

Neuromuskulární komplikace farmakoterapie

MUDr. Eva Vlčková, Ph.D. – editorka hlavního tématu

Neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Problematika nežádoucích účinků farmakoterapie (včetně komplikací neuromuskulárních) je vysoce aktuálním tématem. Nežádoucí účinky léků obecně jsou relativně časté. Přesné údaje z České republiky nejsou k dispozici. Ze systematických prospektivních studií provedených ve Velké Británii však vyplývá, že s nežádoucími účinky některého z užívaných léků souvisí až 6,5 % hospitalizací (Pirmohamed et al., 2004; Davies et al., 2007) a více než 2 % pacientů, přijatých do nemocnice z důvodu nežádoucích účinků léčby, zemře (Pirmohamed et al., 2004; Davies et al., 2007). Metaanalýza prospektivních kontrolovaných studií (Lazarou et al., 1998) prokázala velmi podobné údaje i z USA: průměrný výskyt závažných nežádoucích účinků během hospitalizace (a/nebo jako důvod přijetí k hospitalizaci) byl v rámci 39 publikovaných studií 6,7 % (s 95% konfidenčním intervalem 5,2–8,2%). Z toho přibližně 5 % (0,32 % z celkového počtu hospitalizovaných pacientů) představovaly nežádoucí účinky fatální (Lazarou et al., 1998). Vysoký výskyt nežádoucích účinků užívané medikace je m.j. důsledkem stále narůstajícího počtu užívaných léků, a to zejména u pacientů vyššího věku. Tito pacienti mají současně vyšší riziko rozvoje nežádoucích účinků. Průměrný český senior užívá 4–6 léků, které mu předepíše lékař, k tomu si většinou přikoupí 1–2 volně prodejné léky (Topinková et al., 2014; Infolisty SUKL, 2013). U hospitalizovaných pacientů tento počet dále narůstá (na průměrných 5–8 léků). Výjimkou však nejsou ani jedinci s daleko bohatší medikací. Podle zdrojů Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SUKL) zaznamenaly zdravotní pojišťovny raritní případ pacienta, užívajícího denně dokonce 23 léků, vázaných na lékařský předpis (Infolisty SUKL, 2013). S narůstajícím počtem užívaných léků

přitom roste i pravděpodobnost jejich lékových interakcí a výskytu nežádoucích účinků.

Cílem hlavního tématu je proto upozornit na nejčastější neuromuskulární komplikace různých typů farmakoterapie a zdůraznit faktory, zvyšující u daného pacienta riziko jejich rozvoje, včetně problematických lékových kombinací.

Zcela klíčový je vliv medikace na neuromuskulární přenos. Některé léky jsou k tomuto účelu cíleně využívány (především za účelem dosažení svalové relaxace v rámci celkové anestezie nebo dlouhodobého navození svalové paralýzy u pacientů trpících spasticitou či dystonickými syndromy) (Voháňka, 2017). U pacientů se známým onemocněním nervosvalového přenosu (zejména s myastenii gravis) je vhodné zohlednit tuto skutečnost při volbě léků, používaných k dosažení svalové relaxace a současně je nezbytné upravit jejich dávkování (Marsh et Pittard, 2011; Voháňka, 2017). U jiných léků však může být negativní vliv na neuromuskulární přenos významným nežádoucím účinkem. Podání těchto léků pacientům s myastenii může zhoršit její klinickou manifestaci (což je vhodné reflektovat při indikaci těchto léků u pacientů s poruchami nervosvalového přenosu) nebo ji dokonce indukovat u disponovaných jedinců, kteří pro toto onemocnění dosud léčeni nebyli (Voháňka, 2017).

Řada běžně užívaných léků a látek vykazuje také různou míru toxicity pro svaly a periferní nervy. K nejvýznamnějším a nejčastěji užívaným lékům s prokazatelnou toxicitou pro svalové buňky patří statiny (Ehler et Zámečník, 2016; Mastaglia et al., 2012). Jedná se přitom o jednu z neúspěšnějších lékových skupin vůbec a to nejen v posledních letech, ale v historii medicíny obecně. V posledních 20 letech figurují tyto léky zcela konstantně v žebříčku deseti či 25 nejpro-

