

Pacient užívající cinnarizin v lékárně

MUDr. PharmDr. Kamil Rudolf,
Mgr. Josef Malý, doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Onemocnění tepenného cévního řečiště se rozhodující měrou podílí na celkové mortalitě. Ve více než 90 % případů jsou způsobena aterosklerotickým procesem nebo nasedající trombózou, jejichž následkem dochází k omezení krevního přítoku do tkání periferní od místa postižení. Mnohem vzácnější je výskyt vaskulitid, aneurysmat, embolií, traumatu či útlaku přírodní tepny. Nejčastěji postiženými tepnami jsou koronární arterie, hrudní aorta, arteria poplitea, vnitřní karotické arterie a tepny cerebrálního Willisova okruhu. Cinnarizin našel své místo v terapii poruch prokrvení končetin a centrálního nervového systému. Klíčová slova: onemocnění periferních tepen, cinnarizin, jeho indikace a kontraindikace, farmaceutická péče.

Periferní arteriální onemocnění označují patologické procesy, které postihují tepny s výjimkou koronárního řečiště. Zahrnují tak aortu, přírodní tepny a množství regionálních cirkulací (včetně mozkové). Nejčastěji je pojem periferní arteriální onemocnění používán pro postižení tepen dolních končetin.

Ischemická choroba dolních končetin je chronický proces, který vede k postupnému zúžení až uzavěru přírodní tepny s poklesem prokrvení končetiny. Zdaleka nejčastější příčinou je obliterující ateroskleróza. Prvním projevem onemocnění bývá intermitentní bolest v postižené končetině při zvýšených nárocích na krevní průtok (běh, chůze do kopce nebo se zátěží). Pacient postiženou končetinu šetří a začne kulhat. Po zastavení dochází po několika minutách k vymizení bolesti. Vzdálenost mezi dvěma zastaveními označujeme jako klaudikační interval. Jeho zkracování, popřípadě údaj o klidové končetinové bolesti, je nepříznivou známkou progredujícího omezení krevního průtoku. Nedostatečný klidový průtok způsobuje poruchu výživy kůže, změny v mikrocirkulaci vedou ke vzniku kožních defektů, nekrotizace a gangrén. Nejtěžší změny zaznamenáváme v distálních partiích končetin.

Cévní mozkové příhody zahrnují postižení mozkové tkáně vlivem ischemie nebo náhlého krvácení tepenného původu. Postižení marginálních tepen (velké tepny krku zásobující mozek) je nejčastěji aterosklerotického původu. K ischemii mozku v povodí příslušné tepny může dojít při významné stenóze nebo uzavěru, ovšem vzhledem k existenci tepen-

ného Willisova okruhu je většinou třeba více tepenného postižení. Ke zvýraznění ischemie přispívá pokles krevního tlaku a minutového srdečního výdeje (fyziologicky ve stáří). Prvním projevem onemocnění bývá často presynkopální stav až dokonatá synkopa nebo přechodná porucha hybnosti končetin a jejich citlivosti, porucha řeči, případně jednostranná porucha zraku (souborně označováno jako tranzitorní ischemická ataka).

Projevy aterosklerotického postižení periferního tepenného řečiště nejen negativně ovlivňují kvalitu života, ale výrazně limitují i prognózu pacienta. Vzhledem k této skutečnosti je základem terapie ischemické choroby dolních končetin a dále stavů po prodělaných cévních mozkových příhodách agresivní intervence rizikových faktorů aterosklerózy. Je nutná úplná absence kouření, úprava krevního tlaku, optimalizace lipidového spektra. V případě současné přítomnosti diabetu mellitu se snažíme o optimální kompenzaci nemoci. Ve farmakoterapii mají zásadní postavení léčiva ze skupiny antiagregancií (kyselina acetylsalicylová, klopido-grel), hypolipidemika ze skupiny statinů a antihypertenziva interagující s angiotenzin konvertujícím enzymem (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory receptorů pro angiotenzin).

Vazoaktivní látky tvoří heterogenní skupinu léčiv, která kombinují vazodilatační mechanismus účinku s ovlivněním reologických vlastností krve. Zvýšením deformability erytrocytů spolu se stabilizací leukocytů a trombocytů přispívají k poklesu viskozity krve v oblasti mi-

crokirkulace a zlepšují tokové vlastnosti krve. Pozitivní klinický účinek na prodloužení klaudikačního intervalu a při poruchách mozkové cirkulace nicméně nebyl u vazoaktivních látek s výjimkou prostanoidů prokázán. S uvedenou skutečností kontrastuje stále vysoká spotřeba léčiv charakteru pentoxifylinu a naftidofurylu v ČR, v praxi navíc často v subterapeutických dávkách.

