

Potenciální lékové chyby

**PharmDr. Josef Suchopár¹,
MUDr. Michal Prokeš¹,
Mgr. Vladimír Ruman²**

¹ Infopharm, a. s.

² FN Plzeň, nemocniční lékárna

Patrně neexistuje žádný lék, který by měl pouze účinek žádoucí. Podávání každého účinného léku je spojeno nejen s prevencí nebo léčbou příslušné choroby či mírněním jejich příznaků, ale též s výskytem nežádoucích účinků, a to přinejmenším u části pacientů. To platí v situacích, kdy lék byl předepsán ve správné indikaci pro správného pacienta. Vedle toho však musíme mít na paměti, že člověk je nádoba chybující, a tak lékař může při předepisování léku učinit chybu. Též lékárník se může při výdeji léku zmýlit, a pacient nemusí lék užívat správně podle pokynů. Na cestě k žádoucímu účinku léku je tedy řada větších či menších překážek v podobě možných chyb na různých úrovních, dále v smyslu nežádoucích účinků léků, jejich nevhodných vzájemných kombinací a rizik nesprávného používání ze strany pacienta.

Popis stavu ze zahraničí

Při analýze chyb v preskripci u pacientů zahrnutých v systému Medicaid ve Phoenixu (USA) bylo zjištěno, že v 0,2 % případů dochází k chybě již při samotném předepsání léků. Navíc ve 14,7 % případů dochází k různým „problémovým“ preskripcím, které lze rozdělit na předepsání nevhodné dávky (19,5 % z podílu 14,7 % problémových preskripcí), předepsání léku, který je u daného pacienta kontraindikovaný (27,9 %) nebo nevhodný z důvodu gravidity či laktace (2,7 %), dále předepsání duplicity a multiplicity (4,1 %) a nevhodné (interagující) kombinace dvou či více léků (45,8 %).

Nežádoucí účinky léků (dále NÚ) a lékové interakce a jejich dopad na zdraví pacientů jsou diskutovány odbornou veřejností již řadu let. Zpočátku byla jejich četnost i závažnost podceňována, neboť ve statistikách figurovaly pod hlavičkou onemocnění jednotlivých orgánových systémů, teprve v posledních deseti letech došlo k určitému zpřesnění našich znalostí a přehodnocení případných rizik. Lazarou v roce 1998 zveřejnil metaanalýzu, ze které

vyplývalo, že v roce 1994 bylo v USA hospitalizováno 2,2 milionu pacientů pro závažnou lékovou příhodu a že 106 tisíc z nich zemřelo. Tímto by se léky staly šestou nejčastější příčinou smrti. Tato studie však byla kritizována pro užívání nesprávných metodických postupů (Kvasz et al, 2000), které vedly k nadhodnocení výsledků. Na druhé straně autoři studií opírajících se o oficiální statistiky vykazování nemocí upozorňují na zkrácení způsobené podhlášeností jednotlivých příhod.

Lepším zdrojem údajů jsou prospektivní studie prováděné v jednotlivých nemocnicích. Velmi kvalitní a tedy často citovanou prací zabývající se četností NÚ i lékových interakcí je prospektivní analýza 18 820 pacientů starších 16 let přijatých v průběhu 6 měsíců k hospitalizaci ve dvou nemocnicích v Merseyside. Tyto nemocnice mají spádovou oblast 620 tisíc obyvatel ve Velké Británii, sledování proběhlo od počátku listopadu 2001 do konce března 2002. NÚ byl příčinou hospitalizace u 1 225 pacientů (6,5 %), přičemž u 80 % byl NÚ základní příčinou hospitalizace a u 20 % k hospitalizaci přispěl. Lékové interakce byly příčinou 16,6 % (15 – 19 %) všech NÚ. Souhrnnou informaci poskytuje tabulka č. 1, detailní informace

	nemocnice A	nemocnice B
počet přeživších pacientů (%)	555 (98,4)	642 (97,1)
počet zemřelých pacientů (%)	9 (1,6)	19 (2,9)
počet lůžkodnů za 6 měsíců	7 659	9 793
procento z lůžkového fondu	3,5 %	4,4 %

