

## ***Kazuistika č. 1***

### **Rizika farmakoterapie u pacienta s chronickým srdečním selháváním**

**Autoři:** PharmDr. Alena Linhartová<sup>1\*</sup>, Mgr. Lucie Kotlářová<sup>1</sup>, MUDr. František Kulič<sup>2</sup>

#### **Pracoviště:**

<sup>1</sup> Nemocniční lékárna, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha

<sup>2</sup> Oddělení všeobecné interny, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

\* e-mail: [linhara@seznam.cz](mailto:linhara@seznam.cz)

#### **Souhrn:**

Předložená kazuistika se zabývá riziky farmakoterapie u pacienta s chronickým srdečním selháváním – konkrétně toxicitou digoxinu a hyperkalémií. Podrobně řeší především tyto aspekty uvedených lékových problémů: možnosti iatrogenního navození, rizikové skupiny pacientů, klinické projevy, možnosti řešení. Dále je rozebrán význam podávání kyseliny listové a vitamínů skupiny B v prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

#### **Klíčová slova:**

Srdce, selhání městnavé – staří – kardiovaskulární látky - kyselina listová – vitamín B komplex – léky, interakce – nežádoucí účinky – nemocnice.

#### **Charakteristika pacienta:**

Muž, 65 let.

#### **Rodinná anamnéza:**

Neznámá.

#### **Osobní anamnéza:**

Neznámá.

#### **Rizikové faktory:**

Neznámé.

**Pracovně-sociální anamnéza:**

Neznámá.

**Alergická anamnéza:**

Neznámá.

**Léková anamnéza:**

Digoxin 0,125 Léčiva	1-0-1 (2 dny v týdnu), jinak 1-0-0
<a href="#">Dilatrend 25</a>	1/2-0-1/2
<a href="#">Prestarium 4 mg</a>	0-0-1
Furosemid Slovakofarma Forte (250 mg)	1-0-0
Furon 40 mg	1-1-0 (2 dny v týdnu), jinak 1-0-0
Verospiron 50 mg	1-0-0
Milurit 100	1-0-0

**Diskutovaný problém:**

Rizika farmakoterapie v rámci aktuální lékové anamnézy pacienta.

---

## Otázky a odpovědi:

### Otázka č. 1:

*Pokuste se na základě uvedené lékové anamnézy určit pravděpodobné diagnózy pacienta.*

### Odpověď:

Indikací digoxinu je *chronické srdeční selhávání při systolické dysfunkci levé komory*, zejména je-li přítomna *fibrilace síní s rychlou odpovědí komor*. Zároveň lze uvažovat o *ischemické chorobě srdeční*, která je nejčastější příčinou srdečního selhávání. Velmi pravděpodobná je také *hypertenze*. Vysoké dávky kličkového diuretika furosemidu naznačují *renální insuficienci*. Milurit je podáván pacientům s *hyperurikémií*, resp. *dnou*.

### Otázka č. 2:

*Pokuste se na základě uvedené lékové anamnézy určit potenciální rizika léčby - především rizika plynoucí z nežádoucích účinků léčiv a interakcí léčiv.*

### Odpověď:

#### 1) Toxicita digoxinu

Toxicitu digoxinu zvyšuje konkomitantní podávání spironolaktonu (inhibice aktivní tubulární sekrece digoxinu v ledvinách), karvedilolu (zvýšení biologické dostupnosti digoxinu o 9 – 20% ovlivněním glykoproteinu P) a furosemidu (navození hypokalémie). Nástup efektu může být vzhledem k zahájení terapie opožděn.

Pozn. Spironolakton může interferovat s některými analytickými metodami používanými pro stanovení hladin digoxinu a ovlivnit tak jejich výsledky (falešné zvýšení hladin digoxinu). Vhodnou metodou využitelnou u pacientů léčených současně spironolaktonem je např. test založený na principu FPIA (fluorescence polarization immunoassay).

