

# Závěrečná zpráva z hodnocení farmakoterapie u pacientů s roztroušenou sklerózou

(projekt Komplexní hodnocení farmakoterapie neurologických pacientů a jejich edukace)

## **Autor projektu**

PharmDr. Josef Suchopár

## **Záštita nad projektem**

Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc., FCMA



**Průvodce pacienta, z. ú., 2023**

Projekt vznikl za finanční podpory MZ ČR.



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ  
ČESKÉ REPUBLIKY

### Úvodní informace:

Projekt se soustředí na zhodnocení farmakoterapie neurologických pacientů s roztroušenou sklerózou. Od ošetřujících lékařů byly získány informace o farmakologické léčbě celkem 143 pacientů s roztroušenou sklerózou. Z nich bylo 104 žen (72,28 %). Průměrný věk pacientů činil 41 roků s rozmezím 18–69 let. Pacienti užívali průměrně 4,24 léčivého přípravku včetně přípravku určeného k terapii roztroušené sklerózy. Nejčastěji užívaným léčivým přípravkem byl Vigantol kapky, který užívalo 68 pacientů, tj. 47,55 % a různé léčivé přípravky obsahující soli hořčičku, které užívalo 44 pacientů, tj. 30,76 %. K dalším často užívaným léčivům patřila myorelaxancia a antiepileptika, která byla předepsána 41 pacientům, tj. 28,67 %, a antidepressiva, která byla předepsána 29 pacientům, tj. 20,28 %, nejčastěji escitalopram, který užívalo 14 pacientů, tj. 9,79 %.

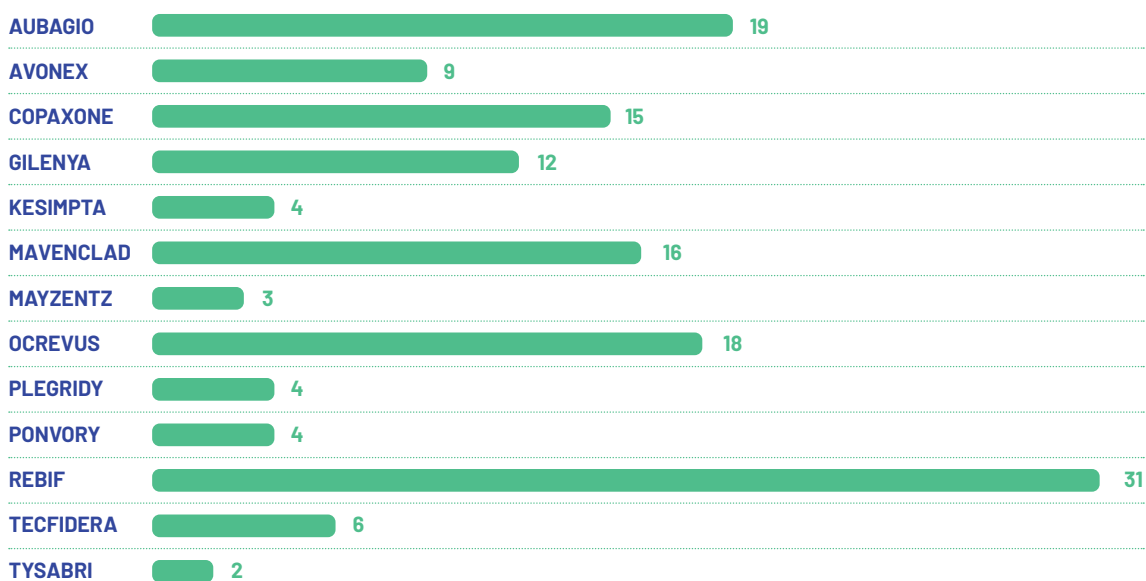
Cílem projektu bylo identifikovat pacienty, kteří mají závažnou lékovou interakci nebo duplicitu při podávání léčiv. Dalším cílem bylo hledat obecné poučení v problematice lékových interakcí a duplicit u pacientů s roztroušenou sklerózou.

### Výsledky získané v projektu a diskuse:

Pacienti byli léčeni pro roztroušenou sklerózu různými léčivými přípravky. Nejvíce pacientů bylo léčeno přípravkem Rebif, a to celkem 31, tj. 21,67 %, nejméně pacientů bylo léčeno přípravkem Tysabri, pouze 2 pacienti, tj. 1,40 %.