Tabulka č. 1

Výsledky léčby pacientů přijatých s nežádoucími účinky léků ve dvou nemocnicích v Merseyside (Pirmohamed et al, 2004)

skupiny léků/léky	počet případů		jednotlivé léky	nežádoucí účinky
	absolutní	procento		
NSA	363	29,6	aspirin (218), diklofenak (52), ibuprofen (34), rofekoxib (33), celekoxib (8), ketoprofen (6), naproxen (5)	krvácení z GIT, peptický vřed, cévní mozková příhoda způsobená krvácením, poškození ledvin, astmatický záchvat, vyrážka
diuretika	334	27,3	furosemid (128), bendroflumethiazid (103), bumetanid (43), spironolakton (37), amilorid (19), metolazon (11), indapamid (6)	poškození ledvin, hypotenze, elektrolytová dysbalance, dna
warfarin	129	10,5	-	krvácení z GIT, hematurie, excesivní INR, hematom
ACEI a AT ₁ antagonisté	94	7,7	ramipril (28), enalapril (25), kaptopril (12), lisinopril (9), irbesartan (6), losartan (5), perindopril (4)	poškození ledvin, hypotenze, elektrolytová dysbalance, angioedém
antidepresiva	87	7,1	fluoxetin (17), paroxetin (14), amitriptylin (13), citalopram (9), lithium (8), venlafaxin (8), dosulepin (7)	zmatenost, hypotenze, zácpa, krvácení z GIT
beta-blokátory	83	6,8	atenolol (69), propranolol (6), sotalol (3), bisoprolol (2), metoprolol (2), karvedilol (1)	bradykardie, A-V blok, hypotenze, astmatický záchvat
opioidy	73	7,3	morfín (20), dihydrokodein (20), ko-kodamol (8), tramadol (8), ko-dydramol (6), fentanyl (5)	zácpa, zvracení, zmatenost, retence moči
digoxin	36	2,9	-	projevy toxicity digoxinu spojené s vysokými koncentracemi v plasmě
prednisolon	31	2,5	-	gastritis, krvácení z GIT, hyperglykemie, fraktura z osteoporózy
klopidogrel	29	2,4	-	krvácení z GIT

Tabulka č. 2

Jednotlivé léky a jejich nežádoucí účinky u pacientů hospitalizovaných pro nežádoucí účinky léků ve dvou nemocnicích v Merseyside (Pirmohamed et al, 2004)

pak tabulka č. 2. V těchto tabulkách však nejsou odděleny případy lékových interakcí – z 28 úmrtí nejméně polovina byla zapříčiněna spolupůsobením dvou či více léků. Autoři odhadují, že 72 % ze všech 1 225 příhod bylo možno předejít.

Ve fakultní nemocnici poskytující specializovanou péči v New Yorku byla provedena prospektivní studie (Rivkin et al, 2007), během které byly po 19 týdnů sledovány případy přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP) z důvodů NÚ. Bylo zjištěno 21 takových případů, což činilo 7,5 % z celkem 281 přijatých pacientů. Z uvedených 21 případů byly shledány 3 (14 %) středně závažné, 14 (67 %) závažné a 4 (19 %) fatální NÚ. Celkem u 18 (86 %) ze zachycených případů bylo shledáno, že NÚ bylo možno předejít. Lékové interakce zapříčinily 12 (57 %) ze všech případů, všem bylo možno předejít. Nejčastějším NÚ bylo krvácení z GIT, vyskytlo se u 33 % případů, a to zejména jako léková interakce nesteroidních antiflogistik (NSA), kyseliny acetylsalicylové nebo klopogrelu. 21 pacientů přijatých na JIP strávilo na tomto oddělení celkem 119 dní a dalších 114 dní na běžném lůžkovém oddělení nemocnice.

Situace v ČR

Extrapolací výsledků získaných v nemocnicích v Merseyside na podmínky v ČR by bylo možno z této studie odvodit, že pro NÚ je u nás ročně hospitalizováno téměř 40 tisíc pacientů, že na 880 úmrtích se podílí léky, z čehož je lékovými interakcemi způsobeno zhruba 150 úmrtí. Při 4% obloženosti lůžek z důvodů NÚ by náklady spojené s jejich řešením jen v nemocniční péči činily přibližně 1–2 miliardy Kč ročně.

Společnost Infopharm se řadu let zabývá problematikou lékových interakcí v podmínkách ČR. Ve spolupráci se Zdravotní pojišťovnou Škoda Mladá Boleslav byl v minulosti zjišťován výskyt tzv. potenciálních lékových interakcí podle metodiky popsané podrobně jinde. Např. pro rok 2006 byl u klientů Zdravotní pojišťovny Škoda Mladá Boleslav zjištěn výskyt lékových interakcí charakteru kontraindikace současného podávání 546,92 případů na 100 000 pojištěnců, což by extrapolací na podmínky celé ČR mohlo znamenat výskyt až 56 238 případů ročně. Z hlediska dlouhodobého vývoje je zřejmý trend zvyšování počtu těchto vysoce závažných lékových interakcí v obyvatelstvu.

