

Daria SCHETZ^{1,2}
 Jerzy FOERSTER³
 Jacek SEIN ANAND^{2,4}

Interakcje leków u 63-letniego sportowca – opis przypadku

Drug interaction in 63-year old male sportsmen – a case report

¹Katedra i Zakład Farmakologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
 Kierownik:
 Prof. dr hab. n. med. *Ivan Kocić*

²Pomorskie Centrum Toksykologii
 Kierownik:
 Dr n. med. *Wojciech Waldman*

³Zakład Gerontologii Społecznej i Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny
 Kierownik:
 Dr n. med. *Jerzy Foerster*

⁴Zakład Toksykologii Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny
 Kierownik:
 Dr hab. n. med. *Jacek Sein Anand*

Dodatkowe słowa kluczowe:
 synergizm leków z aktywnością fizyczną
 interakcje leków
 kategoria wiekowa "masters"

Additional key words:
 drug-physical activity interactions
 drug interactions
 masters category

W pracy opisano przypadek 63-letniego sportowca „kategorii masters”, ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym i hiperlipidemią, u którego w konsekwencji interakcji amlodypiny, simwastatyny i przy współistnieniu znacznej aktywności fizycznej wystąpiły niepożądane objawy kliniczne pod postacią: bólu i osłabienia mięśni, splątania i zawrotów głowy. Po odstawieniu ww. leków wszystkie symptomy kliniczne ustąpiły.

Wnioski: 1. Jednoczesne stosowanie kilku farmaceutyków przez osoby w wieku starszym zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań farmakoterapii. 2. W przypadku osoby w wieku podeszłym, która intensywnie uprawia sport, istnieje ryzyko wystąpienia interakcji lekowych z aktywnością fizyczną.

Wstęp

Coraz bardziej powszechnym staje się w obecnych czasach regularne uprawianie rekreacji ruchowej, jak również sportu o charakterze wyczynowym, przez osoby w wieku podeszłym [1]. U niektórych z tych pacjentów zdrowy i aktywny tryb życia nie eliminuje jednak konieczności systematycznej terapii farmakologicznej.

Leczenie takich chorych powinno być jednak wdrażane ze szczególną ostrożnością, ze względu zarówno na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak również pojawianie się licznych interakcji pomiędzy stosowanymi lekami [1,2].

Dodatkowym, choć często pomijanym aspektem, wydaje się także synergizm działania niektórych leków z regularnie uprawianym wysiłkiem fizycznym [2].

Zagadnienie to dotyczy szczególnie często farmaceutyków hipotensyjnych. Z licznych doniesień naukowych wynika bowiem, iż sam wysiłek fizyczny wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Efekt ten występuje tuż po zakończeniu treningu i może się utrzymywać przez kilka kolejnych godzin [3].

Opis przypadku

63-letni mężczyzna, wyczynowy lekkoatleta w kategorii "masters" (sport „weterański”), zgłosił się do lekarza geriatry z powodu nagłego wystąpienia wielu różnych dolegliwości klinicznych utrudniających mu codzienną aktywność oraz udział w treningach.

Z wywiadu wynikało, że w młodości, przez okres około 5 lat, chory trenował

We present a case of 63 year-old male with hypertension and hyperlipidaemia, who was an athlete in the “masters category”. Because of interaction between amlodipine and simvastatin, in combination with physical activity, the patient reported: muscle pain, weakness of the muscles, dizziness, and confusion. After amlodipine and simvastatin discontinuation, all symptoms resolved rapidly.

Conclusions: 1. Concomitant use of several drugs by elderly individuals can be seen as an undesirable phenomenon. 2. As our study show, during physical activity in geriatric patients, the risk of drug – physical activity interactions may occur.

wyczynowo rzut młotem, osiągając klasę mistrzowską. Po ukończeniu 43 lat pacjent powrócił do regularnego i intensywnego uprawiania sportu. Trenował 6 razy w tygodniu od 1,5 do ponad 2 godzin dziennie oraz występował na zawodach „weterańskich” zdobywając tytuły Mistrza Świata i Mistrza Europy.

