

NEVHODNÉ ZÁSADY DO PEVNÝCH LÉKOVÝCH FOREM – KAZUISTIKY

INAPPROPRIATE INTERVENTIONS IN SOLID DOSAGE FORMS – CASE REPORTS

Martin Doseděl¹, Hana Hajduchová², Kateřina Malá-Ládová¹

Abstrakt

Zásahy do pevných lékových forem (např. drcení či vysypávání obsahu tobolek) je v klinické praxi v lůžkových zdravotnických zařízeních častým jevem. Tyto zásahy jsou u některých léčivých přípravků nevhodné a mohou vést k přímému ohrožení pacienta. Ve sdělení jsou uvedeny příklady dvou pacientů, u nichž tyto nevhodné zásahy vedly k výskytu zdravotních komplikací. V diskuzi jsou navržena opatření, která by mohla vést k minimalizaci rizik plynoucích z těchto zásahů do pevných lékových forem.

Klíčová slova

zásahy do pevných lékových forem, poškození pacienta, spolupráce mezi zdravotníky

Abstract

Interference in solid dosage forms (e.g., crushing or emptying the contents of capsules) is common in clinical practice in inpatient healthcare settings. These interferences are inappropriate for some medicinal products and may lead to direct patient endangerment. Examples of two patients in whom these inappropriate interventions led to health complications are given in this communication. The measures that could lead to minimising the risks arising from these interventions in solid dosage forms are suggested in the discussion.

Keywords

interferences in solid dosage forms, patient harm, collaboration between healthcare professionals

¹ Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

² Ústav ošetrovatelství, porodní asistence a neodkladné péče, Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská Univerzita v Českých Budějovicích

ÚVOD

Se zásahy do pevných lékových forem (např. drcení či vysypání obsahu tobolek) se v lůžkových zdravotnických zařízeních setkáváme poměrně často, a to napříč různými odděleními. Pokud je možno, vždy by mělo být voleno podání léčiv „on-label“, tzn. v souladu se Souhrnem údajů o přípravku (SmPC). Bohužel v klinické praxi toto často není možno dodržet, jelikož pro pacienta s poruchou přijímání potravy per os neexistuje „on-label“ podání dané léčivé látky či možné náhrady, z čehož vyplývá, že podání léčiv sondou je většinou postupem off-label a takto je třeba k němu přistupovat. Je třeba mít na paměti, že takový zásah do lékové formy může být spojený s více potenciálními problémy. Může docházet ke změně účinnosti léčiv, a to jak ke snížení, tak i ke zvýšení, a může též docházet k většímu kolísání plazmatických koncentrací v čase (Williams, 2008). Může také nastat problém s podáním takto upravených léčiv, může být riziko toxického působení na personál a takové podání je též náchylnější stran vyššího výskytu lékových pochybení spojených s jejich podáváním. (Swierkosz a Nedopílková, 2020) Cílem sdělení je na příkladu dvou kazuistik upozornit na často se vyskytující a závažnější pochybení stran drcení léčiv v klinické praxi.

KAZUISTIKA Č. 1

Žena, 45 let, hlavní diagnózou byla roztroušená skleróza, relaps-remitentní forma, dále pacientka trpěla sekundární epilepsií. Byla přijata na neurologické oddělení okresní nemocnice pro celkové zhoršení stavu, dle rodiny opakované epiparoxysmy se suspektní vazbou na změnu antiepileptické farmakoterapie.

Pro zhoršení klinického stavu v rámci probíhající ataky roztroušené sklerózy byly podávány nedříve infuze methylprednisolonu (Solu-Medrol®) s následným převodem na perorální formu (Medrol®) s postupnou redukcí dávky. Klinický stav pacientky se následně zlepšoval, kdy se snažila více spolupracovat, vyhovět výzvě, fixovat pohledem, usmát se. Pacientka byla však již imobilní, a tak byla po konzultaci s vyšším pracovištěm ukončena dlouhodobá léčba roztroušené sklerózy. Při gastroskopii byl popsán biliární duodenogastriční reflux a nespecifická difúzní gastropatie, proto byla doporučena terapie inhibitory protonové pumpy a prokinetiky. Po domluvě s rodinou domluven pak proběhl překlad na oddělení následné péče.

Pacientka měla obtíže při polykání léčiv, lékař tedy rozhodl nejdříve o jejich drcení a následně byla u pacientky provedena perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG). Terapie pacientky při překladu na oddělení následné péče je uvedena v tab. 1.

Tab. 1 Farmakoterapie pacientky č. 1

Terapie při přijetí pacientky na oddělení následné péče	
Letrox 75 ug (levothyroxin)	1-0-0
Controloc 40 mg (pantoprazol)	1-0-1
Depakine Chrono 300 mg (valproát)	1-0-1
Itoprid PMCS 50 mg (itoprid)	1-1-1
Medrol 16 mg (methylprednisolon)	1-0-0 – postupně vysazován
Terapie pacientky po úpravě klinickým farmaceutem	
Letrox 75 ug (levothyroxin)	1-0-0
Convulex 300mg/ml por. sol.	2,7-2,7-2,7ml
Helides 20 mg (esomeprazol)	1-0-0

Při revizi farmakoterapie pacientky klinickým farmaceutem s ohledem na vhodnost jednotlivá léčiva drtit a nedřít je podávat perorálně a následně do PEG (po zavedení), byly v terapii vyhodnoceny dva léčivé přípravky k drcení nevhodné. Jedná se o Depakine Chrono® a Controloc®. V případě přípravku Depakine Chrono® se jedná o tabletu s řízeným uvolňováním, která při rozdrcení ztratí funkci řízeného uvolňování a koncentrace valproátu v čase tak není vyrovnaná, což může vést i k výskytu záchvatů na koncích dávkovacího intervalu (Rozhodovací schémata: Kyselina valproová/valproát sodný, 2023). Optimální variantou v případě podání valproátu pacientovi s neschopností polykat léčiva či pacientovi se sondou (PEG, nasogastrická sonda – NGS) je podání účinné látky v perorálních kapkách. Na trhu v České republice je dostupný léčivý přípravek Convulex por. sol. 300mg/ml®. Při převodu z tablet s řízeným uvolňováním na kapky je pro ztrátu řízeného (pozdvolného) uvolňování nutno celkovou denní dávku, kterou pacient užívá, rozdělit do 3–4denních dávek a navíc ji redukovat o 8–20% (Rozhodovací schémata: Kyselina valproová/valproát sodný, 2023). Klinickým farmaceutem byla proto navržena změna terapie na Convulex 300 mg/ml por. sol. ® 0,6-0,6-0,6ml, čímž byla celková denní dávka snížena o 10% a rozdělena do tří denních podání. Podání kapek s valproátem do PEG je i z pohledu sestry podávající léčiva pacientům jednodušším úkonem než drcení tablet a jejich následné podání do PEG. Změna byla primářem během vizity akceptována a pacientovi byl předepsán přípravek Convulex 300 mg/ml por. sol. ® 0,6-0,6-0,6ml. Tato změna byla v preskripci provedena během pondělní vizity. Během víkendu však došlo u pacientky k dalšímu epileptickému záchvatu, který byl úspěšně zvládnut podáním diazepamem (Apaurin®). Příští pondělí během vizity při kontrole pojízdné lékárny bylo zjištěno, že pacientce byla podávána jiná tekutá forma léčivého přípravku Convulex®, a to místo kapek sirup. Došlo zde k záměně lékových forem u přípravku podobně vypadajících (LASA léky – look-alike, soud-alike), nicméně u sirupu je 6x nižší koncentrace účinné látky než u perorálních kapek (300 mg/ml vs. 50 mg/ml), což mohlo být důvodem výskytu epileptického záchvatu. Po navrácení kapek do terapie byla ještě s odstupem

několika dnů změřena hladina valproátu, která byla nízká, a tak byla za pravidelných kontrol hladin valproátu vytitrována dávka přípravku Convulex až k horní hranici terapeutického rozmezí, které je 300–700 umol/l. Pacientka užívala dávku přípravku Convulex 300 mg/ml por. sol. 2,7 ml 3x denně a na této dávce byla dlouhodobě bez epileptických záchvatů. Dalším léčivým přípravkem nevhodným k drcení byl u této pacientky Controloc® (pantoprazol) 40 mg 1-0-1. Pacientka užívala toto léčivo na doporučení gastroenterologa z důvodu difúzní gastropatie. Žádnou, v České republice dostupnou pevnou lékovou formu, pantoprazolu nelze drtit, jelikož se tímto drcením ztrácí acidorezistence přípravku a pantoprazol se v kyselém prostředí žaludku rozkládá a tím neúčinkuje. Alternativou je podání omeprazolu, esomeprazolu či lansoprazolu. U těchto léčiv jsou dostupné lékové formy v podobě acidorezistentních peletek, které je možno ze želatinové kapsle vysypat (a dále nedrtit!) a takto je podat pacientovi buď per os anebo do širokých sond včetně PEG (Rozhodovací schémata: Inhibitory protonové pumpy, 2023). Vzhledem k vysoké dávce inhibitoru protonové pumpy, délce podávání a závěrům gastrokopie byla navíc klinickým farmaceutem navržena redukce léčby těmito léčivy. Pacientka tak posléze užívala Helides 20 mg® (esomeprazol) 1-0-0. U tohoto přípravku je možno vysypat enterosolventní pelety z želatinové kapsle, rozmíchat ve vodě a podat do PEG. Postupně byl po domluvě mezi klinickým farmaceutem a primářem oddělení z farmakoterapie pacientky vysazen přípravek ltoprid®. Farmakoterapie pacientky po úpravě je uvedena v tab. 1. Farmakoterapie byla optimalizována stran nezbytnosti jednotlivých léčiv, jejich možného drcení a podávání do PEG. V terapii pacientky zůstala pouze léčiva esenciální, s jejichž podáním neměly sestry problém. Stav pacientky na této farmakoterapii byl dlouhodobě (cca 2 roky sledování) stabilní, v rámci jejího základního onemocnění (roztroušená skleróza) však pacientka byla ležící, plně závislá na ošetrovatelské péči, avšak bez epileptických záchvatů a bez gastrointestinálních komplikací.

