

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Analýza podání léčiv ve vztahu k potravě a použitým nápojům u hospitalizovaných pacientů

## Analysis of medication administration in relation to food and beverages in inpatients

Ondřej Tesař • Josef Malý • Lucie Malečová • Kateřina Malá-Ládová • Martin Doseděl • Iva Brabcová • Martin Červený • Radka Prokešová • Hana Hajduchová • Ivana Chloubová • Valerie Tóthová • Jiří Vlček

Došlo 5. listopadu 2023 / Přijato 7. prosince 2023

### Souhrn

Správné podání léčiva s ohledem na potravu nebo nápoje je jedním ze základních nástrojů pro dosahování cílů farmakoterapie. Není známo, zda je toto zohledněno i při péči o hospitalizované pacienty. Cílem této práce bylo popsat a analyzovat současnou praxi při podávání léčiv ve vztahu k potravě a nápojům pacientům hospitalizovaným ve čtyřech nemocnicích České republiky.

Práce vychází z výsledků první fáze prospektivní observační studie zabývající se bezpečností podání léčiv pacientům sestrami. Veškerá data, včetně rozestupu podání léčiv od potravy a údajů o použitém nápoji, byla získána metodou tzv. přímého pozorování, kdy tým pozorovatelů doprovázel sestru během podání léčiv. Správný způsob podání ve vztahu k potravě/nápoji byl posouzen dle souhrnu údajů o léčivém přípravku a na základě dalších publikovaných dat.

Celkem bylo analyzováno podání 5718 perorálních léčiv a 198 insulinů. Nesprávný rozestup od potravy byl pozorován u 15,7 % podání perorálních léčiv a 26,8 % insulinů. Nejvíce pochybení stran vztahu k potravě se

vyskytovalo u léčiv ze skupiny inhibitorů protonové pumpy, antihypertenziv a prokinetik. Nejčastěji použitým nápojem na zapití byl čaj (63,4 %).

U některých skupin léčiv byla pozorována pochybení s klinicky závažným dopadem. Práce ukázala na nutnost systémového přístupu při řešení diskutované problematiky s nutností mezioborové spolupráce.

**Klíčová slova:** lékové pochybení • interakce potrava-léčivo • podání léčiv • sestra • nemocnice

### Summary

Proper medication administration in relation to beverage or food is one of the essential tools to achieve the pharmacotherapy goals. It is not known whether this is also considered in the care of inpatients. The aim of this study was to describe and analyse the current practice of medication administration in relation to food and beverages to patients hospitalized in four hospitals in the Czech Republic.

This study was conducted based on the results of the first phase of a prospective observation study focused on the safety of medication administration performed by nurses. All data, including the timing of medication administration in relation to food and the data on beverages used, were obtained by the method of direct observation. The team of observers accompanied the nurse during medication administration. The appropriateness of the medication administration in relation to food/beverages was assessed according to the summary of product characteristics and the published literature.

In total, the administration of 5718 oral medications and 198 insulins were analysed. Unproper food timing was observed in 15.7% of oral medication administrations and 26.8% of insulin administrations. The highest number of unproper food timing occurred in the proton pump inhibitors, antihypertensives, and prokinetics. Tea (63.4%) was the most used beverage. Errors with clinically serious impact have been

O. Tesař • doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D. (✉) • L. Malečová • K. Malá-Ládová • M. Doseděl • J. Vlček  
Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové  
Katedra sociální a klinické farmacie  
Heyrovského 1203, 500 03 Hradec Králové  
e-mail: malyj@faf.cuni.cz

I. Brabcová • M. Červený • H. Hajduchová • I. Chloubová • V. Tóthová  
Ústav ošetrovatelství, porodní asistence a neodkladné péče  
Zdravotně sociální fakulta JU, České Budějovice

R. Prokešová  
Ústav humanitních studií v pomáhajících profesích  
Zdravotně sociální fakulta JU, České Budějovice

observed in some groups of drugs. The necessity of a systemic approach in management of medication administration is required including interdisciplinary cooperation.

**Key words:** medication error • food-drug interaction • medication administration • nurse • hospital

## Úvod

Správné použití lékové formy je jedním ze základních nástrojů pro dosahování cílů farmakoterapie a má zásadní vliv na terapeutickou hodnotu léčiva<sup>1)</sup>. U perorálních léčiv, kromě např. drčení nebo jiného *non lege artis* zásahu do lékové formy<sup>1)</sup>, může tuto terapeutickou hodnotu významně ovlivnit především správný způsob podání léčiv ve vztahu k potravě<sup>2)</sup> nebo použitý nápoj<sup>3)</sup>. Nejčastěji dochází k ovlivnění farmakokinetiky léčiva (na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu nebo eliminace léčiva), farmakodynamické interakce jsou méně časté<sup>2)</sup>. Při posuzování klinické významnosti interakce léčiva s potravou nebo nápojem v rámci racionální farmakoterapie je nutné zvážit klinický stav pacienta, vlastnosti léčiva a lékové formy a fyziologické změny, ke kterým dochází při příjmu potravy<sup>4)</sup>. Zůstává však otázkou, nakolik je správný způsob podání ve vztahu k potravě a k použitému nápoji reflektován při péči o hospitalizované pacienty i přes to, že tato problematika byla v minulosti extenzivně zkoumána<sup>5)</sup>.

Cílem práce bylo popsat a analyzovat současnou praxi při podání léčiv ve vztahu k potravě a nápojům hospitalizovaným pacientům ve čtyřech nemocnicích České republiky.

## Metodika

Práce je součástí prospektivní observační studie zabývající se bezpečností podání léčiv sestrami v nemocnicích (probíhající v letech 2020–2023) a vychází z výsledků z první fáze. Studie probíhala na třech odděleních každé ze čtyř nemocnic, vždy na oddělení interním, chirurgickým a oddělení následné péče, kde bylo sledováno podání léčiv v průběhu ranního, poledního a večerního podání po dobu 3 po sobě jdoucích dnů. Zahrnuti byli všichni pacienti, kteří byli přítomni na daném oddělení. Pro sběr dat byla použita tzv. metoda přímého pozorování, kdy tým pozorovatelů doprovázel sestru během procesu podání léčiv. Pozorovatelé zaznamenávali data do strukturovaného formuláře, které po konsenzuálním posouzení přenášeli do chráněné webové databáze, kde byla data kontrolována a dále analyzována mimo jiné stran pochybení v podání ve vztahu k potravě nebo k nápoji. Všechna data byla anonymizována na vstupu a standardním způsobem ochráněna.

Pro účely studie byly definovány tři možné intervaly podání léčiv ve vztahu k potravě:

1. „nalačno“ – podání více než 30 minut před jídlem nebo více než 2 hodiny po jídle

2. „před jídlem“ – podání do 30 minut před jídlem

3. „s jídlem“ – podání s jídlem (s prvním soustem) nebo do 2 hodin po jídle

Zároveň byl veden i záznam o přibližném rozestupu od potravy v minutách pro navazující analýzu. Dále byl zapsán typ nápoje, který pacient použil pro zapití léčiv, detailní složení nápoje nebylo sledováno. Nápoje podané později (mimo podání léčiva) nebyly vzhledem k designu studie sledovány. Správný způsob podání ve vztahu k potravě a k použitým nápojům byl zpětně hodnocen za použití souhrnů údajů o přípravku konkrétních léčivých přípravků, faktografických databází UpToDate, Micromedex a Drugbank a dalších informačních zdrojů dostupných na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové. Rozpor se správným způsobem podání byl považován za pochybení. Do této práce byla použita data týkající se pouze podání potravy (u perorálních léčiv a insulinů) a použitých nápojů (u perorálních léčiv).

Data byla zpracována v programu Microsoft Excel a popsána deskriptivně. Léčiva, u kterých došlo k pochybení při jejich podání ve vztahu k potravě, byla rozdělena dle anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) klasifikace a seřazena dle četnosti pochybení v dané ATC skupině.

## Výsledky

V průběhu studie bylo pozorováno podání celkem 5718 perorálních léčiv a 198 insulinů 58 sestrami 331 hospitalizovaným pacientům. Průměrný věk pacientů byl  $72,9 \pm 13,6$  let a 55,3 % z nich tvořily ženy. Průměrný věk sester byl  $35,0 \pm 11,7$  let, 94,8 % byly ženy. Celkem 67,3 % sester mělo středoškolské vzdělání, 10,3 % pak vyšší odborné a 22,4 % vysokoškolské. Celkovou praxi delší než 6 let mělo 55,2 % sester. Nejvíce podaných léčiv bylo na odděleních následné péče (2750), dále na interních odděleních (2310), nejméně pak na chirurgických odděleních (856).

### Podání perorálních léčiv a potravy

Z celkem 5718 podaných léčiv jich bylo 791 podáno „nalačno“, 753 „před jídlem“ a 4174 „s jídlem“. K pochybení došlo celkem u 899 (15,7 %) podaných léčiv, z toho u 256 léčiv podaných „nalačno“, 186 podaných „před jídlem“ a u 457 podaných „s jídlem“. Přehled všech podaných perorálních léčiv a počet pochybení napříč kategoriemi dle ATC klasifikace (první úroveň) je uveden v tabulce 1. Přehled nesprávně podaných léčiv ve vztahu k potravě včetně možného klinického dopadu je uveden v tabulce 2. Uvedeny jsou pouze skupiny léčiv, u kterých došlo alespoň k pěti pochybením.

### Podání insulinů a potravy

Celkem bylo pozorováno podání 198 insulinů, k nedodržení správného rozestupu od podání jídla došlo u 53 (26,8 %) podání, a to u humánních insulinů. Přehled všech podaných insulinů, včetně optimálního rozestupu od jídla a nástupu účinku je uveden v tabulce 3. Pro

přehlednost byly uvedeny i obchodní názvy podaných léčivých přípravků.

### Použité nápoje pro podání léčiv

Pro podání léčiv byl nejčastěji užit čaj (3627 podání; 63,4 %) a voda (1222 podání; 21,4 %). Dále byly použity mléčná káva (323 podání; 5,6 %), minerální voda (323 podání; 5,6 %), ovocná šťáva (110 podání; 1,9 %), limonáda (51 podání; 0,9 %), džus (31 podání; 0,5 %), jiný nápoj (31 podání; 0,5 %).

### Diskuse

Během studie bylo pozorováno podání téměř 6000 léčiv, kdy přibližně každé šesté léčivo bylo podáno nesprávně s ohledem na podání potravy. V případě insulínu byla míra chybovosti vyšší. Voda, jako nevhodnější nápoj k užití léčiv, byla použita jen přibližně u 20 % podání. Nejčastěji došlo k pochybení u inhibitorů protonové pumpy (PPI), perindoprilu a prokinetik, kde bylo nesprávně v rámci dané skupiny podáno více než 80 % léčiv. Za klinicky nejvýznamnější pochybení identifikovaná v této studii lze považovat nesprávné podání takrolimu, humánních insulinů, rivaroxabanu a chinolonových či tetracyklinových antibiotik.