dávanejších léků západní polokoule (většinou je mezi nejprodávanějšími léky dokonce několik statinů současně). Historicky nejúspěšnějším lékem z této skupiny je atorvastatin. Jeho molekula byla vynalezena již v r. 1985 a v r. 1997 byl lék poprvé registrován v USA. V době, kdy byl patentově chráněn a tedy dostupný pouze jako originální léčivo, figuroval dlouho v čele žebříčku léků dosahujících nejvyšší tržby. Stal se dokonce celosvětově vůbec nejprodávanějším lékem všech dob. Následně byly statiny na pozici nejvýnosnějších léků nahrazeny ekonomicky ještě úspěšnějšími monoklonálními protilátkami (aktuálně je celosvětově ekonomicky nejvýnosnějším lékem adalimumab, používaný v léčbě revmatoidní artritidy). Jako skupina však hypolipidemika nadále patří mezi léky s nejvyšším počtem předepsaných balení. Mytoxicta je přitom nejčastějším a nejvýznamnějším nežádoucím účinkem statinů. Spektrum poznatků o svalové toxicitě této skupiny léků se v posledních letech velmi významně rozšířilo (Bednařík et al., 2017). Popsána byla např. nová diagnostická jednotka, u níž je toxicita statinů zprostředkována imunitně a tedy vyžaduje specifický diagnostický i terapeutický přístup (Bednařík et al., 2017). Známa je také řada léků, zvyšujících prokazatelně mytoxictu statinů (Bednařík et al., 2017). Některé lékové kombinace se statiny jsou dokonce přímo kontraindikované (jedná se např. současné užívání některých nejčastěji předepisovaných statinů s makrolidovými antibiotiky nebo blokátory kalciových kanálů). Tyto potenciálně závažné lékové interakce je tedy nutné zohlednit při úpravách farmakoterapie u pacientů již užívajících statiny a/nebo při nové indikaci této léčby.

Toxickou příčinu (včetně možného vlivu současné či v minulosti užívané farmakoterapie) je



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Eva Vlčková, Ph.D., evlckova@email.cz

Neurologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(1): 9–10

nutné zvažovat také jako potenciální etiologický faktor polyneuropatií, a to především axonálních (London et Albers, 2007; Karam et Dyck, 2015; Mazanec et al., 2017). Bezsporně nejčastější látkou, vykazující při chronické expozici prokazatelnou a významnou toxicitou pro periferní nervy, je alkohol (Mazanec et al., 2017). Polyneuropatie však mohou vznikat i iatrogeně jako nežádoucí účinek řady běžně užívaných léků a dalších látek (London et Albers, 2007; Karam et Dyck, 2015; Mazanec et al., 2017). Specifickou lékovou skupinu s významnou neurotoxicitou představují léky, užívané v rámci protinádorové chemoterapie

(London et Albers, 2007; Karam et Dyck, 2015; Raputova et al., 2017; Windebank et Grisold, 2008). Periferní neuropatie je dokonce druhým nejčastějším nežádoucím účinkem těchto léků (hned po hematologických komplikacích) a z hlediska pacienta jde současně o jeden z nejzávažnějších nežádoucích účinků s často dlouhodobým negativním vlivem na kvalitu jejich života (Rapunova et al., 2017; Windebank et Grisold, 2008).

Odhalení toxické příčiny potíží je přitom u pacientů s polyneuropatií významné zejména vzhledem k možnosti prevence další progresse postižení přerušením expozice příslušnému neu-

rotoxickému léku či látce. Neurologové, pečující o pacienty s periferními neuropatiemi, by proto měli vědět, kdy je vhodné toxickou etiologii postižení zvažovat, jaké léky či látky mohou vyvolat polyneuropatie a jaké diagnostické metody volit při podezření na tuto příčinu onemocnění periferních nervů (Mazanec et al., 2017).

Neuromuskulární komplikace jsou tedy obecně významnými nežádoucími účinky různých léků a je vhodné je zvažovat v rámci diferenciálně diagnostického i terapeutického algoritmu u pacientů s širokým spektrem nervosvalových onemocnění.

LITERATURA

1. Bednářík J, Vlčková E, Horák T. Statinová myopatie. *Neurol. praxi* 2017; 18(1): 15–19.
2. Ehler E, Zámečník J. Toxické myopatie. *Neurol. praxi* 2016; 17(6): 386–390.
3. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review. *Curr Drug Saf* 2007; 2(1): 79–87.
4. Infolisty Státního ústavu pro kontrolu léčiv 2013. Dostupné na: http://www.olecich.cz/uploads/infoLISTY/SUKL_Infolisty_2013_07.pdf.
5. Karam C, Dyck PJ. Toxic Neuropathies. *Semin Neurol* 2015; 35(4): 448–457. doi: 10.1055/s-0035-1558977.
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15): 1200–5.
7. London Z, Albers JW. Toxic neuropathies associated with pharmaceutical and industrial agents. *Neurol Clin* 2007; 25(1): 257–276.
8. Marsh S, Pittard A. Neuromuscular disorders and anaesthesia. Part 2: specific neuromuscular disorders. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2011; 11 (4): 119–123.
9. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(1): 54–61.
10. Mazanec R, Baumgartner D, Potočková V. Toxické neuropatie. *Neurol. praxi* 2017; 18(1): 20–24.
11. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456): 15–9.
12. Raputová J, Vlčková E, Šmardová L, Rajdová A, Janíková A. Polyneuropatie indukovaná chemoterapií. *Neurol. praxi* 2017; 18(1): 25–31.
13. Topinková E, Fialová D, Býma S, Matějovská-Kubešová H. Racionální farmakoterapie geriatrických pacientů. Doporučení pro praktické lékaře 2014. Dostupné na: <http://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>
14. Vohánka S. Léky a nervosvalový přenos. *Neurol. praxi* 2017; 18(1): 11–14.
15. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13(1): 27–46.