyziologický efekt. (33) Některé zdroje tedy rozlišují tyto interakce na aditivní, synergistické a antagonistické. (34) Popřípadě zmiňují i ovlivnění zpětného vychytávání látek na receptorech. (14) Farmakodynamické interakce mohou být také přímé a nepřímé. (35)

Aditivní interakce vznikají, pokud mají současně podaná léčiva stejný farmakodynamický efekt. (14) Příkladem je společné užití liraglutidu a insulinu detemiru. Liraglutid je analog lidského glukagon-like peptidu-1 a inzulin detemir je dlouhodobě působící analog lidského hormonu inzulinu. Obě tato léčiva snižují odlišným mechanismem glykémii a jejich společný farmakodynamický efekt se sčítá. Synergistické interakce nastávají, pokud se účinek současně podaných léčiv násobí. Takový je příklad současného užití tramadolu a paracetamolu, které mají ve společné kombinaci násobně vyšší analgetický účinek. (34) Antagonistický efekt nastává, pokud mají současně podaná léčiva opačný farmakodynamický efekt, jako se děje při užití kumarinů a vitamínu K, kdy kumariny snižují koagulační efekt vitamínu K. (14)

Přímé interakce vznikají, pokud současně podaná léčiva působí na stejném místě v organismu (synergismus a antagonismus). Jako příklad je možné uvést antagonistické působení vitamínu K na warfarin. Nepřímé interakce vznikají, pokud jedno léčivo ovlivňuje farmakologický, terapeutický nebo toxikologický efekt druhého léčiva, ale tyto efekty jsou navzájem nezávislé. Jako příklad poslouží změny v rovnováze elektrolytů při podání diuretik (jmenovitě draslíku), které mohou zvýšit efekt digoxinu. (35)

V Tabulce 1 je rozvedeno možné členění farmakodynamických interakcí na farmakologickém podkladě. Kvůli složitosti možných farmakodynamických mechanismů a jejich (do určité míry) pouze teoretické využitelnosti (12) je členění rozvedeno pouze stručně.

Tabulka 1: Rozdělení mechanismů farmakodynamických interakcí, převzato a upraveno dle (33)

Typ interakce	Mechanismus interakce	Příklad
Homodynamický mechanismus	Navázání na stejné vazebné místo receptoru.	Antagonismus opiátů a naloxonu.
Alosterická modulace	Navázání na odlišné vazebné místo stejného receptoru.	Agonismus barbiturátů a benzodiazepinů na GABA receptoru.
Heterodynamický mechanismus	Navázání na odlišný receptor, ale ovlivnění stejného signálního systému druhých poslů.	Antagonismus glukagonu na efekt systému cAMP druhých poslů betablokátorů.
Efekt druhých poslů	Navázání na odlišný receptor/systém druhých poslů, ale ovlivnění stejného fyziologického procesu.	Synergismus propofolu a benzodiazepinů vedoucí ke snížení úrovně vědomí.
Aditivní nebo protichůdný fyziologický efekt	Ovlivnění odlišných receptorů a fyziologických systému vedoucí	Protichůdné působení vasodilatátoru glycerol trinitrátu a

	ale ke stejnému klinickému efektu.	vasokonstrikčního léčiva noradrenalinu.
Interference s kontrolním mechanismem	Interference s kontrolním mechanismem fyziologického procesu, který je cílem dalšího léčiva.	Efekt nesteroidních antiflogistik na lokální syntézu prostaglandinu E2 snižuje glomerulární perfuzi a tím zvyšuje sekreci reninu, čímž působí proti antihypertenznímu efektu inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu.

3.2.4 Faktory podílející se na vzniku lékových interakcí

Kromě samotných vlastností léčivých látek existuje množství dalších faktorů, které ovlivňují pravděpodobnost vzniku lékové interakce.

Jedním z nejdůležitějších je počet souběžně užívaných léčiv. Tento faktor může být mnohdy důležitější než samotná charakteristika léčivého přípravku. Byl popsán silný vztah mezi počtem užívaných léčivých přípravků a potenciálních lékových interakcí. (10) Studie z USA publikovaná v roce 1996 zjistila, že při současném užívání dvou léčiv existuje 13% riziko vzniku lékové interakce, které roste při současném užívání čtyř léčiv na 38 % a při užívání sedmi a více léčiv se riziko zvedá na 82 %. (36) S polyfarmakoterapií souvisí i častá preskripce zbytných nebo nevhodných léčiv, a to především u starších pacientů. (10) Přibližně 50 % geriatrických pacientů užívá jedno nebo více zbytných léčiv (37) a podle studie z roku 1992 je 50 % lékových problémů u starších pacientů způsobeno nevhodnou farmakoterapií (tedy i užíváním zbytných léčiv). (38)

Dalším faktorem je právě věk pacienta. Stárnoucí populace a častější polymorbidita zapříčiňují, že spotřeba léčiv a počet pacientů s polyfarmakoterapií rostou. (39) U geriatrických pacientů existuje vyšší riziko vzniku lékových interakcí než u mladších pacientů. Příčinou jsou mimo jiné metabolické a renální změny a vyšší riziko polyfarmakoterapie. Minimalizace nevhodné preskripce je u starších pacientů velmi důležitá, jelikož snižuje pravděpodobnost vzniku nežádoucích interakcí, jak bylo uvedeno výše. U pacientů s chronickým onemocněním mohou k polyfarmakoterapii přispívat i volně prodejná léčiva (OTC) a doplňky stravy. (10) Studie Lékařské fakulty Masarykovi Univerzity v Brně došla k závěru, že 66 % starších pacientů užívá pravidelně OTC léčiva a z toho pouze 20 % z nich o tom informují svého lékaře. (40) Jiná studie mapující užívání OTC léčiv a léčiv na předpis došla k závěru, že v průběhu studie se zvýšila

spotřeba léčiv u geriatrických pacientů a u 15 % z nich existovalo riziko potenciálních klinicky závažných lékových interakcí. (41)

Podílet se na vzniku lékových interakcí mohou také faktory jako abúzus alkoholu nebo tabákových výrobků, které vytvářejí s léčivem interakci ovlivněním metabolismu léčiv nebo zdravotním stavem (např. jaterní cirhóza u alkoholiků). K nejzávažnějším interakcím dochází často, pokud je interakce podmíněná farmakokineticky i farmakodynamicky (např. existují popsané smrtelné případy rhabdomyolýzy u kombinace statinů a fibrátů). (10)

Předcházet nežádoucím lékovým interakcím je nutné z několika důvodů. Nežádoucí interakce mohou snižovat kvalitu života, zvyšovat riziko hospitalizace a úmrtí a zabraňovat v dosažení léčebných cílů terapie. Představují také finanční zátěž pro zdravotní systém. (42) Odhaduje se, že lékové interakce jsou důvodem k hospitalizaci v 1 % případů obecně u dospělé a v 2–7 % případů u geriatrické populace. (43) Dle odhadu Asociace inovativního farmaceutického průmyslu z roku 2017 v ČR ročně zemře zhruba 230 pacientů na následky nežádoucích lékových interakcí a 3400 pacientů je hospitalizováno. Pro české zdravotnictví tím vznikají přímé náklady na řešení nežádoucích lékových interakcí, které představují téměř 850 milionů korun ročně. (44)

3.3 Odborné informační zdroje o léčivech

Neodmyslitelnou součástí při zpracování lékových dotazů je čerpání informací z odborných zdrojů zaměřených na odborné informace o léčivech. Tyto zdroje se rozdělují dle následujících kritérií:

- původnost – primární, sekundární a terciární,
- způsob publikování – neperiodické, periodické a s nepravidelnou periodicitou,
- dostupnost – publikované, nepublikované, šedá a firemní literatura,
- závislost zdrojů – závislé a nezávislé,
- recenzní řízení – recenzované a nerecenzované zdroje. (45)

Primární zdroje se skládají z výsledků vědeckých výzkumů, tedy hlavně z klinických studií. Informace z primárních zdrojů jsou sice nejaktuálnější, ale při řešení konkrétního dotazu je každou klinickou studii třeba posuzovat v kontextu s výsledky dalších studií zabývajících se danou problematikou, jinak by mohlo dojít k nesprávnému odhadu důležitosti dané informace. Primární zdroje mohou být více objektivní, ale mnohdy postrádají přehlednost terciární literatury, ve které se snadněji a rychleji orientuje. Pro účely řešení lékových dotazů (kdy je často potřeba jeho rychlé vyřešení) se primární zdroje hodí spíše, když je dotaz zaměřen

na úzkou oblast farmakoterapie (např. off-label použití málo známého léčiva) a kdy terciární zdroj neposkytuje dostatečně vyčerpávající a aktuální informace. (4)

Sekundární zdroje umožňují přístup k relevantním primárním zdrojům, které indexují a abstrahují. Indexace spočívá v poskytování základních bibliografických údajů jako je název článku, autor článku apod. Abstrakce navíc zahrnuje krátké shrnutí čili abstrakt celého textu.

(4) Do sekundárních zdrojů patří jednak bibliografické, citační a full-textové databáze a jednak systematické rešerše a metaanalýzy. Při prohledávání databází je třeba myslet na to, že klíčová slova se v každé databázi mohou indexovat odlišně, proto je důležité hledat ve více databázích pod více termíny. Některé databáze umožňují vyhledávat v režimu „free-text“, což je vhodné v případě, kdy vyhledávání indexovaného termínu nepřineslo požadované výsledky. Pro správné vyhledávání je v porovnání s terciárními zdroji nutné mít určité znalosti a dovednosti, jinak je riziko, že řešitel nenajde dostatečně relevantní výsledky. (2) (4)

Terciární zdroje představují uživatelsky nejsnazší a nejrychlejší způsob, jak se dostat k relevantním informacím. Skládají se z primárních, sekundárních i dalších terciárních zdrojů, které byly autory shrnuty do přehledné formy. Patří mezi ně faktografické databáze (např. Micromedex, LexiComp), učebnice, kompendia a obvykle nesystematické rešerše. Oproti primárním zdrojům mohou být méně aktuální, mohou obsahovat nesprávné, neúplné či zaujaté informace a většinou také neposkytují dostatečně detailní informace pro velmi specifické lékové dotazy. Jsou tedy vhodné pro rychlou orientaci v literatuře či k počáteční fázi výběru literatury, ale nemohou zpravidla plně nahradit zdroje primární. (4)

Při zpracování lékového dotazu a výběru zdrojů je vhodné postupovat metodicky od terciárních přes sekundární po primární zdroje. Ne vždy je třeba tento postup dodržet, v případě že je tazatelem pacient či je dotaz triviální, stačí mnohdy informace z terciárních zdrojů. Pokud je však tazatelem odborník, který požaduje detailní odborné informace, může být vhodnější podat mu informace z primárních zdrojů. Poté, co řešitel shromáždí zdroje, je nutné provést jejich analýzu a následnou syntézu odpovědi a závěr. (4)

Analýza informací spočívá v podrobné rešerši dostupné literatury, kdy se řešitel lékového dotazu rozhoduje, které zdroje jsou dostatečně kvalitní a relevantní k danému případu. Kromě pozitivních nálezů by měl řešitel přihlídnout i k nálezům negativním, kdy k danému tématu neexistuje relevantní literatura. Až po analýze se může přistoupit k syntéze. Ta představuje systematický a metodický postup založený na logickém a deduktivním uvažování, který slučuje rozdílná a rozmanitá fakta a myšlenky do jedné souvislé odpovědi. Syntéza, pokud provedena správně, může dát existujícím informacím nový význam, a tedy přinést i nové poznání. Pokud

je však provedena špatně, nemusí se podařit formulovat souvislou a logickou odpověď. Z odpovědi na lékový dotaz poté řešitel vyvodí závěr, který může tazateli poskytnout také doporučení, jak daný problém řešit. (4)

Lékový dotaz je třeba interpretovat dle odbornosti tazatele a dle situace a požadavků tazatele. Dle interních požadavků LIC na řešení lékových dotazů je např. vhodné jinak formulovat dotaz tazateli z široké veřejnosti než klinickému farmaceutovi. Záleží také na tom, zda je vypracování dotazu požadováno urgentně nebo je na jeho vypracování dostatečný čas a také, zdali je požadováno pouze rámcové zhodnocení specifického problému nebo např. celkový rozbor farmakoterapie.

3.4 Elektronické databáze lékových interakcí

Databáze lékových interakcí umožňují kontrolu farmakoterapie pro podporu klinického rozhodování nebo slouží jako pomůcka akademiků pro výzkumné účely. Některé z těchto databází mohou být zakomponovány do elektronických informačních zdravotnických systémů, což zjednodušuje jejich používání a může zvýšit záchyt potenciálně závažných interakcí ve zdravotnických zařízeních. (46) Příkladem takových systémů jsou nemocniční informační systémy, které umožňují centrální uchování dat o pacientovi a také administrativní či provozní úkony (47), nebo lékárenské informační systémy, které se zaměřují krom jiného na výdej, distribuci a přípravu léčiv. (48)

Většina nástrojů pro kontrolu interakcí klasifikují interakce podle určitých parametrů, jako např. klinická závažnost nebo kvalita dokumentace. Tyto parametry nejsou striktně standardizovány a u každé databáze se mohou mírně lišit. Pro vyhodnocování interakcí je přitom velmi důležité, aby byly klasifikovány správně. Pokud je klinicky závažná interakce klasifikována jako nezávažná, může dojít k ohrožení pacienta v důsledku jejího ignorování. Naopak, pokud je klinicky nezávažná interakce klasifikována jako závažná, může dojít k poškození pacienta v důsledku nepodání nejsprávnější léčby. Studie z roku 2011 došla k závěru, že většina (60 %) lékových interakcí označených jako „kontraindikované“ byla v databázích špatně klasifikována. (49)

Pro hodnocení zdrojů lékových interakcí (odborný zdroj popisující lékovou interakci) bylo vyvinuto několik nástrojů. Nejnovější z nich nese název DRIVE (Drug interaction evidence evaluation) a byl vyvinut s cílem nahradit méně vhodný tzv. Naranjo scale a jeho nástupce DIPS (Drug interaction probability scale). DIPS byl první podobný nástroj zaměřený specificky na lékové interakce, je mu však vyčítán jeho komplexní přístup k hodnocení lékových

interakcí. (11) Elektronické databáze lékových interakcí zatím žádný standardizovaný postup při hodnocení zdrojů interakcí nepoužívají. Míní se, že důvodem zatím byl již zmíněný velmi komplexní přístup nástroje DIPS, kvůli kterému nebylo pro editory databází atraktivní se jím řídit. (50)

V neposlední řadě, pokud jsou upozornění na klinicky závažné interakce nadměru repetitivní, může docházet k tzv. „únavě z upozornění“ (alert fatigue). To může mít za následek oslabení pozornosti zdravotnického pracovníka a přehlédnutí některých klinicky závažných upozornění. (51)

Níže v textu popsané systémy databází a nástroje pro kontrolu lékových interakcí jsou v principu velmi podobné. Jejich senzitivita, specifická, rozsah, kompletnost a uživatelská příjemnost se však často liší. (52) (53) (54) Výstupy kontroly lékových interakcí mají mezi jednotlivými databázemi navíc mnohdy jen malé překrytí. To znamená, že neexistuje jednotný postup vyhodnocování zdrojů, jednotný postup rozhodování, zda se interakce vztahuje na jedno konkrétní léčivo nebo celou skupinu léčiv a v neposlední řadě neexistuje ani standardní datový formát interakcí. Pro správné vyhodnocení interakce záleží také na dávce léčiva a klinické důležitosti dané interakce. (52)

Je obtížné určit, která databáze poskytuje nejužitečnější výstupy. Důležitým faktorem však je, aby databáze byla vysoce specifická (poměr počtu hlášených neexistujících interakcí a skutečně neexistujících interakcí) i vysoce senzitivní (poměr počtu hlášených existujících interakcí a počtu skutečně existujících interakcí). Výhodou může být i uživatelská přívětivost a možnost rychlého a přehledného vyhledání interakcí. Databáze se liší cenou předplatného, proto se hlavně v rozvojových zemích preferují volně přístupné. (55) Faktem je, že ideální a kompletní nástroj pro kontrolu interakcí neexistuje a takové nástroje mohou být pouze oporou při rozhodování klinického experta. (52)

3.4.1 Obecně zaměřené databáze

Obecně zaměřené databáze poskytují informace o všech druzích léčiv a nejsou zaměřené specificky na určitou skupinu léčiv.

Clinical Pharmacology

Clinical Pharmacology je placený systém elektronických databází společnosti Elsevier (sídli v Nizozemsku) spojený s vyhledávačem ClinicalKey. Poskytuje neustále aktualizované informace formou monografií jednotlivých účinných látek v FDA registrovaných LP, rostlinných přípravcích, nutričních přípravcích a doplňcích stravy. Dále obsahuje klinické nástroje jako

např. nástroj pro kontrolu lékových interakcí a duplicit v terapii nebo informace o IV kompatibilitě léčiv. Systém nabízí filtrování dle alergologických či dietárních omezení (např. LP bez cukru či bez alkoholu). Uvedené informace jsou většinou spojeny s odkazem na články v databázi PubMed. (56) (57) (58)

Databáze lékových interakcí DrugAgency, a.s.

Jedná se o českou databázi. Zdrojem dat je primární literatura a otevřená data SÚKL, která zahrnují databázi registrovaných léčivých přípravků, souhrn údajů o léčivém přípravku (SmPC), příbalového informačního letáku (PIL) a texty obalů LP. (59) Proces tvorby databáze se skládá z:

1. identifikace existence lékové interakce,
2. doložení dokumentace lékové interakce,
3. kvantifikace klinické závažnosti lékové interakce,
4. kvantifikace celkového hodnocení lékové interakce. (59)

Doložení dokumentace kvantifikuje relevanci literárních zdrojů pěti stupni (Tabulka 2). (60)

Tabulka 2: Kvantifikace literárních zdrojů interakce databáze DrugAgency, převzato z (60)

#	Označení	Vysvětlení
1	Neprůkazná	Např. několik primárních zdrojů, jejichž výsledky jsou zásadně odlišné.
2	Informace výrobce	Informací výrobce se rozumí relevantní lékové interakce, které vyplývají z firemní dokumentace výrobce a jsou náležitě dokumentované nebo takové, kde výrobce považuje kombinaci léku s příslušným druhým lékem za kontraindikovanou nebo jinak závadnou.
3	Kazuistika	Zdrojem informací je jediná v literatuře publikovaná kasuistika nebo soubor do tří kasuistik včetně.
4	Dobrá	Situace, kdy zdrojem informací je cílená studie se zdravými dobrovolníky nebo pacienty zahrnující méně než šest osob nebo kdy bylo publikováno čtyři a více kasuistik, jejichž výsledky byly velmi blízké.
5	Velmi dobrá	Situace, kdy zdrojem informací je cílená studie se zdravými dobrovolníky nebo pacienty zahrnující nejméně šest osob.

Klinická závažnost se kvantifikuje dle míry změny koncentrace léčiva v lidském organismu, anebo změnou jeho účinnosti (Tabulka 3). (59)

Tabulka 3: Kvantifikace klinické závažnosti interakce databáze DrugAgency, převzato z (59)

#	Označení	Vysvětlení
0	Neinteraguje	Takový rozsah změn farmakokinetických nebo farmakodynamických vlastností jednoho a/nebo druhého léku, které nejsou statisticky významné na hladině významnosti $p=0,05$.

1	Nezávažná	Takové případy, kdy léková interakce má malý rozsah změn farmakokinetických parametrů (nárůst c_{max} o méně než 25 % nebo pokles c_{max} o méně než 20 %, nárůst AUC o méně než 25 %, pokles AUC o méně než 25 %), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p < 0,05$.
2	Málo závažná	Léková interakce má malý rozsah změn farmakokinetických parametrů (nárůst c_{max} o méně než 25 % nebo pokles c_{max} o méně než 20 %, nárůst AUC o méně než 25 %, pokles AUC o méně než 25 %) 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 (např. podání adsorpčních antacid a chinolonových chemoterapeutik).
3	Středně závažná	Léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů (nárůst c_{max} o 25–99 % nebo pokles c_{max} o 20–49 %, nárůst AUC o 25–199 %, pokles AUC o 25–59 %).
4	Závažná	Léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů (nárůst c_{max} o více než 100 % nebo pokles c_{max} o více než 50 %, nárůst AUC o více než 200 % nebo pokles AUC o více než 60 %), zároveň je třeba (u větší části pacientů) upravit dávkování jednoho nebo obou léků, protože jinak se mohou dostavit projevy nežádoucích účinků nebo toxicity
5	Velmi závažná	Léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů a zároveň vedla dle literárních zdrojů k projevům nežádoucích účinků, toxicity a nutnosti hospitalizace pacienta nebo k jeho smrti nebo je obecně (např. výrobcem) léková interakce považována za kontraindikaci současného podávání příslušných léků.

Závěrečnou kvantifikaci celkového hodnocení lékové interakce poté autor provede na základě určitých pravidel, svých zkušeností a znalostí dané problematiky a určí jim konkrétní stupeň od 0 do 5 (Tabulka 4). (59)

Tabulka 4: Kvantifikace celkového hodnocení interakce databáze DrugAgency, převzato z (59).

#	Vysvětlení
0	K lékové interakci nedochází.
1	Zjištěné změny jsou zcela minimálního rozsahu, takže není třeba upravovat dávkování.
2	Zjištěné změny jsou malého rozsahu, takže běžně není třeba upravovat dávkování, v některých případech je však třeba posunout dobu podávání jednoho z léků.
3	Zjištěné změny jsou středně velké, u menší části pacientů je třeba změnit dávkování na základě výsledků klinického a/nebo laboratorního vyšetření.
4	Zjištěné změny jsou velké, u větší části pacientů je třeba změnit dávkování na základě výsledků klinického a/nebo laboratorního vyšetření.

5	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 a laboratorního vyšetření.
---	--

Databáze rozpoznává interakce typu lék-lék, lék-strava, lék-doplňky stravy, lék-alkohol a duplicitu terapie. Výsledky řadí do tří hlavních skupin: duplicitu, lékové interakce a interakce se stravou. V detailu interakce jsou k dispozici informace o důsledku a mechanismu interakce, zvláštních opatřeních (management terapie), komentář autora záznamu a zdroje literatury. (59)

DrugBank

Volně přístupná kanadská databáze léčiv vlastněná korporací The Governors of the University of Alberta a spravovaná firmou OMx Personal Health Analytics Inc. Zaměřená je na použití v akademické a výzkumné sféře. Kombinuje chemická, farmakologická a klinická data o léčivech. Obsahuje nástroj pro kontrolu lékových interakcí, který rozlišuje interakce typu lék-cílová struktura, lék-enzym a lék-transportér. Ke každé interakci je k dispozici její krátký popis. Vedle volně přístupné verze nabízí také obsáhlejší placené verze: klinickou a vědeckou. Pro klinickou verzi jsou k dispozici tři rozšíření: „Advanced Indications and Contraindications“, „Interactions and Adverse Effects“ a „Multiple Jurisdictions“ (zahrnující léčiva registrovaná FDA, Health Canada a EMA). V placené verzi nástroje pro kontrolu interakcí jsou k dispozici informace o interakci, její podrobnější popis, závažnost interakce (tři stupně závažnosti), stupeň evidence a management terapie. (61)

DRUGS.COM

Volně přístupná online databáze léčiv, která kombinuje data z vícero zdrojů, jako např. Micromedex, LexiComp či Cerner Multum. Informace o léčivech jsou prezentovány dvěma způsoby: pro veřejnost a pro zdravotnické profesionály. Analogicky je pro veřejnost a pro zdravotníky uzpůsoben volně přístupný nástroj pro kontrolu lékových interakcí, kdy v módu pro zdravotnické profesionály prezentuje interakce více dopodrobna a obsahuje management terapie a dokumentaci. Tento nástroj rozlišuje interakce typu lék-lék, lék-strava, lék-alkohol a duplicitu léčivé látky. Řazení interakcí uvádí Tabulka 5. (62)

Tabulka 5: Klasifikace interakcí databáze DRUGS.COM, převzato a přeloženo z (62).

Riziko	Vysvětlení
Major	Klinicky vysoce závažná interakce. Nekombinovat; riziko převyšuje benefit.
Moderate	Středně vysoká klinická závažnost. Obecně platí doporučení nekombinovat; kombinovat pouze ve zvláštních případech.
Minor	Málo klinicky závažná interakce. Doporučuje se minimalizovat riziko; vyhodnotit rizika a uvažovat o změně léku, podniknout kroky k obejití interakce a/nebo implementovat monitorovací plán.
Unknown	Neexistují data.