KAZUISTIKA Č. 2

Muž 77 let, důvod hospitalizace byla levostranná pneumonie a infekce močových cest – cystitida. Z dalších chronických diagnóz měl pacient fibrilaci síní, v minulosti prodělal cévní mozkovou příhodu s hemiparézou akcentovanou na pravé horní končetině, trpěl arteriální hypertenzí a chronickými bolestmi zad. Pacient byl hospitalizován na interním oddělení, kde byla zavedena antibiotická terapie amoxicilinem a kyselinou klavulánovou v celkové délce trvání deseti dní. Následně byl pacient přeložen k doléčení a rehabilitaci na oddělení následné péče. Pacientova farmakoterapie při překladi na oddělení následné péče je uvedena v tab. 2.

Tab. 2 Farmakoterapie pacienta č. 2

Terapie při přijetí pacienta na oddělení následné péče	
Betaloc ZOK 50 mg (metoprolol)	1-0-0
Prestarium Neo 10 mg (perindopril)	1-0-0
Apo-amlo 5 mg (amlodipin)	1-0-0
Pradaxa 110 mg (dabigatran)	1-0-1
Terapie pacienta po úpravě klinickým farmaceutem	
Egilok 25 mg (metoprolol)	1-0-1
Prestance 10/5 mg (perindopril/amlodipin)	1-0-0
Xarelto 15 mg	1-0-0

Pro velmi špatné možnosti přijímat léčiva per os, bylo v sobotu dopoledne službu konajícím lékařem rozhodnuto o drcení léčiv, která sestra takto pacientovi podávala. V pondělí ráno byla sestrou hlášena u pacienta hematurie. Na vizitě bylo rozhodnuto o dočasném přerušení podávání dabigatranu (Pradaxa®). Následně byla klinickým farmaceutem navržena úprava terapie stran možného drcení podávaných přípravků a jejich podávání do NGS, která byla pacientovi pro riziko aspirace zavedena. V terapii pacienta se nacházejí dva léčivé přípravky, jejichž drcení je nevhodné, případně problematické. Prvním přípravkem je Pradaxa® (dabigatran). Jedná se o tvrdé tobolky plněné nažloutlými peletami, které sestra otevírala, vysypávala a podávala pacientovi. Takto může být zvýšena biologická dostupnost léčiva o 75 % při podání jedné dávky a o 37 % v rovnovážném stavu (SÚKL, 2023d). Tato skutečnost pravděpodobně vedla u pacienta k projevu nežádoucího účinku v podobě krvácení (hematurie). U dabigatranu není možno zasahovat do lékové formy, otevírat tobolku ani podávat lék sondami (platí pro originální přípravek Pradaxa® i pro jeho nyní nově dostupné generické přípravky). (SÚKL, 2023e; SÚKL, 2023b; Rozhodovací schémata: Perorální antikoagulancia, 2023). Klinickým farmaceutem bylo navrženo pacienta převést na jiné perorální antikoagulancium, které by bylo možno drcit a případně jej podávat sondou do žaludku. Dostupnými perorálními antikoagulancii, které lze takto podávat jsou warfarin, apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®) a rivaroxaban (Xarelto®). (Rozhodovací schémata: Perorální antikoagulancia, 2023). U apixabanu a rivaroxabanu se jedná i o on-label postup (SÚKL, 2023c; SÚKL, 2023f). S přihlédnutím na vyčerpání sester bylo zvoleno léčivo, který je možno podávat 1x denně. Proto byl vybrán rivaroxaban (Xarelto®) v dávce 15 mg 1x denně.