Během předložené studie byla v rámci jednotlivých nemocnic zaznamenána absence systémového přístupu k této problematice, identifikovány byly zejména nedostatky v preskripci a zajištění jejího dodržování ostatními zdravotnickými pracovníky.

### Inhibitory protonové pumpy

Nejvíce pochybení při podání léčiv ve vztahu k potravě bylo během studie pozorováno ve skupině PPI, kde po-

trava zpomaluje absorpci a snižuje biologickou dostupnost<sup>6, 7)</sup>. S ohledem na farmakokinetiku a mechanismus účinku je terapeutický účinek většiny PPI nejvyšší při podání 30–60 minut před snídaní<sup>7, 8)</sup>. Ačkoliv je klinická významnost této interakce do jisté míry kontroverzní, objevují se náznaky, že u rizikových skupin pacientů může být vliv nesprávného podání ve vztahu k potravě významný. Waghray et al. naznačují, že díky optimalizaci dávkování omeprazolu lze snížit symptomy pacientů s rekurentní gastroesofageální refluxní chorobou, což může vést ke značné úspoře nákladů spojených s léčbou<sup>9)</sup>. Na lůžkových odděleních, kde není na rozdíl od ambulantní praxe nutné hledat kompromis mezi adherencí a terapeutickým účinkem, by proto mělo být zajištěno optimální užívání PPI.

### Prokinetika

Prokinetika by správně měla být užitá před jídlem. Zatímco u metoklopramidu je důležité dodržení minimálně 30minutového rozestupu i z důvodu snížené biologické dostupnosti při podání potravou<sup>10, 11)</sup>, u domperidonu, jehož absorpci potrava (z důvodu snížení pH) zvyšuje, je dodržení podání 15–30 minut před jídlem důležité především u pacientů s poruchami motility gastrointestinálního traktu<sup>11–13)</sup>, pokud je využit v této off-label indikaci. Na druhou stranu itoprid, který je v této indikaci registrován, by měl být podán s ohledem na maximální účinek vždy před jídlem i přes to, že jeho absorpce na potravě nezávisí<sup>14)</sup>. Přesný rozestup od potravy se v dostupných zdrojích bohužel nepodařilo dohledat, za minimální rozestup jsme s ohledem na farmakokinetiku, kdy maximálních sérových hladin bylo dosaženo 30–45 minut po podání<sup>14)</sup>, považovali 15 minut.

Tab. 1. Přehled podaných perorálních léčiv a nesprávného podání ve vztahu k potravě v kategoriích dle anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace

| ATC skupina   | Podaná léčiva |               | Nesprávný rozestup od potravy |              |          |
|---------------|---------------|---------------|-------------------------------|--------------|----------|
|               | počet         | % (celkem)    | počet                         | % (celkem)   | % (ATC)  |
| A             | 1321          | 23,10         | 405                           | 7,08         | 30,66    |
| B             | 480           | 8,39          | 68                            | 1,19         | 14,17    |
| C             | 1779          | 31,11         | 243                           | 4,25         | 13,66    |
| G             | 69            | 1,21          | 9                             | 0,16         | 13,04    |
| H             | 115           | 2,01          | 53                            | 0,93         | 46,09    |
| J             | 80            | 1,40          | 18                            | 0,31         | 22,50    |
| L             | 26            | 0,46          | 6                             | 0,10         | 23,08    |
| M             | 189           | 3,31          | 36                            | 0,63         | 19,05    |
| N             | 1313          | 22,96         | 37                            | 0,65         | 2,82     |
| R             | 306           | 5,35          | 21                            | 0,37         | 6,86     |
| V             | 40            | 0,70          | 3                             | 0,05         | 7,50     |
| <b>celkem</b> | <b>5718</b>   | <b>100,00</b> | <b>899</b>                    | <b>15,72</b> | <b>–</b> |

A – trávicí trakt a metabolismus, ATC – kategorie dle anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace (první úroveň), B – krev a krevotvorné orgány, C – kardiovaskulární systém, D – dermatologika, G – urogenitální trakt a pohlavní hormony, H – systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a insulinů, J – antiinfektiva pro systémovou aplikaci, L – cystostatika a imunomodulační léčiva, M – muskuloskeletární systém, N – nervový systém, R – respirační systém, V – různé přípravky