Nejčastěji se vyskytující potenciální lékové interakce u pojištěnců Zdravotní pojišťovny Škoda Mladá Boleslav byla současná preskripce hypolipidemika simvastatinu a makrolidového antibiotika klarithromycinu, která byla zaznamenána v celkem 246 případech na 100 000 pojištěnců této zdravotní pojišťovny a činila tak téměř 45 % všech lékových interakcí charakteru kontraindikace současného podání příslušných léků. Předběžné, dosud nepublikované výsledky získané analýzou databáze pojištěnců Vojenské zdravotní pojišťovny ukazují, že by tento výskyt mohl být i vyšší (270 případů v roce 2006 na 100 000 pojištěnců). V čem je kombinace klarithromycinu a simvastatinu riziková: bylo prokázáno, že klarithromycin zvyšuje inhibici biotransformace simvastatinu jeho biologickou využitelnost přibližně desetinásobně, a byly popsány případy pacientů se smrtelně nebezpečnou rhabdomyolýzou obvykle provázenou selháním funkce ledvin. V případě potenciální lékové interakce simvastatin-klarithromycin byl v roce 2006 zaznamenán mírný pokles výskytu, což bylo pravděpodobně způsobeno poklesem spotřeby simvastatinu ze 45,86 DDD/1000 osobodnů v roce 2005 na 32,95 DDD/1000 osobodnů v roce 2006. Na druhou stranu, pravděpodobně v souvislosti s nárůstem spotřeby atorvastatinu (ze 16,95 DDD/1000 osobodnů v roce 2005 na 34,24 DDD/1000 osobodnů v roce 2006), došlo ke zvýšení výskytu potenciální lékové interakce atorvastatin-klarithromycin. Současné podávání atorvastatinu s klarithromycinem však není považováno za kontraindikaci. Zvýšení biologické využitelnosti atorvastatinu bývá „pouze“ čtyřnásobné, i to však vedlo k nejméně dvěma dokumentovaným případům rhabdomyolýzy. Je třeba si uvědomit, že pacient může léky zapíjet i grapefruitovou šťávou, která samotná zvyšuje biologickou využitelnost simvastatinu i atorvastatinu (a též i lovastatinu). Odborná lékařská literatura týkající se uvedených lékových interakcí je dostupná u autora nebo v publikaci Vademekum lékových interakcí INFOPHARM.

Výskyt lékových interakcí není jediným problémem souvisejícím s preskripcí léků. Dalším problémem, který byl již naznačen výše, jsou tzv. duplicity a multiplicity. Zejména v situacích, kdy pacient navštěvuje více lékařů, je vcelku pravděpodobné, že může dojít k situaci, kdy jsou pacientovi předepsány dva stejné nebo různé statiny

či jiné léky. Z dosud nepublikovaných zjišťování společnosti Infopharm vyplývá, že takových duplicit či multiplicit může být kolem 150 na 100 000 pojištěnců jen v případě statinů, což by extrapolací na podmínky celé ČR mohlo znamenat, že výskyt činí až 15 000 případů ročně. Ještě vyšší výskyt duplicit byl pak zaznamenán v případě současného podávání dvou různých ACE inhibitorů nebo, a to je zvlášť pozoruhodné, beta-blokátorů. O smysluplnosti současného podávání např. dvou simvastatinů, nebo simvastatinu s atorvastatinem (nejčastější duplicita týkající se statinů) lze pochybovat, z hlediska bezpečnosti takové terapie lze konstatovat, že nejsou k dispozici žádné relevantní údaje.

Závěr

Každá preskripce léku by měla být činná velmi uvážlivě. Z výsledků zahraničních studií a pozorování v podmínkách ČR lze mít pochybnosti o účelnosti některých preskripcí a zejména duplicit v preskripci. Lékař by měl mít při předepisování léků na paměti, že předepsat je možné pouze léky, které zná a dokáže ztotožnit jejich firemní název s obsahem léčivé látky a současně dokáže sám nebo s pomocí znalostních databází posoudit případná rizika vzájemných kombinací léků. V opačném případě totiž může dojít ke zhoršení zdravotního stavu pacientů a např. k nutnosti hospitalizace, jak je uvedeno výše, což mimo jiné přináší i značné ekonomické nároky na systém veřejného zdravotního pojištění.

Literatura

1. Lazarou J et al: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205
2. Kvasz M et al: Adverse drug reactions in hospitalized patients: a critique of a meta-analysis. *MedGenMed* 2000;(2):E3. www.medscape.com/viewarticle/408052
3. Pirmohamed M et al: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;326:15-19. www.bmj.com/cgi/reprint/329/7456/15
4. Rivkin A: Admissions to medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64: 1840-1843
5. Prokeš et al: Výskyt lékových interakcí u klientů Zaměstnanecké pojišťovny Škoda. *Praktický lékař* 2005;85:547-460
6. Ruman V et al: dosud nepublikované výsledky zpracované pro rigorózní doktorskou práci