#### 2) Bradykardie a AV blok

Současné podávání digoxinu a karvedilolu prohlubuje negativně chronotropní (bradykardie) a negativně dromotropní (AV blok) efekt obou léčiv. Nástup efektu může být vzhledem k zahájení terapie opožděn.

#### 3) Hypotenze

Podání [ACE inhibitoru](#), zvláště užívá-li pacient zároveň diuretikum, může způsobit hypotenzi. Příčinou je vazodilatace a relativní intravaskulární deplece volumu. Jde o tzv. efekt první dávky, tj. po opakovaném podání se problém obvykle nevyskytuje.

#### 4) *Hyperkalémie*

Hyperkalémie může být důsledkem současného podání [ACE inhibitoru](#) a spironolaktonu a jejich vlivu na aldosteron. Nástup efektu může být vzhledem k zahájení terapie opožděn.

#### 5) *Hypokalémie*

Kličková diuretika vyvolávají nejmohutnější diurézu a současně také nejvyšší ztráty kalia ze všech dostupných diuretik. Jejich podávání je tedy spojeno s rizikem hypokalémie.

#### 6) *Hyperurikémie*

Furosemid snižuje renální exkreci kyseliny močové, což může vést k rozvoji hyperurikémie. Je možné, že Milurit 100 je pacientovi podáván s cílem léčit furosemidem (tedy iatrogeně) navozenou hyperurikémií. Ta je relativně častým nežádoucím účinkem diuretik, nicméně většinou se jedná spíše o laboratorní abnormalitu než o klinicky se manifestující dnu.

#### 7) *Hypersenzitivní reakce*

Hypersenzitivní reakce byly popsány při konkomitantním podání perindoprilu a alopurinolu. Mechanismus jejich vzniku není znám. Může se jednat i o velmi závažné reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom), které se mohou rozvinout i s delší latencí od zahájení terapie.

---

### **Poznámky k případu:**

V následujícím textu se budeme podrobněji věnovat toxicitě digoxinu - důvodem je skutečnost, že pacient užívá současně hned tři léky, které mohou s digoxinem interagovat s tímto výsledkem. Dále pak rozebereme problematiku hyperkalémie. Riziko iatrogeního zvýšení hladin draslíku je u daného pacienta pravděpodobně kompenzováno současným podáváním vyšších dávek furosemidu. Na druhé straně, projevit se může rovněž předpokládané renální selhávání, které je významným rizikovým faktorem pro vznik hyperkalémie. Výsledný efekt působení různých léčiv na hladinu kalia při daném funkčním stavu ledvin proto nelze jednoduše predikovat.

---

**Otázka č. 3:**

*Jaké jsou laboratorní referenční meze pro plazmatickou hladinu digoxinu u chronického srdečního selhávání? Jak je třeba časovat odběr?*

**Odpověď:**

Plazmatické koncentrace digoxinu v séru by se měly u chronického srdečního selhávání pohybovat v rozmezí 0,6 – 1,1 nmol/l. Odběr je třeba provést nejdříve po 12 hodinách od poslední podané dávky, tj. v době, kdy je již ukončena fáze distribuce a koncentrace digoxinu v séru je tedy v ustáleném stavu. Z praktických důvodů se odběr provádí obvykle ráno, tj. až před podáním další denní dávky.

Pozn.: Laboratorní referenční hodnoty různých laboratoří se mohou lišit.

**Otázka č. 4:**

*Která další léčiva mohou zvyšovat toxicitu digoxinu?*

**Odpověď:**

Kromě již uvedených léčiv jsou to např. soli vápníku, kortikosteroidy,  $\beta$ 2-mimetika, laxativa, teofylin, nesteroidní antiflogistika, některé [blokátory kalciových kanálů](#), [amiodaron](#), amfotericin B, [makrolidy](#), ketokonazol, [omeprazol](#), tramadol, benzodiazepiny atd.