Tab. 2. Přehled nesprávně podaných léčiv ve vztahu k potravě

| Skupina léčiv                                | Err | Léčivo                    | PP  | Err | Err (%) | Poznámka   |
|--|-----|---------------------------|-----|-----|---------|--|
| inhibitory protonové pumpy                   | 277 | pantoprazol               | 189 | 143 | 75,7    | Pro maximalizaci účinku vhodné podat 30–60 minut před jídlem.  |
|  |     | omeprazol                 | 92  | 75  | 81,5    |  |
|  |     | lansoprazol               | 11  | 8   | 72,7    |  |
|  |     | esomeprazol               | 5   | 1   | 20,0    |  |
| inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu | 124 | perindopril               | 155 | 124 | 80,0    | Riziko sníženého účinku při podání s potravou.   |
| minerály                                     | 77  | hořčík                    | 48  | 39  | 81,3    | Mimo jídlo lepší absorpce, s jídlem nižší riziko průjmu.   |
|  |     | draslík                   | 174 | 26  | 14,9    | Potrava snižuje riziko dráždění GIT.   |
|  |     | vápník                    | 97  | 12  | 12,4    | S jídlem lepší absorpce.   |
| prokinetika                                  | 59  | itoprid                   | 50  | 38  | 76,0    | Pro maximální účinek podat 15–60 minut před jídlem, v závislosti na léčivu a indikaci.                                   |
|  |     | metoklopramid             | 16  | 15  | 93,8    |  |
|  |     | domperidon                | 6   | 6   | 100,0   |  |
| antitrombotika, antikoagulancia              | 51  | kyselina acetylsalicylová | 146 | 39  | 26,7    | Potrava snižuje riziko dráždění GIT.   |
|  |     | rivaroxaban               | 24  | 12  | 50,0    | Potrava nutná pro dostatečnou absorpci u dávek $\geq 15$ mg, riziko selhání léčby.                                       |
| hormony štítné žlázy                         | 49  | levothyroxin              | 72  | 49  | 68,1    | Pro maximalizaci absorpce a snížení rizika variability podat 30–60 minut před jídlem.                                    |
| betablokátory                                | 47  | metoprolol                | 129 | 45  | 34,9    | Při nesprávném podání riziko rapidní absorpce a následné hypotenze (závisí na lékové formě).                             |
|  |     | karvedilol                | 23  | 2   | 8,7     |  |
| urikostatika                                 | 26  | alopurinol                | 134 | 26  | 19,4    | Potrava snižuje riziko dráždění GIT.   |
| biguanidy                                    | 24  | metformin                 | 78  | 24  | 30,8    |  |
| vazoprotektiva                               | 22  | diosmin                   | 108 | 15  | 13,9    |  |
|  |     | tribenosid                | 3   | 6   | 50,0    |  |
| antagonisté aldosteronu                      | 19  | spironolakton             | 140 | 19  | 13,9    | Riziko nedostatečného účinku, vydatná potrava zvyšuje biologickou dostupnost 90–95 %.                                    |
| chinolony                                    | 12  | ciprofloxacin             | 33  | 12  | 36,4    | Mléko a mléčné výrobky významně snižují absorpci, riziko selhání léčby.  |
| silikony                                     | 10  | simetikon                 | 24  | 10  | 41,7    | Podání s jídlem maximalizuje účinek.   |
| antianemika                                  | 10  | železo                    | 119 | 10  | 8,4     | Mléko a mléčné výrobky snižují absorpci, riziko nedosahování cílů farmakoterapie.  |
| mukolytika                                   | 8   | ambroxol                  | 76  | 7   | 9,2     | Potrava snižuje riziko dráždění GIT.   |
|  |     | acetylcystein             | 8   | 1   | 12,5    |  |
| střevní adsorbencia                          | 7   | diosmektit                | 8   | 7   | 87,5    | Podání mimo jídlo maximalizuje účinek.   |
| blokátory kalciového kanálu                  | 6   | lerkanidipin              | 8   | 5   | 62,5    | Podat nejméně 15 minut před jídlem. Riziko až čtyřikrát vyšší biologické dostupnosti při podání zejména po tučném jídle. |
| inhibitory kalcineurinu                      | 6   | takrolimus                | 6   | 6   | 100,0   | Potrava významně snižuje absorpci, podávat konzistentně stran potravy. Riziko selhání léčby nebo toxicity.               |
| centrální myorelaxancia                      | 6   | baklofen                  | 12  | 6   | 50,0    | Potrava snižuje riziko dráždění GIT.   |
| antitusika                                   | 6   | levodropropizin           | 8   | 6   | 75,0    | Neznámý vliv potravy na účinnost, podat mezi jídly.  |

Err – počet nesprávně podaných léčiv ve vztahu k potravě (pro příslušnou skupinu léčiv nebo příslušné léčivo), Err (%) – relativní četnost nesprávných podání léčiva v %, GIT – gastrointestinální trakt, PP – počet podání příslušného léčiva

**Levothyroxin**

Správný způsob podání levothyroxinu stran potravy nebyl u téměř 70 % podání. Absorpce levothyroxinu je významně snížena potravou (především s obsahem sóji, mléka nebo vlákniny) či léčivými přípravky s obsahem vápníku, hořčíku, železa nebo hliníku<sup>15–17</sup>. Levothyroxin je léčivo s úzkým terapeutickým oknem a s dlouhým biologickým poločasem (6–7 dní u euthyroidních pacientů), které má nejlepší absorpci při podání nalačno 30–60 minut před jídlem<sup>18</sup>. Alternativní způsob podání večer (nejméně 2 hodiny po večeři)<sup>19, 20</sup>, který lze v některých případech s výhodou využít v ambulantní praxi, by s ohledem na provoz oddělení v nemocnici mohl být příliš komplikovaný.

Biologická dostupnost levothyroxinu může být snížena také nápoji s vysokým obsahem minerálů, kávou, čajem či ovocnými šťávami<sup>21</sup>, přesto bylo pozorováno použití i jiného nápoje než jen čisté vody u téměř 85 % podání, a to včetně bílé kávy. Navíc, vzhledem k tomu, že dle metodiky studie nebylo sledováno použití dalších nápojů v blízké době po podání léčiva, může být skutečnost podhodnocená. Je zajímavé, že při podání jiné lékové formy (měkké tobolky s roztokem levothyroxinu) nebyl vliv kávy, iontů vápníku nebo železa na absorpci tak výrazný<sup>22, 23</sup>. Vzhledem k nedostatečné evidenci zůstává otázkou, zda tato léková forma usnadní v budoucnu způsob podání. Nyní je u tohoto léčivého přípravku registrovaného České republiky způsob podání shodný s tabletovou lékovou formou, tedy minimálně 30 minut před snídaní<sup>24</sup>.