Dalším přípravkem pacienta, které není optimální drcit, je Betaloc ZOK ®. Jedná se o tablety s prodlouženým uvolňováním, kdy při jejich rozdrcení dochází ke ztrátě pozvolného uvolňování, čímž je narušena farmakokinetika metoprololu a je zde riziko nadměrného působení v prvních hodinách po podání a nedostatečného působení ke konci dávkového intervalu (SÚKL, 2023a). Existují dvě možnosti řešení. Buď ponechat

v terapii pacienta přípravek Betaloc ZOK, tento nedrtit, ale vložit tabletu do injekční stříkačky, přidat cca 10 ml převařené vody pokojové teploty a za pečlivého třepání nechat tabletu rozpadnout ve vodě za vzniku suspenze mikropellet, u nichž je zachováno prodloužené uvolňování. Tento postup je vhodný obzvláště při podání přípravku do sond. Druhou možností je nahradit metoprolol s prodloženým uvolňováním konvenční lékovou formou, ponechat celkovou denní dávku, ale tuto rozdělit do dvou až tří denních dávek (Rozhodovací schémata: Metoprolol, 2023), což bylo zvoleno u tohoto pacienta a Betaloc Zok 50 mg 1-0-0 byl nahrazen přípravkem Egilok 25 mg 1-0-1.

Jelikož pacient měl dobře kompenzovaný krevní tlak, byl dále místo samostatných přípravků s obsahem amlodipinu a perindoprilu zvolen jejich kombinovaný přípravek, což opět zjednodušilo podání přípravků sestrou (drcení a podání do NGS).

Farmakoterapie pacienta po úpravě je uvedena v tab. 2. Na takto upravené farmakoterapii byl pacient bez krvácivých projevů, s dobrou kompenzací krevního tlaku i srdeční frekvence v průběhu celého dne. Postupně pacient začal rehabilitovat, stav pacienta se zlepšil, začal lépe přijímat potravu a byla proto vytažena NGS. Pacient byl cca za tři měsíce propuštěn do domácího prostředí se zajištěním domácí péče pomocí agentur.

DISKUZE A ZÁVĚR

S drcením léčiv a jejich podáváním pacientovi (per os či do sondy) se během své praxe setká téměř každá sestra. Tento nestandardní a často off label zásah do lékové formy je spojen s výraznými riziky, jak pro pacienta, tak pro podávající sestru (např. toxické působení některých léčiv, náchylnost k lékovým pochybením spojeným s podáním drcených léčiv). (Linhartová, 2015). Na příkladu výše zmíněných kazuistik je ilustrováno, že tato rizika mohou být i velmi významná, s přímým dopadem na pacienta. Na minimalizaci těchto rizik by se měla podílet spolupráce mezi lékařem, sestrou a farmaceutem. Farmaceut (nemocniční či klinický) by měl být v rámci jednotlivých zdravotnických zařízení zapojen do tvorby číselníků pro standardizovanou preskripci léčivých přípravků, kde by měl stran bezpečnosti pevných lékových forem defaultně nastavovat u určitých léčiv nemožnost je drtit či jinak zasahovat do jejich lékové formy (např. vysypání z kapsle). V tab. 3 jsou uvedeny jednotlivé pevné lékové formy stran vhodnosti jejich drcení a v tab. 4 jsou uvedeny příklady léčiv, u nichž se dle zkušeností autorů článku často nevhodně zasahuje do lékové formy.

Tab. 3 Vhodnost pevných lékových forem z hlediska drcení a případného podání do sondy (volně dle Linhartová, 2015)

Vhodné lékové formy (po předchozí úpravě)
Tablety
Efervescentní tablety (lze rozpustit)
Potahované tablety
Tvrdé tobolky s obsahem prášku – lze rozpustit a dispergovat v tekutině
Tvrdé tobolky s obsahem pelet s enterosolventním obalem nebo s obsahem pelet s řízeným uvolňováním – lze vysypat a dispergovat v tekutině – nenarušovat však pelety.
Nevhodné lékové formy
Tablety s enterosolventním obalem
Tablety a kapsle s řízeným uvolňováním účinné látky (SR, ER, MR, ZOK.....)
Tablety bukalní a sublinguální

Tab. 4 Příklady léčivých přípravků s nevhodným zásahem do pevné lékové formy (drcení, vysypávání), často se v praxi vyskytující