Facts and Comparisons eAnswers

Facts and Comparisons eAnswers je placený systém elektronických databází vlastněný společností Wolters Kluwer (sídlicí v USA). Poskytuje informace o léčivech pro podporu klinického rozhodování. Systém je navržený se zaměřením na srovnávání léčiv, nabízí možnost srovnávat až čtyři léčiva najednou podle volitelných faktorů jako jsou indikace, lékové interakce nebo kontraindikace. Oproti systému LexiComp (viz dále) od stejného vlastníka je cílený hlavně pro použití v lékárně a měl by být vhodnější pro lékárníky díky přehlednosti a rychlosti používání. Sestává se z odlišných databází a je to tedy odlišný produkt. (63)

Hlavní databáze systému Drug Facts and Comparisons poskytuje informace o léčivech včetně více než 3000 srovnávacích tabulek, informací o dávkování, indikacích, lékových interakcích a nežádoucích účincích. Databáze Off-Label Drug Facts obsahuje monografie léčiv pro off-label použití podle populačních skupin, způsobu podání, dávkování a poskytuje informace o výsledcích klinických studií off-label používání a jeho bezpečnosti. Don't crush/chew nabízí výčet léčivých přípravků, které by se neměly drtit a žvýkat. Briggs' Drugs in Pregnancy and Lactation poskytuje informace o bezpečnosti léčiv v laktaci a těhotenství. A to Z Drug Facts je databáze, která poskytuje stručné informace o způsobu podání léčiv seřazené podle věku či zdravotního stavu pacienta. K systému je možné si některé další databáze dokoupit. (63)

Nástroj pro kontrolu lékových interakcí rozpoznává a rozřazuje interakce dle typu: lék-lék, lék-alergie, lék-těhotenství, lék-laktace, lék-nemoc, lék-alkohol a lék-strava. Závažnost rizika interakcí je hodnocena třemi stupni a dále je řazena dle kvality dokumentace Tabulka 6. (63)

Tabulka 6: Klasifikace interakcí databáze Facts And Comparisons eAnswers, převzato a upraveno z (63).

Ikona rizika	Závažnost	Dokumentace
	Závažná (Major)	Dostačující, dobrá, výborná (Suspected, probable, established)
Potenciálně vážná nebo život ohrožující interakce podložená primární literaturou, která zahrnuje několik kazuistik nebo kontrolovaných studií. Některé kontraindikané kombinace léčiv mohou být také zahrnuty.		
	Středně závažná (Moderate)	Dostačující, dobrá, výborná (Suspected, probable, established)
Interakce může vyústit ve zhoršení klinického stavu pacienta. Podložené primární literaturou, která zahrnuje několik kazuistik nebo kontrolovaných studií. Zahrnuty mohou být také některé kontraindikané kombinace léčiv, pro které existují důkazy, že nejsou život ohrožující.		
	Závažná (Major)	Nedostačující (Possible)
Interakce může vyvolat vážný efekt, avšak literatura je nedostačující.		
	Středně závažná (Moderate)	Nedostačující (Possible)
	Málo závažná (Minor)	Dostačující, dobrá, výborná (Suspected, probable, established)
Je nepravděpodobné, že by interakce měla klinický efekt a je podložena pouze omezenými důkazy v primární literatuře.		
	Málo závažná (Minor)	Nedostačující (Possible)
	Nezávažná (Any)	Pochybná, neznámá (Doubtful/Unknown)
Je nepravděpodobné, že by interakce měla klinický efekt a je podložena omezenými důkazy nebo konfliktními důkazy v primární literatuře.		

Podobně jsou hodnoceny i interakce na základě alergie, laktace a gravidity. Pro interakce typu lék-lék, lék-alkohol či lék-strava je navíc uvedena rychlost klinického projevu interakce (rychlý a zpožděný). (58) (63) (64)

INXBASE

Databáze lékových interakcí SFINX (Swedish-Finnish Interaction X-referencing) byla vyvinutá finskou Univerzitní nemocnicí Turku (Turun yliopistollinen keskussairaala) a švédskými Department of Drug Management and Informatics at the Stockholm County Council a univerzitou Institut Karolinska (Karolinska Institutet). Je navržena k integraci do zdravotnických informačních systémů a ve Finsku je integrovaná do systémů většiny lékáren. (65) Aktuálně je k dispozici pod názvem INXBASE, je provozována finskou společností Medbase a aktualizována čtvrtletně. (66)

Databáze obsahuje lékové informace z SmPC LP registrovaných EMA nebo FDA. Rozlišuje interakce typu lék-lék, lék-přírodní produkt a lék-strava a řadí je podle klinické závažnosti (čtyři

stupně) a kvality dokumentace (čtyři stupně). Ke každé interakci jsou uvedeny informace o klinickém dopadu interakce, doporučení, mechanismu, shrnutí a zdrojích. (66)

Lexicomp

Lexicomp online je placený systém elektronických databází vlastněný Wolters Kluwer (sídlicí v USA). Poskytuje informace léčivech jako je např. dávkování, způsob podání, varování a klinické informace (doporučené postupy a další). Při předpokladu předplacení obou služeb je umožněno přepínání mezi informacemi obsaženými v Lexicomp a UpToDate. Dále jsou v Lexicomp obsaženy interaktivní nástroje pro kontrolu lékových interakcí, identifikaci léčivých přípravků, IV kompatibility (obsahuje Trissel's 2 Clinical Pharmaceutics Database) a další. (63)

Lexicomp se skládá (nejen) z následujících databází založených na principech EBM. Nejrozsáhlejší databáze Lexi-Drugs poskytuje informace o nežádoucích účincích, kanadských obchodních názvech LP, dávkování, speciálních FDA upozorněních, farmakokinetice, farmakodynamice a obchodních názvech z více než 100 států. Databáze je uznána jako kompendium certifikované Centers for Medicare and Medicaid Services pro off-label použití léčiv v onkologii. Databáze Pediatric and Neonatal Information Databases obsahuje informace zaměřené na pediatrickou a neonatální farmakoterapii. Propojením s výše zmíněnou databází Facts and Comparisons eAnswers poskytuje informace o off-label použití léčiv. Comparative Efficacy and Role in Therapy je databáze, která uživateli umožňuje porovnání léčiv podle klinické účinnosti. Obsažena je také Martindale databáze, což je elektronická forma publikace Martindale: The Complete Drug Reference, která obsahuje informace o velkém množství léčiv, rekreačních drogách, vakcínách, doplňcích stravy, rostlinných látkách, pesticidech a dalších. Každé léčivo je v ní popsáno formou monografie, která popisuje jeho název a synonyma, fyzikální, chemické a farmakologické vlastnosti, indikace, dávkování apod. Databáze Pharmacogenomics poskytuje detailní informace o klíčových genetických variacích ovlivňujících odezvu na léčiva. Pregnancy and Lactation Information nabízí podrobné informace o bezpečnosti léčiv v laktaci a těhotenství. (63)

Nástroj pro kontrolu lékových interakcí nese název Lexi-Interact. Interakce systém řadí dle typu: lék-lék, lék-alergie a duplicita léčivé látky (kromě léčiva může uživatel zadat přírodní produkt, stravu a/nebo alkohol). Jednotlivé interakce jsou dále řazeny podle rizika, každý stupeň rizika má přiřazenu doporučenou akci (Tabulka 7). (67)

Tabulka 7: Klasifikace interakcí databáze LexiComp, převzato a přeloženo z (67)

Stupeň	Název
A	Žádná známá interakce (No known interaction)
Data nepotvrzují existenci farmakodynamické či farmakokinetické interakce.	
B	Intervence nevyžadována (No action needed)
Z dat vyplývá, že látky spolu mohou interagovat, avšak nejsou důkazy, že by tato interakce měla klinický dopad, terapii není třeba upravovat.	
C	Vhodný monitoring terapie (Monitor therapy)
Data demonstrují možnou existenci klinicky závažné interakce. Benefity terapie většinou převažují nad riziky, je vhodné monitorovat pacienta kvůli nežádoucím účinkům. U malé části pacientů může být vyžadována úprava dávkování.	
D	Vhodné zvážit změnu terapie (Consider therapy modification)
Data demonstrují možnou existenci klinicky závažné interakce. U každého pacienta musí být individuálně posouzeno, zda benefity převažují nad riziky. Musí být podniknuty specifické kroky k zajištění realizace benefitů nebo ke snížení rizika nežádoucích účinků, mezi tyto kroky může patřit agresivní monitorování, empirické změny dávek či změna léčiv.	
E	Nekombinovat (Avoid combination)
Data demonstrují možnou existenci klinicky závažné interakce. Rizika terapie většinou převažují nad benefity. Kombinace léčiv je obecně považována za kontraindikovaná.	

V Lexi-Interact jsou k dispozici informace o tzv. „dependencies“ – faktorech, které mohou ovlivňovat danou lékovou interakci. Tyto faktory mohou být specifické pro pacienta: orgánové poškození, kuřáctví, genotyp nebo fenotyp (např. pomalý metabolizátor určité CYP izoformy). Dalšími faktory mohou být také specifické lékové formy nebo specifické dávkovací režimy. Kumulace těchto faktorů může vyústit ve zvýšené riziko závažnosti interakce. (67) Dále je k jednotlivým interakcím uveden management terapie, výjimky dané farmakologické skupiny léčiv, zdroje literatury apod. (58)

MedicinesComplete





Placený systém elektronických databází MedicinesComplete je provozovaný britskou Královskou farmaceutickou společností (Royal Pharmaceutical Society) ve spolupráci s nakladatelstvím Pharmaceutical Press, které navíc zprostředkovává knižní tištěné tituly. (68)

MedicinesComplete obsahuje několik základních jednotlivých databází. Mimo jiné se jedná o British National Formulary – vychází dvakrát ročně také jako referenční kniha, obsahuje důležité informace o jednotlivých léčivech a poskytuje oporu v rozhodování při preskripci a dispenzaci léčiv (viz kapitola Knižní zdroje lékových interakcí). Databáze Martindale – elektronická forma tištěné publikace Martindale: The Complete Drug Reference (viz podkapitola LexiComp). Databáze lékových interakcí Stockley's Drug Interactions – vychází

ze stejnojmenné knihy (viz níže) a je obecně brána za zlatý standard při hodnocení lékových interakcí. Ke každé interakci poskytuje informace o klinické relevanci a důkazech, mechanismu účinku, závažnosti a managementu a také o odborných zdrojích. Dále nabízí odkazy do dalších relevantních databází systému MedicinesComplete. (68)

Ze specificky zaměřených databází je velmi významná databáze Stockley's Herbal Medicines Interactions – databáze interakcí bylinných a přírodních léčiv, která obsahuje interakce typu bylina–bylina, bylina–strava, bylina–kofein a bylina–laboratorní test. K dispozici je také kontrola lékových interakcí, tzv. Stockley's Interactions Checker. Ten řadí nalezené interakce dle čtyř stupňů upozornění (Tabulka 8). (68)

Tabulka 8: Klasifikace interakcí databáze Stockley's Drug Interactions na platformě MedicinesComplete, převzato z (68).

Ikona	Varování (Warning)
	Život ohrožující nebo kontraindikovaná kombinace.
	Nutná změna dávkování nebo řádný monitoring.
	Poučit o rizicích a nežádoucích účincích nebo zvážit monitoring.
	Žádná klinicky relevantní interakce.

U každé jednotlivé interakce zobrazuje informace o klinické závažnosti, doporučené akci, kvalitě dokumentace, shrnutí interakce, managementu a uvádí odkaz do online databáze Stockley's Drug Interactions. Nástroj také pracuje s cestou podání léčiva (systémová či topická). (68)

Medscape

Volně přístupná webová stránka Medscape, vlastněná americkou společností WebMD, poskytuje informace pro zdravotnické pracovníky týkající se zpravodajství ze světa zdravotnictví, názorů expertů, léčivech, onemocnění a vzdělávání. Lékové informace obsahuje ve formě monografií zahrnujících i informace o doplňcích stravy a rostlinných přípravcích (FDA-registrovaných). Nabízí také nástroj pro kontrolu lékových interakcí, lékařské kalkulačky a identifikátor tablet. Nástroj pro kontrolu interakcí nese název Drug Interaction Checker a stejně jako webová stránka je volně přístupný. Interakce rozřazuje podle klinické závažnosti a managementu a pro každou jednotlivou interakci nabízí stručné shrnutí mechanismu managementu terapie. Nástroj neuvádí kvalitu důkazů ani literární zdroje. (69)

Micromedex

IBM Micromedex je placený systém elektronických databází navržený k podpoře klinického rozhodování. Sestává se z množství databází fungujících na principech medicíny založené na důkazech (EBM). Je vlastněný firmou IBM a vyvinutý firmou Truven Health Analytics (obě firmy sídlí v USA). (70) Obsahuje informace o léčivech (registrovaných FDA), off-label použití, farmakokinetická data, bezpečnostní a farmakologické informace o léčivech. Obsahuje také toxikologickou sekci, která se zaměřuje na identifikaci léčivých přípravků pomocí vtištěných kódů (alfanumerický kód vtištěný do perorální pevné lékové formy) a management předávkování. Jeho součástí jsou také interaktivní nástroje pro kontrolu lékových interakcí nebo IV inkompatibilit (obsahuje mimo jiné Trissel's 2 Clinical Pharmaceutics Database). (4)

Hlavní databáze DRUGDEX poskytuje lékové informace, kdy primární zdroje zpracovává panel expertů podle procesu certifikovaným britskou institucí National Institute for Health and Care Excellence. Z dalších produktů lze zmínit např. DISEASEDEX, databázi zaměřenou na popis a léčbu onemocnění v akutní a lůžkové péči; Alternative Medicine poskytující informace o alternativní medicíně a doplňcích stravy; POISINDEX, databázi uvádějící toxikologické informace o látkách obsažených v několika stovkách tisících komerčních přípravků; REPRORISK, který poskytuje informace o reprodukčním riziku léčiv, chemikálií a enviromentálních faktorů. I v systému Micromedex je podporována databáze Martindale, jež poskytuje množství různých informací o jednotlivých léčivech (viz systém databází LexiComp). Physicians' Desk Reference (PDR) je kompilace informací z příbalových letáků FDA-registrovaných léčiv. Index Nominum je databáze léčiv registrovaných ve více než 45 státech a obsahuje monografie s informacemi o názvech, chemických strukturách a výrobcích. (71)

Nástroj pro kontrolu lékových interakcí nese název Drug Interactions. Lékové interakce jsou řazeny do skupin dle typu: lék-lék, lék-strava, lék-ethanol, lék-laboratorní test, lék-tabák, lék-gravidita, lék-laktace, lék-alergie a duplicita léčivé látky. Dále jsou řazeny dle závažnosti a kvality dokumentace (Tabulky 9 a 10). (71)

Tabulka 9: Klasifikace interakcí databáze Micromedex dle závažnosti, převzato a přeloženo z (71).

Závažnost	Klinický význam
Kontraindikováno (Contraindicated)	Současné užití léčiv je kontraindikováno.
Závažná (Major)	Interakce může být život ohrožující a/nebo může vyžadovat lékařskou intervenci pro minimalizaci nebo prevenci nežádoucích účinků.
Středně závažná (Moderate)	Interakce může vyústit ve zhoršení stavu pacienta a/nebo ve změnu terapie.

Málo závažná (Minor)	Interakce bude mít omezený klinický efekt, její manifestace může zvýšit frekvenci nebo závažnost nežádoucích účinků ale obecně nebude třeba změny terapie.
Neznámá (Unknown)	Neznámá závažnost.

Tabulka 10: Klasifikace interakcí databáze Micromedex dle kvality dokumentace, převzato a přeloženo z (71).

Dokumentace	Upřesnění
Výborná (Excellent)	Kontrolované studie jasně prokázaly existenci interakce.
Dobrá (Good)	Dokumentace silně naznačuje existenci interakce, chybí však kvalitní kontrolované studie.
Slabá (Fair)	Dostupná dokumentace je špatné kvality, avšak díky farmakologickým vlastnostem je podezření, že interakce existuje a/nebo interakce existuje pro lék stejné farmakologické skupiny.
Neznámá (Unknown)	Neznámá dokumentace.

Rozkliknutím interakce jsou k dispozici informace o mechanismu interakce, její stručné shrnutí, diskuse nad dokumentací a zdroje literatury. Dostupnost informací se může lišit v závislosti na předplatném. (71)

3.4.2 Specifické elektronické databáze

The Aspergillus Website

Webová stránka provozovaná nadací Fungal Infection Trust (spoluzakladatelem je NHS Commissioning for highly specialised diseases) se zaměřuje na aspergilózu. Nabízí informace pacientům i odborníkům o léčbě, diagnostice, lékových interakcích běžných léčiv s antifungálními léčivy. Nástroj pro kontrolu interakcí, tzv. Antifungal Drug Interactions Database, zobrazuje po zadání jednoho léčiva seznam antifungálních léčiv, které se zadaným léčivem interagují. Vyhodnocuje závažnost interakce, vysvětluje stručně mechanismus interakce a její doporučený klinický management. (72)

CredibleMeds

Volně přístupná elektronická databáze lékových informací specializující se na léčiva prodlužující QT interval. Databázi založila a provozuje jí americká nezisková společnost AZCERT. Neobsahuje nástroj pro kontrolu lékových informací jako takový, obsahuje pouze tabulky léčiv prodlužujících QT interval. V detailu jednotlivých léčiv uvádí míru ovlivnění QT intervalu, ohodnocenou následujícími stupni klinické závažnosti: (jisté riziko prodloužení QT intervalu, možné riziko prodloužení QT intervalu, podmíněné riziko prodloužení QT intervalu

a kontraindikováno při vrozeném prodlouženém QT intervalu). K dispozici je dále stručný seznam nejčastějších lékových interakcí stran prodloužení QT intervalu včetně informací o klinické závažnosti, mechanismu interakce a jejím managementu. (73)

Flockhart Table

Volně přístupná tabulka léčiv, které interagují s CYP450. Je spravovaná americkou Indiana University, Department of Medicine, a pojmenována po jejím zakladateli Dr. David A. Flockhartovi. Léčiva jsou řazena do třech tabulek (tabulka se substráty, inhibitory nebo induktory). Rozlišuje inhibitory silné (více než 5násobné zvýšení AUC dotčených léčiv), středně silné (více než 2násobné zvýšení AUC), slabé (více než 1,25násobné a méně než 2násobné), *in-vitro* only (inhibitory pouze *in vitro*) a znak „TBD“ (síla inhibice je teprve v procesu vyhodnocování). Síla indukce není u induktorů označena. (29)

Liverpool Drug Interaction Group

Britská skupina Liverpool Drug Interaction Group pod záštitou University of Liverpool spravuje několik volně přístupných specializovaných databází pro lékové interakce – kromě níže popsané databáze spravuje databáze zaměřené na skupiny léčiv pro léčbu hepatitidy (HEP Drug Interactions), nádorových onemocnění (Cancer Drug Interactions) a nově i pro experimentální léčbu COVID-19 (COVID-19 Drug Interactions). Nástroje pro kontrolu interakcí jsou v každé této databázi v principu stejné a jsou zasazené do podobného pracovního prostředí, proto je v této práci popsána pouze jedna databáze. Kromě COVID-19 drug interactions existují nástroje pro kontrolu interakcí všech ostatních databází ve formě mobilních aplikací. (74)

HIV Drug Interactions je databáze lékových interakcí zaměřená na léčiva pro léčbu HIV. Výsledky nástroje pro kontrolu interakcí jsou řazeny dle stupně závažnosti a po rozkliknutí interakce jsou k dispozici informace o kvalitě dokumentace, shrnutí interakce i její bližší popis. Program nabízí i funkci „najít alternativu“ přiřazenou ke každé vyhodnocené interakci, která uživateli nabídne alternativy léčiv ze stejné farmakologické skupiny. Dále je také možné přepnout do módu tabulky, kde jsou přehledně rozděleny všechny vyhodnocené interakce včetně jejich závažnosti. (74)

Transformer

Volně přístupná databáze farmakokinetických interakcí léčiv spravovaná německým Institute for Physiology pod záštitou univerzity Charité. Zaměřuje se na interakce týkající se první

i druhé fáze metabolismu a transportérů léčiv s léčivy, proléčivly, doplňky stravy a přípravky tradiční čínské medicíny. Nástroj „coctail“ dokáže analyzovat interakce libovolného množství látek. Nalezené interakce vyhodnocuje pomocí tabulky, ve které jednotlivé řádky patří daným enzymům/transportérům a sloupce uvedeným léčivům. Pokud více než dvě léčiva interagují na stejném enzymu/transportéru, řádek tabulky je zvýrazněný. Ke každé jednotlivé interakci je k dispozici v detailu její dokumentace. (75)

Informace o databázích zaměřených na komplementární a alternativní medicínu jsou k dispozici v diplomové práci Terezy Harazimové *Analýza činnosti Lékového informačního centra III.* (76)

3.5 Knižní zdroje lékových interakcí

3.5.1 Obecně zaměřené knižní zdroje

British National Formulary

Půlročně aktualizovaná publikace vytvářená britskými British Medical Association a Royal Pharmaceutical Society je dostupná také v online verzi na platformě Medicines Complete (viz výše). Jejím cílem je poskytovat aktuální informace o léčivech zdravotnickým odborníkům. Obsahuje stručné a aktuální informace o výběru, preskripci, dispenzaci a podání léčiv, jejichž výdej je možný zejména na lékařský předpis (v menší míře se věnuje OTC léčivům). Zaměřuje se na léčiva obecně používaná, neobsahuje detailní informace o léčivech ve specializovaných oborech medicíny jako je např. anesteziologie. Obsahuje několik příloh, z nichž jedna se věnuje lékovým interakcím. V příloze 1 (Lékové interakce) se nachází tabulky léčiv, které mají určitý společný nežádoucí účinek, který může vyústit v interakci s dalšími takovými léčivy (např. léčiva způsobující hypotenzi nebo prodloužení QT intervalu). Následuje seznam léčiv, kdy u každého léčiva jsou uvedeny lékové skupiny či léčiva, které s daným léčivem vytvářejí interakci. Interakce jsou hodnocené dle závažnosti a kvality dokumentace. Každá interakce také obsahuje stručný popis efektu vyvolaného interakcí a v případě některých farmakokinetických interakcí i doporučenou intervenci (např. úprava dávkování). (77)

Drug Interaction Analysis and Management 2014: Ninth Edition

Autoři: Philip D. Hansten, John R. Horn; Wolter Kluwer Health 2014; 2018 stran.

Kniha se zaměřuje na prevenci a management lékových interakcí. Každá monografie obsahuje systém hodnocení rizik pro pacienta a dále shrnutí interakce, rizikové faktory, související léčivé látky, možnosti managementu a odkaz na literaturu. Pokud je to vhodné, jsou zahrnuty i rady pro terapii pomocí alternativní medicíny. (78)

Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide

Editoři: Ashraf Mozayani a Lionel Raymon; Humana Press 2012; 2. vydání; 828 stran.

Publikace je zaměřená na klinické a forenzní řešení lékových interakcí. Nově obsahuje i sekci Farmakogenomika a aplikuje poznatky z tohoto oboru pro forenzní řešení lékových interakcí. Zabývá se zneužívanými omamnými a psychotropními látkami jako je kokain, amfetaminy, konopí, benzodiazepiny, opiáty, alkohol a nikotin. (79)

Stockley's Drug Interactions 12th edition

Editor: Claire L Preston; Pharmaceutical Press 2019; 1840 stran.

Jedno z nejobsáhlejších a nejautoritativnějších děl, které je bráno za „zlatý standard“ při klinickém rozhodování o lékových interakcích. (80) Čítá více než 5000 detailně popsaných monografií a je dostupné v tištěné verzi, která vychází ročně, i v elektronické verzi, která je aktualizována každé 3 měsíce. Existuje i elektronický nástroj pro kontrolu interakcí, vycházející z informací obsažených v knize. (81) Knižní formu vydává nakladatelství Pharmaceutical Press, které je součástí britské Royal Pharmaceutical Society, elektronickou verzi a nástroj pro kontrolu interakcí pak nabízí služba MedicinesComplete, spadající též pod Pharmaceutical Press (viz výše). (82)

Jednotlivé kapitoly pojednávají vždy o určité skupině léčiv (např. analgetika a nesteroidní antiflogistika, antiepileptika). Na úvod každé kapitoly je stručně popsán mechanismus účinku daných léčiv a nejčastější mechanismy jejich interakcí. Dále následují podkapitoly zabývající se jednotlivými interakcemi s léčivými nebo skupinami léčiv. Podkapitoly obsahují zvýrazněné shrnutí interakce a dále klinické důkazy, mechanismus účinku interakce, důležitost a management interakce. U některých interakcí jsou dispozici také srovnávací tabulky klinických studií zabývajících se danou interakcí. (83)

Top 100 Drug Interactions: A Guide to Patient Management 2019 edition

Autoři: Philip D. Hansten, John R. Horn; samonáklad 2019; 199 stran.

Stručná kniha zaměřující se na management lékových interakcí. Obsahuje monografie interakcí, kde je každá interakce stručně popsána, návrhy alternativních léčiv a rady pro

monitoring pacientů užívající interagující léčiva. Navíc obsahuje tabulku 565 běžně užívaných léčivých látek, izoformy cytochromu p450, které tyto látky metabolizují a také enzymy, které jsou těmito látkami inhibovány nebo indukovány. (84)

3.5.2 Specifické knižní zdroje

Antiepileptic Drug Interactions: A clinical guide

Autor: Philip Patsalos; Springer International Publishing 2016; 340 stran.

Třetí edice knihy pojednávající o farmakokinetických i farmakodynamických interakcích antiepileptik, zahrnující mechanismy interakcí, jejich závažnost a také vhodné alternativní kombinace antiepileptik. Kniha je rozdělena na tři sekce: interakce mezi antiepileptiky, interakce mezi antiepileptiky a ostatními léčivy ovlivňujícími efekt antiepileptik, interakce mezi antiepileptiky a jinými léčivy ovlivňujícími efekt ostatních léčiv. (85)

Drug Interactions in Infectious Diseases: Antimicrobial Drug Interactions

Editoři: Pai, Manjunath P., Kiser, J. Jennifer, Gubbins, O. Paul, Rodvold, A. Keith; Humana Press 2018; 565 stran.

Čtvrtá edice knihy pojednává o interakcích antimikrobiálních léčiv. Kniha je rozdělená na antibiotika, antimykotika, antivirotika, fungicida, antimalarika a antiprotozoika. Dále jsou nově přidané sekce managementu interakcí léčiv proti hepatitidě B a C a antiretrovirotik pro terapii HIV. (86)

Drug Therapy and Interactions in Pediatric Oncology – a pocket guide

Autoři: Carolina W. P. Schmidt, Fabiana G. de Menezes; Springer International Publishing 2017; 212 stran.

Kniha navržená pro lékaře, farmaceuty a další zdravotníky, kteří poskytují terapii pediatrickým onkologickým pacientům. Obsahuje přehled onkologických onemocnění, hlavních léčebných protokolů a diskuse lékových interakcí chemoterapeutik včetně interakcí typu lék-strava. (87)

4 Praktická část

4.1 Metodika

V rámci této kapitoly je popsána metodika hodnocení lékových interakcí v řešení lékových dotazů, která proběhla metodou kvantitativní a kvalitativní analýzy. Dále je popsána metodika řešení tří lékových dotazů vypracovaných řešitelem diplomové práce.

4.1.1 Metodika kvantitativní analýzy

Kvantitativní analýza spočívala ve zhodnocení lékových dotazů a lékových interakcí metodami deskriptivní statistiky.

Zdrojem dat pro analýzu lékových dotazů byla databáze lékových dotazů LIC FaF UK a FN HK za období 2015–2020. Analyzované kategorie lékových dotazů byly:

- **Použité odborné informační zdroje**
 - Soubor hlavních odborných zdrojů obsahoval SmPC, MEDLINE/PubMed, Micromedex, BNF/BNF-C a UpToDate. Další zdroje byly kategorizovány do složky „Jiné“.
- **Konzultace**
 - Údaj o tom, zda proběhla v rámci řešení dotazu konzultace s expertem nebo farmaceutickou firmou.
- **Potřebný čas k vyřešení dotazu** (v minutách)
- **Profese tazatele**
 - Kategorizace profese tazatele byla jiná v letech 2015–2018 a 2019–2020. Pro období 2015–2018 byla kategorizace následující:
 - Praktický lékař; ambulantní specialista; nemocniční lékař; vědecký pracovník; farmaceutická firma; lékárník; laboratoř; středoškolsky vzdělaný personál; student; nevedeno, jiný klient.
 - Pro období 2019–2020 byla kategorizace následující (kurzívou jsou zvýrazněny změny):
 - Praktický lékař; ambulantní specialista; nemocniční lékař; vědecký pracovník; *veřejný lékárník; nemocniční lékárník; klinický farmaceut;* středoškolsky vzdělaný personál; student; nevedeno, jiný klient.

- **Kraj tazatele**
 - Královéhradecký kraj; Praha; Středočeský kraj; Liberecký kraj; Ústecký kraj; Karlovarský kraj; Pardubický kraj; Jihočeský kraj; Plzeňský kraj; Vysočina; Jihomoravský kraj; Olomoucký kraj; Zlínský kraj; Moravskoslezský kraj; zahraničí; neuvedeno.
- **Úplnost vstupních informací o farmakoterapii**
 - Byl identifikován každý dotaz, u kterého tazatel poskytl kompletní farmakoterapii pacienta.

Metodika analýzy na úrovni dotazů

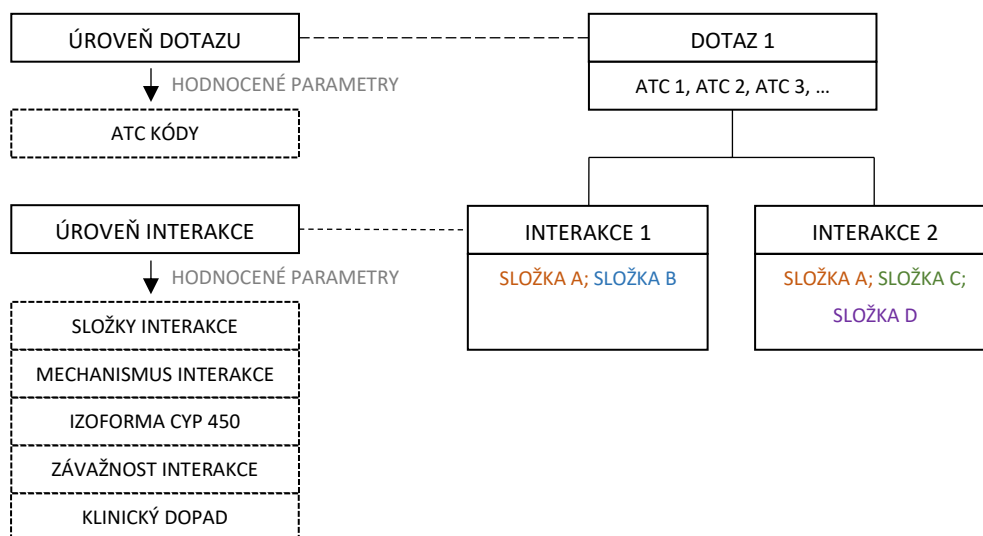
V každém lékovém dotazu byly identifikovány všechny ATC kódy léčiv dle WHO ATC klasifikace (88), které figurovaly ve farmakoterapii pacienta, resp. ve znění dotazu, a tyto kódy byly zařazeny do souboru všech ATC kódů. Kódy léčiv, které se přímo podílely na lékových interakcích, byly dále zařazeny do souboru interagujících ATC kódů. Zařazeny i hodnoceny byly i některé složky, které ATC kód nemají, jmenovitě alkohol, doplňky stravy, grapefruit a perorální forma oxacilinu. Bylinné směsi a další rostlinné látky či směsi byly zařazeny do skupiny V11. ATC kódy léčiv, které se v časovém období analýzy změnily, byly identifikovány a zařazeny podle nejnovější ATC klasifikace (rok 2021). Výsledný počet výskytů ATC kódu v souboru se tedy rovnal počtu dotazů, ve kterých se ATC kód vyskytl.

Metodika analýzy na úrovni interakcí

Z každého lékového dotazu byly extrahovány lékové interakce, které autor řešeného dotazu považoval alespoň v malé míře za klinicky relevantní (to znamená, že potenciální lékové interakce zmíněné tazatelem dotazu, které dle autora řešení nemohly proběhnout nebo by neměly žádný klinický dopad, nebyly do této analýzy zahrnuty). Interakce byly dále hodnoceny pomocí parametrů popsaných níže (klinická závažnost, klinický dopad interakce, mechanismus interakce a izoforma CYP450 podílející se na interakci).

Každá interakce mohla obsahovat více interagujících složek. Zařazení složek do jednotlivých interakcí bylo provedeno na základě řešení lékových dotazů. Složky musely k interakci přispívat stejným mechanismem, stejným klinickým dopadem a popřípadě stejnou izoformou enzymu CYP450, aby mohly být zařazeny do jedné interakce. Počet výskytů interagujících složek se tedy rovnal počtu interakcí, ve kterých složka interagovala. Přehled analyzovaných interakcí je uveden v kapitole Přílohy (Přehled identifikovaných interakcí).

Struktura a schéma postupu analýzy na úrovni ATC kódů i na úrovni interakcí je graficky znázorněna na Obrázku 1.



Obrázek 1: Schéma kvantitativní analýzy.

Ke každé jednotlivé interakci bylo přiřazeno několik parametrů:

- **Klinická závažnost interakce**

- Klinická závažnost identifikovaných interakcí byla přiřazena na základě informací vyplývajících z řešení dotazů. Interakce, ke kterým nebylo možné na základě řešení dotazů jasně přiřadit klinickou závažnost, byly ohodnoceny řešitelem diplomové práce a pracovníky LIC (Petra Rozsivalová, Kateřina Malá). Klinická závažnost interakcí byla hodnocena dle následující stupnice, která byla vytvořena na základě hodnotících stupnic některých interakčních databází (Facts and Comparisons eAnswers, Drugs.com) a která se zabírala doporučeným klinickým managementem interakce:

- A žádná klinická relevance; interakce neexistuje, případně existuje, ale nevyžaduje zásah zdravotníka nebo je dostatečně kompenzována,
- B klinicky relevantní; interakce existuje a vyžaduje zásah zdravotníka, např. pomocí monitoringu hladiny léčiva, změny dávky, změny schématu podávání léčiva, nasazení léčiva kompenzujícího interakci,
- C léčiva by se neměla užívat v kombinaci nebo jsou kontraindikována; je zde významné zdravotní riziko pro pacienta a není racionální snažit se interakci kompenzovat.

- **Klinický dopad interakce**

- Klinický dopad lékové interakce na pacienta představuje obecné a stručné shrnutí potenciálního zdravotního dopadu lékové interakce. Byl získán z řešení

lékových dotazů. Pokud nebyl klinický dopad interakce v řešení konkrétně popsán, byl zařazen do obecné kategorie (např. riziko nežádoucích účinků).

▪ **Mechanismus interakce**

- V případě, že byl známý mechanismus lékových interakcí, byly rozdělené podle toho, zda probíhaly farmakodynamicky nebo farmakokineticky. Zvláště byly identifikovány interakce charakteru interakce lék-nemoc. Mechanismy interakcí byly získány z řešení lékových dotazů a v případě, že nebylo možné mechanismus odvodit z řešení, byly prohledány odborné zdroje (Micromedex, LexiComp, PubMed) za účelem mechanismus stanovit.
- U farmakokinetických interakcí byly identifikovány interagující složky ve smyslu, zda byly v rámci interakce ovlivněnou nebo ovlivňující složkou interakce.

▪ **Izoforma CYP450**

- V případě farmakokinetické interakce bylo detekováno, u kterých lékových interakcí figuroval CYP450 a případně i jeho konkrétní izoforma.

4.1.2 Metodika kvalitativní analýzy

Kvalitativní analýza spočívala v identifikaci řešení vybraných lékových dotazů, které se zabývaly stejnou lékovou interakcí. Řešení dané interakce byla porovnána napříč identifikovanými dotazy a bylo provedeno jejich zhodnocení. V rámci toho byly v odborných informačních zdrojích dohledány informace o dané lékové interakci, které byly použity pro vypracování jejího modelového řešení.

4.1.3 Metodika řešení lékových dotazů

Nejprve proběhlo zaškolení řešitele v LIC FaF UK a FN HK, které spočívalo v seznámení se s dostupnými elektronickými i knižními odbornými informačními zdroji, způsobem vyhledávání informací v daných zdrojích, obecnou strategií a postupem při řešení lékového dotazu a jeho následnou finální formulací.

Řešiteli byly přiděleny tři lékové dotazy, které se zabývaly lékovými interakcemi. První dotaz se zabýval analgoterapií u pacienta s chronickou lymfatickou leukémií a myeloblastickým syndromem. Druhý dotaz se zabýval interakcí flavonoidů s ABC transportéry. Třetí dotaz se zabýval interakcí dexamethasonu s remdesivirem. Dotazy byly vypracovány dle interních standardů LIC.

Před samotným vypracováním dotazu se řešitel seznámil s daným tématem zejména skrze terciární odborné zdroje a následně byla vypracována strategie vyhledávání informací. Prvně byly vždy prohlédány interakční databáze jako je Micromedex či UpToDate. V případě potřeby byly informace dohledány v sekundárních a primárních zdrojích (PubMed, Science Direct) přes prosté či pokročilé (tezaurus MeSH) vyhledávání. Následně byly vybrány nejrelevantnější informace, které byly zapracovány do výsledné finální formy odpovědi na dotaz.

Proces řešení dotazu probíhal pod odborným dozorem a každá verze řešení proběhla revizí, po které následně řešitel zapracoval připomínky do řešení dotazu.

4.2 Výsledky

Za sledované období bylo identifikováno 67 lékových dotazů zaměřených na lékové interakce, což představuje 27,5 % z celkového počtu (244) dotazů.

Nejčastěji použitým hlavním odborným informačním zdrojem bylo SmPC (59 případů) následované MEDLINE/PubMed (49), MICROMEDEX (48), UpToDate (37) a BNF/BNF-C (5). V 59 dotazech byl použit alespoň jeden odborný zdroj ze souboru jiných zdrojů. Z pohledu lékových interakcí se často jednalo o Stockley's Drug interactions či jiné obecné interakční databáze. Na řešení jednoho dotazu bylo průměrně (modus) použito 6 různých odborných zdrojů.

Řešení 11 (16,4 %) dotazů bylo konzultováno s expertem a řešení 3 (4,5 %) dotazů bylo konzultováno s farmaceutickou firmou. Řešení dotazů trvalo průměrně (aritmetický průměr) 226 minut, tedy 3,8 hodiny.

Tři nejčastější profese tazatelů byly za období 2019–2020 (22 dotazů) veřejný lékárník (13 případů), nemocniční lékař (4 případy) a klinický farmaceut (3 případy) a za období 2015–2018 (45 dotazů) lékárník (28 případů), nemocniční lékař (9 případů) a v 7 případech byla profese neuvedena či byl tazatel jiné profese. Tazatelé byli nejčastěji z Královéhradeckého kraje (18 případů), Prahy (11 případů) a Moravskoslezského kraje (6 případů).

Tazatelé poskytli informace o kompletní farmakoterapii pacienta ve 27 dotazech (40,3 %).

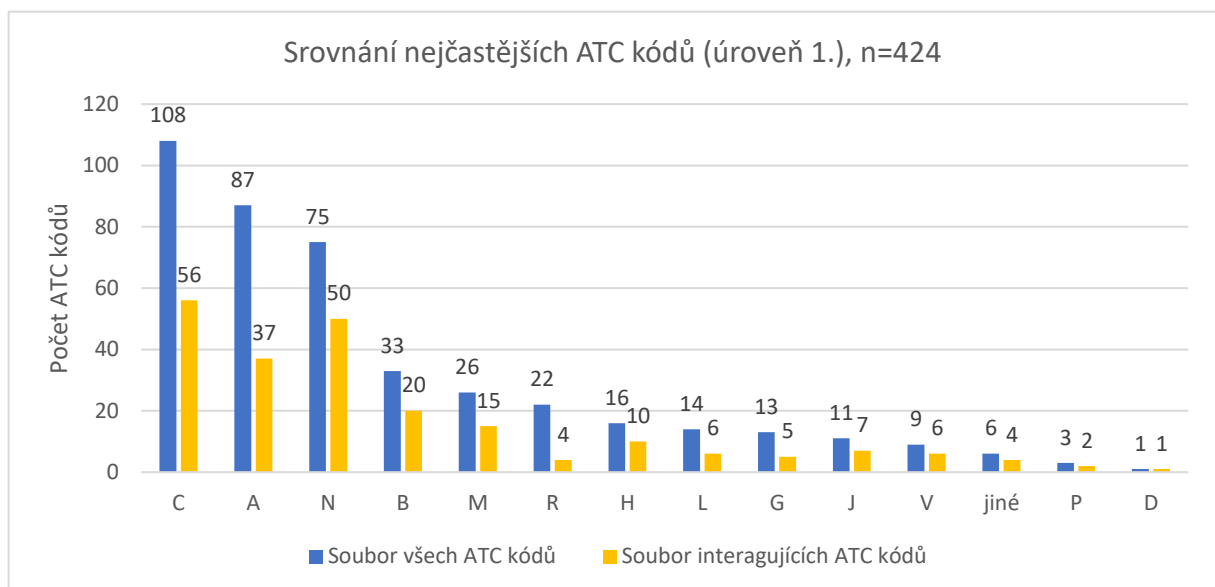
Pro další analýzu na úrovni dotazu a interakce bylo zahrnuto 66 dotazů, neboť jeden dotaz byl dotazován laikem a nebylo k němu vypracováno formální řešení. Z těchto dotazů se 11 tazatelů (16,7 %) obrátilo na LIC s dotazem zaměřeným na kontrolu lékové interakce před zahájením relevantní farmakoterapie a 55 (83,3 %) řešilo daný dotaz až poté, co byla terapie zahájena.

4.2.1 Výsledky analýzy ATC kódů

Soubor všech ATC kódů (do 5. úrovně) čítal 208 unikátních ATC kódů a součet jejich výskytů byl 424. Soubor interagujících ATC kódů čítal 137 unikátních ATC kódů a součet jejich výskytů byl 223.

První úroveň ATC

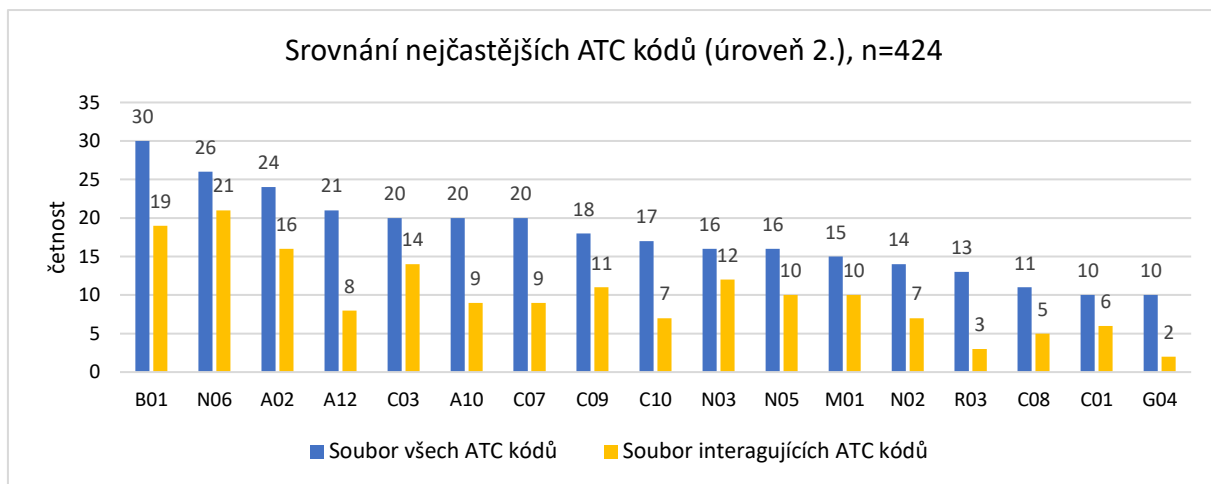
Jak je uvedeno v Grafu 1, tři nejčastější kódy ze souboru všech ATC kódů byly ze skupiny C (kardiovaskulární systém; 108 dotazů), skupiny A (trávicí trakt a metabolismus; 87 dotazů), skupiny N (nervový systém; 75 dotazů). Tři nejčastější kódy ze souboru interagujících ATC kódů byly C (kardiovaskulární systém; 56 dotazů), N (nervový systém; 50 dotazů), A (trávicí trakt a metabolismus; 37 dotazů).



Graf 1: Srovnání nejčastěji se vyskytujících s nejčastěji interagujícími ATC kódy 1. úrovně. Hodnota n se rovná počtu výskytů všech ATC kódů.

Druhá úroveň ATC

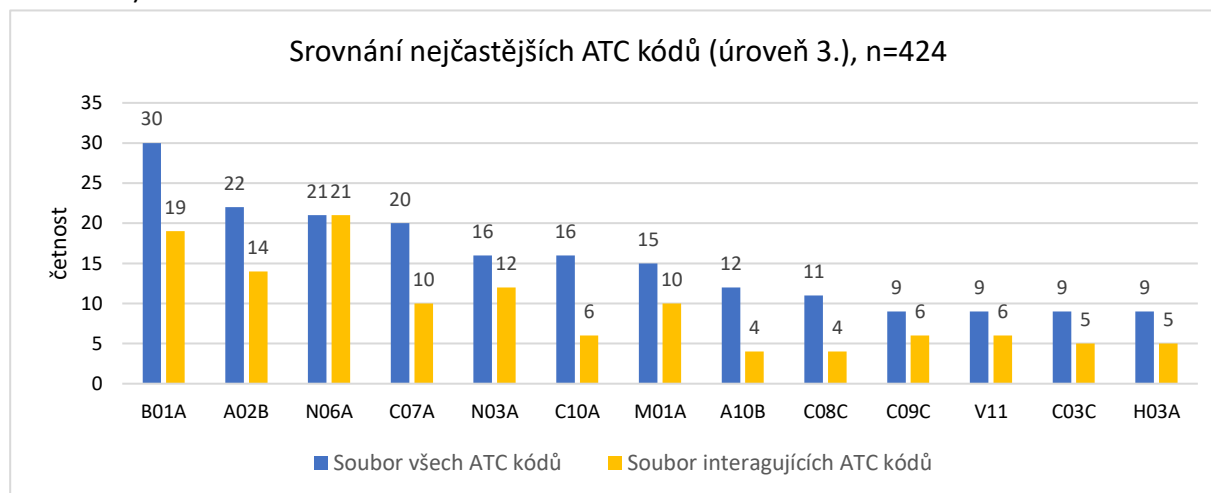
Jak je uvedeno v Grafu 2, tři nejčastější kódy ze souboru všech ATC kódů byly B01 (antikoagulancia, antitrombotika; 30 dotazů), N06 (psychoanaleptika; 26 dotazů), A02 (léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity; 24 dotazů). Tři nejčastější kódy ze souboru interagujících ATC kódů byly N06A (psychoanaleptika; 21 dotazů), B01 (antikoagulancia, antitrombotika; 19 dotazů), A02 (léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity; 16 dotazů).



Graf 2: Srovnání nejčastěji se vyskytujících s nejčastěji interagujícími ATC kódy 2. úrovně. Hodnota n se rovná počtu výskytů všech ATC kódů.

Třetí úroveň ATC

Jak je uvedeno v Grafu 3, tři nejčastější kódy ze souboru všech ATC kódů byly B01A (antikoagulancia, antitrombotika; 30 dotazů), A02B (léčiva k terapii peptického vředu a refluxní choroby jícnu; 22 dotazů), N06A (antidepresiva; 21 dotazů). Tři nejčastější kódy ze souboru interagujících ATC kódů byly N06A (antidepresiva; 21 dotazů), B01A (antikoagulancia, antitrombotika, 19 dotazů), A02B (léčiva k terapii peptického vředu a refluxní choroby jícnu; 14 dotazů).

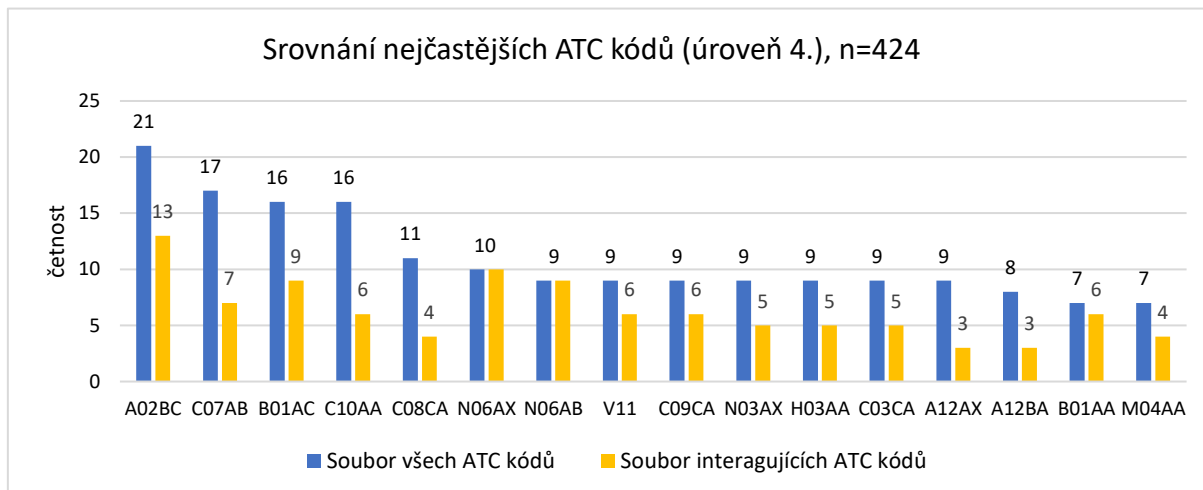


Graf 3: Srovnání nejčastěji se vyskytujících s nejčastěji interagujícími ATC kódy 3. úrovně. Hodnota n se rovná počtu výskytů všech ATC kódů.

