

Kazuistika č. 5

Rizika farmakoterapie u polymorbidní pacientky

Autoři: PharmDr. Alena Linhartová^{1*}, MUDr. František Duška²

Pracoviště:

¹ Nemocniční lékárna, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha

² Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

* e-mail: linhara@seznam.cz

Souhrn:

Předložená kazuistika se zabývá riziky farmakoterapie u starší polymorbidní pacientky. Primárně je diskutována alopecie jako nežádoucí účinek léčiv. V rámci komplexního hodnocení aktuální medikace jsou rozebrány i další možné nežádoucí účinky léčiv, lékové interakce, méně obvyklá dávkovací schémata některých léčiv, léčba diabetu a vliv léčiv na hladinu glykémie.

Klíčová slova:

Diabetes mellitus - alopecie - staří - kardiovaskulární látky - hypoglykemika - nežádoucí účinky - léky, interakce - dávkování léčiv - ovlivnění glykémie léčivy - nemocniční lékárna.

Charakteristika pacienta:

Žena, 88 let.

Rodinná anamnéza:

Neznámá.

Osobní anamnéza:

Dle výpovědi pacientky (není-li uvedeno jinak):

- ✘ chronické srdeční selhávání a/nebo fibrilace síní s rychlou odpovědí komor (na základě farmakoterapie),
- ✘ angina pectoris (na základě farmakoterapie),
- ✘ hypertenze,

- × diabetes mellitus (navozený částečným odstraněním pankreatu),
- × dna,
- × artróza v pravé dolní končetině,
- × chirurgické odstranění poloviny žaludku a části slinivky (před 12 lety),
- × gynekologický karcinom (v minulosti),
- × porucha zraku (jizvy na sítnici),
- × značně omezená pohyblivost, problém s udržení rovnováhy,
- × zvýšené vypadávání vlasů (trvá 3 týdny),
- × aktuální hodnota tlaku krve: 130/80 mm Hg,
- × aktuální hodnota srdeční frekvence: 65 tepů/minutu.

Rizikové faktory:

Vysoký věk, ostatní - neznámé.

Pracovně-sociální anamnéza:

Penzistka, bydlí sama, prakticky nevychází z bytu. Denně ji navštěvuje syn, který též zajišťuje nezbytné nákupy. Obědy si nechává dovážet.

Alergická anamnéza:

Neznámá.

Léková anamnéza:

Digoxin tbl. 0,125 mg	(digoxin)	1 – 0 – 0
Carvedilol-Ratiopharm tbl. 6,25 mg (karvedilol)		1 – 0 – ½ (nasazeno před 3 týdny)
Prenessa tbl. 4 mg	(perindopril)	1 – 0 – 1
Anopyrin tbl. 100 mg	(k. acetylsalicylová)	0 – 1 – 0
Glurenorm tbl. 30 mg	(gliquidon)	1 – 0 – 0
Milurit tbl. 100 mg	(alopurinol)	0 – 1 – 0

Pacientka telefonuje do lékárny s dotazem:

Může zvýšené vypadávání vlasů, které v poslední době pozoruje, souviset s léky, které užívá? Pacientka z tohoto problému podezřívá [Carvedilol-Ratiopharm](#), protože její obtíže trvají přibližně 3 týdny - tedy stejně dlouhou dobu jako léčba jmenovaným přípravkem.

Otázka č. 1:

Lze uvažovat o iatrogenním (léky navozeném) původu popisovaných obtíží? Která léčiva z aktuální lékové anamnézy pacientky by potenciálně mohla padání vlasů způsobit?

Odpověď:

Alopecie jako nežádoucí účinek byla popsána ve spojitosti s užíváním řady léčiv, ne vždy však byla spolehlivě prokázána příčinná souvislost. Situaci komplikuje skutečnost, že změny se mohou vyskytnout nejen krátce po expozici léčivu, ale i s delším časovým odstupem od zahájení léčby. Postižení je obvykle lokalizováno do oblasti kštice, může se však týkat např. i obočí, ochlupení v axilární a pubické oblasti. Poléková alopecie má obvykle difúzní (tj. nikoliv ložiskový) charakter.

Růstový cyklus vlasu má 3 fáze – anagen (fáze aktivního růstu, trvá cca 3 roky), katagen (krátká involuční fáze), telogen (závěrečná fáze kulminující vypadnutím vlasu, trvá cca 3 měsíce, v této fázi již také začíná růst nový vlas).