Jako mechanismy interakcí se uplatňují hypokalemizující efekt léčiv (může souviset se zvýšeným vylučováním draslíku nebo přesunem draselných iontů do intracelulárních prostor), zhoršení funkce ledvin, inhibice glykoproteinu P a tím omezení non-renální clearance digoxinu. V případě makrolidových antibiotik se jako jedna z možných příčin interakce uvažuje inhibice mikroorganismu *Eubacterium lentum*, který zajišťuje v trávicím traktu přeměnu digoxinu na neaktivní metabolit atd.

**Otázka č. 5:**

*Které skupiny pacientů jsou rizikové z hlediska možného rozvoje toxicity digoxinu?*

**Odpověď:**

Ohroženi jsou pacienti, u kterých se vyskytují následující rizikové faktory:

- ✘ málo svalové hmoty (omezení jinak významné vazby digoxinu na svalovou tkáň),
- ✘ renální insuficience (omezení renální clearance digoxinu),

- ✗ iontová dysbalance - hypokalémie a hypochloremická alkalóza, hypomagnezémie, intravenózní aplikace solí vápníku, respirační acidóza,
- ✗ výraznější poškození myokardu (vyšší citlivost k působení digoxinu),
- ✗ hypoxie – např. při ischemické chorobě srdeční, chronické obstrukční plicní nemoci,
- ✗ hypotyreóza (nižší potřeba digoxinu),
- ✗ ženské pohlaví,
- ✗ vyšší věk (snížené renální funkce, úbytek svalové hmoty),
- ✗ non-compliance.

**Otázka č. 6:**

*Jaké jsou projevy toxicity digoxinu?*

**Odpověď:**

*1) Stran gastrointestinálního systému:*

Anorexie, nauzea, zvracení, průjem.

*2) Stran kardiovaskulárního systému:*

Arytmie (síňová i komorová tachykardie, komorové extrasystoly, fibrilace komor, blokády SA, AV).

*3) Stran centrálního nervového systému:*

Bolest hlavy, malátnost a únava, poruchy vidění (ostrost, barvy) - typické: žluté vidění (xantopsie).

**Otázka č. 7:**

*Jaké jsou možnosti řešení předávkování digoxinem?*

**Odpověď:**

Méně závažné stavy lze řešit dočasným vysazením digoxinu a následně úpravou jeho dávkování.

Management závažných intoxikací spočívá ve vysazení digoxinu, provedení výplachu žaludku a podání aktivního uhlí, aplikaci chloridu draselného (per os nebo pomalou intravenózní infuzí). Pro léčbu digoxinem vyvolaných arytmií je používán fenytoin, mezokain, síran hořečnatý, při symptomatické bradykardii a SA či AV blokáдах je třeba zavést kardiostimulaci. U život ohrožujících případů (zejména při jinak neřešitelných

arytmiích) přichází v úvahu také podání antidota – ovčího globulinu (immunoserum digoxinum).

**Otázka č. 8:**

*Jaké jsou laboratorní referenční meze pro plazmatickou hladinu draslíku u dospělých?*

**Odpověď:**

3,8 – 5,0 mmol/l.

Pozn.: Laboratorní referenční hodnoty různých laboratoří se mohou lišit.

**Otázka č. 9:**

*Jaké jsou možnosti iatrogenního navození hyperkalémie?*

**Odpověď:**

Při vzniku polékové hyperkalémie se uplatňují dva základní mechanismy – transcelulární shift draslíku a interference s renální exkrecí draslíku.

Kumulaci draslíku v extracelulárním prostoru způsobují neselektivní  $\beta$ -blokátory (blokují také adrenergně zprostředkované vychytávání draslíku periferními tkáněmi), digoxin (inhibice  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpy), [inhibitory HMG-CoA reductázy](#) (při závažné myozitidě), chemoterapie (syndrom lýzy tumoru), atd.

Zásah do renální exkrece draslíku může nastat na různých úrovních:

1) *Navození deficitu aldosteronu:*

Např. heparin (inhibice enzymů podílejících se na syntéze aldosteronu), nesteroidní antiflogistika (působí rovněž snížením glomerulární filtrace), [ACE inhibitory](#), [inhibitory receptoru pro angiotenzin II](#).

