

# ŘEŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ TERAPIE U GERIATRICKÉHO PACIENTA



PHARMDR. JANA ŠOLÍNOVÁ  
LÉKÁRNA U ZLATÉHO HADA, CVIKOV

## Problematika farmakoterapie u seniorů má velké množství specifik:

- fyziologicky významné změny přirozeně provázející proces stárnutí organismu, které mohou mít značný vliv na osud léčiva v organismu;
- polyfarmakoterapie a polypragmatie<sup>1</sup> v souvislosti s řadou chronických a degenerativních onemocnění;
- psychosociální aspekty jako např. menší zdatnost, nesoběstačnost, snížení kognitivních funkcí ve stáří a s tím související zhoršená adherence k léčbě aj.

Všechny tyto jevy vedou ke zvýšení pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků léčby.

Změna farmakokinetiky a farmakodynamiky řady léčiv nese pro pacienta riziko široké škály klinických důsledků. Stejně jako se některá onemocnění ve vyšším věku projevují atypickými příznaky, tak i polékové reakce se projevují nespecificky – zhoršením stavu pacienta. Při péči o seniory je proto nutné postupovat s ohledem na zmiňovaná specifika a vyvarovat se tzv. „preskripční kaskády“, kdy nesprávná diagnostika nebo nevhodná léčba může vést k nasazení dalšího léčiva a tak k potenciální polypragmatie.

Farmakokinetické změny v geriatrici lze zaznamenat na úrovni absorpce, distribuce, biotransformace i eliminace (změna intragastrického pH, zpomalení motility gastrointestinálního traktu, atrofie sliznice, změny plazmatické koncentrace vazných proteinů, pokles aktivity některých biotransformačních enzymů, pokles renální eliminace aj.). Mezi hlavní důsledky farmakodynamických změn (zhoršení homeostatických mechanismů, změna citlivosti a počtu receptorů aj.) patří např. prohlubující se predispozice k ortostatické hypotenzii, pádům, závratím, vyšší výskyt centrálních nežádoucích účinků (NÚ), vyšší citlivost k parkinsonským NÚ, vyšší riziko hypotermie a anticholinergních NÚ aj.

## KAZUISTIKA ZA TÁROU

Pacient ve věku 84 let se v rámci dispenzačního pohovoru nesměle ptá na souvislost užívání piracetamu 1 200 mg v jedné polední dávce s výskytem závratí a únavy krátce po obědě. Pacient se v časných odpoledních hodinách necítí dobře, je bledý, slabý, unavený, při změnách polohy se dostavují závratě a mžítka. Muž je nám znám jako pacient s dobrou adheencí k léčbě, spolehlivý, pečlivý, někdy až úzkostlivý, je v dobré kondici, štíhlý, zastáncem zdravého životního stylu. Trvale je v péči specialistů – internisty-kardiologa, neurologa, urologa, revmatologa a oftalmologa. Jak dlouho jeho problém trvá, pacient nesděluje, je nesmělý, zdráhá se zeptat, k otázce jej vyzve manželka. S rozsáhlejší konzultací váhá, domlouváme se, že zkusíme zhodnotit jeho léčbu mimo táru lékárny (z časových důvodů nelze problém vyřešit okamžitě) a z rychlého zhlédnutí preskripce vyslovujeme pochybnost, zda se problém týká jen samotného užívání piracetamu. Naopak bude třeba se zamyslet nad celkovou kombinací léčiv, která pacient užívá. Mimo táru řešíme, zda uvedené obtíže mohou mít základ ve farmakokinetice jednotlivých léčiv či možné farmakodynamické interakci. Vzhledem k vysokému věku pa-

cienta lze předpokládat zhoršenou adaptaci organismu na NÚ, jako jsou závratě, ortostatická hypotenze, únava apod.