Cinnarizin je piperazinový nepřímý blokátor vápníkových kanálů, který snižuje napětí hladké svaloviny tepen a zvyšuje průtok krve cévami bez výraznějšího ovlivnění krevního tlaku a tepové frekvence. Pozitivně ovlivňuje rezistenci buněk proti hypoxii a zároveň reologické vlastnosti krve, kdy zvýšením plasticity erytrocytů a snížením viskozity krve zlepšuje mikrocirkulaci. *Tímto způsobem se zlepšuje zásobení tkání (včetně mozku) kyslíkem a glukózou.* Vzhledem k H1 antihistaminovému účinku tlumí iritaci labyrintu a působí anti-vertiginózně.

Používá se k léčbě funkčních a organických poruch prokrvení končetin, především tzv. Raynaudova fenoménu, obliterující tromboangiitidy, akrocyanózy, trofických postižení a diabetické angiopatie (porucha prokrvení končetin typická pro cukrovku), k léčbě funkčních a organických poruch prokrvení centrálního nervového systému (mozková ateroskleróza, postkomoční a posttraumatické stavy, poruchy paměti, bolesti hlavy), poruch rovnovážného ústrojí včetně závratí, zvonění v uších, nevolnosti a zvracení provázejících Menièreovu chorobu, k předcházení a léčbě kinetózy. Nicméně úloha cinnarizinu v léčbě poruch prokrvení končetin a centrálního nervového systému je více než sporná. Dostupné humánní studie se vyznačují velmi malým počtem pacientů a výsledky nejsou v porovnání s placebem signifikantní (viz výše vazoaktivní látky). Indikací podání cinnarizinu zůstává léčba vertiga, Menièreovy choroby a kinetózy, přestože mechanismus účinku není dosud zcela objasněn.

Léčivé přípravky obsahující cinnarizin jsou kontraindikovány v případě přecitlivělosti na účinnou látku, poruchy látkové přeměny porfyrinů, Parkinsonovy nemoci a těžké deprese, včetně údaje o jejich výskytu v předchorobí a v graviditě. Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání cinnarizinu u pacientů s nízkým krevním tlakem, chronickou antihypertenzní medikací, akutním koronárním syndromem, poruchou vedení srdečního vzruchu, poruchou krevní srážlivosti, sníženou činností jater



a ledvin a myasthenii gravis. Z nežádoucích účinků se mohou v souvislosti se zahájením léčby vyskytnout známky zvýšené únavy, dále zaudatost a útlum, případně poruchy spojené s horší ortostatickou regulací. U starších pacientů můžeme zaznamenat extrapyramidovou symptomatologii (především třes, méně svalová ztuhlost nebo snížená mimika), depresivní ladění a bolesti hlavy, popřípadě se může akcentovat stávající symptomatologie. Uvedené nežádoucí účinky jsou vratné po vysazení léku pouze částečně a navíc až po několika měsících. Nevolnost a jiné gastrointestinální obtíže, kožní projevy (příznaky podobné lupus erythematoses) jsou málo časté. Interakční potenciál cinnarizinu je významný v případě současně užívaných léčiv ze skupiny neuroleptik, antiemetik, antihypertenziv a alkoholu, které potencují extrapyramidové, sedativní, případně hypotenzivní účinky cinnarizinu.

V dostupných literárních pramenech se rozcházejí informace o účinné lékové koncentraci cinnarizinu v jednotlivých indikacích podání, stejně jako v případě doporučeného denního dávkování. Dle SPC je úvodní dávka cinnarizinu nižší, obvykle 75 mg jednou denně, po několika dnech se zvyšuje. V případě poruch periferního prokrvení je doporučeno dávkování 75 mg cinnarizinu dvakrát až třikrát denně, v případě poruch prokrvení centrálního nervového systému a postižení vestibulárního rovnovážného ústrojí 25 až 75 mg cinnarizinu jedenkrát až dvakrát denně, v případě kinetózy 25 mg cinnarizinu cca 2 hod. před vlastní cestou, poté 12,5 mg každých 8 hodin v průběhu cesty.

Případy lékárnou zachycených pochybení při výdeji cinnarizinu na recept

Případ č. 1. Pacientka, ročník 1940, s minimální chronickou medikací Ketonal Forte tbl. 100 mg při bolesti (1 × 1), Glyvenol tbl. 400 mg (2 × 1), Neurolog tbl. 1 mg (1 × 1/2), Apo-Seleg tbl. 5 mg (1 × 1) přichází do lékárny s receptem na Cinarizin Lek tbl. 25 mg (2 × 1). Farmaceutem je zaznamenána léková interakce souběžně podávaného selegilinu a cinnarizinu. Selegilin je medikován odborným lékařem z důvodu Alzheimerovy demence. Lékař byl na uvedenou skutečnost upozorněn spolu s doporučením změny medikace.

