

Klinicky závažná komplikace

léčby transplantovaného pacienta

Hypolipidemická léčiva, zejména inhibitory 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktázy, jsou široce používána při prevenci a léčbě nemocí s aterosklerotickou etiologií. Významným rizikem spojeným s terapií těmito zdánlivě bezpečnými léčivými ze skupiny statinů je možnost vzniku závažné, až život ohrožující komplikace – rhabdomyolýzy. Jde o symptom charakterizovaný myopatií, svalovou nekrózou s následným uvolněním toxických intracelulárních látek a metabolitů, progredující k renálnímu selhání. Prevalence tohoto nežádoucího účinku není vysoká, přesto může představovat natolik fatální stav, že je nutné mu v klinické praxi předcházet. Účelem této kazuistiky je popsat riziko interakce mezi nezbytně podávanou imunomodulační léčbou transplantovaného pacienta ve vztahu ke statinové medikaci.

KAZUISTIKA

Tři roky od transplantace srdce přichází do Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně pacient ve věku 53 let, který udává několikátýdenní bolestivost velkých svalových skupin se subjektivním pocitem progresu zejména v posledních dnech, ale také počínající silné bolesti zad, změnu zbarvení moči a tachykardie. Celková anamnéza pacienta je dána incidencí následujících onemocnění:

- ortotopická transplantace srdce pro ischemickou chorobu srdeční, vaskulopatie štěpu – stacionární nález
- hypertenze III. stupně
- hyperlipoproteinémie,
- diabetes mellitus II. typu na dietě a inzulínoterapii
- chronická renální insuficience při diabetické nefropatii a imunosupresi, mírná retence dusíkatých látek
- st. p. ileofemorální trombóze s uzávěrem arteria femoralis superficialis dx.
- obezita

Vzhledem k výskytu rozsáhlých komorbidit je pacient přijímán s následující medikací:

• cyklosporin	100 mg-0-75 mg
• mykofenolát mofetil 500 mg	2-0-2
• ASA 100 mg	0-1-0
• cilazapril 2,5 mg	1-0-0
• amlodipin 5 mg	½-0-0
• famotidin 20 mg	1-0-1
• inzulín HM R	12j
• inzulín HM NPH	20j-0-16j
• simvastatin 20 mg	0-0-1

Zdravotní stav pacienta vyžaduje další podrobná diagnostická a laboratorní vyšetření a dále kontrolu progresu manifestujících se symptomů.

V souvislosti s klinickými symptomy a vstupními laboratorními parametry je potvrzena rhabdomyolýza. Jako terapeutický postup je zvolena agresivní volumoterapie s dosažením diurézy 200–300 ml/hod. za současné monitorace vnitřního prostředí (kalémie) a hladiny svalových enzymů (CK-kreatinkináza).

Po stabilizaci zdravotního stavu a důkladném prošetření etiopatogeneze rhabdomyolýzy je jako primární příčina stanovena farmakologická interakce cyklosporin-simvastatin způsobující rozpad kosterního svalu.

U transplantovaných pacientů je nutné pečlivě sledovat a následně regulovat plazmatické hladiny podávaných imunosupresiv tak, aby se dosáhlo optimálního terapeutického efektu a zároveň byl minimalizován jejich nežádoucí účinek v podobě rejekce transplantátu. Ve většině případů se jedná o látky s vysokým interakčním potenciálem na úrovni hepatální biotransformace. Biotransformace cyklosporinu a simvastatinu je zprostředkována identickým cytochromem P450, izoforma CYP3A41. Komedikace těchto látek pak vede ke zvýšení koncentrace statinu v krevní plazmě, čímž se zvyšuje riziko poškození membrány buněk kosterního svalstva vlivem narůstání intracelulární koncentrace ionizovaného kalcia a natria a následného vyplavení obsahu myocytů (proteiny, kalium, fosfáty, tromboplastin) do systémové cirkulace.² To se ve výsledku projevuje renálním selháním a ohrožením života pacienta.

V kategorii inhibitorů HMG-CoA reduktázy existuje několik účinných látek s rozdílným mechanismem cytochromální biotransformace. Simvastatin, lovastatin a atorvastatin je možné zařadit mezi substráty CYP3A4, jejichž plazmatické koncentrace a riziko mytoxické exponenciálně narůstá koadministrací se silnými inhibitory tohoto cytochromu, jako je například cyklosporin.³ Z výše jmenovaných je možné považovat právě atorvastatin za nejméně rizikový. Další statiny, fluvastatin a rosuvastatin, jsou substráty 2C9, které tak představují vhodnější volbu v případě komedikace s cyklosporinem. Fluvastatin je však také inhibitorem této izoformy, čímž může ovlivnit farmakoterapeutický efekt jiných současně podávaných léčiv, jež jsou také substrátem této izoformy. Biotransformace rosuvastatinu nedosahuje ani 10 %, proto jeho komedikace s interakčně aktivními látkami je z hlediska možnosti výskytu těchto nežádoucích účinků málo riziková.