Čtvrtá úroveň ATC

Jak je uvedeno v Grafu 4, čtyři nejčastější kódy ze souboru všech ATC kódů byly A02BC (inhibitory protonové pumpy; 21 dotazů), C07AB (betablokátory selektivní; 17 dotazů), C10AA a B01AC (inhibitory HMG-CoA reduktázy, respektive antiagregancia kromě heparinu; 16

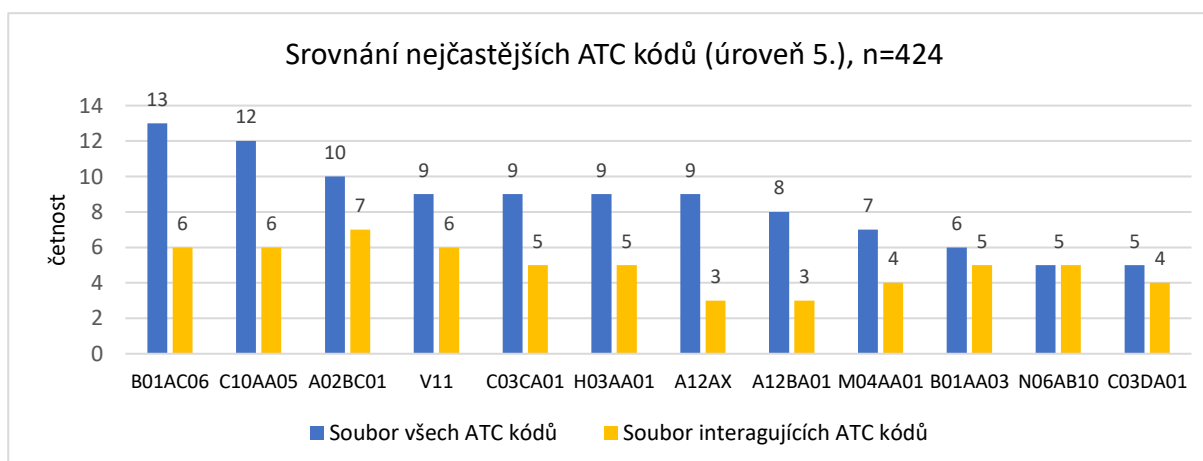
dotazů). Čtyři nejčastější kódy ze souboru interagujících ATC kódů byly A02BC (inhibitory protonové pumpy; 13 dotazů), N06AX (jiná antidepresiva, 10 dotazů), B01AC a N06AB (antiagregancia kromě heparinu, respektive selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; 9 dotazů).



Graf 4: Srovnání nejčastěji se vyskytujících s nejčastěji interagujícími ATC kódy 4. úrovně. Hodnota n se rovná počtu výskytů všech ATC kódů.

Pátá úroveň ATC

Jak je uvedeno v Grafu 5, tři nejčastější kódy ze souboru všech ATC kódů zmíněných v dotazech zaměřených na lékové interakce byly B01AC06 (kyselina acetylsalicylová; 13 dotazů), C10AA05 (atorvastatin; 12 dotazů) a A02BC01 (omeprazol; 10 dotazů). V souboru interagujících ATC kódů byly nejčastěji identifikovány A02BC01 (omeprazol; 7 dotazů) a po šesti dotazech B01AC06 (kyselina acetylsalicylová), C10AA05 (atorvastatin) a V11 (fytofarmaka a živočišné produkty).

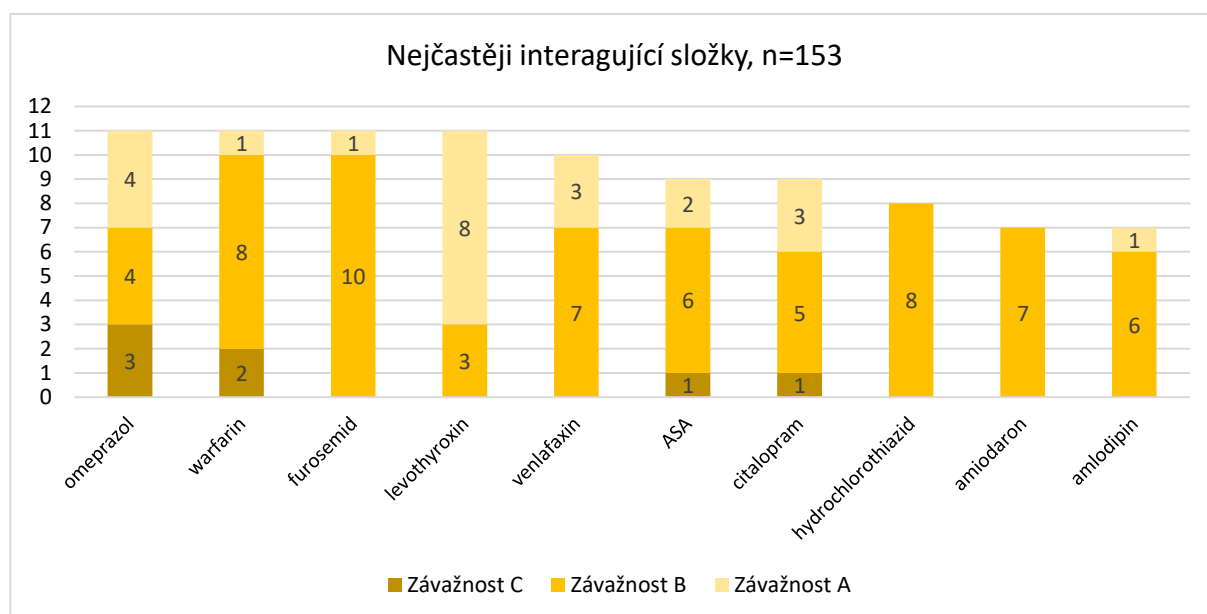


Graf 5: Srovnání nejčastějších ATC kódů souborů všech a relevantních ATC kódů. Hodnota n se rovná počtu výskytů všech ATC kódů.

4.2.2 Výsledky analýzy interakcí

Počet identifikovaných lékových interakcí byl 153, počet unikátních interagujících složek byl 149 a součet jejich výskytů byl 383.

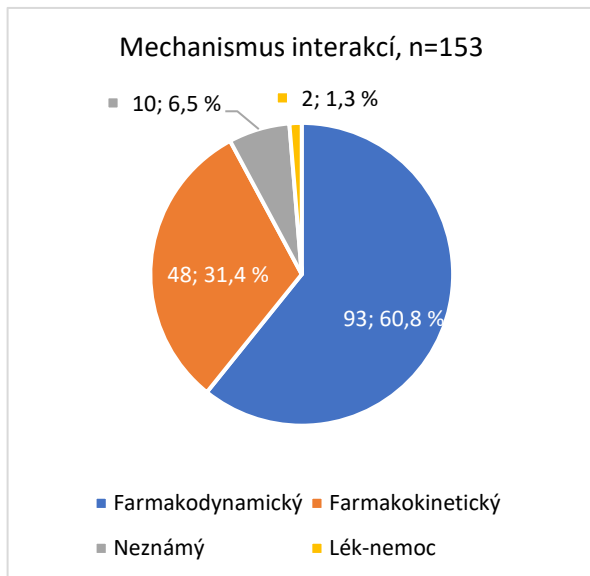
Jak demonstruje Graf 6, z celkového počtu 153 hodnocených lékových interakcí byly čtyři nejčastěji interagující složky **omeprazol** (11 interakcí, z toho: 3 interakce závažnosti C; 4 interakce závažnosti B; 4 interakce závažnosti A), **warfarin** (11 interakcí: 2 závažnosti C; 8 závažnosti B; 1 závažnosti A), **furosemid** (11 interakcí: 10 závažnosti B; 1 závažnosti A) a **levothyroxin** (11 interakcí: 3 závažnosti B; 8 závažnosti A).



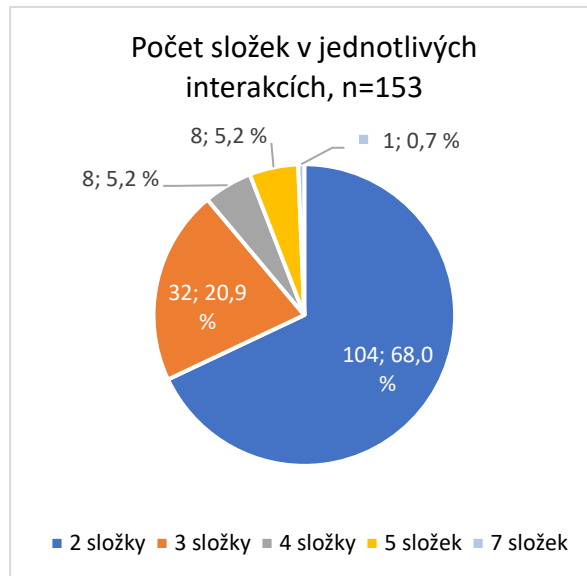
Graf 6: Přehled desíti nejčastějších interagujících složek. Každý sloupec znázorňuje kolikrát jak závažně daná složka interagovala. Hodnota n vyjadřuje celkový počet hodnocených interakcí.

Mechanismus interakcí byl v 93 (60,8 %) případech **farmakodynamický**, ve 48 (31,4 %) **farmakokinetický**, v 10 (6,5 %) **neznámý** a ve 2 (1,3 %) **lék-nemoc** (Graf 7). Složky interakcí, které byly ovlivňujícím faktorem ve farmakokinetických interakcích byly nejčastěji **omeprazol** (5 interakcí), **hydroxid hořečnatý** (4 interakcí) a **třezalka tečkovaná** (3 interakcí). Složky, které byly nejčastěji ovlivněným faktorem byly nejčastěji **levothyroxin** (8 interakcí), **atovastatin** (5 interakcí) a **warfarin** (3 interakcí).

Počet složek podílejících se na jednotlivých interakcích byl průměrně 2,5 (aritmetický průměr), ve 104 případech (68,0 %) v interakci figurovaly 2 složky, ve 32 (20,9 %) 3 složky, v 8 (5,2 %) 4 a 5 složek a v 1 případě (0,7 %) 7 složek (Graf 8).

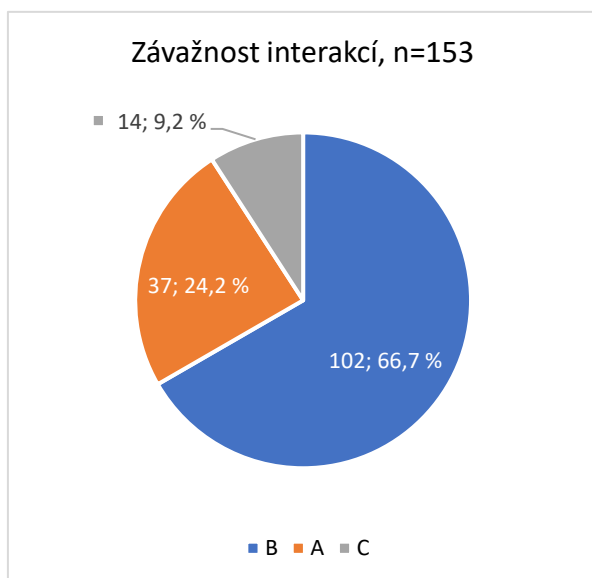


Graf 7: Poměr mechanismů interakcí. Hodnota n vyjadřuje celkový počet hodnocených interakcí.

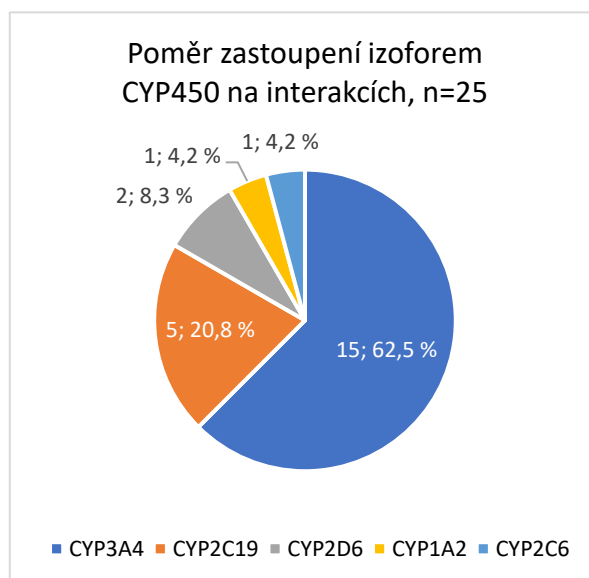


Graf 8: Poměr počtu složek v interakcích souboru hodnocených interakcí. Hodnota n vyjadřuje celkový počet hodnocených interakcí.

Závažnost interakcí byla ve 102 (66,7 %) případech **stupně B**, ve 37 (24,2 %) **stupně A** a ve 14 případech (9,2 %) **stupně C** (Graf 9). Bylo identifikováno 25 interakcí, na kterých se podílel CYP450 a ve kterých byla identifikována konkrétní izoforma (Graf 10). Na 15 interakcích (62,5 %) se podílela izoforma **CYP3A4**, na 5 (20,8 %) **CYP2C19**, na 2 (8,3 %) **CYP2D6** a ve 2 (8,4 %) případech se na interakci podílely **jiné izoformy**.



Graf 9: Poměr závažnosti interakcí. Hodnota n vyjadřuje celkový počet hodnocených interakcí.



Graf 10: Poměr izoform CYP450 podílejících se na interakcích. Hodnota n vyjadřuje celkový počet interakcí, na kterých se podílela izoforma CYP 450.

Sedm nejčastějších potenciálních klinických dopadů v souboru hodnocených interakcí byly obecné **riziko nežádoucích účinků** (33 interakcí), **riziko selhání terapie** (31), **riziko krvácení** (21: z toho 15 obecného rizika krvácení a 6 rizika krvácení z GIT), **riziko arytmií** (16: z toho 12 prodloužení QT intervalu a 4 obecného rizika arytmie), **ovlivnění iontové rovnováhy** (15: z toho 4 rizika hyperkalémie, 3 obecného rizika ovlivnění kalémie, 3 rizika hyponatrémie, 2 rizika hyperkalcémie, 2 rizika hypokalémie a 1 výskyt rizika hypernatrémie), **riziko ovlivnění glykémie** (6: z toho 3 rizika hypoglykémie a 3 rizika maskování hypoglykémie) a **riziko serotoninového syndromu** (5 interakcí).

4.2.3 Kvalitativní analýza

Léčba srdečních onemocnění betablokátory u diabetiků

Cíl

Ve sledovaném souboru bylo nalezeno 5 lékových dotazů, které se zabývaly užíváním betablokátorů v populaci pacientů s diabetem mellitem (tři dotazy uvádějí diabetes mellitus typu 2, dva dotazy typ diabetu neuvádí). Cílem této analýzy je porovnat řešení daných dotazů mezi sebou a s pomocí odborných informačních zdrojů vypracovat teoretický podklad pro jejich hodnocení se zaměřením na lékové interakce betablokátorů s antidiabetiky.

Úvod

Názory na míru vhodnosti podání betablokátorů u diabetiků se liší. Přehledový článek z roku 2008 doporučuje podat betablokátory u diabetiků se srdečním selháním, po akutním infarktu myokardu a na základě posouzení vhodnosti lékařem i u anginy pectoris. Zmiňuje i nutnost přísnější kontroly glykémie v případě jejich podání, a to hlavně u diabetu mellitu typu 1. Nedoporučuje však podávat betablokátory u diabetiků s prostou arteriální hypertenzí, kdy je možné vybrat preferovanější metabolicky neutrální léčiva. (89) Jiná práce z roku 2014 poukazuje na fakt, že jednotlivé molekuly betablokátorů se výrazně liší svým farmakologickým účinkem i bezpečnostním profilem a že nelze vyvozovat stejné závěry pro celou tuto skupinu léčiv. Závěrem uvádí, že u většiny moderních betablokátorů je ve vztahu k diabetu riziko pouze jednoho nežádoucího účinku, a to potlačení tachykardie u hypoglykémie, a u většiny kardiovaskulárních onemocnění mohou tudíž diabetici z léčby betablokátory profitovat. (90) Těmto doporučením však odporují nová zjištění vycházející ze studie ACCORD, která uvádí možné zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod (nesmrtící infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, nesmrtící cévní mozková příhoda, náhlá srdeční smrt) u diabetiků léčících se betablokátory. (91) Evropská kardiologická společnost ve svém doporučení z roku 2019 radí u

diabetiků betablokátory nepodávat u hypertenze a podat raději jakékoliv jiné antihypertenzivum, přičemž preferovaná jsou léčiva ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém. Betablokátory zmírňují projevy námahové anginy pectoris i asymptomatické ischemické příhody, avšak jejich vliv na prognózu je nejistý. U srdečního selhávání by se diabetikům měl podávat karvedilol či nebivolol díky tomu, že neovlivňují glykémii. (92)

Lékový dotaz 7a

Osobní anamnéza: neznámá.

Relevantní léková anamnéza: bisoprolol, metformin, inzulin aspart, inzulin detemir.

Dotaz se zaměřoval na příčinu zvracení u pacienta, okrajově se také zabýval lékovými interakcemi. Tazatel zmiňuje i snížení dávkování inzulinu kvůli hypoglykémii související s pocením. Závěrem je v dotazu uvedeno, že závažné lékové interakce nejsou u pacienta přítomny nebo jsou kontrolované: INR, kalémie, krevní tlak, glykémie. V řešení dotazu nebyla zmínka o vhodnosti užívání bisoprololu při léčbě diabetu mellitu.

Analýza lékové interakce: Byly nalezeny dvě lékové interakce, z čehož jedna je pro analýzu relevantní:

- inzulin detemir/aspart + bisoprolol

„Bisoprolol zpomaluje tepovou frekvenci a maskuje tak jeden z příznaků hypoglykémie. Může dojít k prohloubení hypoglykémie a ke zpomalení návratu k normoglykémii.“ (zdroj lékový dotaz, 2020)

Dotaz 25

Osobní anamnéza: arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, sick sinus syndrom, diabetes mellitus 2. typu, porucha glukózové tolerance.

Relevantní léková anamnéza: metformin, nebivolol.

Dotaz se zaměřoval na lékové interakce. V řešení dotazu nebyla zmínka o vhodnosti užívání nebivololu při léčbě diabetu mellitu.

Analýza lékové interakce:

- metformin + nebivolol

„Středně významná závažnost. Současné užívání s betablokátory, konkrétně s nebivololem, může vést jak k hypoglykémii, tak hyperglykémii; současně může tato kombinace snižovat symptomy hypoglykémie (zvláště tachykardii).“ (zdroj lékový dotaz, 2018)

Dotaz 34

Osobní anamnéza: arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu.

Relevantní léková anamnéza: glimepirid, (levothyroxin), nebivolol.

Dotaz se zaměřuje na lékové interakce a racionalitu farmakoterapie. Pacientka je polymorbidní a užívá velké množství léčiv. V dotazu je interakce nebivolol-glimepirid zmíněná několikrát.

Analýza lékové interakce:

- nebivolol + glimepirid + levothyroxin

„Dále by bylo vhodné zamyslet se nad užíváním betablokátoru Nebilet (nebivolol), u kterého může docházet k metabolickému působení, a navíc k maskování příznaků hypoglykémie nebo hyperthyreózy, zvláště když pacientka současně užívá Amaryl (glimepirid) a Euthyrox (levothyroxin), kde mohou tato rizika skutečně hrozit.“ (zdroj lékový dotaz, 2017)

„Perorální antidiabetika typu derivátů sulfonylmočoviny, jakým je i Amaryl (glimepirid), mají také poměrně velký interakční potenciál... ..Účinek glimepiridu může být pozměněn i betablokátory (mohou také maskovat příznaky hypoglykémie) a H2 blokátory.“ (zdroj lékový dotaz, 2017)

Dotaz 39

Osobní anamnéza: diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, námahová angina pectoris, nemoc tepen.

Relevantní léková anamnéza: bisoprolol, metformin, (atorvastatin).

Dotaz se zaměřuje na obecné zhodnocení lékových interakcí. Ve vztahu k léčbě diabetu mellitu zmiňuje možné zvýšení glykémie jako nežádoucí účinek atorvastatinu, nezmiňuje však interakci bisoprololu s metforminem nebo vhodnost užívání bisoprololu při léčbě diabetu.

Autor lékového dotazu nespécifikuje danou lékovou interakci (lékový dotaz, 2017).

Dotaz 52

Osobní anamnéza: neznámá.

Relevantní léková anamnéza: karvedilol, metformin.

Dotaz se zaměřuje na některé konkrétní nežádoucí účinky a na lékové interakce.

Analýza lékové interakce:

- karvedilol + metformin

„Látky s beta-blokujícími vlastnostmi mohou zvýšit účinek inzulínu a perorálních antidiabetik na redukci cukru v krvi. Příznaky hypoglykemie mohou být maskovány nebo utlumeny (zvláště tachykardie). U pacientů, kteří užívají inzulín nebo perorální antidiabetika se proto doporučuje pravidelné monitorování glukózy v krvi.“ (zdroj lékový dotaz, 2015)

Dohledání interakcí v dalších zdrojích:

Databáze UpToDate (93):

- **inzulin (detemir i aspart) + betablokátory**

Závažnost Moderate (středně závažná), riziko C (doporučeno monitorovat terapii), dokumentace Good (dobrá).

Diskuse: Neselektivní betablokátory oddalují zotavení z hypoglykémie inhibicí mobilizace glukózy z jater, ke které dochází skrze vyplavování adrenalinu. Adrenalin také způsobuje vazokonstrikci díky stimulaci alfa-adrenergických receptorů, přičemž neselektivní betablokátory inhibují protichůdný efekt vazodilatace blokadí beta-2 adrenergických receptorů a tím způsobují hypertenzi. Tento efekt mohou ve vyšších dávkách způsobovat také kardioselektivní betablokátory. Tachykardii vyvolanou adrenalinem blokuje kardioselektivní i neselektivní betablokátory. Při hyperglykémii zprostředkovávají beta-2 adrenergí receptory vyplavení inzulínu ze slinivky břišní, přičemž neselektivní betablokátory mohou tuto odpověď organismu inhibovat.

Shrnutí: Betablokátory mohou zvyšovat hypoglykemický efekt inzulínů. Kardioselektivní betablokátory mohou mít toto riziko menší.

Management: Monitorovat glykémii při započetí terapie, změny dávky nebo vysazení léčiva.

Poznámka: Kardioselektivita je závislá na dávce, proto jakýkoliv betablokátor s výjimkou betablokátorů pro oční použití může být rizikový.

- **deriváty sulfonylurey + betablokátory**

Závažnost Moderate (středně závažná), riziko C (doporučeno monitorovat terapii), dokumentace Fair (slabé).

Shrnutí: Betablokátory mohou zvyšovat hypoglykemický efekt derivátů sulfonylurey. Kardioselektivní betablokátory mohou mít toto riziko menší.

Management: Monitorovat glykémii, jelikož betablokátory mohou snižovat účinnost derivátů sulfonylurey.

Poznámka: Kardioselektivita je závislá na dávce, proto jakýkoliv betablokátor s výjimkou betablokátorů pro oční použití, může být rizikový.

Databáze Micromedex (94):

- **antidiabetika + betablokátory**

Závažnost Moderate (středně závažná), dokumentace Good (dobrá)

Shrnutí: Společné užívání betablokátorů a antidiabetik může vyústit v hypoglykémii, hyperglykémii nebo k maskování příznaků hypoglykémie.

Management: Nutná je pečlivá kontrola glykémie, může být nutné snížit dávku.

- **inzulin (detemir i aspart) + metformin**

Závažnost Moderate (středně závažná), dokumentace Fair (slabé)

Shrnutí: Společné užívání inzulínu a perorálních antidiabetik může vyústit v hypoglykémii.

Management: Může být nutné snížit dávku inzulínu.

Stockley's drug interactions (95):

Interakce betablokátorů s antidiabetiky jsou velmi dobře prozkoumané. Není pravděpodobné, že by současné užití vyústito v lékový problém, nicméně je doporučena opatrnost. Nejvíce rizikovým se zdá být propranolol a další neselektivní betablokátory, kardioselektivní se zdají být méně rizikové. Pacient by měl být edukován, že příznaky hypoglykémie jako je tachykardie a třes mohou být utlumeny. Je třeba monitorovat možné efekty interakce, upřednostňovat kardioselektivní betablokátory před neselektivními a v případě potřeby upravit dávku antidiabetik.

Zhodnocení uvedených lékových dotazů

V první řadě je třeba přihlídnout k charakteru každého dotazu. Zatímco dotazy č. 25, 34 a 39 se zaměřovaly na hodnocení lékových interakcí, dotazy 7a a 52 se zaměřovaly na řešení nežádoucích účinků a částečně i na lékové interakce. Interakce betablokátorů s antidiabetiky je zmíněná v dotazech 7a, 25, 34 a 52, zatímco v dotazu 39 interakce zmíněna není (Tab. 11).

Tabulka 11: Srovnání řešení lékových dotazů.

Číslo lékového dotazu	Zaměřeno na lékové interakce	Zmínka o interakci antidiabetika + betablokátor	Závažnost interakce ¹
7a	částečně	ano	B
25	ano	ano	A
34	ano	ano	A
39	ano	ne	nehodnocena
52	částečně	ano	A

¹ Závažnost interakce hodnocená v rámci této práce, nikoliv v rámci původního řešení lékového dotazu.

Vhodnost léčby srdečních onemocnění betablokátoru u diabetiků s přihlédnutím ke konkrétním onemocněním (arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční atd.) nebyla v žádném dotazu diskutována.

Závěr

Podle dostupných informací by se interakce betablokátorů a antidiabetik dala obecně zhodnotit jako málo až středně závažná. Je vhodný monitoring glykémie při zahájení, změně či ukončení terapie betablokátoru. Relevantními faktory jsou také dávka a konkrétní molekula betablokátoru, závažnost diabetu, konkrétní molekula a dávka antidiabetika. Inzuliny (a to hlavně humánní a rychle působící) se zdají být rizikovější v kontextu vyvolání hypoglykémie než metformin či glimepirid. Stejně tak neselektivní betablokátoru (s výjimkou karvedilolu) nesou potenciálně vyšší riziko metabolických nežádoucích účinků než kardioselektivní betablokátoru. Je třeba však mít na paměti, že kardioselektivita je ovlivněna dávkou. U každého pacienta je tedy třeba riziko vyhodnotit individuálně.

Samotná otázka vhodnosti léčby srdečních onemocnění betablokátoru u diabetiků je komplikovaná a neexistují dostatečné důkazy pro jednoznačnou odpověď. Obecně se nedoporučuje léčit prostou arteriální hypertenzi u diabetika betablokátoru. U ischemické choroby srdeční jsou důkazy prospěšnosti betablokátorů nejasné. U srdečního selhání se zdá, že pacienti mohou z betablokátorů profitovat. Nové důkazy poukazují na možnou zvýšenou mortalitu diabetiků léčených betablokátoru.

Možnost diskuze je minimálně u dotazů 7a a 25. Dotaz 7a se zabývá pacientem, u kterého se vyskytla hypoglykémie, a na základě toho mu byla snížena dávka inzulínu. Není však známá osobní anamnéza pacienta, proto nelze hodnotit vhodnost léčby bisoprololem, který by mohl

k hypoglykémii přispívat. Dotaz 25 řeší pacienta, který trpí arteriální hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční, sick sinus syndromem a diabetem mellitem 2. typu. Pacient užívá mimo jiné metformin a nebivolol. Jelikož jedním z rizikových faktorů pro vznik sick sinus syndromu je užívání betablokátorů, i s přihlédnutím k možné interakci nebivololu a metforminu, by bylo vhodné farmakoterapii zrevidovat.

Diskutované dotazy se až na zmíněné rozdíly nijak výrazně stran lékové interakce mezi betablokátorů a antidiabetiky neodlišovaly a většinou bylo doporučeno monitorovat glykémii. Pouze v jednom dotazu nebyla interakce zmíněna. V celkové analýze interakcí byla v rámci této práce interakce betablokátor-metformin/glimepirid hodnocena stupněm A a interakce betablokátor-inzulin stupněm B.

Interakce klopidogrelu s inhibitory protonové pumpy

Cíl

Byly nalezeny 2 dotazy, které se zabývají užíváním klopidogrelu v kombinaci s omeprazolem. Cílem této analýzy je porovnat řešení daných dotazů mezi sebou a s pomocí odborných zdrojů vypracovat teoretický podklad pro jejich hodnocení se zaměřením na lékovou interakci klopidogrelu s inhibitory protonové pumpy (IPP).

Úvod

Při léčbě klopidogrelem je vyšší riziko krvácení a ve spojení se současným užíváním kyseliny acetylsalicylové (tzv. duální antiagregační terapie) je riziko krvácení z lézí jícnu či žaludku. Toto riziko mohou snižovat současně podávané IPP. Při takové kombinaci však může docházet k interakci mezi klopidogrelem a IPP, kdy IPP inhibují CYP2C19 a tím sníží biotransformaci klopidogrelu na aktivní metabolit. Nejsilnějšími inhibitory CYP2C19 jsou omeprazol a esomeprazol, nejslabšími jsou pantoprazol a rabeprazol. (96)

Názory na klinickou relevanci této interakce se liší. Některé studie ukazují, že existuje zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací, není však jisté, jestli se tento negativní efekt nedá přičíst samotným IPP, nikoliv jejich kombinací s klopidogrelem. (96) Systematické review a meta-analýza z roku 2018 naznačuje, že kombinace IPP a klopidogrelu nezvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací, a naopak léčba IPP přináší větší benefit sníženého rizika GIT krvácení, než přináší rizik spojených se snížením účinnosti klopidogrelu. Přiznává však nedostatky v nízké kvalitě některých zahrnutých studií, proto se tímto výsledkem nelze jednoznačně řídit. (97)

Dotaz 2

Osobní anamnéza: neznámá (uvedena pouze depresivní porucha)

Relevantní léková anamnéza: omeprazol, klopidogrel

Dotaz se zaměřuje na interakce týkající se QT intervalu a možné Parkinsonovy choroby.

Analýza lékové interakce:

- klopidogrel + omeprazol

„Omeprazol snižuje antiagregačný efekt klopidogrelu inhibíciou CYP2C19. Interakciu omeprazolu s klopidogrelom by bolo vhodné riešiť použitím pantoprazolu a tým sa vyhnúť potenciálnej negatívnej interakcii s CYP2C19.“ (zdroj lékový dotaz, 2019)

Dotaz 33

Osobní anamnéza: neznámá

Relevantní léková anamnéza: omeprazol, klopidogrel

Dotaz se zaměřuje na léčbu postperikardiotomického syndromu.

Analýza lékové interakce:

- klopidogrel + omeprazol

Interakce omeprazol-klopidogrel již byla vyřešena tazatelem, který ošetřujícím lékaři navrhl změnu terapie na pantoprazol. (lékový dotaz, 2017)

Dohledání interakcí v dalších zdrojích:

Databáze UpToDate (93):

- klopidogrel + omeprazol

Závažnost Major (závažná), riziko D (doporučeno zvážit terapeutickou alternativu), dokumentace Fair (slabé).

Shrnutí: Omeprazol může snížit antiagregační efekt klopidogrelu a snížit plazmatickou hladinu jeho aktivních metabolitů.

Management: Doporučeno vyhnout se kombinaci či zvážit nasazení pantoprazolu nebo rabeprazolu.

Diskuse: Data z klinických studií a meta-analýz si odporují, zatímco některé výsledky naznačují, že kombinace omeprazolu a klopidogrelu zvyšuje mortalitu a riziko kardiovaskulárních příhod, jiné nenalezly žádnou takovou spojitost. I přes to, že pantoprazol je slabším inhibitorem

CYP2C19, několik meta-analýz došlo k závěru, že tvoří stejně klinicky závažnou interakci jako omeprazol. Zdá se, že rabeprazol nezpůsobuje v kombinaci s klopidogrelem vyšší riziko kardiovaskulárních příhod.

Databáze Micromedex (94):

Závažnost Major (závažná), dokumentace Excellent (výborná).

Shrnutí: Omeprazol může snížit plazmatickou hladinu aktivních metabolitů klopidogrelu a snížit jeho antiagregační efekt.

Management: Vyhnout se kombinaci omeprazolu s klopidogrelem. Méně riziková se zdá být kombinace klopidogrelu s pantoprazolem, rabeprazolem a lansoprazolem.

Stockley's drug interactions (95):

Stockley's drug interactions uvádí velké množství odborných zdrojů, které se touto interakcí zabývaly a rozlišuje informace o jednotlivých molekulách ze skupiny IPP. Kvůli konfliktním datům je obtížné dát jednoznačné doporučení, nicméně je známo, že omeprazol ve vysokých dávkách (80mg denně) dokáže snížit antiagregační efekt klopidogrelu o 30 %. V případě, že je léčba IPP považována za nutnou, je racionální nasadit rabeprazol a snad i pantoprazol nebo lansoprazol. Alternativou bez interakčního potenciálu se zdají být inhibitory H₂ receptorů ranitidin, famotidin a nizatidin (neregistrován v ČR), které nebyly v retrospektivních studiích spojovány se vznikem interakce s klopidogrelem. Cimetidin (neregistrován v ČR) se kvůli jeho slabému inhibičnímu efektu na CYP2C19 doporučit nedá.

Zhodnocení uvedených lékových dotazů

Oba dotazy se nezaměřovaly primárně na obecné zhodnocení lékových interakcí. Zatímco dotaz 2 se zaměřoval na lékové interakce spojené s rizikem prodloužení QT intervalu, dotaz 33 se zaměřoval na léčbu postperikardiotomického syndromu a jeho řešení se touto interakcí nezabývalo, jelikož tazatel sám interakci vyřešil záměnou omeprazolu pantoprazolem.

Závěr

Interakce IPP s klopidogrelem se obecně dá považovat za středně závažnou či závažnou. Některé IPP jako omeprazol mají interakční potenciál s klopidogrelem vyšší, než slabší inhibitory CYP2C19 jako je rabeprazol, lansoprazol a pantoprazol. V případě, že je IPP považováno za nenahraditelnou část farmakoterapie, dá se doporučit upřednostnit rabeprazol (v menší míře pantoprazol a lansoprazol) před ostatními IPP. V případě, kdy je možno zaměnit

IPP za inhibitory H₂ receptorů, dá se doporučit famotidin nebo ranitidin (v ČR nyní stažen z trhu).

Je tedy třeba posoudit, nakolik je terapie IPP vhodná u daného pacienta s přihlédnutím ke kardiovaskulárnímu riziku (které by IPP mohly zvyšovat snížením účinku klopidogrelu i svým vlastním účinkem), ale i k riziku krvácení do GIT (které mohou IPP snižovat zvýšením pH prostředí žaludku). S přihlédnutím k faktu, že odborná literatura obsahuje protichůdné výsledky a názory na tuto interakci, není snadné se k této interakci jasně vymezit. Nepříznivý účinek IPP na klinický výsledek u pacientů užívajících klopidogrel nelze dle současných poznatků plně prokázat, avšak z hlediska minimalizace rizika selhání antiagregační terapie je nutné navrhnout řešení individuálně dle klinického kontextu konkrétního pacienta.

4.2.4 Řešení lékových dotazů

V této kapitole jsou uvedeny řešení lékových dotazů, které řešitel diplomové práce vypracoval v rámci této práce.

Dotaz 1

Zadání dotazu

Dobrý den, mám pacienta ve věku 80 let. Má diagnostikovanou chronickou lymfatickou leukémií a myelodysplastický syndrom. Dále arteriální hypertenzi, dyslipidemii, ICHS s arytmií, benigní hyperplazii prostaty. Nyní byl hospitalizován pro renální selhávání po dobu tří týdnů (KREA 401, UREA 27,2 při příjmu; při propouštění KREA 280, UREA 11,9). Po týdnu doma kontrolní odběry – KREA 245, UREA 14,2. V nemocnici mu změnili farmakoterapii, přikládám v příloze zprávy. Momentálně jej ale trápí obrovské bolesti zad, které nikdo moc neřeší. Nasazen pouze Zaldiar 37,5/325 1-1-1. Ke zlepšení bohužel moc nedochází. Chci Vás poprosit o doporučení k léčbě bolesti s ohledem na funkci ledvin. Jak moc je potřeba redukovat dávky Zaldiaru vzhledem k renální insuficienci, můžeme dávkování navýšit nebo doporučujeme jinou účinnou látku?

Moc Vám děkuji za Vaši odpověď.

Váha pacienta 81 kg, CrCl: 24 [ml/min]

Léková anamnéza:

alopurinol 100 mg	1-0-0	(100mg)
amlodipin 10 mg	1-0-0	(10mg)
atorvastatin 20 mg	0-0-½	(10mg)
sotalol 80 mg	½-0-½	(80mg)
furosemid 40 mg	½-0-0	(20mg)
KCl 1 g	1-1-0	(2g)
tramadol 37,5 mg / paracetamol 325 mg	1-1-1	(112,5 mg a 975 mg)

Odpověď

Z dotazu není zřejmé, jak dlouho pacienta bolesti zad trápí, zdá se však, že bolest začala teprve nedávno, je tedy pravděpodobně akutní. Dále není specifikováno, jaká část zad pacienta bolí, v přiložené lékařské zprávě stojí, že „momentálně ho nejvíce trápí houser“. Pro účely řešení tohoto dotazu se bude mít za to, že pacient trpí akutní bolestí bederní oblasti zad.

Pro akutní bolest dolních zad je obecně doporučeno podávat neselektivní NSA, možné je také krátkodobě podávat slabé opioidy, u těch je však doporučena opatrnost a co nejkratší doba podávání. (98) Oxfordská liga analgetik, porovnávající účinnost analgetik v léčbě akutní bolesti, hodnotí nejlépe kombinaci 400 mg ibuprofenu a 1000 mg paracetamolu, velmi účinná je tato kombinace i v polovičních dávkách 200 mg ibuprofenu a 500 mg paracetamolu. (99) Dle analgetického žebříčku WHO upraveného pro pacienty s renální dysfunkcí, je pro středně těžkou bolest doporučeno k neopioidnímu léčivu přidat slabý opioid (např. tramadol). Pokud by tato kombinace nestačila, je doporučeno nahradit slabý opioid silným opioidem (např. fentanyl). Pacienta pravděpodobně trápí středně těžká až těžká bolest a jelikož dosavadní kombinace tramadolu mu nezabírá, je možné uvažovat o zvýšení dávky paracetamolu nebo nahrazení tramadolu fentanylem. (100)

Vzhledem k renálnímu selhávání pacienta není možné některá běžná analgetika podávat. Z neopioidních léčiv je bezpečný paracetamol v denní dávce maximálně 3000 mg s odstupem dávek minimálně 6 hodin. (100) Dalším vhodným analgetikem se zdá být metamizol, který podle SPC nebyl blíže studován u pacientů s renální dysfunkcí, při které je pouze doporučena obezřetnost, nicméně databáze Micromedex uvádí, že u akutního selhání ledvin může nastat kumulace metamizolu v organismu, avšak u chronického selhání ledvin nebyla kumulace pozorována. (101) Z NSA se pak jako nejbezpečnější jeví ibuprofen, výrobce však nedoporučuje jeho užití u srdečního selhání a pokročilého renálního selhání, což potvrzují i některé guidelines. (102) Z opioidů se jeví jako vhodný fentanyl, jelikož je metabolizován z velké části játry a u pacientů s renálním selháním většinou není pozorována jeho zvýšená kumulace. (103) Tramadol se na jednu stranu nejeví jako nefrotoxický, nicméně při glomerulární filtraci pod 30 ml/min se snižuje jeho clearance a doporučuje se nejvyšší dávka 50–100 mg dvakrát denně. (100) Metabolismus tramadolu je také u pacientů s renální dysfunkcí značně nevypočitatelný, k čemuž přispívá i značná variabilita aktivity enzymu CYP2D6 v populaci. (103)

Další možnosti léčby zahrnují terapii teplem, která přináší mírnou a krátkodobou úlevu, nebo lokální terapii kapsaicinovou náplastí, která však ověřeně funguje pouze u neuropatických

bolestí zad, bylo by tedy potřeba pátrat po příčině bolesti. (104) (105) Další nefarmakologické možnosti jsou masáže, akupunktura nebo fyzioterapie. (104)

U stávající farmakoterapie je pak třeba upozornit na interakci sotalolu a furosemidu, kdy furosemid může způsobovat hypokalémii a hypomagnesémii a tím prodlužovat QT interval. (106) Pacient má však nyní hodnoty kaliumu a magnesia v normě, takže riziko je monitorováno. Dále dle interakční databáze UpToDate existuje středně závažná interakce mezi diuretiky a agonisty opioidních receptorů, spočívající ve snížení účinku a potenciaci toxicity diuretik – doporučuje se pozorně sledovat krevní tlak. (107) Problematickým se zdá být sotalol, který podléhá renální exkreci a při renální insuficienci se kumuluje a stoupá jeho proarytmogenní účinek. Při CrCl pod 40 ml/min je kontraindikován. (108) (109)

Závěr

Pro farmakologickou léčbu by byla ke zvážení kombinace paracetamolu (1000 mg po 8 hodinách) a s opatrností přidání metamizolu jako neopidního analgetika do kombinace v dávce např. 500 mg 2x denně. Lze také doporučit tramadol s okamžitým účinkem 50 mg po 12 h, v případě potřeby 50 mg po 8 hodinách. Pokud nebude dostačující, lze doporučit transdermální fentanyl s titrací k analgetickému efektu – s ohledem na možnou progresi renálního selhání je to jedna z možných variant.

Je vhodné doporučit přehodnocení podávání sotalolu u tohoto pacienta s CKD 3. Je minimálně vhodné uvažovat o snížení dávky a prodloužení dávkovacího intervalu u renální insuficience. Ke zvážení u tohoto pacienta metoprolol či amiodaron. Při léčbě sotalolem je naprosto nutná monitorace tepové frekvence (riziko bradykardie) a QTc interval.

Zpětná vazba

Tazatelka děkuje za vyčerpávající odpověď. Upřesnila, že se jednalo o bolest bederní části zad, která se zhoršila před hospitalizací pacienta kvůli zhoršujícímu se krevnímu obrazu. Dodává, že sotalol byl po výskytu arytmií zvýšen na tuto dávku a že bude situaci konzultovat s internistou, také pro vysvětlení, proč byla vysazena kombinace metoprololu s propafenonem.

Dotaz 2

Zadání dotazu

Dobry den, flavonoidove preparaty su dennou sucastou mojej dispenzacnej praxe. Nedavno som narazil na fakt, ze flavonoidy interaguju s farmakokinetikou prostrednictvom ovplyvnenia ABC transporterov. Kedze tieto extrakty byvaju uzivane vo velkej miere populaciou, ktora

sucasne uziva aj inu farmakoterapiu, chcel by som sa spytat ci a ako spravne nastavit timing, aby sme dosiahli co najnizsej, vyssie spominanej interakcii.

Odpověď

ABC transportéry jsou efluxní pumpy, které transportují chemicky velmi rozmanité spektrum xenobiotik. Klinicky nejdůležitější ABC transportéry jsou exprimovány na apikální straně membrány buněk ve střevech, játrech a ledvinách – jsou to např. P-glykoprotein, MRP2 nebo BCRP. Dále existují také ABC transportéry lokalizované na basolaterální straně buněk (např. MRP1). (110) (111) (112) Má se za to, že transportují xenobiotika na základě jejich lipofility a náboje – některé transportéry upřednostňují neutrální či kationtové molekuly (P-glykoprotein), zatímco jiné transportují anionty (MRP1). (112) ABC transportéry významně přispívají k fenoménu multi-drug rezistence, kdy nádorové buňky vykazují zvýšenou expresi těchto proteinů a následnou sníženou koncentraci cytotoxických látek, které jsou jejich substráty. Proto se míní, že inhibice těchto transportních proteinů má velmi vysoký potenciál ve zvýšení efektivity léčby nádorových onemocnění. (113) ABC transportéry přispívají k množství lékových interakcí.

Flavonoidy jsou fenolové nebo polyfenolové sloučeniny, vyskytující se jako sekundární metabolity rostlin většinou ve formě glykosidů. Jsou obsaženy v ovoci, zelenině či zrnech, a proto mohou být obsaženy v různé míře ve stravě lidí. Aktivní forma flavonoidů bývá většinou ve formě aglykonu, které se také na rozdíl od glykosidů velmi rychle vstřebávají v trávicím traktu. V enterocytech podléhají metabolismu II. fáze, vliv metabolismu I. fáze nemá na jejich eliminaci větší vliv. Konjugáty aglykonů (glukoronidy a sulfáty) jsou substráty pro ABC transportéry. (110) (114) Pro účely farmakoterapie se podávají flavonoidy ve formě aglykonů v relativně vysokých dávkách (např. přípravek Detralex má obvyklou udržovací dávku 1000mg denně). (115) (114) Má se za to, že flavonoidy mají široké spektrum léčebných účinků, jako je např.: protinádorová, protizánětlivá, antioxidační, antimikrobiální či kardiotonická aktivita. Jejich zvýšený příjem je asociován se snížením incidence a mortality u kardiovaskulárních, imunitních a nádorových onemocněních, není však jasné, zda je to jen jejich vliv nebo se na těchto výsledcích podílí i zdravější životní styl. (111) (102) (114) (116)

Flavonoidy se účastní několika typů lékových interakcí, jelikož mohou modulovat aktivitu nebo expresi enzymů II. fáze a ABC transportérů. (114) Mohou také modulovat aktivitu CYP450 – jedna studie prokázala, že flavonoidy inhibují celou řadu izoform cytochromu P450 (pro perorální podání se však dá očekávat pouze účinek na střevní cytochrom CYP3A4 díky jejich

nízké biodostupnosti). Tyto inhibiční efekty byly ve většině případů reverzibilní a záležely na konkrétní struktuře flavonoidů, nelze tedy tvrdit, že každý flavonoid má inhibiční aktivitu. (117) Dále je třeba zmínit, že díky velmi nízké biodostupnosti flavonoidů existuje interakční potenciál hlavně ve střevě. Efekt flavonoidů na ABC transportéry je komplikovaný. Flavonoidy mohou inhibovat nebo indukovat aktivitu těchto transportérů a samotné flavonoidy či jejich metabolity mohou tím, že jsou substráty pro ABC transportéry, kompetitivně inhibovat přenos jiných látek. Navíc záleží, na jaké vazebné místo se daný flavonoid váže. (110) Existuje několik známých potenciálně klinicky závažných případů interakce flavonoid-lék. Studie z roku 2011 na myších ukázala, že při podání rutinu a quercetinu se sníží hladiny cyklosporinu o 57 % (rutin) a 43 % (quercetin) (118) a novější studie tento účinek potvrdily. (119) (120) (121) Studie z roku 2004 ukázala, že při podání quercetinu a digoxinu 3 prasatům (vs 3 prasata jako kontrolní skupina) po 30 minutách 2 prasata uhynula. Bylo změřeno, že quercetin navýšil plazmatickou koncentraci o 165 % a po druhém podání byla navýšena C_{max} o 413 %, předpokládá se, že interakce byla způsobena inhibicí intestinálního P-glykoproteinu. (122) Studie z roku 2007 zjistila, že při současném podání baicalinu a rosuvastatinu se u lidí plazmatická koncentrace rosuvastatinu snížila. Tato interakce probíhala v závislosti na haplotypu SLC transportéru OATP1B1. (123) Studie z roku 2015 zkoumala vliv týdenního užívání 1500mg quercetinu na následné podání midazolamu a zjistila, že po více podáních midazolamu byla snižená jeho plazmatická koncentrace – soudí se, že vlivem indukce CYP3A4 v intestinální části trávicího traktu. (124) Dále existuje množství in-vitro studií, které ukazují že flavonoidy způsobují zvýšenou biodostupnost léčiv, toxinů ze stravy a dalších bioaktivních látek a také způsobují kumulaci protinádorových léčiv v multi-drug rezistentních nádorových buňkách. (112)

Klinický význam těchto farmakokinetických interakcí však nebyl prokázán. Je potřeba více *in vivo* studií na zodpovězení těchto otázek a také lepší poznatky o farmakokinetice jednotlivých flavonoidů. Výzkum v této oblasti je komplikován skutečností, že rostlinné extrakty obsahují nejčastěji směsi různých flavonoidů a také jiných fyto látek, které mohou mít synergické i antagonistické účinky. (123) Navíc vzhledem k tomu, že flavonoidy jsou obvykle užívány chronicky, je třeba potřeba zkoumat jejich dlouhodobé účinky na expresi efluxních transportérů. (124) Opatrnost je na místě u interakcí flavonoidů s léčivy s nízkým terapeutickým indexem. (110)

Závěr

Flavonoidy mají velmi komplexní účinky na farmakokinetiku léčiv, mohou snižovat i zvyšovat biodostupnost a také zvyšovat toxicitu léčiv s nízkým terapeutickým účinkem. Nicméně každá jednotlivá látka ze skupiny flavonoidů může mít odlišný potenciál způsobovat změny v metabolismu ostatních léčiv – v tomto ohledu neexistuje jasný class-effect. Dalším problémem je nedostatek studií na lidech, jelikož pokusy na zvířatech nebo in-vitro nemohou být jednoduše převedeny na člověka. Z tohoto důvodu není možné dát jednoznačné doporučení pro nastavení načasování farmakoterapie. Je možné však monitorovat případné nežádoucí účinky léčiv nebo jejich plazmatické koncentrace, případně se vyhnout užívání extraktů flavonoidů u léčiv s nízkým terapeutickým indexem nebo s metabolismem, který může být ovlivněn podáním flavonoidů. Pro možnost konkrétnější rady by bylo třeba se zaměřit na konkrétní flavonoid.