Léčiva indukující alopecii lze rozdělit s ohledem na fázi vlasového cyklu, která je zasažena. Postižení **anagenní fáze** (tj. náhlé přerušování mitotické aktivity) je typické pro léčbu některými cytostatiky. Vlasy v takovém případě vypadají během dnů až týdnů, přičemž efekt bývá reverzibilní a růst nových vlasů začíná s odstupem několika týdnů po ukončení léčby. Zásah do **telogenní fáze** je charakterizován předčasným přechodem folikulu z fáze růstu do telogenu. Změny začínají být patrné po 2 až 4 měsících od začátku léčby, k obnovení růstu vlasu ve folikulu dochází během 2 až 5 měsíců po jejím ukončení. Z léčiv, která mohou vést k telogennímu výpadu vlasů, lze jmenovat např. antikoagulantia, některé ACE inhibitory, betablokátory, hypolipidemika, antiepileptika, tyreostatika, litium, perorální kontraceptiva, z antibiotik chinolony, chloramfenikol a gentamicin atd. Léčiva s androgenní aktivitou (např. danazol, anabolické steroidy) mohou navodit tzv. **androgenní alopecii**. Ta může vzniknout i v souvislosti s léčbou antiestrogenem tamoxifenem.

Z léčiv, která pacientka užívá, bylo padání vlasů pozorováno při léčbě alopurinolem. Dále bylo též popsáno u látek příbuzných [karvedilolu](#), kyselině acetylsalicylové a [perindoprilu](#) (tj. u jiných léčiv téže farmakologické skupiny).

Otázka č. 2:

Lze uvažovat o jiné (tedy nelékové) příčině padání vlasů?

Odpověď:

Nelékovými příčinami alopecie mohou být onemocnění endokrinologická, onkologická, autoimunitní, atopie atd. V některých případech se na rozvoji alopecie samozřejmě spolupodílí i chronická medikace ordinovaná k jejich léčbě. Alopecie však může být rovněž důsledkem dlouhodobé nutriční karence vitamínů a stopových prvků. Právě alopecie nebo trofické změny kůže a nehtů mohou být nespecifickými příznaky těchto deficitů.

Za určitý predisponující faktor lze považovat vysoký věk pacientky a stav po resekci žaludku.

Otázka č. 3:

Co doporučit pacientce?

Odpověď:

Je nutné zvážit jak lékové, tak nelékové příčiny obtíží, proto je třeba pacientce doporučit konzultaci s lékařem. Další postup se bude odvíjet od odběru podrobné anamnézy a zhodnocení objektivního nálezu.

Zároveň je možné doporučit volně prodejné přípravky s obsahem vitamínů, stopových prvků či aminokyselin (methionin, cystein).

Poznámky k případu:

V rámci komplexního hodnocení farmakoterapie bude dále rozebráno:

- ✗ méně obvyklé dávkování některých léčiv,
 - ✗ léčba diabetu a zejména vliv léčiv na hladinu glykémie,
 - ✗ riziko ortostatické hypotenze,
 - ✗ rizika vyplývající z lékových interakcí.
-

Otázka č. 4:

Zhodnoťte dávkování přípravku [Prenessa tbl. 4 mg](#) 1 – 0 – 1.

Odpověď:

Maximální denní dávka perindoprilu je 8 mg. V případě omezení renálních funkcí (které lze očekávat jak u seniorů, tak u diabetiků) je třeba dávku redukovat s ohledem na clearance kreatininu.

Dostatečně dlouhý poločas [perindoprilu](#) obvykle umožňuje jeho podávání v jedné denní dávce. Z rozdělení denní dávky do dvou dílčích lze usuzovat např. na snahu dosáhnout lepší korekce krevního tlaku v ranních hodinách.

Otázka č. 5:

Zhodnoťte dávkování přípravku [Carvedilol-Ratiopharm tbl. 6,25 mg](#) 1 – 0 – ½.

Odpověď:

Dávkování [karvedilolu](#) závisí na konkrétní indikaci (hypertenze, angina pectoris nebo srdeční selhávání). Obecně lze říci, že doporučené dávky u seniorů jsou nižší než u ostatních dospělých pacientů z důvodu očekávané vyšší citlivosti vůči působení [karvedilolu](#).

Pacientka užívá karvedilol teprve 3 týdny. Nízká celková denní dávka i podávání ráno celé a večer pouze poloviny tablety pravděpodobně reflektuje nutnou postupnou titraci dávky.

Otázka č. 6:

Co vše lze odvodit z volby perorálního antidiabetika (PAD)?

Odpověď:

Nejprve je třeba zmínit, že lze odůvodněně pochybovat o částečné pankreatektomii jako příčině rozvoje diabetes mellitus (resp. o správnosti interpretace typu diabetu pacientkou), protože

- 1) zachování 50 % pankreatu bývá dostačující k zajištění potřebné sekrece inzulínu (tj. není pravděpodobné, že by resekce poloviny pankreatu vedla k manifestaci diabetu),
- 2) k léčbě pankreatektomií navozeného diabetu lze použít výhradně exogenní inzulín (tj. použití perorálního antidiabetika by v takovém případě nemělo význam).