Přibližně u 45 % všech preskripčně vázaných léků, jako jsou substráty, inhibitory nebo induktory cytochromu CYP3A44, je nutné zvážit indikaci podávaných léčiv s ohledem na jejich možné vzájemné ovlivnění farmakokinetických a farmakodynamických charakteristik. Poslední studie FDA zabývající se statinem indukovanou rhabdomyolýzou nashromáždila 3339 případů v průběhu 12 let, což dokazuje, že i doposud za relativně bezpečnou považovaná statinová terapie může mít velmi významné nežádoucí účinky.

Nis-ambulance - [Schneider Miloslav (1)]

Karty Pojišťovna Sestavy Statistika Číselníky Okno Správa Pošta Konec Karta

Zavřít

Hlavička

Příjmení Ulice Zaměstnavatel Poj. Krev. Sk. Telefon

Jméno Titul PSČ Město Povolání Dat.nar. Věk Pohl. Změnit

Chorobopis Anamnéza **Alergie** Disp. / Trvalé DG Hospitalizace Operace Laboratoř Pojišťovna Další volby

Filtr: [vše] Jen naše výsledky Zobrazit obráceně Načti

Žádanky

Čís. žádanky: 011016A270U Odb. laboratoře: Pracoviště klinické biochemie

IČZ: 72001776 Dg: Z941 - Transplantované srdce - srdeční transplantát
 NS: 0154 Klinika: 1 - Interní - kardiangiolog. klinika Zdroj: Textový nálezní PGS-IT

Nálezová zpráva 16-10-2001

 Akutní laboratoř
 : Dat. odběru: : příjem do laboratoře:
 : Čas odběru : 13:00 : 16-10-2001 ;13:54

Ref. hodnoty jsou korigovány na věk, nekorigované hodnoty jsou označeny +)
 Tisk : 16-10-2001 15:33

Metody:	Výsledky:	Jednotky:	Refer.hodnoty:	Grafika:
Sérum - substráty:				
Glukóza	5.0	mmol/l	{ 3.9 - 6.1 }	{ * }
Močovina	28.5	mmol/l	{ 2.0 - 8.3 }	{ }=>opak
Kreatinin	259	umol/l	{ 44 - 115 }	{ }=>opak
Bilirubin celkový	20.0	umol/l	{ 1.0 - 20.0 }	{ * }
Bilirubin přímý	11.5	umol/l	{ 0.1 - 5.0 }	{ }->
Sérum - minerály:				
Natrium	139	mmol/l	{ 135 - 145 }	{ * }
Kalium	5.6	mmol/l	{ 3.7 - 5.1 }	{ }->opak
Sérum - enzymy:				
AST	30.70	ukat/l	{ 0.29 - 0.79 }	{ }=>opak
ALT	16.40	ukat/l	{ 0.15 - 0.78 }	{ }=>opak
ALP	1.64	ukat/l	{ 0.73 - 2.60 }	{ * }
GMT	1.11	ukat/l	{ 0.25 - 1.77 }	{ * }
LD	67.20	ukat/l	{ 3.83 - 7.67 }	{ }=>opak
HBD	17.60	ukat/l	{ 1.00 - 2.88 }	{ }=>opak
CK	1353.50	ukat/l	{ 0.41 - 3.25 }	{ }=>opak
CKMB	15.00	ukat/l	{ 0.01 - 0.42 }	{ }=>opak
CK index	1.1	%	{ 0.0 - 6.0 }	{ * }



PharmDr. Veronika Müller Závalová, Ph.D.

II. chirurgická klinika, Centrum cévních onemocnění Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno
 Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno
 Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno

LITERATURA

- Gumprecht J, Zychma M, Grzeszczak W et al.: Simvastatin induced rhabdomyolysis in a CsA-treated renal transplant recipient. *Med Sci Monit* 2003; 9: 89-91.
- Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S.: Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J* 2004; 147: 956-965.
- Thompson PD, Clarkson PM, Rossen RS.: An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol.* 2006;97(suppl):69C-76C.
- Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 117-142.

Obř. 1: Typický laboratorní obraz rhabdomyolýzy: elevace kreatinkinázy a jaterních enzymů s převahou AST, ALT, hyperkalémie.

Pozn.: Plazmatická hladina monoklonálního cyklosporinu je po celou dobu posttransplantační terapie v optimálním rozmezí.

Co všechno má lékárník dělat?

- Samozřejmě by měl vydávat předepsané léky a prodávat léky a doplňky stravy bez předpisu. Otázkou k diskusi je, jak aktivně se má lékárník zabývat poradenstvím týkajícím se volně prodejných léků, doplňků stravy a zdravotnických potřeb. Ještě větší otázkou je případné doplňkové poradenství mimo prodej jakýchkoliv výrobků.
- Mají lékárníci poskytovat také poradenství, které se netýká léků? Podle zásad WHO a PGEU by se lékárníci měli podílet na rozvoji veřejného zdraví. Tomu případné poradenství o výživě anebo jiných nelékových preventivních a terapeutických možnostech nepochybně prospívá. Co si o tom myslíte vy, profesionálové, jichž se tato problematika týká nejvíce?

Nabízím vám dotazník jako součást průzkumu, který má za cíl na uvedené otázky odpovědět.

Věnujte mi prosím několik minut na zaškrtnutí odpovědí u deseti otázek, jež se týkají vaší práce. Děkuji!

Dotazník naleznete na odkazu:
<http://bit.ly/DotazLekarnik>

Popřípadě využijte QR kód:

