

Rizika polyfarmacie psychofarmak u pacientů v dlouhodobé institucionální péči

PharmDr. Kristina Pechandová, Ph.D.¹, PharmDr. Ivana Tašková, PGDip.^{2,3}

¹Pracoviště klinického farmaceuta, Nemocnice Strakonice, a. s., Strakonice

²Oddělení klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

³Bezpečnost a kvalita léčiv, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Článek se zaměřuje na problematiku psychofarmakoterapie u pacientů v dlouhodobé institucionální péči, kde by měl být kladen důraz zejm. na racionální a bezpečnou farmakoterapii. Autorky diskutují specifické výzvy spojené s pokrytím potřeb této populace, zvládnutím problematického chování a současně minimalizací rizika nadměrné preskripce. Zdůrazňují, že nevhodné kombinace psychofarmak mohou vést k závažným zdravotním komplikacím. Kriticky hodnotí současnou praxi a snaží se upozornit na potřebu monitorace rizik psychiatrické polyfarmacie. Lékové problémy a konkrétní rizika medikace jsou přiblíženy uvedením příkladů z praxe ve formě třech kazuistik, které jsou opatřeny komentářem klinických farmaceutek.

Cílem článku není kritizovat současný stav, ale poskytnout ucelený pohled na problematickou preskripci u této populace a navrhnout strategie, jak se na její rizika zaměřit a následně je zmírnit.

Problematika neracionální preskripce u populace dlouhodobě institucionalizovaných pacientů stále nemá v současné době pozornost, jakou by si zasloužila. Je potřeba se tímto tématem více zabývat, a to neznamená jen racionalizovat farmakoterapii, ale nacházet řešení i v oblasti financování, personálního zabezpečení a vůbec dostupnosti zařízení pro tuto cílovou populaci.

Klíčová slova: klinická farmacie, dlouhodobá péče, lékové problémy, polyfarmacie.

Risks of psychopharmacy polypharmacy in patients in long-term institutional care

The article focuses on the issues of psychopharmacotherapy in patients in long-term institutional care, where emphasis should be placed particularly on rational and safe pharmacotherapy. The authors discuss the specific challenges associated with meeting the needs of this population, managing problematic behaviours, and simultaneously minimizing the risk of over-prescription. They emphasize that inappropriate combinations of psychotropic drugs can lead to serious health complications. They critically evaluate current practices and aim to highlight the need for monitoring the risks of psychiatric polypharmacy. Drug-related problems and specific risks of medication are illustrated by providing examples from practice in the form of three case studies, which are accompanied by commentary from clinical pharmacists.

The aim of the article is not to criticize the current state, but to provide a comprehensive view of the problematic prescriptions in this population and propose strategies on how to focus on and subsequently mitigate their risks.

The issue of irrational prescription in the population of long-term institutionalized patients still does not receive the attention it deserves. It is necessary to address this topic more thoroughly, which means not only rationalizing pharmacotherapy but also

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2024;25(3):140-147

<https://doi.org/10.36290/psy.2024.023>

Článek přijat redakcí: 29. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 15. 8. 2024

PharmDr. Kristina Pechandová

pechandova@nemocnice-st.cz

finding solutions in the areas of funding, staffing, and overall availability of facilities for this target population.

Key words: clinical pharmacy, long-term care, drug-related problems, polypharmacy.

Úvod

Významným problémem českého zdravotnictví v oblasti psychofarmakoterapie je odpovědná a racionální preskripce u dlouhodobě institucionalizovaných osob. U této populace čelíme výzvě, jak pokrýt specifické potřeby těchto klientů či pacientů, zvládnout případné problémové chování a současně se vyhnout nadměrné preskripci léčiv, zejm. psychofarmak. Ta se často předepisují na kontrolu jednotlivých symptomů, a pokud jsou jejich rizika opomíjena, mohou mít závažné důsledky pro zdraví a kvalitu života těchto osob.

Při komplexní problematice pacienta, který má např. časté poruchy chování, bývá výsledkem léčby neracionální kombinace různých psychofarmak, která mohou přinést mnoho rizik nebo navzájem interagovat.

Cílem článku není kritizovat současný stav, ale poskytnout ucelený pohled na problematiku preskripce u této populace a navrhnout strategie, jak se na její rizika zaměřit a následně je zmírnit.

Tato problematika stále nemá v současné době pozornost, jakou by si zasloužila. Je potřeba se tímto tématem více zabývat, a to neznamená jen racionalizovat farmakoterapii, ale nacházet řešení i v oblasti financování, personálního zabezpečení a vůbec dostupnosti zařízení pro tuto cílovou populaci.

Rizika psychofarmak u pacientů v dlouhodobé institucionální péči

Psychofarmaka jsou v medikacích pacientů v dlouhodobé institucionální péči hojně zastoupena. Jednak mají častější psychiatrické komorbidity a dále jsou jim psychofarmaka často indikována na poruchy chování (tj. agitace, neklid, sebepoškozování, stereotypní chování, nespolupráce při péči, křik, hostilita a agrese). Tento důvod preskripce psychofarmak může být sporný a nemá vždy oporu v medicíně založené na důkazech. Mnohdy také bývají opomíjeny nebo nemohou být uplatňovány nefarmakologické postupy léčby (např. z důvodu nedostatečného personálního zabezpečení zařízení). Diagnostika psychických problémů bývá, zejména u pacien-

tů se sníženou schopností komunikace, ztížena. Za náhlou změnou chování dále může být i zcela jiný faktor, např. dietní chyba, zácpa či bolest (1).