Gliquidon je PAD ze skupiny derivátů sulfonylurey (SU-PAD) 2. generace, které je podáváno za účelem kontroly glykémie diabetikům 2. typu. Vzhledem k tomu, že se eliminuje převážně

žlučí, je v rámci skupiny SU-PAD léčivem volby u pacientů s renální insuficiencí. Ve srovnání se základní látkou skupiny - glibenklamidem má nižší riziko vzniku hypoglykemií, což je výhodné zejména u seniorů.

Pacientka je tedy s největší pravděpodobností diabetička 2. typu s převahou inzulinodeficience a s rozvinutými chronickými komplikacemi diabetu (porucha funkce ledvin a zraku).

Současně vyvstávají další otázky: Je vhodné podávat SU-PAD u pacientky s projevy ischemické choroby srdeční? Je dávkování gliquidonu 1 – 0 – 0 dostatečné? Je diabetes adekvátně kompenzován? Skutečně není vyjádřena také inzulinorezistence? Proč není případně podáváno PAD zvyšující citlivost periferních tkání vůči působení inzulínu? Bez znalosti příslušných laboratorních a klinických charakteristik však na tyto otázky nelze spolehlivě odpovědět.

Otázka č. 7:

V rámci uvedené medikace identifikujte léčiva, která by mohla ovlivnit hladinu glykémie, a pokuste se zhodnotit klinickou relevanci tohoto rizika. O čem je vhodné poučit pacientku?

Odpověď:

Vliv na hladinu glykémie mohou mít teoreticky tato léčiva: gliquidon, [perindopril](#) a [karvedilol](#).

V případě **gliquidonu** se jedná o riziko hypoglykémie, které vyplývá z farmakologického účinku léčiva. Riziko je vyšší u seniorů.

[Perindopril](#) podporuje účinek PAD zlepšením inzulinorezistence.

Účinek [karvedilolu](#) je dvojitý – jednak může snížit uvolňování inzulínu (a tím i efekt SU-PAD), jednak může vést v důsledku své sympatolytické aktivity k inhibici aktivace sympatiku coby kompenzační reakce organismu na rozvoj hypoglykémie (a tím protrahovat hypoglykémii). Riziko je opět vyšší u seniorů.

Betablokátory mohou mít ještě další nepříjemný efekt, kterým je maskování projevů hypoglykémie. Tento problém přichází v úvahu především u neselektivních betablokátorů (které se však, s výjimkou [karvedilolu](#), v praxi používají relativně méně) a u určité podskupiny diabetiků (mladí diabetici 1. typu dobře reagující na inzulín).

V případě naší pacientky je třeba zvážit především **riziko hypoglykémie**. Ačkoliv je toto riziko konkrétně u gliquidonu nižší, obecně jde o nežádoucí účinek charakteristický pro SU-PAD. Stav hypoglykémie zde může být navíc komplikován betablokátozem [karvedilolem](#).

Pacientku je třeba poučit o nutnosti pravidelného příjmu potravy a o opatřeních při vzniku hypoglykémie.

Otázka č. 8:

Uveďte, která léčiva z aktuální lékové anamnézy pacientky mohou zvyšovat riziko ortostatické hypotenze. Zhodnoťte klinickou relevanci tohoto rizika, případně navrhněte vhodná doporučení, jak riziko minimalizovat.

Odpověď:

Z hlediska ortostatické hypotenze představují senioři rizikovou skupinu pacientů (nižší náplň cévního řečiště, pomalejší aktivace sympatiku). Pokles krevního tlaku při přechodu do vzpřímené polohy ohrožuje pacienta rizikem pádu a následně i úrazu a dlouhodobé imobilizace.

Pokud se týká medikace pacientky, ortostatická hypotenze může provázet léčbu [perindopilem](#) a [karvedilolem](#). V případě [perindoprilu](#) jde o efekt první dávky - po delší době léčby již tedy není riziko aktuální. Riziko spojené s podáváním [karvedilolu](#) vyplývá jednak z jeho vlastností (neselektivní betablokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity, s alfalytickým účinkem), dále pak z vyšší citlivosti seniorů vůči působení betablokátorů. Pacientce je vhodné podat následující doporučení: neměnit prudce polohu těla, dodržovat pitný režim, užívat [karvedilol](#) vždy s jídlem (zpomalení absorpce).

Otázka č. 9:

V rámci aktuální lékové anamnézy pacientky identifikujte lékové interakce a s nimi spojená rizika. U každého uveďte mechanismus vzniku, klinické projevy, pokuste se zhodnotit jeho klinickou relevanci a případně navrhnout vhodné doporučení pro pacientku.