Nesprávný způsob podání může vést k významné změně sérových hladin, což může být významné zejména u rizikových skupin pacientů (např. pacientů po tyreoidektomii, pediatrických pacientů nebo těhotných žen), u kterých lze případně sérové hladiny monitorovat a korigovat. I přesto jde o pochybení, kterému lze při hospitalizaci snadno předejít<sup>21, 25</sup>.

**Perindopril**

Dalším častým a potenciálně klinicky významným pochybením je podání perindoprilu s potravou<sup>2</sup>. Ačkoliv potrava neovlivňuje biologickou dostupnost perindoprilu, pravděpodobně snižuje konverzi tohoto proléčiva na biologicky aktivní perindoprilát, jehož celková biologická dostupnost se snižuje přibližně o jednu třetinu. Zároveň při podání s potravou bylo pozorováno i snížení inhibice angiotenzin-konvertujícího enzymu, kdy poměr ploch pod křivkou byl při podání s potravou oproti podání nalačno (3 hodiny před jídlem) přibližně 85 %<sup>26</sup>. Proto je podání perindoprilu optimální před jídlem<sup>27</sup>. Pro účel této studie bylo za správné považováno podání minimálně 30 minut před jídlem. Nejsou však dostupné informace, zda je i tento rozestup dostatečný. Na druhou stranu je krevní tlak při hospitalizaci obvykle denně monitorován a v případě nedosahování cílů farmakoterapie (mimo jiné např. i z důvodu nesprávného podání) lze upravit dávku nebo (možná i z důvodu nekonzistence podání ve vztahu k potravě) jednoduše nahradit jiným léčivem ze skupiny, které lze podávat nezávisle na jídle.

**Rivaroxaban**

Naopak terapeutická účinnost rivaroxabanu oproti perindoprilu nebo např. warfarinu není běžně a snadno monitorována. Aby byla zajištěna dostatečně vysoká biologická dostupnost rivaroxabanu v dávkách vyšších než 10 mg, je potřeba ho kvůli špatné rozpustnosti podávat s jídlem<sup>28, 29</sup>. Proto je nesprávné podání ve vztahu k jídlu závažným pochybením a může vést k významnému ohrožení pacienta. Během studie bylo toto pochybení velmi časté, polovina z celkem 24 dávek rivaroxabanu byla podána v rozporu s těmito doporučeními.

Tab. 3. Přehled pozorovaných podání insulinů

| Skupina                              | Err | Léčivo  | PP | Nástup účinku | Optimální podání                               |
|--------------------------------------|-----|---|----|---------------|--|
| krátkodobě působící humánní insuliny | 53  | insulin humánní (Actrapid®, Humulin®, Insuman rapid®) | 60 | 30 min        | 30 min před jídlem                             |
| krátkodobě (rychle) působící analoga | 0   | insulin lispro (Humalog®)                             | 20 | 10–15 min     | krátce (15 min) před jídlem*                   |
|                                      |     | insulin aspart (Novorapid®)                           | 40 |               |  |
|                                      |     | insulin glulisin (Apidra®)                            | 48 |               |  |
| ultrkrátce působící analoga          | 0   | insulin aspart (Fiasp®)                               | 18 | < 5 min       | do 2 min před jídlem*                          |
| dlouhodobě působící analoga          | 0   | insulin glargin (Lantus®)                             | 5  | 2–3 hod       | nezávisle na jídle, ve stejný čas jednou denně |
|                                      |     | insulin degludek (Tresiba®)                           | 5  |               |  |
| insulinové premixy                   | 0   | insulin aspart (Novomix® 30)                          | 2  | 15–30 min     | krátce (15 min) před jídlem*                   |

Err – počet nesprávně podaných léčiv ve vztahu k potravě, PP – počet podaných léčiv celkem

\*podání do 20 minut po jídle je možné, pokud existuje nejistota ohledně příjmu potravy



### **Kyselina acetylsalicylová**

Podání léčiv s potravou může být v některých případech výhodné stran minimalizace rizik spojených s podrážděním gastrointestinálního traktu léčivem<sup>16</sup>. I přes to, že nesprávné podání stran potravy je obvykle v těchto případech méně klinicky závažné, mohlo v některých případech způsobit až selhání farmakoterapie z důvodu intolerance ze strany pacienta. Například kyselina acetylsalicylová by měla být optimálně podána po jídle<sup>30</sup>, což bylo během pozorování dodrženo přibližně v ¾ podáních. Důvodem bylo pravděpodobně neoptimální nastavení procesů podání léčiv, kdy sestry začaly podávat léčiva před tím, než byly pacientům podány obědy, jestliže byla předepsána v poledne.

### **Insuliny**

Racionální volba insulínu a insulinového režimu, respektování jejich farmakokinetiky a vhodná strategie podání ve vztahu k potravě představují důležitá opatření maximalizace účinku a minimalizace rizik insulinoterapie. Vzhledem k rozmanitosti jednotlivých insulínů a k náročnosti některých insulinových režimů to může být u hospitalizovaných pacientů komplikované<sup>31–33</sup>. Během studie byly všechny typy insulínů podány obvykle v jednotném režimu, nejčastěji to bylo krátce před podáním jídla. Pochybení byla identifikována zejména u humánních insulínů, které je třeba podat s ohledem na nástup účinku již 30 minut před jídlem<sup>34</sup>, nikoliv krátce před nebo záhy po jídle.

Pro výhodnější farmakokinetiku se krátce a ultrakrátce působící analoga (nástup účinku do 10 až 15 minut, resp. 5 minut<sup>34</sup>) jeví jako výhodnější pro použití u pacientů hospitalizovaných ve zdravotnických zařízeních lůžkové péče, a to díky větší flexibilitě při načasování podání vzhledem k potravě a nižšímu riziku možných komplikací<sup>35, 36</sup>. Za rizikové lze považovat zejména podání různých typů insulínů na daném oddělení, což zvyšuje nároky na ošetřovatelský personál, organizaci práce oddělení a správný způsob podání vzhledem k potravě. Při řešení daného problému je nutná spolupráce napříč zdravotnickým zařízením a podpora jeho managementu.

### **Takrolimus**

V průběhu studie bylo podání takrolimu pozorováno pouze u jednoho pacienta, v jedné denní dávce se snídaní. Bylo zjištěno, že potrava, zvláště pak bohatá na lipidy, může snížit biologickou dostupnost, dle lékové formy, až o třetinu<sup>37, 38</sup>. Proto, je optimální jej podávat nejméně hodinu před jídlem nebo za více než 2 hodiny po jídle<sup>39</sup>. Aby se zabránilo výkyvům v koncentraci takrolimu, je nezbytné podávat jej za stále stejných podmínek, včetně vztahu k potravě<sup>40</sup>. Takrolimus je příkladem léčiva, které není podáváno zcela běžně, a kde nesprávný způsob podání může mít závažné důsledky pro pacienta, na místě je optimalizace celého procesu, který začíná již při preskripci léčiva do denního dekurzu pacienta.

### **Léčiva interagující s vápníkem a dalšími minerály**

V průběhu studie bylo často pozorováno podání mléčných výrobků, především během snídaně (např. mléčná káva, jogurt, tvaroh, pudink), a použití minerální vody pro zapití léčiv, což významně zvyšuje riziko farmakokinetických interakcí zejména na úrovni absorpce nebo inkompatibility s některými užívanými léčivy. Během studie bylo toto pochybení nejčastěji pozorováno, kromě výše zmíněného levothyroxinu, u fluorochinolonů a doxycyklinu nebo při substituci železa.

Mléčné výrobky a léčiva s obsahem dvoj- i trojmocných iontů (např. vápníku, hořčíku, železa) vytvářejí s fluorochinolony nebo doxycyklinem nevstřebatelné komplexy. Důsledkem může být významné snížení biologické dostupnosti, u pozorovaného ciprofloxacinu o 30–36 %, u doxycyklinu až o 30 %<sup>2</sup>. V obou případech není podání s mléčnými výrobky racionální a může vést k selhání léčby nebo přispět k rozvoji antibiotické rezistence.

Vápník má také negativní vliv na absorpci železa (včetně hemového)<sup>41</sup> a tuto interakci je třeba zohlednit i při preskripci a podání léčiv. Ačkoliv lze význam interakce železa s vápníkem obsaženým v potravě z dlouhodobého hlediska do jisté míry zpochybnit<sup>42</sup>, je z hlediska maximalizace účinku vhodné zachovat 2–3hodinový rozestup od potravy obsahující mléčné produkty, léčiv nebo nápojů s obsahem vápníku<sup>43</sup>. Během studie nebylo výjimkou současné podání léčiv s obsahem železa, vápníku a dalšího léčiva interagujícím s těmito ionty, což poukazuje na možné systémové nedostatky nebo nepřesnosti v preskripci potenciálně rizikových léčiv.

### **Jiné nevhodné nápoje pro podání léčiv**

Během studie bylo v menší míře pozorováno i použití ovocných šťáv nebo džusů, které jsou pro podání léčiv rizikové kvůli možným lékovým interakcím. Mohou změnit biologickou dostupnost některých léčiv kvůli ovlivnění jejich metabolismu (cytochromy P450) a membránových transportérů (např. OATP, P-glykoprotein) nebo modifikovat absorpci díky obsahu vlákniny<sup>44</sup>. Interakce s ovocnými šťávami již byla popsána např. v případě atenololu, fexofenadinu, bilastinu, felodipinu, warfarinu nebo cyklosporinu<sup>44–47</sup>. Za nevhodné lze považovat rovněž použití kolových nápojů, kdy díky nízkému pH a obsahu kofeinu může docházet k farmakokinetickým i farmakodynamickým interakcím, z nichž některé (např. s methotrexátem) mohou být závažné<sup>48, 49</sup>.

Vzhledem k metodice studie, kdy nebylo sledováno přesné složení nápoje, nelze posoudit míru negativního vlivu čaje, který pacienti použili k zapití v téměř 65 % podání. Stran minimalizace rizik je však nezbytné vyvarovat se zapití nejen rizikových léčiv ovocnými šťávami a dalšími nevhodnými nápoji. Za relativně bezpečnou alternativou k čisté vodě je autoritami považován slabý ovocný čaj.

### **Doporučení do praxe**

Námi identifikované nedostatky u často používaných skupin léčiv pocházející ze čtyř různých nemocnic uká-

zaly na potřebu věnovat zvýšenou pozornost tomuto tématu. Předpokladem změny je zvýšení povědomí všech skupin zdravotnických pracovníků, a to již během pregraduálního studia a dále v rámci navazujícího specializačního a celoživotního vzdělávání. Důraz by měl být kladen na prohloubení znalostí stran možného pozitivního vlivu potravy a nápojů na účinek některých léčiv, nebo naopak jak lze vhodnou strategií zlepšit snášitelnost řady léčiv, nebo dokonce snížit nežádoucí účinky spojené s užívanou farmakoterapií. Ve zdravotnických zařízeních je třeba optimalizovat nejen samotné podání léčiva pacientovi (např. úprava procesů spojených s podáním léčiv a potravy), ale začít je třeba už při příjmu pacienta a předepisování léčiv (např. plánování vhodné diety a písemná instrukce pro ošetrovatelský personál v denním dekurzu pacienta). Příspěť by mohla také užší spolupráce předepisujících lékařů, sester a farmaceutů, v případě časování insulínu je na místě širší odborná diskuse se zapojením dotčených odborných společností.

### Limity práce

Získaná data jsou limitována použitou metodou pro sběr dat, která nedovolovala sledovat i ostatní zdravotnický personál, umožnila sledovat pouze nápoje užívané pro zapití léčiv a nezkoumala přesné složení potravy ani nápojů.

### Závěr

Použití správného nápoje pro zapití léčiv a podání léčiv ve správném odstupu od jídla je jedním z klíčových nástrojů pro maximalizaci účinku a minimalizaci rizik farmakoterapie. Přesto jsme zjistili, že tato základní opatření nebyla při poskytování zdravotní péče hospitalizovaným pacientům dodržována. Použití čisté vody jako optimálního nápoje pro zapití léčiv bylo použito jen u necelé pětiny podaných léčiv, optimální rozestup od jídla byl dodržen přibližně u 80 % perorálně podaných léčiv. Pochybení bylo nejčastěji identifikováno u PPI a perindoprilu a z pohledu klinické relevance lze za nejvýznamnější pochybení označit nesprávné podání rivaroxabanu, humánních insulínů, některých antibiotik nebo takrolimu. Práce ukázala na nutnost systémového přístupu při řešení dané problematiky s nutností mezioborové spolupráce.

*Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-09-00257. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.*

**Střet zájmů:** žádný.

### Literatura

1. **Vlček J., Bártlová S., Brabcová I., Doseděl M., Hajduchová H., Kuběna A., Malý J., Tóthová V., Vosátka J.** Minimalizace rizik a teorie tří pilířů u léčiv zvyšujících riziko pádů. *Klin. Farmakol. Farm.* 2019; 33, 30–34.

2. **Schmidt L. E., Dalhoff K.** Food-drug interactions. *Drugs* 2002; 62, 1481–1502.
3. **Bushra R., Aslam N., Khan A. Y.** Food-drug interactions. *Oman Med. J.* 2011; 26, 77–83.
4. **Deng J., Zhu X., Chen Z., Fan Ch. H., Kwan H. S., Wong Ch. H., Shek K. Y., Zuo Z, Lam T. N.** A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs* 2017; 77, 1833–1855.
5. **Gauthier I., Malone M., Lesar T. S., Aronovitch S.** Comparison of programs for preventing drug–nutrient interactions in hospitalized patients. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 1997; 54, 405–411.
6. **Ochoa D., Román M., Cabaleiro T., Saiz-Rodríguez M., Mejía G., Abad-Santos F.** Effect of food on the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2020; 21, 54.
7. **Wiesner A., Zwolińska-Wcisło M., Paško P.** Effect of Food and Dosing Regimen on Safety and Efficacy of Proton Pump Inhibitors Therapy-A Literature Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021; 18, 3527.
8. **Tesař O., Měrková V., Doseděl M., Malý J.** Potrava jako důležitá součást maximalizace účinku a minimalizace rizik farmakoterapie – absorpce a gastrointestinální tolerance. *Klin. Farmakol. Farm.* 2020; 34, 108–115.
9. **Waghray A., Waghray N., Perzynski A. T., Votruba M., Wolfe M. M.** Optimal Omeprazole Dosing and Symptom Control: A Randomized Controlled Trial (OSCAR Trial). *Dig. Dis. Sci.* 2019; 64, 158–166.
10. Metoclopramide: Drug information. In: *Lexicomp Online* (přístup 18. 4. 2023), Lexicomp, Inc. 1978–2023.
11. Food interaction checker. *Drugbank Online* (přístup 18. 4. 2023). Dostupné na: <https://go.drugbank.com/food-interaction-checker>
12. Domperidone: Drug information. In: *Lexicomp Online* (přístup 18. 4. 2023), Lexicomp, Inc. 1978–2023.
13. Motilium. Souhrn údajů o léčivém přípravku (datum revize: 17. 8. 2021). Dostupné na: [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)
14. Kinito. Souhrn údajů o léčivém přípravku (datum revize: 7. 7. 2021). Dostupné na: [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)
15. **Geer M., Potter D. M., Ulrich H.** Alternative schedules of levothyroxine administration. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2015; 72, 373–377.
16. **Ased S., Wells J., Morrow L. E., Malesker M. A.** Clinically Significant Food-Drug Interactions. *Consult. Pharm.* 2018; 33, 649–657.
17. **Koziolek M., Alcaro S., Augustijns P., Basit A. W., Grimm M., Hens B., Hoad C. L., Jedamzik P., Madla C. M., Maliepaard M., Marciani L., Maruca A., Parrott N., Pávek P., Porter C. J. H., Reppas C., van Riet-Nales D., Rubbens J., Stelova M., Trevaskis N. L., Valentová K., Vertzoni M., Čepo D. V., Corsetti M.** The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2019; 134, 31–59.
18. Levothyroxine: Drug information. In: *Lexicomp Online* (přístup 4. 3. 2023), Lexicomp, Inc. 1978–2023.
19. **Skelin M., Lucijanić T., Liberati-Čizmek A. M., Klobučar S. M., Lucijanić M., Jakupović L., Bakula M., Lončar**