Dotaz 3

Zadání dotazu

Dobrý den, mám, prosím, obecný dotaz na lékovou interakci (LI) remdesivir vs dexamethason. Dle SPC je remdesivir inhibítoem (a zřejmě i induktorem) CYP 3A4, ale jeho vliv na dexamethason se uvádí jako málo pravděpodobný. Nicméně jsem se setkala rovněž s názorem, že může remdesivir snižovat účinek dexamethasonu a je doporučováno podat dexamethason až 4 hodiny po remdesiviru (zdroj této informace není jasný). Jiné databáze (University of Liverpool COVID drug interactions) neočekávají interakci mezi těmito léčivy. Děkuji mnohokrát za jakoukoliv informaci k tomuto problému.

Odpověď

PATOGENEZE A KLINICKÝ MANAGEMENT COVID-19

Předpokládá se, že patogenese COVID-19 je řízena dvěma hlavními procesy. Na počátku infekce primárně probíhá replikace viru SARS-CoV-2. Později s progresí onemocnění se projevuje akcentace úlohy imunitního systému a výrazný zánět vedoucí k poškození plicní tkáně a následně možnému multiorgánovému selhání. Na základě těchto faktů má antivirová terapie (např. remdesivir) pravděpodobně největší účinnost na začátku onemocnění, zatímco imunosupresivní a protizánětlivá léčba nachází místo v pozdějších stádiích COVID-19. (125) Studie RECOVERY předkládá evidenci o benefitu podání kortikosteroidů (např. dexamethazon) u hospitalizovaných pacientů v závažných stádiích onemocnění COVID-19. (125) (126)

Použití obou léčiv se liší dle progresu onemocnění a klinického stavu pacienta (kyslíková podpora/mechanická ventilace). Kombinace obou léčiv by mohla být podána u pacientů v těžkém stavu, kteří mají zvýšenou spotřebu oxygenoterapie, jejichž stav však nevyžaduje plicní ventilaci. Pro pacienty na plicní ventilaci se užití remdesiviru nedoporučuje z důvodu nedostatku důkazů benefitu léčby. Pro hospitalizované pacienty, kteří nepotřebují suplementaci kyslíku, se nedoporučuje nasazovat dexamethason (u některých takových pacientů se může přistoupit k nasazení remdesiviru). Je nutné zmínit, že společné podávání obou léčiv nebylo studováno v klinických studiích a je odrazem zkušenosti klinických pracovišť, kdy je třeba individuálně posoudit benefit/risk této terapie. Z výše uvedených důvodů lze volit postupné nasazování obou léčiv, tj. co nejdříve antivirovou terapii s návazností kortikoterapie. (125) (127)

Práce, které by se zaměřovaly na klinický dopad možných interakcí mezi léčivy používanými v léčbě COVID-19, neposkytují dostatečné důkazy (128) a klinická relevance *in vitro* zjištěných potenciálních interakcí není známa a pouze se předpokládá. Níže uvedený text je tedy spíše rozbohem farmakokinetických parametrů jednotlivých léčiv na teoretické úrovni a na základě *in vitro* poznatků.

REMDESIVIR

Perorální podání remdesiviru není možné kvůli vysokému *first pass efektu*. Intravenózně podaný remdesivir se velmi rychle hydrolyzuje mimo jiné v aktivní metabolit (GS-441524), který se dále v epiteliálních buňkách respiračního traktu konvertuje do farmakologicky aktivního trifosfátu (GS-443902) kompetujícího s fyziologickým adenosintrifosfátem a inhibuje RNA-polymerázu viru. Přestože je plazmatický poločas remdesiviru krátký (0,5–1 hod.), plazmatický poločas aktivního metabolitu je dlouhý (24–40 hod.) a umožňuje proto podání pouze jednou denně. (129) (130)

Proléčivo remdesivir je *in vitro* substrátem plazmatických a tkáňových esteráz, enzymů CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C8, P-glykoproteinu a OATP 1B1. Remdesivir je také *in vitro* slabým inhibítozem CYP 3A4, OATP 1B1 a OATP 1B3, potenciálně i induktorem CYP 1A2 a CYP 3A4. Skutečnost, že remdesivir je substrátem pro izoenzymy ze skupiny cytochromu P450, vede k potenciálnímu ovlivnění jeho plazmatických hladin při společném podání induktorů či inhibitorů, klinický význam těchto interakcí však nebyl ověřen. Dále se předpokládá, že metabolismus remdesiviru je zprostředkován převážně hydrolázami (74 %) a nikoliv enzymy cytochromu P450. Vysoký jaterní extrakční koeficient remdesiviru (daný spíše průtokem krve játry, a nikoliv metabolickou aktivitou v játrech) a intravenózní podání, které eliminuje *first*

pass effect, podporuje potenciál nízkého potenciálu lékových interakcí. Otázkou zůstává, jestli i aktivní metabolity remdesiviru jsou substráty nebo inhibitory CYP 450, resp. zda jsou ovlivňovány dalšími transportéry. Ovlivnění účinku remdesiviru souběžným podáním léčiv ovlivňujících transportéry OATP 1B1/1B3 a P-glykoprotein se minimalizuje i díky parenterální cestě podání léčiva a obejití prvního průchodu játry. (129) (130)

DEXAMETHASON

Dexamethason je dlouhodobě působící kortikosteroid s poločasem 36–54 hod. a je substrátem CYP 3A4 a středně silným induktorem CYP 3A4 a P-glykoproteinu a tato indukce je závislá na dávce při opakovaném podávání. (129) (131)

LÉKOVÁ INTERAKCE REMDESIVIRU A DEXAMETHASONU

Dle Souhrnu údajů o přípravku (SPC) Veklury nebyl potenciál interakcí remdesiviru s inhibitory nebo induktory hydrolytické metabolické cesty (esterázy) nebo cytochromu P450 ověřen a riziko klinicky relevantních interakcí není známo. SPC uvádí, že současné podání se silnými induktory se nedoporučuje. Klinicky významný účinek indukce remdesiviru dexamethasonem je však nepravděpodobný i vzhledem k výše uvedeným charakteristikám stran vysokého jaterního extrakčního koeficientu remdesiviru či středně silnému indukčnímu potenciálu dexamethasonu (129). Navíc indukční efekt u léčiv trvá obecně déle než efekt inhibice a nastupuje v rámci dnů až týdnů, tedy riziko interakce klesá s ohledem na krátkodobou terapii při léčbě onemocnění COVID-19 jak remdesivirem (obvyklá délka léčby 5–10 dní), tak dexamethasonem (obvyklá délka léčby max. 10 dní). (127) (132)

Podobně lze očekávat, že i (potenciální) indukční efekt remdesiviru při standardním trvání léčby u COVID-19 pravděpodobně ani nenastoupí. Tím se snižuje pravděpodobnost klinicky závažného ovlivnění hladin dexamethasonu. (127) (132) Dá se tedy očekávat, že efekt dexamethasonu bude remdesivirem ovlivněn minimálně.

Inhibiční efekt (dle typu) nastává většinou dříve, ale setrvává kratší dobu (pokud je inhibice reverzibilní, tak záleží na biologickém poločasu léčiva). (133) (134) Jelikož má remdesivir krátký biologický poločas a vysoký extrakční koeficient, jeho efekt inhibice CYP 3A4 bude trvat pouze krátce a je tedy nepravděpodobné, že by měl významný vliv na expozici dexamethasonu jako substrátu CYP 3A4. (129) Stran inhibiční aktivity SPC Veklury však dále uvádí, že remdesivir může přechodně zvyšovat plazmatické koncentrace substrátů CYP3A, OATP 1B1 nebo OATP 1B3 a přes absenci evidence, která by tuto interakci potvrdila, lze doporučit podávat substráty těchto isoenzymů nejméně 2 hodiny po podání remdesiviru. (129) Podle našich poznatků je

tento odstup zachovávan při případném současném podání obou léčiv na některých pracovištích, nicméně obecně je daná interakce považována za klinicky nezávažnou. (135)

Interakční elektronické databáze Micromedex, DrugBank, Uptodate ani Stockleys Drug Interactions žádnou relevantní interakci mezi remdesivirem a dexamethasonem nepopisují. Také dle interakční databáze University of Liverpool COVID-19 interactions nebyla nalezena žádná klinicky závažná interakce. V případě silných induktorů CYP 3A4 je doporučeno sledovat účinnost terapie, neboť ke zmíněnému nízkému metabolismu přes tyto enzymy je potenciál klinicky významného projevu dané interakce nízký. (136) (137) (138) (139) (140)

Závěr

Remdesivir může teoreticky ovlivnit hladinu dexamethasonu inhibicí i indukcí CYP 3A4, jedná se však o slabý inhibitor a induktor dle *in vitro* poznatků. Riziko klinicky relevantní indukce je minimální díky délce obvyklé terapie remdesivirem u COVID-19, protože indukční efekt nastupuje obecně v řádech dnů až týdnů. Riziko klinicky závažné inhibice je taktéž minimální díky vysokému extrakčnímu koeficientu remdesiviru a krátkému biologickému poločas. Dle SPC Veklury je pro minimalizaci rizika zvýšení hladiny dexamethasonu inhibicí remdesivirem možné obě léčiva podat s odstupem alespoň 2 hodin. Existuje tedy pouze minimální riziko, že remdesivir ovlivní hladinu dexamethasonu. Obě léčiva působí synergicky, takže farmakodynamické snížení účinku dexamethasonu je také nepravděpodobné.

Dexamethason může snížit hladinu remdesiviru indukcí CYP 3A4, jedná se však o středně silný induktor a klinický význam indukce remdesiviru dexamethasonem je tak spíše nepravděpodobný i vzhledem k vysokému jaternímu extrakčnímu koeficientu remdesiviru či délce obvyklé terapie remdesivirem (5–10 dní) a dexamethasonem (max. 10 dní). V případě, že by se dexamethason užíval řadu dní před nasazením remdesiviru, riziko nástupu indukce stoupá. Ve strategii terapii COVID-19 je však takové pořadí v použití obou léčiv nepravděpodobné vzhledem k výše uvedenému vývoji infekce. Interakční databáze dosud nevidují interakci mezi těmito dvěma léčivy, pouze uvádějí jako středně významnou interakci při podání remdesiviru se silnými induktory CYP 3A4 vyžadující těsnější monitorování účinnosti léčby.

Je nutné vzít v potaz, že dosud nejsou k dispozici klinické studie zaměřené na společné podání remdesiviru a dexamethasonu a použití tak reflektuje individuální zhodnocení přínosů a rizik v klinické praxi.

5 Diskuse

V rámci kvantitativní analýzy se podařilo analyzovat lékové interakce v řešení lékových dotazů LIC a vytvořit přehled ATC kódů, které se v dotazech vyskytly a identifikovat ty, které se podílely na interakcích. Dále se podařilo identifikovat jednotlivé interakce a všechny složky podílející se na každé interakci a dále zhodnotit jejich parametry, jako je např. klinická závažnost či potenciální klinický dopad. V rámci kvalitativní analýzy se podařilo srovnat různá řešení dotazů v rámci dvou obecných interakcí a vypracovat jejich modelové řešení. Vlastní praktické analýze předcházela teoretický přehled hlouběji se zabývajících odbornými informačními zdroji, které se využívají k řešení lékových interakcí.

Pro srovnání byla dohledána jediná podobná studie zaměřující se na analýzu interakcí v LIC. Tato švédská studie z roku 2019 se soustředila na analýzu lékových dotazů LIC během období deseti let se zaměřením na počet výskytů léčiv v dotazech a na doporučení, které bylo LIC poskytnuto pro řešení daných interakcí. Došla k následujícím výsledkům (její metodika se však lišila): léčiva, na které nejčastěji dotazy směřovaly, byly sertralin, warfarin, methotrexát a omeprazol. Nejčastěji se tázali lékaři (91 % vs v této analýze se tázali nejčastěji farmaceuti) a z celkového počtu dotazů se pouze 14 % týkalo interakcí (vs v této analýze 27,5 %). (141)

Každý řešitel mohl k řešení lékových dotazů přistupovat mírně odlišným způsobem na základě svých zkušeností, schopností a vědomostí. Vstupní informace, které měl řešitel k dispozici, mnohdy nebyly kompletní a neumožňovaly jednoznačné zhodnocení lékových interakcí a zformulování doporučení či návrhu klinické intervence. Kompletní vstupní informace o farmakoterapii pacienta měli řešitelé k dispozici ve 40,3 % případů. Na druhou stranu průměrně bylo na jeden dotaz použito 6 odborných informačních zdrojů, což snižuje riziko spojené s odlišností obsáhlosti jednotlivých zdrojů a zajišťuje, aby byly využity co nejaktuálnější a nejkvalitnější informace.

Řešení dotazů se také mohla odlišovat na základě kontextu dotazu a záměru řešitele. Některé dotazy se zabývaly lékovými interakcemi pouze okrajově, jiné se naopak zabývaly především lékovými interakcemi. Zajímavým zjištěním je, že 16,7 % tazatelů vzneslo dotaz ještě před iniciací farmakoterapie z důvodu podezření na lékové interakce.

Z **obecné analýzy dotazů** vyplynulo, že většina tazatelů byla z řad farmaceutů, především lékárníků. Důvodem může být to, že lékárníci mají více zaměřenou pozornost na lékové interakce, více se pacientů doptávají, aby mohli komplexněji posoudit farmakoterapii a dopad interakcí, poskytují pacientům informace o léčivech na předpis i OTC při dispenzaci

a v neposlední řadě jsou to odborníci na léčiva. Lékárníci mají také v případě potřeby možnost nahlédnout do lékového záznamu pacienta a tím ucelit pohled na celkovou terapii, a tedy některé možné interakce odhalit. Tazatelé pocházeli nejčastěji z Královéhradeckého kraje a Prahy, což se dá odůvodnit geografickou lokací LIC a počtem lékáren v Praze. Průměrně trvalo dotaz vypracovat 3,8 hodiny, což je relativně dlouhý čas. Důvodem je nutnost kombinovat několik informačních zdrojů najednou a vždy byla snaha komplexně hodnotit celkovou farmakoterapii pacienta, čítající mnohdy i desítky léčivých přípravků, což je zejména při omezeném množství vstupních dat časově velmi náročné.

Odborné informační zdroje, ze kterých řešitelé nejčastěji čerpali, byly SmPC léčivého přípravku, bibliografická databáze PubMed/MEDLINE a faktografická databáze Micromedex. SmPC je dokument určený přímo pro lékaře a lékárníky, obsahující nejdůležitější informace o léčivém přípravku pro jeho správné používání a může být logicky první volbou jako relevantní zdroj informací pro řešení lékového dotazu. Nicméně, ne vždy musí obsahovat všechny nutné informace, je tedy třeba pátrat i v dalších zdrojích. Faktografické interakční databáze jsou vhodné pro prvotní screening lékových interakcí a databáze Micromedex je jedna z největších a nejužívanějších takových databází. V případě, že je třeba hledat další informace o interakci, je možné použít bibliografické databáze jako je PubMed, které mohou poskytnout recentnější informace za cenu možná složitějšího vyhledávacího postupu a nutnosti posuzovat kvalitu informací. Tyto tři nejpoužívanější odborné zdroje řešiteli dotazů tak představují ideální postup, jak efektivně hledat relevantní informace o lékové interakci a mohou se vzájemně doplňovat. To však neznamená, že tři odborné zdroje musí být pro vyřešení lékového dotazu dostatečné. Na základě vypracování teoretického úvodu této práce řešitel považuje za nejvhodnější faktografické databáze MedicinesComplete, Lexicomp (obsažený z části v databázi UpToDate a uživatelsky příjemnější než Micromedex) a dle kontextu některé specifické databáze (zajímavé jsou Flockhart Table nebo Liverpool Drug Interactions Group). Z knižních zdrojů se jednoznačně nejlépe jeví Stockley's Drug Interactions díky své obsáhlosti a velmi komplexnímu přístupu k hodnocení lékových interakcí.

Analýza ATC kódů na 1. úrovni odhalila, že zatímco nejčastěji se v dotazech vyskytovala léčiva anatomické soustavy kardiovaskulárního systému (C), nejvyšší interakční potenciál měla léčiva kódu N (nervová soustava). To potvrdila i analýza na 2. úrovni ATC kódů, kdy se v dotazech nejčastěji vyskytovala léčiva kódu B01 (antikoagulancia, antitrombotika) a nejvyšší interakční potenciál měla opět léčiva ovlivňující nervovou soustavu, tj. kódu N06 (psychoanaleptika). Na rozdíl od předchozí úrovně zde již v trojici nejčastějších kódů nefigurují léčiva ze soustavy C, to je však díky tomu, že se kódy rozdrobily do více kategorií soustavy C. Třetí úroveň ATC kódů

korespondovala s úrovní předchozí, jelikož se nejčastěji vyskytovala léčiva kódu B01A (antikoagulancia, antitrombotika) a nejvyšší interakční potenciál ze třech nejčastějších kódů měla léčiva kódu N06A (antidepresiva).

Léčiva kódu A02BC (inhibitory protonové pumpy) se pak nejčastěji vyskytovala ve 4. úrovni ATC kódů, přičemž měla též nejvyšší interakční potenciál ze třech nejčastějších kódů. Je třeba si však uvědomit, že vyšší interakční potenciál měla všechna léčiva vyšší úrovně kódů N06A (pouze nebyla ve třech nejčastějších kódech). V 5. úrovni ATC kódů se nejčastěji vyskytovala léčiva kódu B01AC06 (kyselina acetylsalicylová) a nejvyšší interakční potenciál ze třech nejčastějších kódů měla léčiva kódu A02BC01 (omeprazol, poměr 0,7).

Z analýzy ATC kódů tedy vyplývá, že nejvyšší interakční potenciál měla (z 10 nejčastějších) léčiva z ATC skupiny ovlivňující nervovou soustavu, ze kterých pak měla nejvyšší interakční potenciál analeptika (2. úroveň) a antidepresiva (3. úroveň), která interagovala ve 100 % případů. Je nasnadě podotknout, že tato úroveň analýzy by měla být brána spíše jako přehledová a byla provedená spíše pro zajímavost. Nepřinesla také tolik prakticky použitelných informací, jako analýza lékových interakcí.

Z **analýzy interakcí** dále vyplynulo, že nejčastěji interagujícími složkami byly omeprazol, warfarin, furosemid a levothyroxin. U warfarinu a furosemidu se dá vyzorovat, že interagovaly spíše závažností stupně B a levothyroxin většinou interagoval závažností stupně A. V rámci této analýzy se zhodnotilo relativně vysoké množství lékových interakcí (153 interakcí) a interagujících složek (383 jednotlivých příspěvků složek k interakcím). Každá interakce musela také být zhodnocena samostatně.

Důvod, proč se liší výsledky analýzy ATC kódů na úrovni dotazů a výsledky analýzy interagujících složek, je patrný na Obrázku 1 v kapitole Metodika kvantitativní analýzy. Z úrovně analýzy dotazů vyplývá údaj o tom, zdali byl v dotazu přítomen ATC kód léčiva, a jestli toto léčivo interagovalo. Nicméně z toho nevyplývá, kolikrát, jakou závažností či s jakou složkou interakce léčivo interagovalo. Tyto informace poskytuje analýza na úrovni interakcí a je tedy logické, že např. omeprazol, který byl jedním z nejčastěji interagujících léčiv, interagoval v rámci analýzy ATC kódů sedmkrát (to znamená, že v rámci všech dotazů se podílel na interakci v sedmi dotazech) a v rámci analýzy interakcí jedenáctkrát (to znamená, že v rámci sedmi výše zmíněných dotazů se celkem účastnil jedenácti interakcí). Tato strategie analýzy byla vybrána, protože ATC kódy jsou vhodné pro celkový přehled a poskytují informace o tom, v jaké indikaci je léčivo použito. Nejsou však vhodné pro analýzu na úrovni interakcí, jelikož jedno léčivo může mít více ATC kódů v závislosti na indikaci léčivého přípravku nebo

kombinaci s ostatními účinnými látkami v kombinovaném léčivém přípravku. V tom případě je vhodnější analyzovat nezávisle na ATC kódu jejich léčivého přípravku a sledovat přímo léčivé látky (či ostatní konkrétní složky interakce).

Nabízí se otázka, proč nejsou v souboru interagujících složek častěji zastoupena některá další léčiva známá svým vysokým interakčním potenciálem, např. antiepileptika první generace, cytostatika nebo antivirotika. Důvodem může být fakt, že většina tazatelů byla z řad lékárníků, kteří pravděpodobně řešili méně závažné interakce vztahující se spíše na obecnou kontrolu farmakoterapie nebo na identifikaci interakcí u ambulantních pacientů. Závažné interakce u hospitalizovaných pacientů může spíše kromě LIC řešit ve většině případů přímo zkušený lékař specialista nebo klinický farmaceut či farmakolog, pokud je dostupný. Takové případy tedy budou pravděpodobně tvořit menšinu dotazů řešených LIC. V analýze se tedy odráží převážně interakce s velmi často používanými léčivy, jako jsou inhibitory protonové pumpy, antikoagulancia a další.

Většina interakcí byla hodnocena klinickou závažností B (středně závažné) a nejméně často byly interakce hodnoceny závažností C, z čehož se dá usuzovat, že předepisující lékaři jsou si často vědomi potenciálně závažných interakcí, nebo takové interakce zachytí lékárníci při výdeji léčiv. Velký vliv na to jistě měla také tříúrovňová stupnice závažnosti, jelikož interakce hodnotila hlavně dle doporučeného klinického managementu. Odlišné výsledky by mohly z analýzy vyplynout, pokud by se hodnotilo jemněji odlišenou stupnicí s např. pěti stupni závažnosti.

Analýza potenciálních klinických dopadů ukázala, že kromě obecného rizika nežádoucích účinků a rizika selhání terapie se nejčastěji vyskytovalo riziko krvácení. Z toho se většinou jednalo o obecné riziko krvácení a méně často o krvácení do GIT, které vyplývalo z farmakoterapie nesteroidními antiflogistiky, resp. antiagregancii. Následovalo riziko arytmií, ovlivněním elektrolytové rovnováhy, ovlivnění glykémie, a nakonec riziko serotoninového syndromu, které se dalo přičíst především léčivům ze skupiny antidepresiv.

Co se týče mechanismu interakcí, většina byla farmakodynamická. Z farmakokinetických interakcí byla nejčastěji ovlivněná složka levothyroxin, a naopak nejčastěji jiné složky ovlivňoval omeprazol (jen mezi těmito dvěma složkami existovaly dvě interakce hodnocené stupněm A).

Do kvantitativní analýzy byly zařazeny dotazy řešící interakci betablokátorů s antidiabetiky a interakci klopidogrelu s IPP. Řešitel diplomové práce se snažil vybrat témata, které jsou klinicky zajímavá a u kterých proběhla při hodnocení klinické závažnosti interakcí mezi

hodnotiteli diskuse, z čehož vyloučila určitá názorová odlišnost na klinický význam dané interakce.

Interakce betablokátorů s antidiabetiky jsou relativně dobře prozkoumané a na základě jednotlivých léčiv z obou skupin (např. betablokátorů se mezi sebou mohou odlišovat farmakodynamickým i farmakokinetickým působením) se dá odhadnout, zdali bude v konkrétním případě tato kombinace potenciálně klinicky závažná. Stále však existují neshody v názorech expertů a v odborných doporučeních, a to hlavně v souvislosti s některými novými poznatky o možné zvýšené mortalitě diabetiků užívajících betablokátorů. Jednotlivé řešení dotazů se v řešení těchto interakcí relativně shodovala, jeden řešitel dotazu však interakci na rozdíl od jiných nebral v potaz, i přes to, že se v dotazu zabýval hlavně lékovými interakcemi.

Na téma interakce klopidoogrelu a IPP bylo provedeno mnoho studií, nicméně ani po mnoha letech není jasné, jaký je skutečný klinický dopad této interakce. V rámci této analýzy se interakce klopidoogrelu a omeprazolu posuzovala jako závažná (stupeň C) s tím, že v rámci IPP existují bezpečnější alternativy jako pantoprazol nebo je možné zaměnit IPP za inhibitory H2 receptorů.

Řešitel diplomové práce je názoru, že řešení podobných či stejných interakcí byly mezi různými řešiteli dotazů více méně shodné (s ohledem na kontext dotazu se však mohla lišit). Důvodem může být snaha řešitelů o hloubkovou analýzu většiny interakcí společně s kombinováním různých informačních zdrojů, což v důsledku vede k nalezení dostatku informací pro formulaci odpovědi a předejití rizika chybějících informací. To by mohlo vzniknout např. při použití nízkého počtu odlišných zdrojů v různých řešeních.