Odpověď:

Byla identifikována tato potenciální léková rizika vyplývající z lékových interakcí: riziko bradykardie, toxicity digoxinu, snížení účinnosti ACE inhibitoru a hypersenzitivní reakce.

x x x

Riziko **bradykardie** (příp. AV bloku) vyplývá z aditivního negativně chronotropního působení digoxinu a [karvedilolu](#). Bradykardie je definována jako zpomalení srdeční frekvence pod 60 tepů za minutu, její symptomy mohou zahrnovat únavu, závratě, mdloby a dechovou tíseň.

S ohledem na hodnotu tepové frekvence pacientky (65/ min.) není riziko bradykardie aktuální. V případě úpravy (zvýšení) dávek digoxinu a/nebo [karvedilolu](#) by bylo vhodné častěji monitorovat srdeční frekvenci a projevy bradykardie.

Riziko **toxicity digoxinu** je obecně vyšší u pacientů s úbytkem svalové hmoty, renální insuficiencí, iontovou dysbalancí, výraznějším poškozením myokardu, hypoxií či hypotyreózou. Zvláštní rizikovou skupinu pacientů představují senioři, u kterých lze předpokládat současný výskyt několika rizikových faktorů najednou - úbytek svalové hmoty, snížení renálních funkcí, non-compliance, polymorbiditu a polyfarmakoterapii a s ní spojené lékové interakce.

V případě naší pacientky se na vyšším riziku toxicity digoxinu podílí (kromě ostatních výše uvedených rizikových faktorů) konkomitantní podávání digoxinu a [karvedilolu](#). Pravděpodobně v důsledku jejich kompetice o vazbu na intestinální P-glykoprotein může dojít ke zvýšení biologické dostupnosti digoxinu (u dospělých byl pozorován nárůst AUC digoxinu o 14%). Bez znalosti plazmatické koncentrace digoxinu lze pátrat alespoň po klinických projevech jeho toxicity – nechutenství, nevolnosti, zvracení, průjmu, arytmiích, bolestech hlavy, malátnosti, únavě nebo poruchách vidění.

Riziko toxicity digoxinu se s ohledem na dostupné informace nezdá být pravděpodobné, je na něj však nutné pamatovat při případných změnách farmakoterapie.

Interakce kyseliny acetylsalicylové (ASA) a ACE inhibitoru (zde [perindopril](#)) může vést ke **snížení účinnosti ACE inhibitoru**. Ačkoliv příčina zatím nebyla plně objasněna, předpokládá se, že hlavním mechanismem, kterým ASA může potlačit prospěch z podávání ACEI, je inhibice syntézy prostaglandinů. Efekt je závislý na dávce ASA: zatímco dávky do 100 mg/den neovlivňují produkci prostaglandinů, vyšší dávky jsou již spojeny s rizikem interakce s ACEI. Někteří pacienti mohou být z neznámých příčin k interakci vnímavější. Existuje podezření, že stejně jako ASA může ovlivnit účinnost ACEI, tak také ACEI indukované zvýšení prostaglandinů může anulovat jejich snížení způsobené ASA.

Vzhledem k dávce Anopyrinu je riziko interakce u pacientky irelevantní.

Vyšší riziko **hypersenzitivní reakce** je spojené s kombinací alopurinolu a [perindoprilu](#). Mechanismus interakce není znám. Projevy mohou nastat i po delší době od zahájení léčby - může se jednat o výsev kožní vyrážky i o velmi závažné formy přecitlivělosti (např. Stevens-

Johnsonův syndrom). Pacientku je možné poučit pouze v tom smyslu, aby jakékoliv neobvyklé stavy konzultovala s lékařem.

Závěr:

Podrobnějším rozbořením medikace, který byl iniciován dotazem pacientky, bylo identifikováno několik potenciálních lékových rizik. S ohledem na dostupné informace byla posouzena jejich klinická relevance a navrženo doporučení pro pacientku, jak manifestaci rizika vhodným způsobem předcházet či jak již manifestované riziko řešit.

Literatura:

- 1) Alušík, Š. et al. *Klinické projevy nežádoucích účinků léků*. Praha: Triton, 2001. 176 s. ISBN 80-7254-206-0.
- 2) Lee, A. *Adverse Drug Reactions*. 2nd edition. Pharmaceutical Press, 2006. 474 pp. ISBN 0 85369 601 2.
- 3) *Lékařské repetitorium on line – medicabáze*. [online]. [cit. 2007-07-09]. Dostupné z: <<http://www.medicabaze.cz>>.
- 4) *Micromedex® Healthcare Series*. 1974 – 2008 Thomson Micromedex.
- 5) *Mikro-verze AISLP – ČR*. Verze 2008.1 pro MS Windows.
- 6) Vítovec, J., Špinar, J. et al. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004. 248 s. ISBN 80-247-0866-3.

Kazuistika přijata dne:

14. dubna 2008