### Obrázek č. 1

#### Počty a podíl pacientů podle typu terapie roztroušené sklerózy



Celkem 110 pacientů, tj. 76,92 % bylo bez jakékoliv lékové interakce.

Z hodnocených 143 pacientů mělo lékovou interakci 33 pacientů, tj. 23,08 %. Pacienti s lékovou interakcí obecně užívali více léčiv (průměrně  $6,03 \pm 2,10$  léčivého přípravku) než pacienti bez lékové interakce (průměrně  $3,71 \pm 1,17$ ). Ukázalo se, že počet užívaných léčivých přípravků pozitivně koreloval s výskytem lékových interakcí.

U pacientů užívajících 6–7 léčivých přípravků a stejně u pacientů užívajících 8–9 léčivých přípravků se lékové interakce vyskytly u 75 % z nich. Pokud pacienti užívali celkem 10 nebo i více léčivých přípravků, činila u nich pravděpodobnost lékové interakce 100 %.

Bylo identifikováno 5 pacientů s duplicitou preskripce léčivých přípravků. Ve dvou případech se jednalo o souběžné užívání dvou léčivých přípravků obsahujících léčivou látku omeprazol s různým firemním názvem.

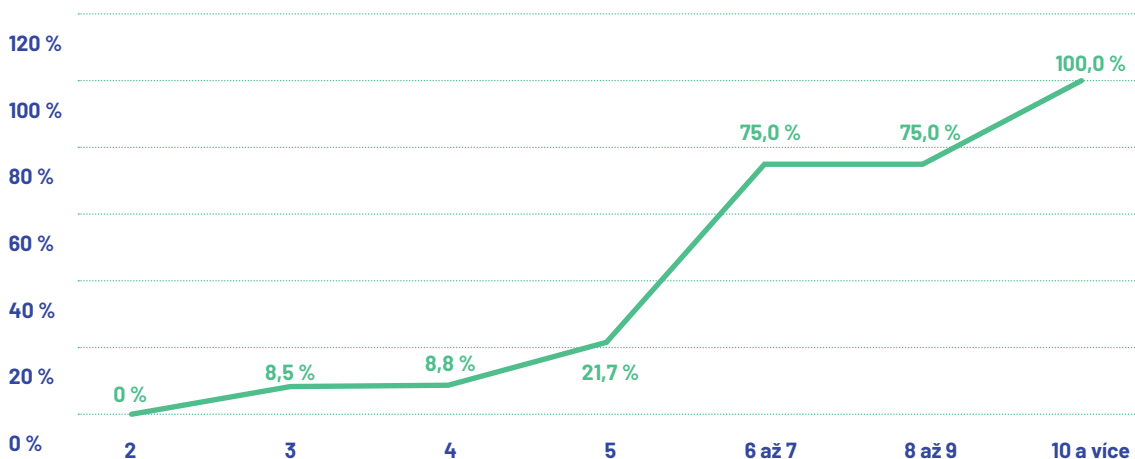
V jednom případě se jednalo o pacientku, která užívala kombinovaný léčivý přípravek Blesin plus, jež obsahuje léčivé látky valsartan s hydrochlorothiazem, a současně léčivý přípravek Moduretic, jež je kombinovaným léčivým přípravkem obsahujícím léčivé látky amilorid a hydrochlorothiazid. Pacientka tak užívala poměrně vysokou dávku hydrochlorothiazidu, která může mít negativní vliv na výskyt nežádoucích účinků léčivého přípravku, jímž je léčena roztroušená skleróza, tj. léčivého přípravku Gilenya.

V jednom případě pacientka užívala dva různé léčivé přípravky s anticholinergním účinkem určené k terapii hyperaktivního močového měchýře (léčivé látky tropsium a solifenacin).

Poslední pacient s duplicitou užíval dvě různá antidepresiva ze skupiny SSRI (léčivé látky escitalopram a sertralín). Lékaři dostali o výskytu duplicitu elektronicky informací formou e-mailu (konkrétní podoba viz příloha č. 1).

### Obrázek č. 2

#### Podíl pacientů s výskytem lékové interakce podle počtu užívaných léčivých přípravků



Sledována byla také hodnota tzv. interakčního indexu. Interakční index vyjadřuje celkové riziko lékové interakce u pacientů, kteří mají více než jednu lékovou interakci. Interakční index vypočítává automaticky Databáze lékových interakcí DrugAgency. Hodnota interakčního indexu vyšší než 10 je indikátorem pro přehodnocení preskripce u daného pacienta nebo je důvodem k odeslání pacienta na konzultaci s klinickým farmaceutem.