W ostatnim okresie mężczyzna rozpoczęła także pracę jako trener, co dodatkowo zwiększało liczbę godzin jego dziennej aktywności fizycznej.

Na podstawie badania podmiotowego ustalono, że lekarz rodzinny, z powodu trwającego od około 8 lat wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, z wartościami sięgającymi 160/85 mm Hg, zalecił pacjentowi trandolapril w dawce 2 mg/dobę oraz indapamid SR w dawce 1,5 mg/dobę.

Po zastosowanej farmakoterapii uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się na poziomie <140/90 mm Hg.

Po kilku kolejnych tygodniach, z powodu hiperlipidemii mieszanej, z: Cholesterolem – 287 mg%, HDL – 42 mg%, LDL – 186 mg%, TG – 294 mg%, do leczenia włączono dodatkowo simwastatynę w dawce dobowej 20 mg.

Przez kilka kolejnych lat pacjent dość dobrze tolerował zastosowane leczenie i poza uczuciem okresowego osłabienia i zmęczenia nie zgłaszał innych dolegliwości.

Ze względu na konieczność odstawienia indapamidu SR, co wynikało z przepisów federacji lekkoatletycznej nadzorujących zawody sportowe, w których mężczyzna

Adres do korespondencji:
 Dr n. med. Daria Schetz
 ul. Kartuska 4/6
 80-104 Gdańsk
 Tel. +48 58 682 19 39
 E-mail: dariaschetz@gumed.edu.pl

brał udział, lekarz rodzinny zmodyfikował farmakoterapię włączając w to miejsce amlodypinę w dawce dobowej 5 mg oraz zdecydował o zmianie trandolaprilu na perindopril, który zalecił choremu w dawce 10 mg/dobę.

Effektem tych zmian okazało się stałe osłabienie siły mięśniowej, uczucie uginających się i bardzo słabych kończyn dolnych, spadek dynamiki i szybkości oraz zawroty głowy. Powyższe objawy klinicznie utrudniały pacjentowi nie tylko trening, ale także pracę zawodową i funkcjonowanie w warunkach domowych. Jednocześnie pogorszeniu uległa także jego koordynacja ruchowa.

Chory okresowo czuł się na tyle źle, że zmniejszył liczbę treningów, a także intensywność i czas ich trwania. Parametry oceniające wydolność chorego uległy znacznemu pogorszeniu. Wystąpiły u niego także objawy depresji.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono: wzrost 181 cm, waga 92 kg, BMI – 28,1. Średnie dobowe ciśnienie tętnicze wahało się w granicach 120/75 – 125/80 mm Hg, akcja serca wynosiła ok. 64/min.

W podstawowych badaniach biochemicznych: morfologia krwi obwodowej, glikemia na czczo, elektrolity, aminotransferazy, gammaglutaminotranspeptydaza, kreatynina nie stwierdzono większych odchyłań od normy.

Ogólne badanie moczu okazało się prawidłowe.

W badaniach lipidogramu: Cholesterol – 198 mg%, HDL – 47 mg%, LDL – 116 mg%, TG – 145 mg%.

W badaniu EKG stwierdzono: rytm zatokowy miarowy z akcją komór 64/min., normogram, ST – T w linii izoelektrycznej, bez cech niedokrwienia i powiększenia lewej komory.

W badaniu ECHO serca nie stwierdzono istotnych odchyłań od normy.

Badanie dopplerowskie tętnic dogłowych nie wykazało zmian miażdżycowych oraz anatomicznych. Przepływy krwi okazały się prawidłowe.

Z uwagi na brak pewności, który z leków zastosowanych w terapii skojarzonej mógł wywołać niepożądane objawy, pacjentowi odstawiono amlodypinę, a włączony przez lekarza rodzinnego perindopril zamieniono na dobrze tolerowany wcześniej przez mężczyznę trandolapril.

Zmiana spowodowała co prawda poprawę, jednak pacjent wciąż nie mógł powrócić do uprawiania intensywnego treningu.