Při hodnocení medikací pacientů v dlouhodobé péči se lze setkat např. s těmito lékovými problémy:

- polypragmazie,
- klinicky významné lékové interakce,
- vysoké dávky a kombinace sedativních léků,
- kombinace léčiv s anticholinergním potenciálem,
- kombinace léčiv prodlužující QTc interval,
- kombinace léčiv zvyšující metabolické riziko,
- kombinace léčiv vyvolávající extrapyramidovou symptomatiku,
- nedostatečná monitorace rizik psychofarmak.

Velká část těchto pacientů užívá psychofarmaka letitě, bez větších změn, často z důvodu přetrvávajícího mýtu, že do psychiatrické medicíny nelze zasahovat.

Polypragmazie

Polypragmazií nazýváme pravidelné neracionální užívání většího počtu léčiv (zpravidla > 5), nebo užívání léčiv nadměrně dlouhou dobu nebo ve zbytečně vysokých dávkách. Faktory, které k ní vedou u populace dlouhodobě institucionalizovaných osob, jsou zejména:

- farmakorezistentní stavy,
- polymorbidita,
- preskripční kaskády,
- nedostatečná účinnost léčiv z různých důvodů,
- závažné poruchy chování,
- nadměrná víra v to, že léky přinesou efekt,
- nedostatečný respekt z nežádoucích účinků,
- strach, že se stav zhorší, pokud by se počet léčiv zredukoval,
- absence účinné kauzální léčby na danou problematiku (2).

Preskripční kaskády jsou časté a vznikají ve chvíli, kdy předepisujeme léčivo na zvládnutí nežádoucího účinku jiného léčiva, který je však interpretován jako nový symptom pacienta. Jedná se např. o preskripci laxativ při podávání anticholinergních antipsychotik jako je olanzapin

nebo klopazinu, která u pacienta vyvolají zácpu. Další typickou preskripční kaskádou psychofarmak je podávání biperidenu při snaze zmírnit extrapyramidovou symptomatiku vyvolanou antipsychotiky s vysokou afinitou k D2 receptorům. Biperiden navíc způsobuje zácpu nebo zhoršuje kognici a preskripční kaskáda se může dále řetězit výše naznačeným způsobem. V některých případech jsou preskripční kaskády nevyhnutelné, ale vždy by mělo proběhnout zhodnocení medikace ve smyslu zvažování, zda není vhodnější redukovat nebo zaměnit první léčivo, které nežádoucí účinek vyvolává (3).

Klinicky významné interakce psychofarmak

Vhodné je vždy zhodnotit, zda se v medikaci nenacházejí klinicky významné lékové interakce, které mohou výrazně snížit efekt jednotlivých léčiv nebo naopak zvýšit jejich toxicitu. To lze učinit např. i s pomocí klinického farmaceuta.

V medikaci institucionalizovaných pacientů se v praxi opakovaně setkáváme s lékovými interakcemi karbamazepinu, který de facto eliminuje účinek léčiv primárně metabolizovaných cestou enzymu cytochromu P450 (CYP) CYP3A4 (typicky trazodon, kvetiapin). Jejich souběžné podávání je chybou a vede k neúčinnosti uvedených léčiv. Dalším úskalím může být preskripce antibiotik s interakčním potenciálem např. klaritromycinu, který je inhibitor CYP3A4 a může naopak zvýraznit toxicitu trazodonu i kvetiapinu. Pacientovi pak hrozí nadměrný útlum nebo v případě kvetiapinu narůstá i riziko prodloužení QTc intervalu. Dále hrozí hypotenze a vznik pádů.

Silné induktory a inhibitory některých enzymů, zejm. cytochromu P450, ze skupiny psychofarmak uvádí tabulka 1.

Vysoké dávky a kombinace sedativních léčiv

Mnoho psychofarmak vykazuje sedativní účinky, které jsou dány zejména blokádou H1 receptorů nebo posílením gabaergní neurotransmise v mozku. Tyto účinky jsou s výhodou při terapii akutních stavů jako je mánie či psychóza a při poruchách spánku. Krátkodobě je lze použít

při poruchách chování (zejm. při agitaci a agresii) či při vystupňované tenzi a neklidu.

Dlouhodobá nebo výrazná sedace je ale nežádoucí a může být pro pacienta ohrožující (riziko pádu nebo útlumu dechového centra). Nepřiměřený útlum hrozí zejména při podávání kombinací sedativních látek. Například je nutná opatrnost při kombinaci benzodiazepinů s klopazinem (5). Známý je fakt, že útlum dechového centra hrozí při podávání opiátů, zejména v kombinaci s další sedativní medikací (benzodiazepiny, sedativní antipsychotika a antidepresiva aj.) (6). Tento nežádoucí jev byl recentně popsán i při podávání sedativních psychofarmak v kombinaci s gabapentiny (pregabalin, gabapentin), které jsou odbornou veřejností považovány za bezpečné a méně rizikové preparáty (7). Psychofarmaka se sedativními účinky shrnuje tabulka 2.

Léčiva s anticholinergním potenciálem

Při kombinaci léčiv blokujících muskarinové receptory, může docházet k centrálním i periferním anticholinergním nežádoucím účinkům jako je zácpa, retence moči, rozmazané vidění, sucho v ústech a zmatenost. Anticholinergní léčiva mají delirogení potenciál a jejich dlouhodobé podávání může vést k negativnímu snížení kognitivních funkcí pacienta.

Právě retence moči, zácpa nebo delirogení potenciál těchto léčiv často stojí za změnou chování (neklid, agitace, agrese), které navíc mohou vést k podávání dalších léčiv. Mezi psychofarmaka s anticholinergním potenciálem patří léčiva uvedená v tabulce 3. Často předepisovaný biperiden na zmírnění extrapyramidových příznaků vyvolaných podáním antipsychotik má také silný anticholinergní efekt (14).