Takových pacientů bylo identifikováno celkem 6, tj. 4,20 %. Tito pacienti užívali průměrně 8,5 léku. Lékaři dostali o vysoké hodnotě interakčního indexu, tj. o souběhu výskytu několika závažných lékových interakcí elektronicky informací formou e-mailu (konkrétní podoba viz příloha č. 2).

Nejvyšší interakční index měla pacientka užívající celkem 12 léčivých přípravků, jejíž hodnota interakčního indexu činila 51. Shodou okolností u této pacientky byla zjištěna klinicky významná léková interakce léčivého přípravku k terapii roztroušené sklerózy s medikací určenou k terapii jiných souběžných onemocnění.

Druhou nejvyšší hodnotu interakčního indexu měla další pacientka, a to 31, přičemž tato pacientka užívala celkem 10 léčivých přípravků a také u této pacientky byla zjištěna klinicky významná léková interakce léčivého přípravku k terapii roztroušené sklerózy s medikací určenou k terapii jiných souběžných onemocnění. Podrobnosti k těmto dvěma lékovým interakcím jsou uvedeny v další části této zprávy.

Nejčastější lékovou interakcí bylo souběžné podávání escitalopramu nebo citalopramu s omeprazolem. Jedná se o **klinicky závažné lékové interakce**, jejichž mechanismus je založen na bloádě metabolismu escitalopramu nebo citalopramu omeprazolem.

Je poměrně málo známo, že omeprazol působí jako středně silný inhibitor enzymu cytochromu P-450 označovaného jako CYP2C19, ten je současně enzymem, který je z velké části odpovědný za odbourávání escitalopramu, respektive citalopramu. Tak např. při souběžném podávání escitalopramu s omeprazolem (Malling et al., 2005)<sup>1</sup> se zvyšuje expozice escitalopramu o 51 % a současně se prodlužuje biologický poločas escitalopramu z 26,5 hodiny na 34,8 hodiny. To může vést ke zvýšení rizika kumulace escitalopramu a ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků. Podobně se při souběžném podávání citalopramu s omeprazolem (Rocha et al., 2010)<sup>2</sup> zvyšuje expozice citalopramu dokonce o 118 %, tedy více než dvojnásobek.

Bylo sice již v dávnější minulosti známo, že omeprazol může zvýšit expozici escitalopramu nebo citalopramu, nebylo však známo, zda má zvýšení expozice o 50–100 % klinický význam. Teprve v roce 2022 byly publikovány výsledky rozsáhlé analýzy, která zkoumala vliv souběžného podávání citalopramu nebo escitalopramu s inhibitory protonové pumpy (především omeprazolem) na prognózu pacientů (Assimon et al, 2022)<sup>3</sup>. Využita byla data z U.S. Renal Data System za období 2007 až 2017.

Do sledování bylo zařazeno celkem 72 559 pacientů, z toho u 14 983 (21 %) bylo zahájeno podávání citalopramu nebo escitalopramu a současně byly podávány inhibitory protonové pumpy. U 26 503 (36 %) pacientů bylo zahájeno podávání citalopramu nebo escitalopramu, avšak tito pacienti neužívali inhibitory protonové pumpy. Dále bylo do sledování zařazeno 10 779 (15 %) pacientů, kteří již užívali inhibitory protonové pumpy, a bylo u nich zahájeno podávání sertralínu, a u dalších 20 294 (28 %) pacientů bylo zahájeno podávání sertralínu, avšak nebyli léčeni inhibitory protonové pumpy.

Primárním cílem studie bylo sledovat výskyt náhlé srdeční smrti. Nejvyšší riziko náhlé smrti bylo zjištěno u pacientů užívajících inhibitory protonové pumpy (omeprazol nebo esomeprazol), a bylo u nich zahájeno podávání citalopramu či escitalopramu, přičemž toho riziko činilo 1,31 (1,11–1,54 na 95% hladině spolehlivosti). Zahájení podávání citalopramu či escitalopramu u pacientů neužívajících inhibitory protonové pumpy bylo také spojeno s rizikem náhlé smrti, i když nižším 1,22 (1,06–1,41 na 95 % hladině spolehlivosti). Zahájení podávání sertralínu u pacientů léčených inhibitory protonové pumpy nebylo s rizikem náhlé smrti spojeno, riziko činilo 1,03 (0,85–1,26 na 95 % hladině spolehlivosti). Autoři studie uzavírají text své vědecké práce konstatováním, že zahájení podávání citalopramu nebo escitalopramu u pacientů již léčených inhibitory protonové pumpy může zvýšit riziko náhlé srdeční smrti.