W związku z tym geriatra zalecił odstawienie statyny. Po około 2 tygodniach zaobserwowano znaczną poprawę stanu klinicznego mężczyzny, a po około miesiącu jego pełny powrót do aktywnego uprawiania sportu. Po krótkotrwałym wzroście parametrów lipidowych, powróciły one do wartości niemal referencyjnych (Cholesterol – 210 mg%, HDL – 45 mg%, LDL – 145 mg%, TG – 120 mg%, AF – 4,66).

Omówienie

W opisanym przypadku, chcąc uzyskać wartości referencyjne poziomu lipidów w surowicy krwi, choremu zalecono przyjmowanie statyny. Pomimo poprawy wyników

badania biochemicznego komfort psychiczny i fizyczny mężczyzny został jednak znacznie obniżony.

Jednym z głównych powikłań terapii statynami są miopatie [4,5]. Pacjenci w wieku podeszłym, w porównaniu z osobami młodszymi, są szczególnie predysponowani do wystąpienia tego typu objawów [6].

W naszym przypadku istotne nasilenie tego typu dolegliwości stwierdzono jednak po zastąpieniu indapamidu SR przez amlodypinę. Wyłumaczeniem tego zjawiska może być interakcja lekowa pomiędzy amlodypiną, a simwastatyną.

Spśród wszystkich statyn to właśnie simwastatyna, w zakresie fizjologicznego pH, charakteryzuje się bowiem najwyższą lipofilnością. Z kolei metabolizm lipofilnych statyn zachodzi przy udziale izoenzymów CYP3A4, co sprzyja ryzyku wystąpienia interakcji z farmaceutykami będącymi inhibitorami tego izoenzymu jak np. amlodypina [7].

Jednocześnie dowiedzono, że przyjmowanie dużej dawki amlodypiny i simwastatyny (ok. 80 mg/dobę) przyczyniało się do znacznego wzrostu poziomu tej drugiej w osoczu krwi, co mogło się wiązać ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia wątroby i wystąpieniem rhabdomyolizy.

Właśnie z tego powodu FDA (Amerykańska Agencja Leków) zarekomendowała, aby dawka simwastatyny, u osób jednocześnie stosujących amlodypinę, była ograniczona do 20 mg/dobę [8,9].

Mogłoby się wydawać, że w przedstawionym przypadku, w związku z zastosowaniem niskiej dawki simwastatyny, nie powinno dochodzić do istotnej interakcji z amlodypiną. Niemniej jednak wyniki badań przeprowadzonych przez innych badaczy potwierdziły, że zdolność do metabolizowania leków przy udziale CYP3A4 może ulegać osłabieniu wraz z wiekiem [10].

Dowodem przemawiającym za słuszością takiej tezy jest fakt, iż po odstawieniu amlodypiny, działania niepożądane stały się znacznie mniej nasilone.

Opisany przypadek potwierdza także powszechnie znany fakt, iż w przypadku stosowania kilku leków jednocześnie, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Co więcej w przypadkach tych bardzo trudno jest ocenić, który z użytych leków wywołał takie objawy [11].

Inną, ale także niezrozumiałą z punktu widzenia farmakoterapii decyzją lekarza rodzinnego, pozostała zamiana dobrze tolerowanego przez pacjenta trandolaprilu na perindopril. Oczywiście jest, że mechanizm działania wszystkich inhibitorów konwertazy angiotensyny jest analogiczny. Różnią się one jednak parametrami farmakokinetycznymi. Jedną z dobrze potwierdzonych naukowo różnic w tym zakresie jest możliwość interakcji perindoprylu z pokarmem, który może istotnie wpływać na biodostępność tego leku [12]. Zjawisko to nie jest obserwowane w przypadku trandolaprilu, którego biodostępność nie jest zakłócona przez przyjmowany pokarm. Sugerując się tymi różnicami farmakokinetycznymi geriatra ponownie powrócił do przyjmowanego przez mężczyznę wcześniej trandolaprilu.