2) *Antagonismus aldosteronu:*

Spironolakton.

3) *Suprese  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPázy v distálním tubulu:*

Cyklosporin A.

4) *Blokáda sodných kanálů v distálním tubulu ledvin:*

Amilorid, triamteren, trimetoprim.

**Otázka č. 10:**

*U kterých pacientů je zvýšené riziko polékové hyperkalémie?*

**Odpověď:**

Jedná se o pacienty s preexistujícím renálním postižením, diabetiky, pacienty s nízkým příjmem soli nebo používající náhražky soli.

**Otázka č. 11:**

*Jaké mohou být nelékové příčiny hyperkalémie?*

**Odpověď:**

*1) Zvýšený přísun draslíku*

Např. časté transfúze krve.

Pozn. Mechanismus renální exkrece draslíku velmi pružně reaguje na zvýšený přísun draslíku, proto se hyperkalémie z nadbytku draslíku vyskytuje velmi vzácně. Obvykle pouze tehdy, je-li současně poškozena funkce ledvin.

*2) Snížená exkrece draslíku*

Renální insuficience (nejčastější příčina!), adrenokortikální insuficience (Addisonova choroba).

*3) Náhlý eflux kalía z intracelulárních zásob*

Acidóza (nikoliv však acidóza indukovaná organickými kyselinami – tj. např. laktátová acidóza), tkáňové trauma, popáleniny, hemolýza, rhabdomyolýza.

**Otázka č. 12:**

*Jaké jsou projevy hyperkalémie?*

**Odpověď:**

Při plazmatické koncentraci draslíku:

- × 7 mmol/l a vyšší: nervozita, parestézie, křeče, únavnost, palpitace,
- × 10 mmol/l a vyšší: intraventrikulární srdeční blok,
- × 12 až 14 mmol/l a vyšší: zástava srdce v diastole.



**Otázka č. 13:**

*Jaké jsou možnosti řešení hyperkalémie?*

**Odpověď:**

Použitá metoda závisí na závažnosti hyperkalémie a přítomnosti změn na EKG. Závažnou hyperkalémii je třeba léčit vždy, protože akutní změny kalémie povedou s vysokou pravděpodobností k srdečním arytmiím. Nepřítomnost EKG změn nevylučuje potřebu terapie! Z akutního hlediska je třeba podpořit přesun draslíku z extracelulárních do intracelulárních prostor podáním:

- ✦ 6 - 8 jednotek inzulínu s rychlým nástupem účinku současně s 500 ml 10% glukózy (prevence hypoglykémie) pomalou intravenózní injekcí. Dávky mohou být dle potřeby opakovány.
- ✦ Bikarbonátu sodného. Názory na přínos (efekt na snížení hyperkalémie je opožděný a nepredikovatelný), dávku a koncentraci se různí, nicméně je možné jej aplikovat u pacientů s těžkou acidózou (pH menší než 7,2).
- ✦  $\beta$ 2-agonistů (salbutamol) intravenózně nebo nebulizérem. Očekává se aditivní efekt k účinku inzulínu. Efekt však může být inkonzistentní, vysoké dávky (tj. dávky 8x vyšší než dávky aplikované v léčbě astma bronchiale) mohou indukovat arytmiie a až 40% pacientů je vůči účinku  $\beta$ 2-mimetik rezistentní.

V delším časovém horizontu je třeba zajistit zvýšení exkrece draslíku:

- ✦ Podáním iontoměniče (kalcium rezonium – kyselina polystyrensulfonová) – suspenze per os nebo per rektum.
- ✦ Provedením hemodialýzy, která je velmi efektivní. Lze ji proto použít u pacientů s akutním renálním selháním, hypervolémií, hypernatrémií nebo těžkou hyperkalémií.