Dabigatran - Pradaxa®, Telexer® - neotvírat tobolky
Retardovaný metoprolol – Betaloc SR®, Betaloc ZOK®, Bloxazoc®
Řízeně uvolňovaný valproát – Depakine Chrono®, Convulex CR®, Valproát Chrono Sandoz®
Pantoprazol, rabeprazol – Controloc®, Apo-Panto®, Nolpaza®, Pantomyl®, Rapoxol®, Zulfex®
Hydromorfon, oxykodon (+ naloxon) – Palladone SR®, Oxycontin®, Oxykodon/naloxon Mylan®, Targin®, Oxycodon Sandoz retard®, Douxona®
Retardovaný tramadol - Tramal Retard®, Mabron Retard®, Tralgit SR®

Dále by bylo vhodné implementovat péči klinického farmaceuta u těch pacientů, kde je třeba nestandardně zasahovat do lékových forem. Systémově by mělo být nastaveno, aby klinický farmaceut posoudil vhodnost těchto zásahů (drcení, vysypávání), zhodnotil společně s ošetřujícím lékařem nutnost podávání jednotlivých léčiv danému pacientovi a případně společně zvážili možnost úprav terapie pacienta, či alternativní cesty podání jednotlivých léčiv, tak aby jejich podávání bylo i co nejvíce komfortní pro sestru.

Nestandardní zásahy do pevných perorálních lékových forem jsou ve zdravotnických zařízeních časté. K minimalizaci rizik z nich plynoucích by měla být nastavena spolupráce mezi lékaři, sestrami a farmaceuty a tato spolupráce by měla být podporována managementy jednotlivých zdravotnických zařízení.

Poděkování

Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví České republiky, grant č. NU20-09-00257. Všechna práva vyhrazena.

Literatura

LINHARTOVÁ, A. Podání léčiv sondou. *Remedia*. 2015, roč. 25, č. 3, s. 215–217. ISSN 0862-8947.

Rozhodovací schémata: Inhibitory protonové pumpy [online]. Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP. [cit. 13. 12. 2023]. Dostupné z: https://www.coskf.cz/media/files/doporuceni/schema_coskf_interaktivni_modre.pdf.

Rozhodovací schémata: Kyselina valproová/valproát sodný [online]. Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP. [cit. 13. 12. 2023]. Dostupné z: https://www.coskf.cz/media/files/doporuceni/schema_coskf_interaktivni_valproat_1.pdf.

Rozhodovací schémata: Metoprolol [online]. Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP. [cit. 13. 12. 2023]. Dostupné z: https://www.coskf.cz/images/Dokumenty/Doporuceni_sondy/Schemata/metoprolol_-_sch%C3%A9ma_-_15032022.pdf.

Rozhodovací schémata: Perorální antikoagulancia [online]. Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP. [cit. 13. 12. 2023]. Dostupné z: https://www.coskf.cz/images/Dokumenty/Doporuceni_sondy/Schemata/antikoagulancia_perorln_-_schma.pdf.

SÚKL. *SmpC přípravku Betaloc ZOK (25, 50, 100, 200 mg), tablety s prodlouženým uvolňováním*. Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv. [cit. 13. 12. 2023a]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz>.

SÚKL. *SmpC přípravku Dabigatran etexilate Accord 110mg tvrdé tobolky*. Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv. [cit. 13. 12. 2023b]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz>.

SÚKL. *SmpC přípravku Eliquis 5mg potahované tablety*. Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv. [cit. 13. 12. 2023c]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz>.

SÚKL. *SmpC přípravku Pradaxa 110mg tvrdé tobolky*. Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv. [cit. 13. 12. 2023d]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz>.

SÚKL. *SmpC přípravku Telexer 110mg tvrdé tobolky*. Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv. [cit. 13. 12. 2023e]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz>.

SÚKL. *SmpC přípravku Xarelto 15 mg potahované tablety*. Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv. [cit. 13. 12. 2023f]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz>.

SWIERKOSZ, M. a NEDOPÍLKOVÁ, O. Podání léčiv sondou. *Praktické lékařství*. 2020, roč. 16, č. 3, s. 147–149. ISSN 1801-2434.

WILLIAMS, N. T. Medication administration through enteral feeding tubes. *American journal of health-system pharmacy*. 2008, vol. 65, no. 24, p. 2347–2357. ISSN 1079-2082.

Kontakt

PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova
Katedra sociální a klinické farmacie
Akademika Heyrovského 1203/8, 500 05 Hradec Králové, Česká republika
martin.dosedel@faf.cuni.cz