Przy tej okazji warto podkreślić, że sto-

sowanie politerapii nadciśnienia tętniczego, w przypadku osoby starszej uprawiającej wyczynowo sport, nie wydaje się być uzasadnione. Główną zaletą rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego terapią skojarzoną jest pewniejsze i szybsze uzyskanie odpowiedzi na leczenie, co jest szczególnie uzasadnione w przypadku pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [13].

U naszego pacjenta, postępowanie takie nie było konieczne. Ponadto stosowanie kilku leków jednocześnie, u osób uprawiających sport wyczynowo, może dodatkowo powodować działania niepożądane chociażby w postaci ortostatycznych spadków ciśnienia, zespołów zawrotowych czy osłabienia siły i bólów mięśniowych.

Biorąc pod uwagę fakt że skurczowe ciśnienie tętnicze może wzrastać do końca życia (u mężczyzn głównie do 84 r.ż., u kobiet do 79 r.ż.), a rozkurczowe przeciętnie do 55- 60 r.ż., zarówno u mężczyzn jak i u kobiet lekami pierwszego rzutu są najczęściej diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne, a także inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę [14,15]. Fakt ich skuteczności w przypadku jednoczesnego stosowania [16,17] nie uzasadnia jednak prowadzenia takiej terapii u ponad sześćdziesięcioletniego sportowca bez podjęcia próby zastosowania monoterapii.

Wnioski

1. Jednoczesne stosowanie nawet niskich dawek amlodypiny i simwastatyny u osób w wieku powyżej 60 lat może zwiększać ryzyko występowania działań niepożądanych, które mogą mieć związek z zaburzeniem procesów farmakokinetycznych (cytochrom P-450).

2. U bardzo aktywnych fizycznie pacjentów, powyżej 60 r.ż., możliwe jest zachodzenie interakcji lek-lek, lek-aktywność fizyczna.

Piśmiennictwo

1. Strand KA, Francis SL, Margrett JA, Franke WD, Peterson MJ: Community-based exergaming program increases physical activity and perceived wellness in older adults. *J Aging Phys Act.* 2014; 22: 364-371.
2. Lenz TL: The effects of high physical activity on pharmacokinetic drug interaction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7: 257-266.
3. Semlitsch T, Jeitler K, Hemkens LG, Horvath K, Nagele E. et al: Increasing physical activity for the treatment of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2013; 43: 1009-1023.
4. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002; 106: 1024-1028.
5. Sathasivam S: Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med.* 2012; 23: 317-324.
6. Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB: Muscular effects of statins in the elderly female: a review. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 47-59.
7. Molden E, Skovlund E, Braathen P: Risk management of simvastatin or atorvastatin interactions with CYP3A4 inhibitors. *Drug Saf.* 2008; 31: 587-596.
8. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L: Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-2590.
9. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury (06-08-2011 updated in the December 15, 2011). Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/>

ucm256581.htm.

10. **Sotaniemi EA, Lumme P, Arvela P, Rautio A:** Age and CYP3A4 and CYP2A6 activities marked by the metabolism of lignocaine and coumarin in man. *Therapie*. 1996; 51: 363-366.
11. **Bretherton A, Day L, Lewis G:** Polypharmacy and older people. *Nurs Times* 2003; 99: 54-55.
12. **Lecocq B, Funck-Brentano C, Lecocq V, Ferry A, Gardin ME et al:** Influence of food on the pharmacokinetics of perindopril and the time course of angiotensin-converting enzyme inhibition in serum. *Clin Pharmacol Ther*. 1990; 47: 397-402.
13. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym: Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Kardiol Pol*. 2013; 71 (Supl. 3): 27-118.
14. **Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosini E, Burnier M. et al:** Reappraisal of European guidelines of hypertension management; a European Society of hypertension Task Force document, *J Hypertens*. 2009; 27: 2121-2158.
15. **Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE:** Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427- 1434.
16. **Chobanian AV, Bekris GL, Black HL, Cushman WC, Green LA. Et al:** The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572./Errata *JAMA* 2003; 290: 197.
17. **Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, Cucinotta D, Antonelli Incalzi R, Senin U:** Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients; the Elderly and Lercanidipine /ELLE/ study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003; 37: 203-212.