- J. V., Marušić S., Matić T., Romić Ž., Dumić J., Rahelić D.** Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. *Endocrine* 2018; 62, 432–439.
20. **Srivastava S., Sharma G., Rathore M., Chaturvedi A., Keswani P., Saxena G. N., Singh A., Sharma R.** A Crossover Study Evaluating Effect of Timing of Levothyroxine on Thyroid Hormone Status in Patients of Hypothyroidism. *J. Assoc. Physicians India* 2018; 66, 37–40.
21. **Suchopár J., Prokeš M., Suchopár Š.** Levothyroxin a minimalizace rizik při zajištění optimálního klinického účinku, první část. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2021; 3, 123–130.
22. **Vita R., Saraceno G., Trimarchi F., Benvenega S.** A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine* 2013; 43, 154–160.
23. **Benvenega S., Di Bari F., Vita R.** Undertreated hypothyroidism due to calcium or iron supplementation corrected by oral liquid levothyroxine. *Endocrine* 2017; 56, 138–145.
24. Syntroxine. Souhrn údajů o léčivém přípravku (datum revize: 5. 11. 2021). Dostupné na: [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)
25. **Skelin M., Lucijanić T., Amidžić Klarić D., Rešić A., Bakula M., Liberati-Čizmek A. M., Gharib H., Rahelić D.** Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin. Ther.* 2017; 39, 378–403.
26. **Lecocq B., Funck-Brentano C., Lecocq V., Ferry A., Gardin M. E., Devissaguet M., Jaillon P.** Influence of food on the pharmacokinetics of perindopril and the time course of angiotensin-converting enzyme inhibition in serum. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47, 397–402.
27. Perindopril: Drug information. In: Lexicomp Online (přístup 14. 3. 2023), Lexicomp, Inc. 1978–2023.
28. **Stampfuss J., Kubitzka D., Becka M., Mueck W.** The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 51, 549–561.
29. **Bratsos S.** Pharmacokinetic Properties of Rivaroxaban in Healthy Human Subjects. *Cureus* 2019; 11, e5484.
30. Aspirin: Drug information. In: Lexicomp Online (přístup 9. 3. 2023), Lexicomp, Inc. 1978–2023.
31. **Holton S., Rasmussen B., Turner J., Steele C., Ariarajah D., Hamblin S., Crowe S., Schutte S., Wynter K., Hussain IM.** Nurse, midwife and patient perspectives and experiences of diabetes management in an acute inpatient setting: a mixed-methods study. *BMC Nurs.* 2022; 21, 249.
32. **Bain A., Kavanagh S., McCarthy S., Babar Z.** Assessment of Insulin-related Knowledge among Healthcare Professionals in a Large Teaching Hospital in the United Kingdom. *Pharmacy (Basel)* 2019; 7, 16.
33. **Vlček J., Fialová D., Kulič F., Macek K., Rokyta R., Rudolf K., Šonka K., Tilšer I., Topinková E., Tůma I., Voříšek V., Zárubová J.** *Klinická farmacie I.* Praha: Grada Publishing 2010.
34. **NHS.** Insulin Guidelines for Adults and Children with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus (v. 1.1 May 2021). Dostupné na: <http://www.birminghamandsurroundsformulary.nhs.uk/>
35. **Alwan D., Chipps E., Yen P. Y., Dungan K.** Evaluation of the timing and coordination of prandial insulin administration in the hospital. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017; 131: 18–32.
36. **Chlup R.** Insulinová analogá – základ moderní léčby diabetu 1. i 2. typu. *Interní Med.* 2015; 17, 83–86.
37. **Bekersky I., Dressler D., Mekki Q. A.** Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41, 176–182.
38. **Huppertz A., Bollmann J., Behnisch R., Bruckner T., Zorn M., Burhenne J., Haefeli W. E., Czock D.** Differential Effect of a Continental Breakfast on Tacrolimus Formulations With Different Release Characteristics. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2021; 10, 899–907.
39. **Košťálová B., Dusilová-Sulková S., Guňka I, Malá-Ládová K., Malý J., Matysková-Kubišová M., Šafránek R.** Světem léků po transplantaci. Hradec Králové: Tigis 2020.
40. Tacrolimus (systemic): Drug information. In: Lexicomp Online (přístup 13. 3. 2023), Lexicomp, Inc. 1978–2023.
41. **Hurrell R., Egli I.** Iron bioavailability and dietary reference values. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91, 1461S–1467S.
42. **Lynch S. R.** The effect of calcium on iron absorption. *Nutr. Res. Rev.* 2000; 13, 141–158.
43. Ferrous sulfate: Drug information. In: Lexicomp Online (přístup 6. 3. 2023), Lexicomp, Inc. 1978–2023.
44. **An G., Mukker J. K., Derendorf H., Frye R. F.** Enzyme- and transporter-mediated beverage-drug interactions: An update on fruit juices and green tea. *J. Clin. Pharmacol.* 2015; 55, 1313–1331.
45. **Cortés M., Díaz R., Verdugo S., Cabrera S., Torres-Vergara P.** Pharmacokinetic interactions of fruit juices and herbal preparations. *Rev. méd. Chile* 2021; 7, 1036–1046.
46. **Chen M., Zhou S. Y., Fabriaga E., Zhang P. H., Zhou Q.** Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *J. Food Drug Anal.* 2018; 26, S61–S71.
47. Bilastine: Drug information. In: Lexicomp Online (přístup 19. 4. 2023), Lexicomp, Inc. 1978–2023.
48. **Nomani H., Moghadam A. T., Emami S. A., Mohammadpour A. H., Johnston T. P., Sahebkar A.** Drug interactions of cola-containing drinks. *Clin. Nutr.* 2019; 38, 2545–2551.
49. **Santucci R., Levêque D., Herbrecht R.** Cola beverage and delayed elimination of methotrexate. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70, 762–764.