Autor této závěrečné zprávy se se svými spolupracovníky věnoval problematice lékových interakcí léčiv používaných při terapii roztroušené sklerózy již v roce 2015 (Suchopár et al., 2015)<sup>4</sup>. Tento dokument díky vstupu mnoha nových léčiv na roztroušenou sklerózu na tuzemský trh byl nedávno aktualizován (Suchopár et al., 2022)<sup>5</sup>. V těchto dvou přehledných článcích jsou uvedeny prakticky všechny klinicky významné lékové interakce léčiv používaných při terapii roztroušené sklerózy. Výsledky sledování lékových interakcí jsou do značné míry ovlivněny tím, s jakou elektronickou databází lékových interakcí se medikace pacientů kontroluje. Tak bylo nedávno (Hecker et al., 2022)<sup>6</sup> poukázáno na rozdílnou kvalitu elektronických databází na souboru 627 pacientů s roztroušenou sklerózou z německé univerzitní nemocnice. Alespoň jedna klinicky závažná léková interakce byla nalezena u 35,2 % pacientů. Nejčastější závažnou lékovou interakcí byla kombinace kyseliny acetylsalicylové s enoxaparinem a citalopram byl lékem nejčastěji zapojeným do různých závažných lékových interakcí.

1 Malling D et al: The effect of cimetidine or omeprazole on the pharmacokinetics of escitalopram in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2005, 60(3), 287-290

2 Rocha A et al: Omeprazole preferentially inhibits the metabolism of (+)-(-)-citalopram in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2010, 70(1), 43-51

3 Assimon MM et al: Proton pump inhibitors may enhance the risk of citalopram- and escitalopram-associated sudden cardiac death among patients receiving hemodialysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2022, 31(6), 670-679

4 Suchopár J, Prokeš M, Suchopár O: Přehled lékových interakcí specifických léků používaných u roztroušené sklerózy. Remedia 2015, 25(2), 159-169

5 Suchopár J, Prokeš M, Suchopár Š. Přehled lékových interakcí specifických léků používaných u roztroušené sklerózy. Remedia 2022; 32(3): 179-190

6 Hecker M et al. Screening for severe drug-drug interactions in patients with multiple sclerosis: A comparison of three drug interaction databases. Front Pharmacol 2022, 13, 946351

Nejsilnějšími prediktory závažných lékových interakcí byly vyšší počet užívaných léků, vyšší věk, osamělý život, vyšší počet komorbidit a nižší úroveň vzdělání. Parametry, které jsme sledovali v naší analýze (věk, pohlaví, počet užívaných léčiv) lze považovat za potvrzení výše uvedených nálezů.

Z námi identifikovaných klinicky významných lékových interakcí se jednalo pouze o 3 případy, kdy taková léková interakce byla způsobena léčivým přípravkem určeným pro terapii roztroušené sklerózy. Jednalo se o pacientku léčenou léčivým přípravkem Gilenya a verapamilem. Verapamil prohlubuje snížení tepové frekvence navozené fingolimodem (přípravkem Gilenya). Pacientka současně užívala další antihypertenziva (telmisartan, indapamid) a léky prodlužující interval QT (Viregyt K, Vesicare a escitalopram). Přičemž u přípravku Viregyt K je výslovně uvedeno: „Je třeba se vyhnout společnému podávání amantadinu a léků, o nichž se ví, že prodlužují interval QT.“

Další pacientka již byla uvedena v části věnované duplicitám hydrochlorothiazidu. Pacientka vedle přípravku Gilenya dále užívala escitalopram a přípravek Novalgín obsahující léčivou látku metamizol, o kterém je známo, že působí jako induktor metabolizace dalších léků, včetně přípravku Gilenya. Indukční účinek přípravku Novalgín vede k riziku snížení účinku přípravku Gilenya a možnosti selhání terapie. Protože terapie přípravkem Gilenya není sledována pomocí kontroly plazmatických hladin léku, není vlastně možné zjistit, zda je dosahováno dostatečné účinnosti.