Tabulka 1. Současná léčba pacienta

Lék	Dávkování	Účinná látka a síla	Farmakologická skupina
Tenormin 50	1/2-0-1/2	atenolol 50 mg	antihypertenzivum, selektivní β-blokátor
Isoptin SR 240 mg	1/2-0-1/2	verapamil 240 mg ret.	vazodilatans, antihypertenzivum, antiarytmikum, blokátor kalciového kanálu
Milurit 100	1-0-0	allopurinol 100 mg	antiuratum
Anopyrin 100 mg	1-0-0	acidum acetylsalicylicum 100mg	antiagregans
Tanakan	0-1-0	ginkgo biloba 40 mg	vazodilatans, nootropikum, léčivo proti demenci
Piracetam AL 1 200 mg	0-1-0	piracetam 1 200 mg	nootropikum
Enelbin R	1-0-1	naftidrofuryl 100 mg ret.	vazodilatans
Ascorutin	1-0-1	rutosid 20 mg ac. ascorbicum 100 mg	venofarmakum
Omic tocas 0,4	1-0-0	tamsulosin 0,4 mg	urologicum, α-sympatolytikum
Piascledine 300	1x denně	avocado ol., sojové ol.	antirevmatikum, fytofarmakum
Reparil gel	dle potřeby	escinum 1%, diethylamini s lic. 5%	venofarmakum, antiflogistikum

## ROZBOR PROBLÉMU

Řada studií upozorňuje na vysokou incidenci ortostatické hypotenze a pádů u geriatrických pacientů.<sup>2</sup> Tento jev je podmíněn některými farmakodynamickými změnami. Snižuje se citlivost baroreceptorů v oblasti karotického sinu a v oblouku aorty a klesá schopnost reagovat reflexní tachykardií na vazodilataci periferie. Jako významná se uvádí též nižší citlivost β-receptorů myokardu na účinek katecholaminů a řada fyziologických a patologických změn v oblasti centrálního nervového systému (CNS), vedoucích ke zhoršení autoregulace průtoku krve mozkovou tkání, snížené perfuzi CNS a k hypoxemii.

Několik léčivých látek v preskripci pacienta stojí za zmínku z hlediska výše uvedených obtíží. Jedná se samozřejmě o antihypertenzní a antianginózní léčbu verapamilem a atenololem. Dále lze zmínit vazodilatans naftidrofuryl a vazodilatans a nootropikum ginkgo biloba. Nootropikum piracetam může výjimečně způsobit jako vedlejší účinek pokles nebo vzetup tlaku krve, závrať, somnolenci a bolesti hlavy. Pro nežádoucí účinek ortostatickou hypotenzii a závratě při léčbě benigní hyperplazie prostaty α-sympatolytikem tamsulosinem přerušuje léčbu 4–10 % pacientů, výhodou je léková forma s pomalým uvolňováním.<sup>3</sup>

Kombinovaná léčba β-blokátorem a verapamilem je pro vzájemnou adici farmakologických účinků (negativně dromotropního, inotropního,

chronotropního) relativně kontraindikovaná, přesto může být u některých pacientů sumace těchto kardiodepresivních účinků výhodná.<sup>4</sup> Vzájemná potenciace kardiovaskulárních účinků vede ke zvýšení některých rizik: vyšší stupeň atrioventrikulárního bloku, větší snížení srdeční frekvence, indukce srdečního selhávání a potencované hypotenze.<sup>5</sup> Potenciaci možného hypotenzního účinku může navodit rovněž kombinace verapamilu s vazodilatátory.

Ve stáří dochází ke změnám eliminačních orgánů. Snižuje se funkce ledvin, s čímž souvisí snížení renální clearance. Snižuje se také funkce jater, kde dochází ke změnám biotransformace a snížení aktivity izoenzymů cytochromu P450 a ke snížení hepatální clearance s rizikem následné kumulace léčiv s vysokým jaterním extrakčním koeficientem. Ve farmakoterapii pacienta jsou léčiva atenolol a piracetam, u kterých je potřebné snížení dávek s ohledem na stav funkce ledvin a hodnoty renální clearance. Verapamil je léčivo s vysokým jaterním extrakčním koeficientem. Jelikož u pacienta neznáme laboratorní hodnoty clearance kreatininu, jaterních enzymů, a tedy stav eliminačních funkcí, nemůžeme se k dávkování těchto léčiv vyjádřit. Verapamil jako inhibitor izoenzymu cytochromu P450 CYP3A4 může zvyšovat expozici tamsulosinu.<sup>6</sup>

Při hledání odpovědi na otázku, proč jindy stabilizovaný a spokojený pacient, jehož léčba je kompletně pod dozorem internisty-kardiologa, má problémy právě v časných odpoledních hodinách, vyslovujeme hypotézu: Podle udávaných farmakokinetických profilů jednotlivých léčivých látek dojde právě v časných odpoledních hodinách k souhře maximálních plazmatických koncentrací několika léčiv.