Pro řešitele této práce bylo vypracování lékových dotazů relativně obtížné, avšak cenné a poučné. Překvapením bylo, kolik času celý proces zabere, z čehož nejdéle trvala práce s odbornými zdroji, a především pak jejich interpretace a citování v textu. Řešení dotazů by mělo být poměrně obsáhlé, jelikož by mělo obsahovat i úvod do dané problematiky, tj. hlavně informace o farmakologii daných léčiv a doporučené strategii léčby. Navíc úskalím práce v LIC je mimo jiné neznalost tazatele, neznalost všech aspektů farmakoterapie pacienta nebo záměrů lékařů, a tudíž problematická interpretace odpovědi v celém kontextu dané situace.

Za nejzajímavější řešitel považuje dotaz na interakci dexamethasonu s remdesivirem, což bylo v té době (a stále je) aktuální téma s velkým nedostatkem relevantních informací. Řešení tedy čerpalo hlavně z SmPC léčivého přípravku Veklury a z některých dalších zdrojů, nicméně v žádné faktografické databázi tato interakce nebyla popsána, což je způsobeno tím, že (v té době – leden 2021) nebyly provedeny žádné klinické studie na toto téma.

Mezi limity práce patří například fakt, že interagující složky byly řazeny do interakcí dle řešení dotazu, přičemž do jedné interakce mohlo být zařazeno více interagujících složek. To umožnilo hodnotit interakce snadněji a rychleji, nejsou tím však k dispozici informace o jednotlivých interagujících párech složek interakce. Ne vždy bylo totiž u farmakodynamických interakcí možné určit, které složky spolu v rámci jedné interakce jistě interagují. Navíc řešitelé dotazů složky na základě mechanismu a klinického dopadu shlukovali do jednotlivých interakcí, tedy bylo nutné zavést tuto metodiku i v této práci, jelikož cílem bylo analyzovat řešení dotazů, a ne pokoušet se o vlastní řešení analyzovaných dotazů. U farmakokinetických interakcí je situace jasnější a díky tomu mohly být identifikovány ovlivněné (např. substrát) a ovlivňující (např. inhibitor) složky interakce.

U hodnocení klinické závažnosti je třeba podotknout, že se hodnotila klinická závažnost potenciálních lékových interakcí, jelikož nebyla k dispozici zpětná vazba, zda interakce opravdu proběhly v určené závažnosti. Neznamená to tedy, že interakce ohodnocená stupněm B se musela nutně takovou klinickou závažností projevit. Mohla se teoreticky projevit nižší nebo naopak vyšší závažností, než bylo arbitrárně určeno.

Je třeba dále zmínit, že počet analyzovaných dotazů i identifikovaných interakcí nebyl dostatečně vysoký na to, aby byly výsledky statisticky silné a daly se z nich odvodit jednoznačné informace např. o interakčním potenciálu jednotlivých složek.

6 Závěr

Hodnocené dotazy byly obecně velmi pestré s vysokou variabilitou řešených témat a lékových interakcí. Stejně tak pestré bylo spektrum analyzovaných složek (většinou léčiv), které se na interakcích podílely. Relativně málo heterogenní byla naopak jednotlivá řešení lékových dotazů zabývající se podobnými tématy, což poukazuje na dodržování interních postupů LIC a správné dodržování zásad práce s informačními zdroji.

Výstup této analýzy může být použit pro další zkvalitnění služeb poskytovaných LIC FAF UK a FN HK, především výstup kvalitativní analýzy může sloužit jako hodnocení činnosti LIC. Vytvoření jednotného systému hodnocení interakcí na globální úrovni (v této době neexistuje takový jednotný systém) a jeho zakomponování do systému odpovědí LIC by v budoucnu usnadnilo provedení a zlepšilo výstupy analýz interakcí, jelikož data (řešení dotazů), ze kterých tato analýza vycházela, nebyla primárně pro tento účel určena.

Z teoretické i praktické části této práce vyplynulo, že funkce LIC v oblasti lékových informací může být v mnoha případech nezastupitelná a relevance řešení lékových interakcí v budoucnu pravděpodobně poroste. Na LIC se s žádostmi o pomoc v řešení lékových interakcí obraceli hlavně farmaceuti a nemocniční lékaři. V budoucnu je možné, že úlohu LIC do určité míry převezmou kliničtí farmaceuti, nicméně pro praktické lékaře a lékárníky zůstane LIC nejlepším způsobem, jak komplexně řešit složité lékové interakce.

7 Seznam grafů

Graf 1: Srovnání nejčastěji se vyskytujících s nejčastěji interagujícími ATC kódy 1. úrovně ...	41
Graf 2: Srovnání nejčastěji se vyskytujících s nejčastěji interagujícími ATC kódy 2. úrovně ...	42
Graf 3: Srovnání nejčastěji se vyskytujících s nejčastěji interagujícími ATC kódy 3. úrovně ...	42
Graf 4: Srovnání nejčastěji se vyskytujících s nejčastěji interagujícími ATC kódy 4. úrovně ...	43
Graf 5: Srovnání nejčastěji se vyskytujících s nejčastěji interagujícími ATC kódy 5. úrovně ...	43
Graf 6: Přehled desíti nejčastějších interagujících složek	44
Graf 7: Poměr mechanismů interakcí.....	45
Graf 8: Poměr počtu složek v interakcích souboru hodnocených interakcí	45
Graf 9: Poměr závažnosti interakcí.	45
Graf 10: Poměr izoform CYP450 podílejících se na interakcích	45

8 Seznam obrázků

Obrázek 1: Schéma kvantitativní analýzy.....	38
--	----

9 Seznam tabulek

Tabulka 1: Rozdělení mechanismů farmakodynamických interakcí	16
Tabulka 2: Kvantifikace literárních zdrojů interakce databáze DrugAgency	22
Tabulka 3: Kvantifikace klinické závažnosti interakce databáze DrugAgency	22
Tabulka 4: Kvantifikace celkového hodnocení interakce databáze DrugAgency.....	23
Tabulka 5: Klasifikace interakcí databáze DRUGS.COM	25
Tabulka 6: Klasifikace interakcí databáze Facts And Comparisons eAnswers	26
Tabulka 7: Klasifikace interakcí databáze LexiComp	28
Tabulka 8: Klasifikace interakcí databáze Stockley's Drug Interactions.	29
Tabulka 9: Klasifikace interakcí databáze Micromedex dle závažnosti	30
Tabulka 10: Klasifikace interakcí databáze Micromedex dle kvality dokumentace	31
Tabulka 11: Srovnání řešení lékových dotazů	51

10 Zkratky

ADME	Absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece
CYP450	Cytochrom P 450
DIPS	Drug interaction probability scale
DRIVE	Drug interaction evidence evaluation
EBM	Evidence-based medicine
FaF UK	Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
FN HK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
IPP	Inhibitory protonové pumpy
LIC	Lékové informační centrum
LP	Léčivý přípravek
OTC	Volně prodejná léčiva (over-the-counter)
PIL	Příbalová informace
SmPC	Souhrn údajů o léčivém přípravku (Summary of product characteristics)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv

11 Bibliografie

1. MÜLLEROVÁ, H. a J. VLČEK. Drug information centre—analysis of activities of a regional centre. *International Journal of Medical Informatics*. 1997, 45(1-2), 53-58.
2. MALÁ, K. a E. ZIMČÍKOVÁ. Moodle pro výuku 1 Univerzita Karlova. [Online] 2019. [Citace: 08. 14 2020.] <https://dl1.cuni.cz/course/view.php?id=5437>.
3. CHAUHAN, N., A. MITTAL, S. MOIN, A. PANDEY a U. BAJAJ. Indian aspects of drug information resources and impact of drug information centre on community, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2013, 4(2), 84-93.
4. MALONE P. M., K L. KIER, J. E. STANOVICH, M. J MALONE. *DRUG INFORMATION: A GUIDE FOR PHARMACISTS*. McGraw-Hill, 2014. ISBN 978-0071804349.
5. GABAY, M. P. The Evolution of Drug Information Centers and Specialists. *Hospital Pharmacy*. 2017, 52(7), 452-453.
6. MANOSALVA NOVA, M. A., J. J. LÓPEZ GUTIÉRREZ a M. CAÑAS. Drug information centers: An overview to the concept. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 2016, 45(2), 243-255.
7. Lékové informační centrum. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové: Univerzita Karlova [online]. [cit. 2021-02-17]. Dostupné z: <https://www.faf.cuni.cz/LIC>.
8. CHMELÍKOVÁ, B. *Analýza činnosti Lékového informačního centra I*. Hradec Králové, 2018. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Vedoucí práce PharmDr. Kateřina Malá Ph.D.
9. ČIKOVSKÁ, N. *Analýza činnosti Liekového informačného centra II*. [online]. Hradec Králové, 2018 [cit. 2021-11-10]. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Vedoucí práce PharmDr. Kateřina Malá Ph.D.
10. MÜLLER, M, ed. *Clinical Pharmacology: Current Topics and Case Studies*. 1. [Online] Vídeň, Rakousko: Springer-Verlag Wien, 2010 [cit. 2020-11-13]. ISBN 978-3-7091-0144-5. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-7091-0144-5.
11. SCHEIFE, R. T., L. E. HINES, R. D. BOYCE, et al. Consensus Recommendations for Systematic Evaluation of Drug–Drug Interaction Evidence for Clinical Decision Support. *Drug Safety*. 2015, 38(2), 197-206.
12. KVĚTINA, J. a M. GRUNDMANN. Farmakologické interakce. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2003, 17(1), 17-21.

13. ROELL, K. R., D. M. REIF a A. A. MOTSINGER-REIF. An Introduction to Terminology and Methodology of Chemical Synergy—Perspectives from Across Disciplines. *Frontiers in Pharmacology*. 2017, 8. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2017.00158
14. BAXTER, K., ed. *Stockley's Drug Interactions: A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. 9. Londýn: Pharmaceutical Press, 2010. ISBN 978-0-85369-914-9.
15. YAO, H., E. R. RAYBURN, Q. SHI, L. GAO, W. HU a H. LI. FDA-approved drugs that interfere with laboratory tests: A systematic search of US drug labels. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2016, 54(1), 1-17.
16. DUMBRECK, S., A. FLYNN, M. NAIRN, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015, 350(mar11 2), h949-h949.
17. R. HORN, J. a P. D. HANSTEN. Drug-Disease Interactions. *Pharmacy Times*. [Online] 2015, 81(6). Dostupné z: <https://www.pharmacytimes.com/view/drugdisease-interactions>.
18. FIALOVÁ, D., V. PŘÍHODOVÁ, J. BRKIČ, I. KUMMER, S. GREŠÁKOVÁ, A. LUKAČIŠINOVÁ a E. TOPINKOVÁ. Evaluation of geriatric drug-disease interactions in seniors in long-term care in the Czech Republic. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2020, 34(3), 99-107.
19. CONDE-ESTÉVEZ, D., D. ECHEVERRÍA-ESNAL, I. TUSQUETS a J. ALBANELL. Potential clinical relevant drug–drug interactions: comparison between different compendia, do we have a validated method? *Annals of Oncology*. 2015, 26(6). Dostupné z: 10.1093/annonc/mdv151.
20. EDWARDS, D. J. Beneficial Pharmacokinetic Drug Interactions. SCHOOL OF PHARMACY, UNIVERSITY OF WATERLOO. *Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety* [online]. [cit. 2021-01-22]. Dostupné z: <https://www.longdom.org/open-access/beneficial-pharmacokinetic-drug-interactions-2167-1052-S1-002.pdf>.
21. CARANASOS, G. J., R. B. STEWART a L. E. CLUFF. Clinically Desirable Drug Interactions. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1985, 25(1), 67-95.
22. TESAŘ, O., V. MĚRKOVÁ, M. DOSEDĚL a J. MALÝ. Food as an important part of maximizing the effect and minimizing the risks of pharmacotherapy - absorption and gastrointestinal tolerance. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2020, 34(3), 108-115.
23. PALLERIA C., DI PAOLO A., GIOFRÈ C., CAGLIOTI C., LEUZZI G., SINISCALCHI A., DE SARRO G., GALLELLI L. "Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication

- in clinical management." *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013, 18(7), 601-610.
24. GLAESER, Hartmut. Importance of P-glycoprotein for Drug–Drug Interactions. Drug Transporters. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, *Handbook of Experimental Pharmacology* 2011, 285-297.
 25. Cytochrome P450. Genetics Home Reference [online]. [cit. 2020-09-04]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genefamily/cytochromep450>.
 26. PREISSNER, Sarah C., Michael F. HOFFMANN, Robert PREISSNER, Mathias DUNKEL, Andreas GEWIESS, Saskia PREISSNER a Daotai NIE. Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and Their Role in Personalized Therapy. *PLoS ONE*. 2013, 8(12).
 27. QUINNEY, S. K., S. R. MALIREDDY, R. VUPPALANCHI, M. A. HAMMAN, N. CHALASANI, J. C. GORSKI a S. D. HALL. Rate of onset of inhibition of gut-wall and hepatic CYP3A by clarithromycin. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013, 69(3), 439-448.
 28. IMAI, H., T. KOTEGAWA a K. OHASHI. Duration of drug interactions: putative time courses after mechanism-based inhibition or induction of CYPs. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2014, 4(4), 409-411.
 29. FLOCKHART DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007) [Online]. Citováno [25-01-2021]. Dostupné z: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>.
 30. GHIBELLINI, G., E. M. LESLIE a K. L. R. BROUWER. Methods To Evaluate Biliary Excretion of Drugs in Humans: An Updated Review. *Molecular Pharmaceutics*. 2006, 3(3), 198-211.
 31. UEDA K., Y. KATO , K. KOMATSU, Y. SUGIYAMA. Inhibition of biliary excretion of methotrexate by probenecid in rats: quantitative prediction of interaction from in vitro data. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001 Jun, 297(3), 1036-1043.
 32. VOGEL, H. G., J. MAAS a A. GEBAUER. *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2011, ISBN 978-3-540-89890-0.
 33. YARTSEV, A. Mechanisms of pharmacodynamic drug-drug interactions. *Deranged Physiology*. 2013, 02/05/2018. [Online] [cit. 2021-01-22]. Dostupné z: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/variability-drug-response/Chapter%20219/mechanisms-pharmacodynamic-drug-drug-interactions>.

34. ROBERTS. A. G., M. E. GIBBS. Mechanisms and the clinical relevance of complex drug–drug interactions. *Clinical Pharmacology*. 2018, 10, 123-134.
35. TALBOT, J. aj. K. ARONSON. *Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice, Sixth Edition* 6. Wiley-Blackwell, 2012. ISBN 978-0-470-98634-9.
36. GOLDBERG, R. M, J. MABEE, L. CHAN a S. WONG. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: Analysis of a high-risk population. *The American Journal of Emergency Medicine*. 1996, 14(5), 447-450.
37. MAHER, R. L, J. HANLON a E. R HAJJAR. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2013, 13(1), 57-65.
38. LINDLEY, C. M., M. P. TULLY, V. PARAMSOTHY a R. C. TALLIS. Inappropriate Medication is a Major Cause of Adverse Drug Reactions in Elderly Patients. *Age and Ageing*. 1992, 21(4), 294-300.
39. DUMBRECK, S., A. FLYNN, M. NAIRN, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015, 350(mar11 2), h949-h949.
40. MATĚJOVSKÁ KUBEŠOVÁ, H., J. HOLÍK, P. WEBER, V. POLCAROVÁ, J. MATĚJOVSKÝ, K. GREPLOVÁ a J. ŠLAPÁK. Consumption of medications in elderly and risks of polypharmacotherapy - do we have adequate information? Belgorod state university scientific bulletin. *Medicine Pharmacy*. Belgorod, 2010, 12(1), 111-117.
41. QATO, D. M., J. WILDER, L. P. SCHUMM, V. GILLET a G. C. ALEXANDER. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Internal Medicine*. 2016, 176(4), 473-482.
42. CHIATTI, C., S. BUSTACCHINI, G. FURNERI, L. MANTOVANI, M. CRISTIANI, C. MISURACA a F. LATTANZIO. The Economic Burden of Inappropriate Drug Prescribing, Lack of Adherence and Compliance, Adverse Drug Events. in Older People. *Drug Safety*. 2012, 35(S1), 73-87.
43. LÉTINIER, L., S. COSSIN, Y. MANSIAUX, M. ARNAUD, F. SALVO, J. BEZIN, F. THIESSARD a A. PARIENTE. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital Drug Dispensings in France: Results From the DRUG-Drug. Interaction Prevalence Study. *Frontiers in Pharmacology*. 2019, 10, 265.

44. Lékové interakce zabijí přes 200 lidí ročně a stojí stamiliony korun. In: Asociace inovativního farmaceutického průmyslu [Online]. 08.02.2017 [cit. 2020-09-03]. Dostupné z: https://www.aifp.cz/file/98/2017-02-08_tz_aifp_lekove_interakce.docx
45. VLČEK J. a R. Dalecká a kol. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky*. Praha : Remedia, s.r.o., 2005. ISBN 80-903555-0-1.
46. ANDERSSON, M. L., Y. BÖTTIGER, J. D. LINDH, B. WETTERMARK a B. EIERMANN. Impact of the drug-drug interaction database SFINX on prevalence of potentially serious drug-drug interactions in primary health care. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013, 69(3), 565-571.
47. KÝČEK, M.. *Nemocniční informační systémy: Kvalita v informačních systémech ve zdravotnictví* [Online]. České Budějovice, 2008. Diplomová práce. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích. Vedoucí práce Ing. Ladislav Beránek, CSc., MBA.
48. ALTOVÁ, E. *Porovnání lékárenských informačních systémů* [Online]. Kladno, 2016. Diplomová práce. ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ. Vedoucí práce MUDr. Jan Bruthans, Ph.D.
49. HATTON, R. C, A. F ROSENBERG, C. T MORRIS, R. P MCKELVEY aj. R LEWIS. Evaluation of Contraindicated Drug-Drug Interaction Alerts in a Hospital Setting. *Annals of Pharmacotherapy*. 2011, 45(3), 297-308.
50. GRIZZLE, A. J., L. E. HINES, D. C. MALONE, O. KRAVCHENKO, H. HOCHHEISER a R. D. BOYCE. Testing the face validity and inter-rater agreement of a simple approach to drug-drug interaction evidence assessment. *Journal of Biomedical Informatics* [Online]. 2020, 101. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbi.2019.103355
51. TILSON, H., L. E. HINES, G. MCEVOY, et al. Recommendations for selecting drug–drug interactions for clinical decision support. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2016, 73(8), 576-585.
52. KHESHTI, R., M. AALIPOUR a S. NAMAZI. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *Journal of Research in Pharmacy Practice*. 2016, 5(4), 257-263.
53. PATEL, R. I. a R. D. BECKETT. Evaluation of resources for analyzing drug interactions. *Journal of the Medical Library Association*. 2016, 104(4), 290-295.
54. FUNG, K. W., J. KAPUSNIK-UNER, J. CUNNINGHAM, S. HIGBY-BAKER a O. BODENREIDER. Comparison of three commercial knowledge bases for detection of drug-drug interactions in clinical decision support. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2017, 24(4), 806-812.

55. SANCAR, M., A. KAŞIK, B. OKUYAN, S. BATUHAN a F. V. İZZETTİN. Determination of Potential Drug–Drug Interactions Using Various Software Programs in a Community Pharmacy Setting. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019, 16(1), 14-19.
56. Elsevier [Online]. [cit. 2020-05-29]. Dostupné z: www.elsevier.com.
57. Elsevier Launches Clinical Pharmacology powered by ClinicalKey® [Online]. [cit. 2021-05-29]. Dostupné z: <https://www.elsevier.com/about/press-releases/clinical-solutions/elsevier-launches-clinical-pharmacology-powered-by-clinicalkey>.
58. KIER, K. L. a M. GOLDWIRE. Drug Information Resources and Literature Retrieval: An excerpt from ACCP’s Pharmacotherapy Self-Assessment Program, 7th Ed., *Science and Practice of Pharmacotherapy* [Online]. American College of Clinical Pharmacy [cit. 2020-05-22]. Dostupné z: https://www.accp.com/docs/meeting/UT18/handouts/Drug_Information_Resources_and_Literature_Retrieval_Supplemental_Chapter_PH.pdf.
59. Databáze lékových interakcí: Drug Agency, a.s. [Online] [cit. 2020-06-12]. Dostupné z: <http://www.lekoveinterakce.cz>.
60. Drug Agency. [Online] [cit. 2021-01-30]. Dostupné z: <http://drugagency.cz/>.
61. DrugBank. The Governors of the University of Alberta. [Online] [cit. 2021-05-29]. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca>.
62. Drugs.com. Drugsite Trust. [Online] [cit. 2020-05-27]. Dostupné z: www.drugs.com.
63. Wolters Kluwer. [Online] [cit. 2020-09-05]. Dostupné z: www.wolterskluwer.com.
64. HERRING, P. A Review of Facts & Comparisons eAnswers. Doody’s Collection Development Monthly. Doody Enterprises, [Online] 23.04.2019 [cit. 2021-01-30]. Dostupné z: <https://dcdm.doody.com/2019/04/a-review-of-facts-comparisons-eanswers/>.
65. BÖTTIGER, Y., K. LAINE, M. L. ANDERSSON, et al. SFINX – a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009, 65(6), 627-633.
66. Medbase. [Online] [cit. 2020-09-05]. Dostupné z: www.medbase.fi.
67. Lexicomp Online Help. Lexicomp. [Online] [cit. 2020-05-21]. Dostupné z: <https://online.lexi.com/lco/help/lco-help.html>.
68. MedicinesComplete. [Online] The Royal Pharmaceutical Society [cit. 2021-01-10]. Dostupné z: about.medicinescomplete.com.
69. Medscape. [Online] [cit. 2020-09-06]. Dostupné z: <https://reference.medscape.com>.

70. IBM Micromedex solutions. [online] IBM Corporation. [cit. 2021-03-15]. Dostupné z: www.ibm.com/watson-health/about/micromedex.
71. Micromedex 2.0: General Information. [Online] Micromedex. IBM Corporation [cit. 2020-05-15]. Dostupné z: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/4.29.4.1/WebHelp/MICROMEDEX_2.htm.
72. The Aspergillus Website. [Online] The Fungal Infection Trust. [cit. 2021-01-26]. Dostupné z: www.aspergillus.org.uk.
73. CredibleMeds [Online]. AZCERT, 2013 [cit. 2021-01-24]. Dostupné z: crediblemeds.org.
74. HIV Drug Interactions. [Online] THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL. [cit. 2021-07-12]. Dostupné z: www.hiv-druginteractions.org.
75. Transformer. Berlin, Germany: Charite, Institute for Physiology. [Online] [cit. 2021-01-25]. Dostupné z: bioinformatics.charite.de.
76. HARAŽIMOVÁ, Tereza. *Analýza činnosti Lékového informačního centra III*. Hradec Králové, 2019. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Vedoucí práce PharmDr. Kateřina Malá Ph.D.
77. *BNF 76: September 2018 – March 2019*. 76. BMJ Group a Pharmaceutical Press, 2018. ISBN 978-0-85711-338-9.
78. HANSTEN, Philip D. a John R. HORN. *Drug Interaction Analysis and Management*. 9. Wolters Kluwer Health, 2014. ISBN 1574393642.
79. RAYMON, Lionel, MOZAYANI, Ashraf, ed. *Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide*. 2. Humana Press, 2012. ISBN 978-1-61779-221-2.
80. VONBACH, Priska, André DUBIED, Stephan KRÄHENBÜHL a Jürg H. BEER. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharmacy World & Science* 2008, 30, 367–374.
81. MedicinesComplete. [Online] The Royal Pharmaceutical Society. [cit. 2020-09-14]. Dostupné z: about.medicinescomplete.com.
82. Pharmaceutical Press. [Online] Royal Pharmaceutical Society. [cit. 2020-7-14]. Dostupné z: www.pharmpress.com.
83. PRESTON, Claire L, ed. *Stockley's Drug Interactions*. 12. Pharmaceutical Press, 2020. ISBN 978-0-85-711061-9.
84. *Hansten and Horn Drug Interactions*. [Online] H&H Publications. [cit. 2020-7-15]. Dostupné z: www.hanstenandhorn.com.