Komentář: Souběžná medikace selegilinu s cinnarizinem není otázkou lékové interakce (selegilin – cinnarizin), ale pravděpodobně se jedná o nevhodnou indikaci selegilinu a ná-

slednou kontraindikaci cinnarizinu, popř. interakci lék – nemoc (cinnarizin – parkinsonismus). Selegilin je selektivní ireverzibilní inhibitor monoaminoxidázy typu B, který se používá v léčbě Parkinsonovy choroby a parkinsonismu, kde zpomaluje další postup choroby a zlepšuje denní aktivity pacienta. Cinnarizin je kontraindikován v případě Parkinsonovy choroby a extrapyramidového syndromu. Jak se ale postavit k otázce podávání selegilinu v případě Alzheimerovy demence? Přestože v SPC údajích léčivých přípravků s obsahem selegilinu je uvedena indikace podání Alzheimerova onemocnění a tzv. senilní demence Alzheimerova typu (kde zvýšením hladiny dopaminu dochází ke zlepšení intelektuálních schopností, především paměti, schopnosti učení, pohyblivosti a zručnosti), v recentních doporučeních léčby těchto klinických jednotek selegilin nefiguruje. Léčbou volby u Alzheimerovy demence jsou inhibitory mozkových cholinesteráz a parciální nekompetitivní inhibitory monotropních glutamatergických receptorů tzv. NMDA. Jediným možným vysvětlením podávání selegilinu u pacientky se tak jeví extrapyramidová symptomatika rané Alzheimerovy demence. Ostatně podobnost Parkinsonovy choroby s Alzheimerovou demencí, pokud je tato sdružena s extrapyramidovými příznaky, je značná. Obě nemoci se nejen začínají projevovat přibližně ve stejných věkových skupinách, ale mohou se i kombinovat. Nasazení cinnarizinu, byť ve velmi nízké dávce, považujeme za potenciálně rizikové, a proto nevhodné.

Případ č. 2. Pacientka, ročník 1934, s chronickou medikací Ambrosan tbl. 30 mg (2 × 1), Rhexfluin tbl. (1 × 1/2), Diazepam tbl. 5 mg (1 × 1), Dopegyt tbl. 250 mg (2 × 1) a Cinarizin Lek tbl. 25 mg (2 × 1). Farmaceutem je zaznamenáno riziko potenciace extrapyramidových nežádoucích účinků při souběžné medikaci cinnarizinu a metyldopy. Lékový problém je následně konzultován s praktickým lékařem spolu s doporučením změny medikace.

Komentář: Popisovaný případ evokuje problematiku polékové parkinsonského syndromu, který napodobuje idiopatickou Parkinsonovu chorobu. Vzniká v souvislosti s probíhající léčbou neuroleptiky (tzv. typickými, ze skupiny butyrofenonů a fenothiazinů jako haloperidol, chlorpromazin nebo levopromazin) nebo jinými rizikovými léky (prokinetikum metoklopramid, antiemetikum thietylperazin, blokátory kalciových kanálů cinnarizin, flunarizin, antihistaminikum promethazin, antiarytmikum amiodaron, antihypertenziva reserpin a metyl-

dopa). Zpravidla při něm dominuje hypokineze, naopak chybí typický klidový třes. Navíc je často provázen dalšími postneuroleptickými projevy (akutní nebo tarditvní dyskineze). V odborné literatuře riziko extrapyramidové symptomatologie v souvislosti s podáváním cinnarizinu reflektuje věk (>65 let) a dávku (>150 mg denně), v souvislosti s podáváním metyldopy dávku (>2 g denně). Domníváme se, že vzhledem k nízkým dávkám cinnarizinu a metyldopy je nebezpečí vzniku případně potenciace extrapyramidových účinků u pacientky malé, otázkou nicméně zůstává indikace dvou potenciálně nevhodných léčiv ve stáří (sedativní efekt). Alternativou cinnarizinu může být v případě podávání pro poruchy vestibulárního rovnovážného ústrojí betahistin, v případě podávání pro poruchy prokrvení centrálního nervového systému nebo periferního prokrvení např. extrakt z jinanu dvojčeločného nebo naftidrofuryl. Jsme si ale vědomi nedostatku relevantních dat ohledně prokázaného efektu obou zmínovaných léčiv v uvedených indikacích.