**Otázka č. 14:**

*Pacient užívá pravidelně Verospiron (spironolakton). Jaký je přínos podávání spironolaktonu pacientům s diagnózou srdečního selhávání?*

**Odpověď:**

Spironolakton inhibuje receptory pro aldosteron. Je známo, že aldosteron má řadu účinků, které jsou u pacientů se srdečním selháváním nežádoucí. Jde např. o retenci sodíku, depleci draslíku a hořčíku, aktivaci sympatiku, podíl na rozvoji myokardiální a cévní fibrózy či dysfunkci baroreceptorů. Zároveň existují důkazy o tom, že samotné [ACE inhibitory](#)

nedokážou zablokovat produkci aldosteronu kompletně. Přidání nízkých dávek spironolaktonu tak prokazatelně redukuje riziko úmrtí i hospitalizace o 30 %, aniž by se významně zvýšilo riziko závažné hyperkalémie. V souvislosti se závěry studie RALES se podávání nízkých dávek spironolaktonu (12,5 - 25 mg/den) stalo běžnou součástí léčby těžších forem srdečního selhávání (NYHA III a IV) s nízkou ejekční frakcí levé komory.

Dle studie EPHEBUS by měl podobný benefit pacientům s dysfunkcí levé komory a symptomy srdečního selhávání po infarktu myokardu přinášet také další inhibitor receptorů pro aldosteron – eplerenon. Ve srovnání se spironolaktonem jsou jeho výhodou menší progestagenní a antiandrogenní nežádoucí účinky.

### **Otázka č. 15:**

*Šetření provedené v roce 2001 (tj. 2 roky poté, co byly publikovány výsledky studie RALES) však odhalilo trojnásobný počet hospitalizací pro hyperkalémii než činil dlouhodobý odhad kalkulovaný pro daný rok. Odhadnete, jaké byly pravděpodobné příčiny vyššího výskytu hyperkalémie v reálné praxi ve srovnání s její prevalencí v podmínkách daných protokolem studie?*

### **Odpověď:**

V klinické praxi

- \* byla pravděpodobně mnohem méně pečlivě monitorována kalémie,
- \* mohly být zanedbány okolnosti, které predisponují k rozvoji hyperkalémie (např. diabetes mellitus),
- \* mohly být přehlédnuty okolnosti, které se rozvinuly později v průběhu léčby (např. renální insuficience),
- \* mohly být pacientům předepsány nepatříčně vysoké dávky spironolaktonu nebo medikace, která přispívá k hyperkalémii (např.  $\beta$ -blokátory – ve studii RALES užívalo  $\beta$ -blokátory pouze 10% zúčastněných pacientů),
- \* někteří pacienti mohli záměrně zvýšit svůj příjem draslíku v dietě (běžná součást doporučení při léčbě kličkovými diuretiky),
- \* někteří pacienti mohli zvýšit svůj příjem draslíku používáním náhražek soli,
- \* lékaři mohli aplikovat závěry studie RALES i na pacienty, kteří na rozdíl od pacientů ve studii netrpěli dysfunkcí levé komory (ale např. diastolickou dysfunkcí nebo cor pulmonale) anebo měli méně závažnou formu srdečního selhávání,

- ✗ průměrný věk pacientů v reálné praxi byl o 13 let vyšší než věk pacientů ve studii RALES (dle zjištění průzkumu z roku 2001). U starších pacientů je mj. vyšší pravděpodobnost renální insuficience apod.

Závěry provedeného šetření poukazují na to, že prosté přenesení závěrů experimentální práce do běžné klinické praxe může být velmi zrádné. Zejména pokud není provedeno s ohledem na komorbiditu a komedikaci *konkrétního* pacienta a pokud není pečlivě sledován *další vývoj* jak osobní, tak lékové anamnézy pacienta.