Ke zhodnocení anticholinergní nálože medikace pacienta (cíleno na centrální nežádoucí účinky) mohou posloužit škály jako Anticholinergic Burden Scale (ACB Scale) a Anticholinergic Risk Scale (ARS) dostupné on-line (14, 15).

Léčiva prodlužující QTc interval

Souvislost mezi mírou prodloužení QT nebo korigovaného QT intervalu (QTc) a prevalencí výskytu maligní arytmie Torsades de Pointes (TdP) je v odborné literatuře velmi dobře popsána. Míra rizika vzniku této potenciálně fatál-

ní arytmie je v populaci různě vyjádřená a závisí mj. i na repolarizační rezervě jednotlivce. Prodloužení QTc intervalu je nežádoucí účinek na dávce závislý a kromě rizikových léčiv se na něm mohou podílet i další faktory (vrozené prodloužení QT interval – LQTS, elektrolytové dysbalance – zejm. hypokalemie, hypokalémie a hypomagnezémie, kardiovaskulární onemocnění, stres, extrémní hmotnost, aj.). Vzniku TdP předcházíme provedením kontrolního EKG a následnou úpravou medikace při zachytu prodlouženého QTc intervalu. Přehledně léčiva prodlužující QTc interval zpracovává internetová

databáze www.crediblemeds.org (16) a jsou také shrnuty v tabulce 4.

Další léčiva prodlužující QTc interval jsou některá antiarytmika (např. amiodaron), antibiotika (azitromycin, klarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin aj.), metadon, tamoxifen atd. (13, 16).

Léčiva s nevhodným metabolickým profilem

Pacienti užívající psychofarmaka mohou také trpět jejich metabolickými nežádoucími účinky. Látky současně blokující 5-HT₂ a H₁ receptory (např. klopazín, olanzapín) mají tyto

Tab. 1. Silné induktory a inhibitory z řady psychofarmak (dle 4)

Léčivo	Silný induktor (IND)/inhibitor (INH)	Středně silný induktor (IND)/inhibitor (INH)
Fluoxetin	INH: CYP2D6, CYP2C19	INH: CYP3A4
Paroxetin	INH: CYP2D6	INH: CYP3A4
Fluvoxamin	INH: CYP1A2, CYP2C19	INH: CYP3A4
Bupropion	INH: CYP2D6	
Duloxetin	INH: CYP2D6	
Valproát	-	INH: UGT, CYP2C9
Karbamazepin	IND: CYP2B6, CYP3A4, P-gp, UGT	IND: CYP1A2, CYP2C9

Uridin 5'-difosfo-glukuronosyltransferáza (UGT), P glykoprotein (P-gp)

Tab. 2. Přehled sedativních psychofarmak (8, 9, 10, 11, 12, 13 a dle SPC jednotlivých přípravků)

Skupina léčiv	Léčiva
Antipsychotika 1. generace	chlorprotixen, levomepromazin, melperon, zyklopentixol
Antipsychotika 2. generace	klopazín, olanzapín, kvetiapín, tiaprid
Antidepresiva	mirtazapín, trazodon, amitriptylin, klomipramin, imipramin, dosulepin, maprotilin, agomelatin
Stabilizátory nálady	valproát
Benzodiazepiny	alprazolam, bromazepam, diazepam, klobazam, oxazepam, klonazepam
Ostatní	klomethiazol, pregabalin, gabapentin

Tab. 3. Psychofarmaka s anticholinergními účinky (14, 15)

Skupina léčiv	Léčiva
Antipsychotika 1. generace	levomepromazin
Antipsychotika 2. generace	klopazín, olanzapín, kvetiapín
Antidepresiva	amitriptylin, klomipramin, imipramin, dosulepin, paroxetin
Stabilizátory nálady	karbamazepin
Ostatní	promethazin, hydroxyzin

Tab. 4. Psychofarmaka prodlužující QTc interval (9, 13 a 16)

Látky bez vlivu na QT interval	Látky s malým vlivem na QT interval	Látky se středním vlivem na QT interval	Látky s velkým vlivem na QT interval
aripiprazol	klopazín	amisulprid	i. v. podání antipsychotik
lurasidon	flufenazin	haloperidol	sertindol
kariprazin	flupentixol	levomepromazin	
brexpiprazol	olanzapín	kvetiapín	
	paliperidon	ziprasidon	
	risperidon	melperon	
	sulpirid	es-/citalopram	

Pozn.: Informace v tabulce se mohou napříč zdroji lišit, jedná se o orientační zařazení látek dle potenciálu prodlužovat QTc při terapeutických dávkách; malý vliv na QTc – prodloužení do 10 ms, střední vliv – 10 až 20 ms, velký vliv – nad 20 ms

INZERCE

účinky zpravidla nejvíce vyjádřeny. Vedou k nim ale i jiné mechanismy např. vznik leptinové rezistence. V důsledku nevhodného metabolického profilu léčiv může pacient pociťovat vyšší chuť k jídlu a následně přibírat na váze. Riziko vzniku diabetu mellitu či hyperlipidemie sekundárně zvyšuje riziko úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Monitorace metabolického rizika a případná úprava medikace jsou mnohdy v praxi opomíjeny. Psychiatrická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně za účelem sledování tělesného zdraví u pacientů s psychiatrickou diagnózou vydala i doporučený postup (17).

Psychofarmaka s vysokým metabolickým rizikem jsou uvedena v tabulce 5.

Léčiva vyvolávající extrapyramidovou symptomatiku

Polékové extrapyramidové syndromy (EPS) jsou motorické nežádoucí účinky, které mohou mít pro pacienta i nepříjemný psychický doprovod např. v podobě zvýšené tenze, na kterou může reagovat i různými poruchami chování. Navíc často vedou i ke stigmatizaci a noncom-

Tab. 5. Psychofarmaka s vyšším metabolickým rizikem (18)

Skupina	Léčiva
Antidepresiva	mirtazapin, tricyklická antidepresiva
Antipsychotika	klozapin, olanzapin
Stabilizátory nálady	valproát, lithium

Tab. 6. Míra rizika antipsychotik vyvolávat dystonie a polékový parkinsonismus (13, 19)

Míra rizika	Antipsychotika
Nízké	klozapin, kветiapiп, sertindol, ziprasidon
Střední	aripiprazol, brexpiprazol, chlorprotixen, kariprazin, levomepromazin, lurasidon, olanzapin
Vysoké	amisulprid, flufenazin, flupentixol, haloperidol, paliperidon, risperidon, sulpirid, zyklopentixol

Tab. 7. Míra rizika antipsychotik vyvolávat akatizii (13, 19)

Míra rizika	Antipsychotika
Nízké	amisulprid, aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin, kветiapiп, klozapin, levomepromazin, lurasidon, olanzapin, paliperidon, risperidon, sertindol, sulpirid, ziprasidon
Střední	flupentixol, flufenazin, zyklopentixol
Vysoké	haloperidol

pliance. Mezi EPS se nejčastěji řadí třes, polékový parkinsonismus, dystonie, akatizie a tardivní dyskineze. Navíc jsou často zdrojem preskripčních kaskád, ať už vedou k preskripci anticholinergik nebo benzodiazepinů. Potenciál psychofarmak vyvolávat EPS zobrazuje tabulka 6 a 7.

Rizikové kombinace psychofarmak

V praxi se často setkáváme se situacemi, kdy je pacient z nějakého důvodu (zpravidla závažné poruchy chování nebo dekompenzace somatického stavu) přijat k hospitalizaci do všeobecné nebo psychiatrické nemocnice. Tento moment může být příležitostí pro zhodnocení medikace s ohledem na její rizika a případně pro navržení změn za účelem racionalizace celé medikace pacienta.

Nejčastěji bývá přítomno riziko sedace či dechového útluhu při kombinaci psychofarmak se sedativními a hypnotickými účinky (typicky levomepromazin, chlorprotixen, kветiapiп, olanzapin, benzodiazepiny, valproát, trazodon, mirtazapin). Dále se častěji setkáváme s kombinacemi léčiv prodlužujících QTc či anticholinergních léčiv, které vedou následně k retenci, zácpě či ke zhoršení kognice. Následující ukázky medikací pacientů dlouhodobé institucionální péče obsahují právě tyto rizikové kombinace a jsou opatřeny komentářem klinického farmaceuta.

Kazuistika 1

Na neurologické oddělení byla přijata žena (75 let, BMI 25,3 kg/m²) s minerálovým rozvrtem, bez hodnotného kontaktu a s významnou hypotenzí (TK 68/45 mmHg, TF 69/min). Od rána u ní byly přítomny kolapsové stavy a nauzea, zvracela při předklonu hlavy. Byly těž popisovány intermitentní záškuby končetin dobře reagující na podání diazepamů i. v.

Na CT mozku nebyly prokázány čerstvé ložiskové změny ani hemodynamicky významné stenózy. Záškuby byly neurologem uzavřeny jako epiparoxysmy na podkladě minerálového rozvratu.

Z osobní anamnézy byla významná přítomná arteriální hypertenze, stav po CMP (cévní mozkové příhodě), tranzitorní ischemická ataka v povodí a. carotis interna dextra, diabetes mellitus (DM) II. typu na léčbě perorálními antidiabetiky a hypercholesterolemie. Psychiatrická diagnóza nebyla v osobní anamnéze uvedena. Podle

užívané medikace pacientka s lehkou mentální retardací pravděpodobně byla neklidná s depresivní symptomatikou a nespavostí.

Chronická farmakoterapie byla následující: perindopril/amlodipin 8/5 mg tbl. p. o. 1–0–0, citalopram 20 mg tbl. p. o. 1–1/2–0, acetylsalicylová kyselina 100 mg tbl. p. o. 0–1–0, omeprazol 20 mg p. o. 1–0–1, atorvastatin 10 mg tbl. p. o. 0–0–1, rilmenidin 1 mg tbl. p. o. 0–0–1, mirtazapin 30 mg tbl. p. o. 0–0–1/2, kветiapiп 100 mg tbl. p. o. 0–1–1, metformin 500 mg tbl. p. o. 1–0–1, tiaprid 100 mg tbl. p. o. 1/2–1/2–1/2, olanzapin 10 mg tbl. p. o. 0–0–1/2.

V laboratorním nálezu byl dominantní minerálový rozvrat se závažnou hyponatremií 104 mmol/l, hypochloremií 74 mmol/l a významnou hypoosmolalitou séra 220 mmol/kg. Ranní glykemie byly v průměru 4,3 mmol/l, renální parametry byly normální.

Během hospitalizace došlo k pomalé a postupné korekci závažné hyponatremie. Klinickým farmaceutem bylo doporučeno kontrolní EKG s kontrolou převodních intervalů.

Na EKG byl popsán vývoj ischemických změn a byl zachycen významně prodloužený QTc interval, a to 538 ms. Ischemie myokardu byla po konzultaci s kardiologem řešena konzervativně, do medikace byl nasazen enoxaparin v terapeutické dávce na 5 dní a duální antiagregační terapie (kyselina acetylsalicylová s klopogrelem) na 12 měsíců. Pro významnou hypotenzi byla již při přijetí vysazena všechna antihypertenziva: perindopril/amlodipin i rilmenidin.

Vzhledem k výrazně prodlouženému QTc intervalu bylo také nutné upravit psychiatrickou medikaci, a za tímto účelem proběhla konzultace s klinickým farmaceutem.

Pacientka užívala kombinaci psychofarmak, která mohou významně prodloužit QTc a zároveň se spolupodílet na minerálovém rozvratu. Především se mohl uplatnit vliv citalopramu, jehož účinek byl navíc potencován interakcí s omeprazolem. Obě léčiva pacientka užívala ve vyšší dávce. Inhibitor protonové pumpy se v medikaci objevil již vstupně (pacientka udávala asi před patnácti lety problémy se žaludkem, nyní byla bez obtíží). Omeprazol je poměrně silný inhibitor enzymu CYP2C19, který je současně i hlavní metabolickou cestou citalopramu. Vlivem jeho podávání zřejmě došlo ke kumulaci citalopramu a k projevu toxických účinků ve

formě prodloužením QTc intervalu i k závažné hyponatremii. Pro citalopram byly hlášeny závažné maligní arytmie TdP a toto riziko je u něj v rámci skupiny SSRI nejvíce vyjádřeno. Dále se na prodloužení QTc mohl podílet i vliv kvetiapi-
pinu. Citalopram má také velmi významný potenciál pro rozvoj SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). Po příčině vzniku hyponatremie však nebylo u této pacientky blíže pátráno.

Nejmenší vliv na prodloužení QTc a vznik SIADH má mezi antidepresivy mirtazapin, proto bylo rozhodnuto ho v chronické medikaci ponechat a titrovat ho do účinné antidepresivní dávky 30 mg/den. Kromě citalopramu byl vysazen i kvetiapin. Kombinace dvou antipsychotik ze skupiny MARTA (kvetiapi-
pinu s olanzapinem) není zcela racionální a opět může vést k prodloužení QTc, ale i k prohloubení hypotenze nebo případně k útlumu. Menší vliv na prodloužení QTc má olanzapin, který byl u pacientky tedy ponechán a postupně navýšen. Jeho nevýhodou je však výrazné metabolické riziko a podobně se uplatňuje i mirtazapin. Toto může být problematický bod preskripce do budoucna, zejména vzhledem již přítomnému DM II. typu a hypercholesterolemii. Hmotnost pacientky však byla t. č. ještě v normálním rozmezí (BMI 25,3 kg/m²) a bylo potřeba stav pacientky zastabilizovat.

Tiaprid byl z chronické medikace také vysazen, a to pro jeho potenciál prodlužovat QTc, a dočasně nahrazen klonazepamem v roztoku 2,5 mg/ml p. o. v dávce 0–0–5 kapek za účelem zklidnění pacientky.

Omeprazol by mohl interagovat s nově nasazeným klopido-
grelem. Snižoval by jeho efekt (inhibicí CYP2C19 a zamezením vzniku jeho aktivního metabolitu) a mohl by vést až k selhání jeho antiagregačního účinku. V případě znovuo-
bjevení se potíží se žaludkem byla doporučena kontrolní gastrokopie. Dle posledních doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2023 mají být inhibitory protonové pumpy užívány současně s duální antiagregační léčbou u pacientů ve vysokém riziku krvácení z gastrointestinálního traktu (evidence I A). Při nutnosti užívání inhibitoru protonové pumpy by bylo možné nasadit pantoprazol, u kterého je interakce méně vyjádřená.

Za pět dní po změně terapie došlo k úpravě QTc intervalu na 430 ms, pacientka začala s ošetřujícím personálem živě komunikovat, ne-

bylo potřeba dalšího užívání benzodiazepinu ani dalších úprav medikace. V budoucnu bude nutné zhodnotit vliv kombinace mirtazapinu a olanzapinu na metabolický status pacientky vzhledem k její osobní anamnéze. Nová metabolicky neutrální antipsychotika kariprazin, lurasidon s minimálním vlivem na QTc nebylo možné zvažovat na interním oddělení, neboť tuto revizi by bylo nutné provést ošetřujícím psychiatrem, který nebyl pro oddělení dostupný.

Pacientka byla propuštěna s následující medikací: kyselina acetylsalicylová 100 mg 0–1–0, klopido-
grel 75 mg 0–0–1, pantoprazol 40 mg 1–0–0, mirtazapin 30 mg 0–0–1, atorvastatin 20 mg 0–0–1, olanzapin 10 mg 0–0–1, tiaprid 50 mg při neklidu max 1–1–1, bisoprolol 2,5 mg ½–0–0, dočasně byly vysazen: metformin 500 mg 1–0–1 (vrátit zpět dle glykemií, t.č. byl glykemický profil kompenzovaný), perindopril 8 mg 1–0–0, amlodipin 5 mg 1–0–0, rilmenidin 1 mg 0–0–1 (vrátit zpět dle hodnot krevního tlaku, t. č. byla pacientka normotenzní).

Kazuistika 2

K hospitalizaci byl přijat muž (61 let, BMI 28,4 kg/m²) s lehkou mentální retardací a s polymorfní psychotickou poruchou se symptomy schizofrenie. Z dalších diagnóz byla uvedena významná epilepsie a stav po proběhlé ischemické CMP z levostranného povodí. Neurologicky byla patrná těžká dysartrie, paréza n. VII vpravo, na končetinách pravostranná hemiparéza. Stav pacienta se během hospitalizace zkomplikoval aspirací s následným rozvojem pneumonie.