Případ č. 3. Pacientka, ročník 1932, s chronickou medikací Ibalgin tbl. 400 mg (3 × 1), Tbl. Magnesii Lactici 500 mg (3 × 1), Viregyt K tbl. 100 mg (1 × 1) a Cinarizin Lek tbl. 25 mg (2 × 1). Farmaceutem je zaznamenána kontraindikace souběžně podávaného amantadinu a cinnarizinu. Podle slov dcery pacientky, která vyzvedává léky, má matka 1 rok diagnostikovanou Parkinsonovu nemoc, z příznaků je nápadný pouze třes. Kontaktován je praktický lékař, který trvá na výdeji léčivého přípravku i přes uvedené upozornění.

Komentář: Amantadin je podáván v léčbě časných fází Parkinsonovy nemoci pro svůj symptomatický účinek, kterým zpravidla výrazněji tlumí hypokinezi a rigiditu než třes. Jeho podávání by mělo být omezeno na věk do 65 let. Cinnarizin je kontraindikován v případě Parkinsonovy choroby a extrapyramidového syndromu. V uvedeném případě neznáme indikaci podání cinnarizinu, který pacientka navíc užívá dlouhodobě. Periferní vazodilatacia patří mezi nejčastější lékové skupiny, které jsou nadužívány ve skupině pacientů vyššího věku, a to přes významné riziko závažných nežádoucích účinků. V souvislosti s věkem a příznaky Parkinsonovy choroby je vedle cinnarizinu sporná rovněž indikace amantadinu.

Závěr

Problematika cinnarizinu jako zástupce vazodilancií je dnes vysoce aktuál-

ní především z hlediska časté a mnohdy nezdůvodněné preskripce, navíc především v populaci starších polymorbidních pacientů. Neuvážená indikace je riziková vzhledem k nežádoucím účinkům a akcentaci typických geriatrických syndromů (nestabilita, pády, aj.). Správná farmaceutická péče, upozornění na možná nebezpečí vyplývající z konkrétní medikace a spolupráce s lékaři první linie dává zdravotnickému systému do budoucna záruku zkvalitnění poskytovaných služeb a péče o pacienta.

MUDr. PharmDr. Kamil Rudolf
II. interní klinika FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: kamil.rudolf@faf.cuni.cz

Literatura

1. Alušik Š, et al. Klinické projevy nežádoucích účinků léků. Praha: Triton, 2001, pp. 39.
2. Ballester M, Liard P, Vilbert D, Häusler R. Menière's disease in the elderly. *Otol Neurotol*. 2002 Jan; 23(1): 73–78.
3. Berger J, Kalita Z, Ulč I. Parkinsonova choroba. Praha: Maxdorf, 2000, pp. 36–37.
4. Bultas J, et al. Pharmindex Breviř. Kardiologie/Angiologie. Praha: Medical tribune, 2006, pp. 149–157.
5. Gillman MA, Sandyk R. Parkinsonism induced by methyldopa. *S Afr Med J* 1984; 65: 194.
6. Klener P, et al. Vnitřní lékařství. Třetí, přepracované a doplněné vydání. Praha: Galén, 2006, pp. 329–358.
7. Kuzuhara S. Drug-induced parkinsonism. *Nippon Rinsho*. 1997 Jan; 55(1): 112–117.
8. Laporte JR, Capellá D. Useless drugs are not placebos. *Lancet* 1987 Jun 6; 1(8545): 1324.
9. Llau ME, Nguyen L, Senard JM, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonian syndromes: a 10-year experience at a regional center of pharmaco-vigilance. *Rev Neurol (Paris)*. 1994 Nov; 150(11): 757–762.
10. Marek J, et al. Farmakoterapie vnitřních nemocí. 3., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2005, pp. 63–83, 675–680.
11. Micromedex® Healthcare Series. 1974–2007 Thomson Micromedex.
12. Mikro-verze AISLP – ČR. Verze 2007.2 pro MS Windows.
13. Negrotti A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord*. 1997 Jan; 12(1): 107–110.
14. Nevšímalová S, Růžicka E, Tichý J, et al. *Neurologie*. Praha: Galén, 2005, pp. 195–209.
15. Raboch J, et al. *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*. Praha: Infopharm, 2006: pp. 22–37.
16. Sechi GP, Demontis G, Rosati G. relationship between meige syndrome and alpha-methyldopa-induced parkinsonism. *Neurology* 1985; 35: 1668–1669.
17. Stucchi-Portocarrero S, Vega-Dienstmaier JM, Saavedra JE, Sagástegui A. Akathisia, parkinsonism and depression induced by cinnarizine: a case report. *Rev Neurol*. 1999 May 1–15; 28(9): 876–878.
18. Vítovec J, Špínan J, et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Druhé, přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2004: pp. 73, 87–94.