### **Otázka č. 16:**

*Navrhněte zásady životosprávy (např. dietní opatření, suplementace vitamíny atd.) vhodné pro pacienta se srdečním selháváním.*

### **Odpověď:**

- ✗ Méně solit,
- ✗ omezit živočišné tuky,
- ✗ sledovat příjem a výdej tekutin,
- ✗ pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost (za účelem sledování vodní bilance),
- ✗ při renální insuficienci omezit bílkoviny v dietě,
- ✗ při hyperurikémii nejíst vnitřnosti,
- ✗ nekouřit,
- ✗ dodržovat přiměřenou fyzickou aktivitu.

### **Otázka č. 17:**

*V souvislosti s teorií hyperhomocysteinémie coby rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění bylo v nedávné době živě diskutováno podávání kyseliny listové a B vitamínů s cílem zabránit výskytu kardiovaskulárních příhod. Jaký je reálný význam těchto opatření?*

### **Odpověď:**

Klinické studie, které hodnotily vliv podávání kyseliny listové a vitamínů skupiny B na výskyt případů úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody u pacientů s hyperhomocysteinémií, zjistily, že aplikace kyseliny listové a B vitamínů signifikantně snižuje hladinu homocysteinu, nicméně nemá vliv na výskyt jmenovaných kardiovaskulárních příhod. Hyperhomocysteinémie se tedy zdá být spíše markerem, než rizikovým faktorem kardiovaskulárního rizika. Podávání kyseliny listové a

vitaminů skupiny B v prevenci kardiovaskulárních příhod nelze vzhledem k současným poznatkům považovat za opodstatněné.

### **Závěr:**

Toxicita digoxinu či hyperkalémie se zdaleka nemusí projevit pouze ve své extrémní podobě. V klinické praxi se spíše můžeme setkat s jejich mírnějšími variantami. Podstatné je umět zachytit signál o potenciálním riziku (např. riziková kombinace léčiv na receptu) a umět posoudit individuální míru rizika pro konkrétního pacienta (např. cíleně se pacienta dotazovat na neobvyklé stavy a pocity – nechutenství, parestézie apod.) tak, abychom byli schopni rozhodnout, kdy již situace vyžaduje zásah lékaře. V takovém případě by měl být lékárník také připraven diskutovat s lékařem další postupy, které umožní potvrdit či vyloučit přítomnost rizika (laboratorní testy aj.), event. přítomné riziko eliminovat (úprava dávkování aj.).

### **Poznámka:**

Text řeší pouze některé z lékových problémů, které mohou v souvislosti s předloženou kazuistikou vyvstat.

### **Literatura:**

- 1) *Guidelines for the treatment of hyperkalaemia in adults*. [online]. [cit. 2007-07-09]. Dostupné z: <<http://www.crestni.org.uk/publications/hyperkalaemia-booklet.pdf>>.
- 2) Juurlink, D. N. et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized Aldactone evaluation study. *New England Journal of Medicine*, 2004, vol. 351, no. 6, s. 543 - 551.
- 3) Kučera, Z. Nově registrované látky: Eplerenon. *Časopis českých lékárníků*, 2006, č. 10, s. 16.
- 4) Lonn, E. et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *New England Journal of Medicine*, 2006, vol. 354, no 15, s. 1567.
- 5) McMurray, J. J. V. et al. Treatment of HF with spironolactone - trial and tribulations. *New England Journal of Medicine*, 2004, vol. 351, no. 6, s. 526 - 8.
- 6) *Micromedex® Healthcare Series*. 1974 – 2007 Thomson Micromedex.
- 7) *Mikro-verze AISLP – ČR*. Verze 2007.2 pro MS Windows.
- 8) Pepřla, J. – Kuklínek, P.: *Přehled laboratorních vyšetření*. Ami studio, 1995. 232 s.

- 9) Pitt, B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *New England Journal of Medicine*, 1999, vol. 341, no. 10, s. 709 - 717.
- 10) Vademecum INFOPHARM® pro PC: *Kompendium lékových interakcí*. Verze 2005.1
- 11) Vítovec, J. – Špinar, J. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 2. vydání. Praha: Grada Publishing, 2004. 248 s. ISBN 80-247-0866-3.