Chronická farmakoterapie byla následující: zuklopenthixol depot 200 mg/ml i. m. 1x za 14 dní, diazepam 10 mg tbl. p. o. 1–1–1–1, fenytoin 100 mg tbl. p. o. 1–1–1–1, tamsulosin 0,4 mg tbl. p. o. 1–0–0, pantoprazol 40 mg tbl. p. o. 1–0–0, kvetiapin 400 mg tbl. p. o. 0–0–0–1, levomepromazin 25 mg tbl. p. o. 2–2–3 tbl., rosuvastatin 40 mg tbl. p. o. 0–0–1 a nově kyselina acetylsalicylová 100 mg tbl. p. o. 1–0–0, enoxaparin 0,4 ml s. c. 1x denně. Fakultativně byl podáván diazepam 10 mg i. m. při neklidu.

V laboratorním nálezu byla patrná elevace zánětlivých parametrů z důvodu aspirační pneumonie, ostatní bylo bez patologického nálezu.

Pacient se snažil spolupracovat, ale byl dezorientovaný a komunikace s ním byla obtížná pro těžkou dysartrii.

V chronické medikaci figurovalo v indikaci epilepsie širokospektré antiepiletikum fenytoin, který je charakteristický úzkým terapeutickým indexem, vysokou interindividuální variabilitou metabolismu a saturabilní farmakokinetikou. Jeho charakteristiky ho předurčují být toxickým a zároveň i významně interagujícím lékem. Fenytoin je silným induktorem metabolických enzymů fáze I (především CYP3A4), ale i fáze II (UGT1A1 a UGT1A4), zároveň je silný induktor efluxní pumpy P glykoproteinu. Kvetiapin je majoritním substrátem enzymu CYP3A4. Za přítomnosti fenytoinu dochází k významnému poklesu jeho hladiny a pro dosažení terapeutického efektu by bylo nutné podávat výrazně supratherapeutické dávky. Pokud klinik trvá na kombinaci fenytoinu a kvetiapi-
pinu, měl by si ověřit jeho plazmatické hladiny, neboť hrozí vysoké riziko selhání efektu kvetiapi-
pinu z důvodu jeho subtherapeutických plazmatických hladin.

U pacienta byla ordinována celá řada potenciálně sedativní medikace, a to ve vyšších dávkách – diazepam, levomepromazin, fenytoin, kvetiapin a depotní zuklopenthixol. Diazepam se řadí mezi benzodiazepiny s dlouhým poločasem (průměrně cca 36 hodin). To umožňuje podávání léku jednou nebo dvakrát denně. Jeho metabolismus podléhá především enzymům CYP3A4 a CYP2C19. V přítomnosti induktoru se rychleji přeměňuje na méně aktivní metabolity a zároveň je i rychleji eliminován z organismu. Proto pro dosažení účinku bude opět nutné vyšší dávkování.

Fenytoin může nepředvídatelně urychlovat odbourávání a negativně snižovat účinek i depotního zuklopenthixolu, který je metabolizován především enzymem CYP2D6 a ale v menší míře také indukovaným enzymem CYP3A4 (20).

Přítomnost fenytoinu v medikaci vedla k neúčinnosti sedativního antipsychotika kvetiapi-
pinu, ale potenciálně i ostatních léčiv. V důsledku toho byly navyšovány dávky a zkracovány dávkovací intervaly, což následně mohlo vést i ke zvýšenému riziku projevu nežádoucích účinků – útlumu dechového centra, nepředvídatelné sedaci či riziku rozvoje maligní arytmie TdP aj., a to za současného kritického stavu pacienta. Pacient byl hospitalizovaný na plicním oddělení, kde nebylo možné racionalizovat chronickou neurologickou ani psychiatrickou medikaci. Jako nejvýhodnější by se zde nabízela záměna antiepileptika za nové modernější širokospektré

antiepileptikum levetiracetam s minimálním interakčním potenciálem. Záměnu by bylo ale vhodné provést během hospitalizace na neurologickém oddělení vzhledem k dlouhodobému užívání fenytoinu za jeho postupného vysazení a titrací levetiracetamu do účinných hladin současně s monitoringem EEG aktivity. Přesný neurologický nálezu pacienta nám nebyl známý. Následně by byla vhodná deeskalace psychofarmak bez přítomnosti induktoru jejich metabolismu ošetřujícím psychiatrem či s podporou klinického farmaceuta. Ihned by se nabízela záměna kvetiapinu za olanzapin, který podléhá indukčnímu efektu fenytoinu méně, neboť jeho hlavní metabolická cesta je enzymem CYP1A2. Ale musíme si uvědomit, že kvetiapin se pravděpodobně antipsychotickým efektem u pacienta neuplatňuje z důvodu nedosažení efektivních hladin. Po nasazení dalšího sedativního antipsychotika olanzapinu by bylo nutné deeskalovat ostatní tlumivá psychofarmaka, opět ideálně pod dohledem ošetřujícího psychiatra. Dále má pacient pro tuto záměnu již rizikové BMI (28,4 kg/m²).

Po stabilizaci akutního interního stavu se pacient vracel zpět do domova s pečovatelskou službou se sníženou dávkou diazepamů na polovinu, pro deficit byla zařazena kyselina listová a vitamin D, ostatní medikace zůstala beze změny. Pro ošetřující specialisty pacienta bylo vydané farmakoterapeutické doporučení pro diskutované změny výše.