Poslední pacient užíval přípravek Aubagio souběžně s rosuvastatinem. Protože přípravek Aubagio zabraňuje vylučování rosuvastatinu játry, roste expozice rosuvastatinu o 151 %, tj. na 2,5násobek, což vzhledem k užívané dávce rosuvastatinu (20 mg) vlastně představovalo překročení maximální denní dávky rosuvastatinu (ta činí 40 mg).

Za zmínku stojí také informace, že 8 pacientů, tj. 5,59 %, dlouhodobě užívalo léčivé přípravky obsahující léčivou látku nimesulid. Nimesulid se přitom z bezpečnostních důvodů nesmí používat déle než 15 dnů (<https://sukl.cz>, 2011)<sup>7</sup>. Důvodem je zvýšení rizika poškození jater při dlouhodobém podávání nimesulidu (Bessone et al., 2021)<sup>8</sup>.

---

**7** Státní ústav pro kontrolu léčiv: Dopis lékařům obsahující informace o závěrech celoevropského přehodnocení poměru přínosu a rizika léčivých přípravků obsahujících nimesulid 9/2011. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/dopis-lekarum-obsahujici-informace-o-zaverech-celoevropskeho-highlightWords=nimesulid>

**8** Bessone F et al: Serious liver injury induced by Nimesulide: an international collaborative study. Arch Toxicol 2021, 95(4), 1475-1487

### **Další aktivity spojené s projektem:**

Z legislativních důvodů se v projektu používaly jen striktně anonymizované informace o pacientem užívaných léčivech. Proto nebylo možné přímo edukovat konkrétní pacienty a jejich rodinné příslušníky. Pacienti ale byli poučeni o správné farmakoterapii svými lékaři, jimž byly poskytnuty všechny potřebné informace. U pacientů, kterým hrozí závažné nežádoucí účinky, byly hlavním autorem projektu potřebné informace i s vysvětlením předány bezprostředně. Zároveň autor projektu edukoval pacienty o správné farmakoterapii na semináři neziskové společnosti Právě teď. V této praxi pokračuje i v roce 2024, např. 8. ledna 2024 proběhl seminář nazvaný Bezpečně užívání léků. Záznam semináře je umístěn na webových stránkách společnosti Právě teď (<https://pravetedops.cz/>).

Článek, který byl vytvořen na základě této závěrečné zprávy, byl publikován na webových stránkách specializovaného periodika Medical Tribune a následně bude uveřejněn v některém z odborných časopisů i v tištěné podobě.

### **Závěr:**

Na skupině 143 pacientů s roztroušenou sklerózou, 104 žen a 39 mužů, průměrného věku 41 let bylo zjištěno, že průměrně užívají 4,24 léčivého přípravku. Vedle vitamínu D nebo solí hořčíku užívali pacienti často antidepresiva, myorelaxancia a antiepileptika. Analýza preskripce přinesla několik zajímavých a současně důležitých zjištění, z nichž většina potvrdila v minulosti publikované informace a některá z nich dosud nebyla publikována.