85. PATSALOS, Philip. *Antiepileptic Drug Interactions: A Clinical Guide*. 3. Springer International Publishing, 2016. ISBN 978-3-319-32908-6.
86. *Drug Interactions in Infectious Diseases: Antimicrobial Drug Interactions*. 4. Humana Press, 2018. ISBN 978-3-319-72415-7.
87. SCHMIDT C. a F. MENEZES, *Drug Therapy and Interactions in Pediatric Oncology*. 1. Springer International Publishing, 2017. ISBN 978-3-319-38871-7.
88. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Online] Oslo, Norsko [cit. 2021-4-30]. Dostupné z: <https://www.whocc.no>.
89. VÍTOVEC, J. a ŠPINAR, J. Použití betablokátorů u nemocných s diabetes mellitus. *Solen*, 2008, 10(3), 126-128.
90. PROKEŠ, M. a SUCHOPÁR, J. Otazníky kolem beta-blokátorů: diabetes mellitus, hypoglykémie a dyslipidemie. *Solen*, 2014, 11(6), 257-264.
91. TSUJIMOTO, Tetsuro, Takehiro SUGIYAMA, Martin F. SHAPIRO, Mitsuhiro NODA a Hiroshi KAJIO. Risk of Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus on β -Blockers. *Hypertension*. 2017, 70(1), 103-110.
92. COSENTINO, Francesco, Peter J GRANT, Victor ABOYANS, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020, 41(2), 255-323.
93. UpToDate. [Online] Online database. Update periodically. [cit. 2021-04-11]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com>.
94. Micromedex® Healthcare Series. [Online] Thomson Reuters, Greenwood Village. [cit. 2021-04-11]. Dostupné z: <https://www.micromedexsolutions.com>.
95. *Stockley's Drug Interactions*. [Online] London: Pharmaceutical Press. [cit. 2021-04-11]. Dostupné z: <http://www.new.medicinescomplete.com>.
96. What is the clinical relevance of the clopidogrel/proton pump inhibitor (PPI) interaction?. University of Illinois Chicago [Online] [cit. 2021-4-10]. Dostupné z: <https://dig.pharmacy.uic.edu/faqs/2019-2/october-2019-faqs/what-is-the-clinical-relevance-of-the-clopidogrel-proton-pump-inhibitor-ppi-interaction/>.
97. BÁLINT, Emese Réka, Petra HARTMANN, Áron VINCZE, et al. PPIs Are Not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*. [Online] 2018, 9. Dostupné z: doi:10.3389/fphys.2018.01550
98. *Diagnosis & Treatment of Low Back Pain*. North American Spine Society. Burr Ridge: s.n., 2020. ISBN 978-1-929988-65-5.

99. Opioids and acute pain management. Faculty of Pain Medicine of the Royal College of Anaesthetists. [Online] [Citace: 17. 10 2020.]. Dostupné z: <https://fpm.ac.uk/opioids-aware-clinical-use-opioids/opioids-and-acute-pain-management>.
100. PHAM, P.-C. T., E. TOSCANO, P.-M. T. PHAM, P.-A. T. PHAM, S. V. PHAM a P.-T. T. PHAM. Pain management in patients with chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*. 2009, 2(2), 111-118.
101. Dipyron, Micromedex® Healthcare Series. [Online] Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Greenwood Village. [cit. 18-10-2020] Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>,
102. Ibuprofen: Drug information, UpToDate®, [Online] Wolters Kluwer. [cit. 17-10-2020], Dostupné z: <https://www.uptodate.com>.
103. DAVISON S. N. Management of chronic pain in advanced chronic kidney disease. UpToDate. [Online] 3. 2. 2020. [cit. 17-10-2020] Dostupné z: <https://www.uptodate.com>.
104. KNIGHT C. L., R. A DEYO, T. O STAIGER, J. E WIPF. Treatment of acute low back pain. UpToDate. [Online] 19. 3 2020. [cit. 17-10-2020] Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/search>.
105. PROSENZ, Julian, Stefan NEUWERSCH, Herwig KLOIMSTEIN, Rudolf LIKAR, B. GUSTORFF, B. GUSTORFF a Dimos-Dimitrios MITSIKOSTAS. First Lumbar Treatment of Chronic Mixed Low Back Pain with High Dose Capsaicin 8% Patch. *International Journal of Pain Management*. 2017, 1(1), 12-22.
106. Drug Interaction. Micromedex. IBM Micromedex. [Online] [cit. 17-10-2020] Dostupné z: www.micromedexsolutions.com.
107. Drug Interactions. LexiComp Drug Interactions. [Online] UpToDate. [cit. 17-10-2020] Dostupné z: online.lexi.com.
108. Sotalol: Drug Information, UpToDate®, Wolters Kluwer. [cit. 18-10-2020], Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/search>. [Online]
109. Survival with Oral D-Sotalol Trial - SWORD. American College of Cardiology. [Online] 1. 1. 1996. [Citace: 17. 10. 2020.]. Dostupné z: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2010/02/23/19/19/sword>.
110. ALVAREZ A., REAL R., PÉREZ M., MENDOZA G., PRIETO J. G., MERINO G. Modulation of the activity of ABC transporters (P-glycoprotein, MRP2, BCRP) by flavonoids and drug response. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, 99(2), 598-617.

111. MORRIS M. E., ZHANG S. Flavonoid-drug interactions: effects of flavonoids on ABC transporters. *Life Sciences*. 2006, 78(18), 2116-2130.
112. BRAND W., SCHUTTE M. E., WILLIAMSON G, VAN ZANDEN J. J., CNUBBEN N. H., GROTEN J. P., VAN BLADEREN P. J., RIETJENS I. M. Flavonoid-mediated inhibition of intestinal ABC transporters may affect the oral bioavailability of drugs,. food-borne toxic compounds and bioactive ingredients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2006, 60(9), 508-519.
113. GONÇALVES M. F. B., S. P. CARDOSO D., U. FERREIRA M. J. Overcoming Multidrug Resistance: Flavonoid and Terpenoid Nitrogen-Containing Derivatives as ABC Transporter Modulators. *Molecules*. [Online] 2020, 25(15), Dostupné z: doi:10.3390/molecules25153364.
114. JIANG W., HU M. Mutual interactions between flavonoids and enzymatic and transporter elements responsible for flavonoid disposition via phase II metabolic pathways. *RSC Advances* 2012, 2(21):7948-7963.
115. KUMAR S., PANDEY A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Scientific World Journal*. [Online] 2013, 1-16. Dostupné z: doi:10.1155/2013/162750.
116. BOJIĆ M., KONĐŽA M., RIMAC H., BENKOVIĆ G., MALEŠ Ž. The Effect of Flavonoid Aglycones on the CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8 and CYP2D6 Enzymes Activity. *Molecules*. [Online] 2019, 24(17), Dostupné z: doi:10.3390/molecules24173174.
117. YU C. P., WU P. P., HOU Y. C., LIN S. P., TSAI S. Y., CHEN C. T., CHAO P. D. Quercetin and rutin reduced the bioavailability of cyclosporine from Neoral, an immunosuppressant, through activating P-glycoprotein and CYP 3A4. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011 May 11; 59(9):4644-4648.
118. HSU P. W., SHIA C. S., LIN S. P., CHAO P. D., JUANG S. H., HOU Y. C. Potential risk of mulberry-drug interaction: modulation on P-glycoprotein and cytochrome P450 3A. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013 May 8 a 61(18):4464-4469.
119. YANG T., LIU Y., HUANG X., ZHANG R., YANG C., ZHOU J., ZHANG Y., WAN J., SHI S. Quercetin-3-O-β-D-glucoside decreases the bioavailability of cyclosporin A through regulation of drug metabolizing enzymes, transporters and nuclear receptors in rats. *Molecular Medicine Reports*. 2018 Sep;18(3):2599-2612.
120. LIU Y., LUO X., YANG C., YANG T., ZHOU J., SHI S. Impact of quercetin-induced changes in drug-metabolizing enzyme and transporter expression on the pharmacokinetics of cyclosporine in rats. *Molecular Medicine Reports*. 2016;14(4):3073-3085.

121. WANG Y. H., CHAO P. D., HSIU S. L., WEN K. C., HOU Y. C. Lethal quercetin-digoxin interaction in pigs. *Life Sciences* 2004;74(10):1191-1197.
122. LI Y., PAXTON J. W. The effects of flavonoids on the ABC transporters: consequences for the pharmacokinetics of substrate drugs. *Expert Opinion Drug Metabolism Toxicology*. 2013;9(3):267-285.
123. LI Y., PAXTON J. W. The effects of flavonoids on the ABC transporters: consequences for the pharmacokinetics of substrate drugs. *Expert Opinion Drug Metabolism Toxicology*. 2013;9(3):267-285.
124. MORRIS M. E., ZHANG S. Flavonoid-drug interactions: effects of flavonoids on ABC transporters. *Life Sciences*. 2006, 78(18), 2116-2130.
125. Therapeutic Management of Patients with COVID-19. Last Updated: December 3, 2020. In: COVID-19 Treatment Guidelines. [Online] [cit. 2021-01-13]. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>.
126. Dexamethasone results. RECOVERY: Randomised Evaluation of COVID-19 THERAPY [Online] [cit. 2021-01-12]. Dostupné z: <https://www.recoverytrial.net/results/dexamethasone-results>.
127. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed covid-19 in Belgium. [Online] Version 15. Last update December 2, 2020. [cit. 2021-01-13]. Dostupné z: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf.
128. AWORTWE C., I. CASCORBI. Meta-analysis on outcome-worsening comorbidities of COVID-19 and related potential drug-drug interactions. *Pharmacological Research*. [Online] 2020, 161. Dostupné z: doi:10.1016/j.phrs.2020.105250.
129. Veklury 100 MG INF PLV CSL: Souhrn údajů o přípravku. [Online] Revize textu 3. 7., 2020. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0249656&tab=texts>.
130. YANG K. What Do We Know About Remdesivir Drug Interactions? *Clinical and Translational Science*. 2020 a 13(5):842-844.
131. Dexamed 8MG/2ML INJ SOL: Souhrn údajů o přípravku. [Online] Revize textu 10. 10. 2017.
132. Farmakoterapie COVID-19: verze 12. In: Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP [online]. [cit. 2021-01-11]. Dostupné z: https://www.coskf.cz/media/files/covid-19-ccoskf-farmakoterapie-covid-19-v_12-01102020.pdf.

133. MÜLLER M., ed. *Clinical Pharmacology: Current Topics and Case Studies*. [online] 1. Vídeň, Rakousko: Springer-Verlag Wien, 2010. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-7091-0144-5.
134. IMAI H., KOTEGAWA T., OHASHI K. Duration of drug interactions: putative time courses after mechanism-based inhibition or induction of CYPs. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2011 Jul; 4(4):409-11.
135. Osobní komunikace. Oddělení klinické farmacie, nemocniční lékárna Fakultní nemocnice Hradec Králové. 11. 1. 2021.
136. Micromedex® Healthcare Series. [Online] Thomson Reuters, Greenwood Village. [cit. 2020-11-12]. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
137. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 [Online] [cit. 2020-11-12]. Dostupné z: <http://go.drugbank.com>.
138. Liverpool COVID-19 Interactions University of Liverpool [Online] [cit. 2020-11-12]. Dostupné z: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
139. Stockley's Drug Interactions. [Online] London: Pharmaceutical Press [cit. 2020-11-12]. Dostupné z: <http://www.new.medicinescomplete.com/>.
140. UpToDate. Online database. Update periodically. [Online] [cit. 2020-11-12]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/>.
141. TUKUKINO, Carina a Susanna M. WALLERSTEDT. Drug information centre queries and responses about drug interactions over 10 years—A descriptive analysis. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2019, 126(1), 65-74.

12 Přílohy

Přehled identifikovaných interakcí (zkrácený o některé sloupce pro přehlednost):

# dotazu	# interakce	interakce	mechanismus	izoforma CYP 450	klinický dopad	závažnost
1a	1	oxacilin+strava	PK	0	riziko selhání terapie	A
2a	2	klarithromycin+rifampicin	PK	CYP3A4	riziko selhání terapie	B
3a	3	kofein+methotrexát	PD	0	riziko selhání terapie	B
4a	4	ASA+warfarin	PD	0	krvácení	B
5a	5	furosemid+sotalol	PD	0	prodloužení QT	B
5a	6	amlodipin+furosemid+tramadol	N/A	0	ovlivnění účinku	B
7a	7	bisoprolol+inzulin detemir+inzulin aspart	PD	0	maskování hypoglykémie	B
7a	8	draslík+perindopril	PD	0	hyperkalémie	B
1	9	mitotan+spironolakton	N/A	0	riziko selhání terapie	C
2	10	klopidogrel+omeprazol	PK	CYP2C19	riziko selhání terapie	C
2	11	citalopram+omeprazol	PK	CYP2C19	riziko NÚ	A
2	12	citalopram+mirtazapin	PD	0	serotoninový syndrom	B
2	13	citalopram+klopidogrel	PD	0	krvácení	B
2	14	hydroxyzin+kvetiapin+mirtazapin	PD	0	sedace	B
2	15	citalopram+hydroxyzin+mirtazapin+melperon+kvetiapin	PD	0	prodloužení QT	C
3	16	vitamin E+warfarin	N/A	0	krvácení	C

3	17	vitamin C+warfarin	N/A	0	riziko selhání terapie	A
4	18	amisulprid+kvetiapin+trazodon+venlafaxin	PD	0	prodloužení QT	B
4	19	trazodon+venlafaxin	PD	0	serotoninový syndrom	B
4	20	agomelatin+kvetiapin+oxazepam+trazodon	PD	0	sedace	B
4	21	amisulprid+agomelatin+kvetiapin+trazodon+venlafaxin	PD	0	hyponatrémie	B
6	22	atorvastatin+darunavir	PK	CYP3A4	riziko NÚ	B
7	23	chloramfenikol+metamizol	PD	0	myelosuprese	C
8	24	citalopram+metoprolol+omeprazol+perindopriol+venlafaxin	PD	0	hyperhidróza	A
8	25	citalopram+venlafaxin	PD	0	serotoninový syndrom	B
8	26	citalopram+omeprazol+venlafaxin	PD	0	prodloužení QT	B
8	27	furosemid+perindopril+spironolakton	PD	0	ovlivnění kalémie	B
8	28	gabapentin+klonazepam+metoprolol	PD	0	útlum dechu	B
8	29	furosemid+perindopril+spironolakton	PD	0	nefrotoxicita	B
8	30	citalopram+metoprolol+venlafaxin	PK	CYP2D6	riziko NÚ	A
8	31	apixaban+citalopram+diklofenak+metamizol+venlafaxin	PD	0	krvácení	B
8	32	alopurinol+furosemid	N/A	0	riziko NÚ	A
9	33	klarithromycin+kodein	PK	CYP3A4	riziko NÚ	B
10	34	levothyroxin+omeprazol	PK	0	riziko selhání terapie	A
11	35	cyklofosfamid+jaterní cirhóza	LN	0	riziko selhání terapie	B
12	36	aripiprazol+lamotrigin	PD	0	sedace	A
13	37	digoxin+furosemid+hydrochlorothiazid	PD	0	riziko NÚ	B
13	38	eplerenon+furosemid+hydrochlorothiazid+kandesartan	PD	0	ovlivnění kalémie	B

13	39	amiodaron+furosemid+hydrochlorothiazid	PD	0	prodloužení QT	B
13	40	amiodaron+digoxin	PK	0	riziko NÚ	B
13	41	amiodaron+digoxin	PD	0	arytmie	B
13	42	digoxin+eplerenon	PK	0	riziko NÚ	A
15	43	prorostlík čínský+rehmanie lepkavá+šišák bajkalský+žabník východní	PD	0	hepatotoxicita	B
15	44	děhel čínský+fraxiparin+gardenie jasmínová+koptis čínská+lékořice uralská+šišák bajkalský	PD	0	krvácení	B
15	45	koptis čínská+žabník východní+zolpidem	PK	CYP3A4	riziko NÚ	A
15	46	korkovník amurský+šišák bajkalský+zolpidem	PK	CYP1A2	riziko NÚ	A
15	47	děhel čínský+korkovník amurský+lékořice uralská+žabník východní+zolpidem	PK	0	riziko NÚ	A
17	48	diklofenak+pepřovník čínský	PD	0	hepatotoxicita	B
17	49	bromelain+diklofenak	PD	0	krvácení	B
18	50	diklofenak+indometacin	PD	0	krvácení z GIT	C
19	51	amlodipin+takrolimus	PK	0	riziko selhání terapie	A
19	52	perindopril+takrolimus	PD	0	hyperkalémie	B
20	53	theofylin+třezalka tečkovaná	PK	CYP3A4	riziko selhání terapie	B
20	54	omeprazol+třezalka tečkovaná	PK	CYP2C19,CYP3A4	riziko selhání terapie	B
20	55	atorvastatin+isosorbid mononitrát+třezalka tečkovaná	PK	CYP3A4	riziko selhání terapie	B
21	56	betaxolol+methylidopa	PD	0	arytmie	B
22	57	tramadol+trazodon+vortioxetin	PD	0	serotoninový syndrom	B
22	58	aceklofenak+metamizol+vortioxetin	PD	0	krvácení	B

22	59	omeprazol+rabeprazol	PD	0	riziko NÚ	C
22	60	aceklofenak+metamizol+furosemid	PD	0	riziko selhání terapie	B
22	61	furosemid+trazodon	PD	0	hyponatrémie	B
23	62	atorvastatin+kozinec blanitý+lesklokorka	PK	CYP3A4	riziko NÚ	B
23	63	amlodipin+kozinec blanitý+lesklokorka	PK	CYP3A4	riziko NÚ	B
23	64	amlodipin+kozinec blanitý	PD	0	hypotenze	B
24	65	betaxolol+klonazepam+sertralin+telmisartan	PD	0	zvýšené riziko pádů	B
24	66	klonazepam+zopiklon	PD	0	zvýšené riziko pádů	B
25	67	hydrochlorothiazid+prednison+losartan	PD	0	hypokalémie	B
25	68	levothyroxin+rabeprazol	PK	0	riziko selhání terapie	A
25	69	metformin+nebolivol	PD	0	maskování hypoglykémie	A
25	70	levothyroxin+uhličitan vápenatý	PK	0	riziko selhání terapie	B
26	71	ciklesonid+flutikazol	PD	0	riziko NÚ	C
26	72	ASA+ibuprofen+nimesulid	PD	0	krvácení z GIT	C
27	73	escitalopram+warfarin	PD	0	krvácení	B
28	74	amiodaron+ondasetron	PD	0	prodloužení QT	B
29	75	amlodipin+melperon	PD	0	hypotenze	B
30	76	alopurinol+warfarin	PK	0	krvácení	B
30	77	amitriptylin+desmopresin	PD	0	hypernatrémie	B
30	78	amitriptylin+metronidazol	PD	0	prodloužení QT	A
30	79	amitriptylin+warfarin	PK	0	krvácení	B
30	80	desmopresin+hydrochlorothiazid	PD	0	hyponatrémie	B

30	81	enoxaparin+warfarin	PD	0	krvácení	C
30	82	metronidazol+warfarin	PK	CYP2C9	krvácení	B
30	83	mesalazin+warfarin	N/A	0	ovlivnění účinku	B
30	84	hydrochlorothiazid+uhličitan vápenatý	PK	0	hyperkalcémie	B
30	85	inzulin+valsartan	N/A	0	hypoglykémie	A
30	86	inzulin+mesalazin	N/A	0	hypoglykémie	A
30	87	hydrochlorothiazid+inzulin	PD	0	riziko selhání terapie	B
30	88	amitriptylin+klonazepam	PD	0	sedace	B
32	89	karvedilol+rilménidin	PD	0	snížená srdeční funkce	B
32	90	spironolakton+takrolimus+valsartan	PD	0	hyperkalémie	B
32	91	furosemid+inzulin+prednison	PD	0	hypokalémie	B
32	92	omeprazol+prednison	PD	0	zvýšené riziko fraktur	B
32	93	levothyroxin+omeprazol	PK	0	ovlivnění účinku	A
32	94	ASA+prednison	PD	0	krvácení z GIT	B
33	95	ASA+enoxaparin+ibuprofen+klopidogrel	PD	0	krvácení z GIT	B
33	96	klopidogrel+omeprazol	PK	CYP2C19	riziko selhání terapie	C
34	97	glimepirid+nebivolol	PD	0	maskování hypoglykémie	A
34	98	levothyroxin+nebivolol	PD	0	maskování hyperthyreózy	A
34	99	kaptopril+telmisartan	PD	0	riziko NÚ	C
34	100	famotidin+pantoprazol	PD	0	riziko NÚ	A
34	101	dosulepin+famotidin+tropium	PD	0	anticholinergní účinky	B

34	102	alopurinol+famotidin+hydroxid hlinitý+hydroxid hořečnatý+kaptopril+levothyroxin+methylprednisolon	PK	0	riziko selhání terapie	B
34	103	atorvastatin+hydroxid hlinitý+hydroxid hořečnatý	PK	0	riziko selhání terapie	B
34	104	hydroxid hlinitý+hydroxid hořečnatý	PK	0	riziko NÚ	B
34	105	ASA+levothyroxin	PK	0	riziko NÚ	A
34	106	levothyroxin+methylprednisolon+nebivolol	PK	0	riziko selhání terapie	A
34	107	ASA+methylprednisolon	PD	0	krvácení z GIT	B
34	108	amilorid+chlortalidon+kaptopril+methylprednisolon+telmisartan	PD	0	ovlivnění kalémie	B
34	109	amlodipin+uhličitan vápenatý	PD	0	riziko selhání terapie	B
34	110	ASA+omega-3	PD	0	krvácení	B
34	111	chlortalidon+uhličitan vápenatý+vitamin D	PD	0	hyperkalcémie	B
34	112	amilorid+ASA+chlortalidon+telmisartan	PD	0	riziko selhání terapie	A
34	113	alopurinol+chlortalidon	PD	0	hypersenzitivní reakce	A
34	114	alopurinol+kaptopril	PD	0	hematologické/kožní poruchy	A
34	115	dosulepin+famotidin	PD	0	prodloužení QT	B
34	116	atorvastatin+pantoprazol	PK	0	riziko NÚ	A
35	117	melatonin+warfarin	N/A	0	krvácení	B
36	118	kotvičnick zemní+warfarin+zázvorovník lékařský	PD	0	krvácení	B
37	119	cyklosporin+methylprednisolon	PK	CYP3A4	riziko NÚ	B
37	120	cyklosporin+methylprednisolon	PK	CYP3A4	riziko NÚ	B
40	121	levothyroxin+pantoprazol	PK	0	riziko selhání terapie	A
40	122	hydroxychlorochin+topiramát	PD	0	oční toxicita	B

40	123	solifenacin+topiramát	PD	0	anticholinergní účinky	B
40	124	solifenacin+topiramát	PD	0	prodloužení QT	B
40	125	ethinylestradiol+norethisteron+topiramát	PK	0	riziko selhání terapie	B
41	126	escitalopram+propafenon	PK	CYP2C6	riziko NÚ	A
41	127	escitalopram+propafenon	PD	0	prodloužení QT	B
42	128	amlodipin+omeprazol+pomelo	PK	CYP3A4	riziko NÚ	B
43	129	meloxicam+IUD	N/A	0	riziko selhání terapie	A
45	130	atorvastatin+cyklosporin	PK	0	riziko NÚ	B
46	131	escitalopram+mirtazapin	PD	0	prodloužení QT	A
47	132	alkohol+karbamazepin	PD	0	riziko NÚ	A
47	133	alkohol+karbamazepin	PK	0	riziko NÚ	A
48	134	ATB+probiotika	PD	0	riziko selhání terapie	B
50	135	ASA+escitalopram+meloxicam	PD	0	krvácení z GIT	B
51	136	cilostazol+esomeprazol	PK	CYP2C19	riziko NÚ	C
52	137	karvedilol+metformin	PD	0	maskování hypoglykémie	A
52	138	lerkanidipin+karvedilol+rilménidin+spironolakton+valsartan	PD	0	riziko NÚ	B
52	139	amiodaron+karvedilol	PD	0	arytmie	B
52	140	amiodaron+karvedilol	PK	0	riziko NÚ	B
52	141	levothyroxin+metformin	PD	0	riziko selhání terapie	A
52	142	amiodaron+levothyroxin	PD	0	ovlivnění účinku	B
52	143	spironolakton+valsartan	PD	0	hyperkalémie	B
53	144	eslicarbazepin+tramadol	PK	CYP3A4	riziko selhání terapie	B

53	145	tramadol+valproát	PD	0	serotoninový syndrom	B
53	146	eslicarbazepin+levetiracetam+tramadol+valproát	PD	0	riziko selhání terapie	C
56	147	escitalopram+neбивolol	PD	0	arytmie	B
59	148	amilorid+hydrochlorothiazid	PD	0	riziko NÚ	B
60	149	oxid hořečnatý+železo	PK	0	riziko selhání terapie	B
61	150	arytmie+ofloxacin	LN	0	prodloužení QT	B
62	151	drospirenon+ethinylestradiol+topiramát	PK	CYP3A4	riziko selhání terapie	B
63	152	terbinafin+venlafaxin	PK	CYP2D6	riziko NÚ	B
63	153	grep+venlafaxin	PK	CYP3A4	riziko NÚ	A

Zkratky:

ASA = kyselina acetylsalicylová, ATB = antibiotika, GIT = gastrointestinální trakt, IUD = intrauterinní tělíčko, N/A = neznámý, NÚ = nežádoucí účinek, PD = farmakodynamická interakce, PK = farmakokinetická interakce, QT = QT interval.