Kazuistika 3

Pacientka (45 let, BMI 21,1 kg/m²) s dg. dětská mozková obrna, lehká mentální retardace a epilepsie byla přijata pro oboustrannou legionelovou pneumonií. Ve vstupní laboratoři byla zachycena významná leukopenie (leukocyty 1,1 × 10⁹/l, absolutní počet neutrofilů 0,70 × 10⁹/l) s trombocytopenií (80 × 10⁹/l) a také hyponatremie (128 mmol/l). Již dříve byla diagnostikovaná hypotyreóza, dále nedostatek vitaminu B12 (19 pmol/l, norma 27–170 pmol/l) a kyseliny listové (folát 10,9 nmol/l, norma 12,2–73 nmol/l).

Pacientka při přijetí užívala levothyroxin 125 µg tbl. p. o. 1–0–0 (po–pá), 1,5–0–0 (so–ne), kvetiapin 300 mg tbl. p. o. 0–0–0–1, kvetiapin 200 mg tbl. p. o. 1–0–0, diazepam 10 mg tbl. p. o. 1–1–0–1, karbamazepin 300 mg tbl. p. o. 2–1–0–2, levomepromazin 25 mg tbl. p. o. 1–1–0–1, haloperidol 1,5 mg tbl. p. o. 1–1–2,

valproát 500 mg tbl. p. o. 1–0–1, melperon 25 mg tbl. p. o. 1–1–2–3, kalcium/vitamin D 0–0–1 a na chronickou zácpu užívala laktulózu sirup 1–1–1 lžice.

Stejně jako v předchozím případě byl metabolismus kvetiapinu indukován, tentokrát vlivem karbamazepinu, který je stejně jako fenytoin velmi významný induktor CYP3A4. Opět by u pacientky hrozila neúčinnost kvetiapinu a záchyt jeho subterapeutických plazmatických koncentrací. Tato interakce byla již potvrzena v publikaci Grimm et al. 2006 (21). Karbamazepin snížil hladiny kvetiapinu o 80 %. Stejně i my jsme ověřili tuto skutečnost u jiného pacienta, který užíval současně kvetiapin 800 mg/den a karbamazepin ve vysoké dávce (600 mg dvakrát denně). Dosažená hladina kvetiapinu byla pouze 27 ng/ml (terapeutické rozmezí 100–500 ng/ml), tedy zcela neúčinná. Velmi podobný výsledek lze očekávat i v případě naší pacientky.

Karbamazepin může dále vyvolávat SIADH (klinicky významná hyponatremie), pro tento nálezu by mohla svědčit nízká osmolalita séra 262 mmol/kg. Pro vyloučení dg. SIADH by bylo nutné realizovat další vyšetření, zejm. odpady minerálů a kreatininu do moči, která nebyla provedena. Při podávání karbamazepinu je také popisováno riziko vzniku závažné trombocytopenie a leukopenie v závislosti na dávce.

Pacientka dále užívá několik rizikových léčiv prodlužujících QTc interval (haloperidol, kvetiapin, melperon, ciprofloxacin na pneumonii) a oproti vstupnímu EKG došlo k prodloužení QTc na 460 ms, což může být považováno za hraniční nálezu.

Klinickým farmaceutem bylo doporučeno z chronické medikace postupně vysadit kvetiapin pro jeho podezřelou neúčinnost vlivem interakce.

Pro velmi závažnou leukopenii byl ihned v úvodu terapie podán granulocyty stimulující faktor filgrastim, dále byla pomalu korigována hyponatremie. Pro významný interakční potenciál a toxicitu (hyponatremie, leukopenie s trombocytopenií) bylo doporučeno změnit hladiny karbamazepinu. Výsledné hodnoty byly následující: karbamazepin 7 mg/l a epoxid-10,11-karbamazepin 7,4 mg/l (referenční rozmezí pro karbamazepin 4–12 mg/l, součet mateřské látky a metabolitu má být nižší než 12 mg/l). Metabolit 10,11-epoxid-karbamazepin je aktivní a disponuje antiepileptickou aktivitou, ale i vý-

raznou toxicitou. U pacientky byl součet mateřské látky s metabolitem 14,4 mg/l, tedy vyšší než doporučené rozmezí a bylo doporučeno snížit dávku karbamazepinu o 300 mg na 2–0–0–2. Vzhledem k tomu, že se jedná o retardovanou lékovou formu, je dostačující dávkování 2x denně (udávaný poločas je 15–20 h).

Karbamazepin dále může snižovat hladiny haloperidolu, při této kombinaci je teoreticky nutné jeho vyšší dávkování a bez ověření bezpečnosti dávky (např. odběrem plazmatické hladiny) je s tím spojené i relativně vyšší riziko projevu kardiovaskulárních nežádoucích účinků – prodloužení QTc intervalu a riziko rozvoje TdP. Stejně jako fenytoin zrychluje karbamazepin i biotransformaci diazepamů, což může opět vést k nutnosti navýšovat dávku. Sám karbamazepin má anticholinergní potenciál a může u pacientky potencovat zácpu. Pro projevy řady nežádoucích účinků (hyponatremie, leukopenie s trombocytopenií, deficit kyseliny listové, vitaminu B₁₂, zácpa) a vzhledem k velmi významnému interakčnímu potenciálu bylo tedy doporučeno karbamazepin velmi pomalu vysadit za současného titrování dávky druhého antiepileptika dle ordinace neurologa. Pacientka letitě antiepileptikum užívala a záměnu za vhodnější lék např. za jiný blokátor sodíkového kanálu jako je lamotrigin nebo lakosamid (zde je nutné myslet na to, že jejich hladina bude během titrace negativně ovlivněna indukčním efektem karbamazepinu) by bylo nutné provést za hospitalizace na neurologickém oddělení.