- 1) Ženy u mužů průměrně užívaly prakticky stejné množství léků, ženy průměrně 4,26 a muži průměrně 4,12. To bylo poněkud překvapivé, protože podle všech zjištění z minulosti v podmínkách ČR totiž ženy užívají více léků než muži (Češka a Tkáč, 2016)<sup>9</sup>.
- 2) Ženy měly mírně nižší výskyt lékových interakcí, přičemž lékové interakce byly zjištěny u 22,33 % z nich, zatímco u mužů byl výskyt lékových interakce častější a dosahoval 25,64 %. I to lze považovat za novou informaci, protože v minulosti publikované informace uváděly (Hecker et al., 2022), že neexistuje rozdíl ve výskytu lékových interakcí mezi muži a ženami s roztroušenou sklerózou. Jiné práce pak u obecné populace bez ohledu na indikace užívaných léčiv zjistily, že ženy mají obecně větší riziko lékových interakcí než muži (Češka a Tkáč, 2016).
- 3) Lékové interakce se vyskytly u 33 pacientů, tj. 23,08 %. Pouze ve třech případech se jednalo o klinicky významné lékové interakce způsobené léčivým přípravkem podávaným k terapii roztroušené sklerózy. Ve všech ostatních případech se jednalo o lékové interakce léčiv, která nejsou používána přímo k terapii roztroušené sklerózy, ale k terapii souběžných onemocnění nebo některých symptomů spojených s roztroušenou sklerózou. Z toho vyplývá, že téměř 90 % klinicky významných lékových interakcí bylo způsobeno terapií, která přímo nemířila na roztroušenou sklerózu.
- 4) Výskyt lékových interakcí koreloval s počtem užívaných léčivých přípravků. Pacienti léčení 6 a více léčivými přípravky měli významně vyšší riziko lékové interakce, což odpovídá nedávným zjištěním pro českou populaci (Češka a Tkáč, 2016). Z toho vyplývá, že by bylo užitečné, aby byla u pacientů s větším počtem užívaných léků provedena kontrola preskripce klinickým farmaceutem.
- 5) U 5 pacientů, tj. 3,50 %, byly identifikovány duplicity. Tyto případy patřily do kategorie z medicínského hlediska nadbytečné terapie, která je způsobitelná negativně ovlivnit zdravotní stav pacientů.
- 6) Lékaři reagovali velice příznivě na zpětnou vazbu o výskytu duplicit a lékových interakcí. Informace o lékových problémech, tj. duplicitách nebo klinicky závažných lékových interakcích byly zaslány celkem 7 lékařům a týkaly se 11 pacientů. Z reakce lékařů je zcela zřejmé, že správně pochopili smysl projektu a že byli ochotni o medikaci svých pacientů přemýšlet a terapii přehodnotit ve prospěch zvýšení bezpečnosti a kvality života svých pacientů.
- 7) Ve zpětné vazbě bude zajištěno pokračování přednáškou pro lékaře 20. března 2024 v Teplicích na mezioborovém semináři o roztroušené skleróze.
- 8) Další zpětnou vazbu může pravidelně a celoročně poskytovat Průvodce pacienta, z.ú. prostřednictvím webového formuláře určeného pro potřeby lékařů (<https://www.pruvodcepacienta.cz/formular/lekova-paradna-pro-doktory/>).

---

<sup>9</sup> Češka R, Tkáč I: Estimating the prevalence of potential drug interactions in patients treated with 5 and more drugs in the Czech Republic and Slovak Republic. *Vnitř Lek* 2016, 62(7-8), 514-520

## Příloha č. 1

### Vzorový e-mail adresovaný na lékaře ohledně duplicit:

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Váš pacient/pacientka, ve věku \_\_ let, léčený léčivým přípravkem \_\_\_\_\_, jehož další medikaci, která se sestávala z \_\_\_\_\_ a kterou jste odeslali do projektu Lékového průvodce, má následující duplicitu v preskripci: \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_. Kombinace těchto léčivých přípravků nedává smysl, neboť se jedná o dva přípravky s obsahem omeprazolu (hydroschlorothiazidu).

Prosím Vás o zamyšlení, zda by nebylo vhodnější přehodnotit medikaci tak, aby nebyla spojena s duplicitou.

V případě Vašeho zájmu jsem kdykoliv dostupný na telefonu 724 375 435.

S přátelským pozdravem

Josef Suchopár

nebo

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Váš pacient/pacientka, ve věku \_\_ let, léčený léčivým přípravkem \_\_\_\_\_, jehož další medikaci, která se sestávala z \_\_\_\_\_ a kterou jste odeslali do projektu Lékového průvodce, má následující duplicitu v preskripci: \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_. Kombinace těchto léčivých přípravků není racionální, neboť se jedná o dva léčivé přípravky, které obsahují léčivé látky se shodným mechanismem účinku.

Prosím Vás o zamyšlení, zda by nebylo vhodnější přehodnotit medikaci tak, aby nebyla spojena s duplicitou.

V případě Vašeho zájmu jsem kdykoliv dostupný na telefonu 724 375 435.

S přátelským pozdravem

Josef Suchopár

## Příloha č. 2

### Vzorový e-mail adresovaný na lékaře ohledně lékových interakcí:

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Váš pacient/pacientka, ve věku \_\_ let, léčený léčivým přípravkem \_\_\_\_\_, jehož další medikaci, která se sestávala z \_\_\_\_\_ a kterou jste odeslali do projektu Lékového průvodce, má následující lékové problémy způsobené lékovými interakcemi následujících léků: \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_. Kombinace těchto léčivých přípravků vede ke klinicky závažné lékové interakci, která má v Databázi lékových interakcí DrugAgency hodnotu „5“.

Prosím Vás o zamyšlení, zda by nebylo vhodnější zvolit jinou medikaci, která by nebyla spojena s výskytem klinicky závažné lékové interakce.

V případě Vašeho zájmu jsem kdykoliv dostupný na telefonu 724 375 435.

S přátelským pozdravem

Josef Suchopár