**Tabulka 2. Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $c_{max}$ ) užívaných léčiv**

Verapamil	$c_{max}$ v retardované formě cca 7–11 hodin
Tamsulosin	$c_{max}$ cca 6 hodin
Extractum ginkgo bilobae	$c_{max}$ cca 30 minut
Piracetam	$c_{max}$ cca 30 minut
Eventuálně naftidrofuryl oxalas	Vzhledem k retardované formě mohou být účinné koncentrace v plazmě až 3–5 hodin po podání

Vzhledem k farmakodynamické interakci verapamil versus tamsulosin může být plazmatická koncentrace tamsulosinu zvýšená.

## NÁVRH ŘEŠENÍ, VÝSLEDEK A ZÁVĚR

Po rozboru kompletní léčby docházíme k závěru, že pokud se projeví zmiňované vedlejší účinky ve smyslu hypotenze a závratí, což je možno očekávat zejména s přibývajícím věkem pacienta, lze odhadnout, že tento problém může být nejvýraznější zejména v časném odpoledni.

Se souhlasem pacienta jsme se rozhodli kontaktovat ošetřujícího internistu-kardiologa. Lékaře se zdá naše hypotéza možná, dohodli jsme se na úpravě dávkovacího schématu. Dávku tamsulosinu bude pacient na doporučení lékařky užívat cca o hodinu později oproti ranní dávce léků a polední dávka piracetamu a ginkgo biloba je přesunuta na desátou hodinu. Pacient je pozván na kontrolu lékařkou v rozmezí cca 2–3 týdnů. Po této kontrole se dozvídáme, že obtíže se upravily, schéma užívání pacientovi vyhovuje.

Určitě je zde otázkou, zda zmíněné schéma dávkování léků není z hlediska adherence k léčbě příliš složité, avšak pacientovi dle jeho vyjádření alespoň prozatím potíže nečiní.

### Použité informační zdroje

- [http://cz.lundbeck.com/cz/Professionals/Press/documents/Lekarske\\_listy\\_c1\\_2011\\_Polyfarmakoterapie\\_a\\_polypragmatie.pdf](http://cz.lundbeck.com/cz/Professionals/Press/documents/Lekarske_listy_c1_2011_Polyfarmakoterapie_a_polypragmatie.pdf)
- Fialová D. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie I. Praha: Karolinum, 2008.
- [http://www.solen.sk/index.php?page=pdf\\_view&pdf\\_id=2703&magazine\\_id=12](http://www.solen.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=2703&magazine_id=12)
- Vlček J, Fialová D, a kol. Klinická farmacie. Praha: Grada Publishing, 2010.
- AIPLP Micro-verze ČR 2011.3, stav k 1. 7. 2011, SPC Isoptin SR 240 mg.
- Franco-Salinas G, de la Rosette JJMCH, Michel MC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamsulosin in its modified-release and oral controlled absorption system formulations. *Clin Pharmacokinetics* 2010;49:177–188.
- Doporučené postupy ČLnK pro konzultační činnost v lékárnách 2010.
- Su chopár J a kol. Remedia Compendium. 4. vydání. Praha: Panax, 2009.
- Lékařské listy, ZDN, 18/2010, Geriatrie.
- Geriatrie, DP pro všeobecné praktické lékaře 2007.
- Lincová D, Farghali H a kol. Základní a aplikovaná farmakologie. Praha: Galén, 2002.
- Lékařské listy, ZDN, 12/2007, Geriatrie.