Antibiotikum ciprofloxacin je naopak středně silný inhibitor CYP3A4 a může zvyšovat hladiny karbamazepinu i kvetiapinu, některé zdroje uvádějí zvýšení AUC až o 54 % (22). Vzhledem k autoindukci, která je u karbamazepinu popisována, by tento vliv nemusel být až tak zásadní, pacientka však užívala poměrně vysokou dávku. Po snížení dávky karbamazepinu byla doporučena opět kontrola hladiny s časovým odstupem z důvodu interakce s ciprofloxacinem. Dále bude nutné opakovat vyšetření krevního obrazu s diferenciálem a mineralogramu.

Pacientka byla následně propuštěna v kompenzovaném stavu se sníženou dávkou karbamazepinu na 300 mg 2–0–2, vysazeným kvetiapinem v chronické medikaci a s doporučením pro kliniku pro postupné vysazení karbamazepinu z důvodu

vyjádření zásadních nežádoucích účinků antiepileptika. Ostatní medikace zůstala beze změny.

Načež byla o měsíc později opět přijata pro febrilie s pozitivním testem na SARS-COV-2. V medikaci byl stále výše zmiňovaný karbamazepin v dávce 600 mg dvakrát denně. Nově byla nasazena kortikoterapie dexamethasonem. Pro elevaci CRP, prokalcitoninu a čerstvé infiltráty na RTG plic byla zahájena kombinovaná antibiotická terapie ampicilinu/sulbaktamu i. v. s klaritromycinem, po třech dnech pacientka však bohužel umírá. V tomto bodě je nutné si uvědomit, že karbamazepin

zřejmě snižoval nejen účinek dexamethasonu, ale i antibiotika klaritromycinu. Ten se pro změnu mohl potenciálně podílet i na vzniku fatální arytmie TdP.

Závěr

Populace dlouhodobě institucionalizovaných pacientů je velmi riziková pro vznik lékových problémů, včetně polyfarmacie. Důvodů je mnoho. U této skupiny např. existuje menší dostupnost přímé péče lékaře (praktického lékaře, psychiatra nebo i jiného ambulantního specialisty) nebo nedostupnost odborníka, který by

medikaci pomohl zracionalizovat (např. klinický farmaceut). Hospitalizace těchto pacientů se stává jedinečnou příležitostí k revizi medikace a neměli bychom na tuto šanci rezignovat.

Článek má za cíl upozornit na problematiku polyfarmacie u této skupiny pacientů, kteří by měli být z důvodu své zranitelnosti ve středu zájmu všech odborníků ve zdravotnictví, ačkoliv je v některých případech realita jiná. Nicméně toto téma začíná poslední dobou odbornou i laickou veřejností rezonovat a možná se brzy dočkáme změn k lepšímu, pokud se o ně všichni přičiníme.

LITERATURA

1. Holden B, Gitlesen JP. Psychotropic medication in adults with mental retardation: prevalence, and prescription practices. *Res Dev Disabil.* 2004;25(6):509-21. doi: 10.1016/j.ridd.2004.03.004. PMID: 15541629.
2. Suchopár J, Prokeš M. Polypragmázie a lékové interakce, *Vnitř. Lék.* 2011;57(9):755-759.
3. Adrien O, Mohammad AK, Hugtenburg JG, et al. Prescribing Cascades with Recommendations to Prevent or Reverse Them: A Systematic Review. *Drugs Aging.* 2023 Dec;40(12):1085-1100. doi: 10.1007/s40266-023-01072-y. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37863868; PMCID: PMC10682291.
4. Hiemke C, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51:9-62.
5. SPC Leponex 100 mg tbl. Available from: www.sukl.cz
6. SPC Morphin Biotika 1 % injekční roztok. Available from: www.sukl.cz.
7. Lexicomp Pregabalin: Drug information. Dostupné na: www.uptodate.com
8. Mohr P, et al. *Klinická psychofarmakologie.* Praha: Maxdorf; 2017.
9. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Com-

- parative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019; 394(10202):939-951.
10. Lincová D, Farghali H. Základní a aplikovaná farmakologie. 2. vydání. Praha: Galén; 2007.
11. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. *Farmakologie a toxikologie.* Praha: Grada; 2004.
12. Stahl MS. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (4. vydání). Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
13. Taylor D, et al. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12. vydání. London: Wiley Blackwell; 2015.
14. Boustani M, Campbell N, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008;4:311-320.
15. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;168:508-513.
16. Databáze CredibleMeds. Available from: www.crediblemeds.org.
17. Masopust J. Sledování tělesného zdraví u pacientů se zá-

- važnými neorganickými duševními poruchami (psychózy, bipolární porucha, depresivní porucha). Psychiatrická společnost České lékařské společnosti JEP. 2020. Dostupné online: <https://postupy-pecce.psychiatrie.cz/images/pdf/Sledovani-telesneho-zdravi-u-pacientu-se-zavaznymi-dusevni-poruchami.pdf>.
18. Svačina Š. *Metabolické účinky psychofarmak.* Praha: Triton. 2004.
19. Cunningham Owens D. *A Guide to the Extrapyramidal Side-Effects of Antipsychotic Drugs.* Cambridge: Cambridge University Press. 2014. doi:10.1017/CBO9781139149112.
20. Davies SJ, Westin AA, Castberg I, et al. Characterisation of zuclopenthixol metabolism by in vitro and therapeutic drug monitoring studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(6):444-53.
21. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, et al. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Jan;61(1):58-69.
22. Shahzadi A, Javed I, Aslam B, et al. Therapeutic effects of ciprofloxacin on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy adult male volunteers. *Pak J Pharm Sci.* 2011;24(1):63-68.