

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



Léková pochybení u psychiatricky nemocných pacientů  
Dosage errors in psychiatrically diagnosed patients

Rigorózní práce

Hradec Králové 2016

Mgr. Tereza Hofmanová

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne 7.11.2016

.....

Mgr. Tereza Hofmanová

## **Poděkování**

Na tomto místě bych chtěla poděkovat všem, kteří mi pomáhali při vytváření této rigorózní práce.

Děkuji prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc., za odborné vedení rigorózní práce, jeho pomoc a cenné rady.

Rovněž bych ráda poděkovala PharmDr. Martinu Dosedělovi, Ph.D. a PharmDr. Josefu Malému, Ph.D. za ochotu a pomoc při získávání dat.

Také bych chtěla poděkovat prim. MUDr. Vlastě Hanuškové a bývalému řediteli MUDr. Ivanu Drábkovi za nápomoc a umožnění provedení lékového auditu v Psychiatrické nemocnici v Opavě.

## Obsah

Seznam zkratk	6
1 Úvod	8
2 Abstrakt	9
3 Teoretická část	11
3.1 Antipsychotika a jejich dělení	11
3.1.1 Antipsychotika 1. generace (A1G)	11
3.1.1.1 Sedativní (bazální)	11
3.1.1.2 Incisivní (vysoce potentní)	11
3.1.1.1 Sedativní antipsychotika	11
3.1.1.2 Incisivní antipsychotika	13
3.1.2 Antipsychotika 2. generace – atypická (A2G)	16
3.1.2.1 Selektivní antagonisté D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> receptorů	16
3.1.2.2 Antagonisté serotoninových, dopaminových a α-adrenalinových receptorů, tzv. SDA	16
3.1.2.3 Multireceptoroví antagonisté, MARTA	16
3.1.2.4 Dualisté dopaminových D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> receptorů a antagonisté serotoninových 5-HT <sub>2</sub> receptorů	16
3.1.2.1 Selektivní antagonisté D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> receptorů	16
3.1.2.2 Antagonisté serotoninových, dopaminových a α-adrenalinových receptorů, tzv. SDA (Serotonin and Dopamin Antagonists)	18
3.1.2.3 Multireceptoroví antagonisté, MARTA (Multi Acting Receptor Targeted Agents)	21
3.1.2.4 Dualisté dopaminových D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> receptorů a antagonisté serotoninových 5-HT <sub>2</sub> receptorů	25
3.2 Nejčastěji vyskytující se nežádoucí účinky antipsychotik	26
3.2.1 Antipsychotiky navozené prodloužení QT intervalu	26
3.2.1.1 Definice prodloužení QT intervalu	26
3.2.1.2 Rizikové faktory vedoucí k prodloužení QT intervalu	27
3.2.1.3 Antipsychotika vedoucí k prodloužení QT-intervalu	27
3.2.2 Metabolický syndrom navozený antipsychotiky	28
3.2.2.1 Ovlivnění hmotnosti antipsychotiky	28
3.2.2.2 Antipsychotiky indukovaný diabetes	31
3.2.3 Extrapyramidové symptomy (EPS)	35
3.2.3.1 Akutní dystonie	35

3.2.3.2	Akatizie.....	36
3.2.3.3	Parkinsonismus.....	36
3.2.3.4	Tardivní dyskineze (TD) .....	36
3.2.4	Hyperprolaktinémie .....	38
3.3	Programy k zachycení lékových interakcí .....	40
3.3.1	Infopharm©.....	40
3.3.2	Micromedex® Solutions .....	41
3.3.3	Drugs.com.....	43
4	Praktická část .....	44
4.1	Metodika .....	44
4.2	Výsledky .....	44
4.2.1	Charakteristika pacientů .....	44
4.2.2	Charakteristika podávaných léčiv .....	48
4.2.3	Výsledky zachycených interakcí – porovnání databází .....	58
4.2.4	Zachycené lékové interakce dle Drugs.com .....	59
4.2.5	Zachycené lékové interakce dle Infopharm.....	61
4.2.6	Zachycené lékové interakce dle Micromedex® .....	62
5	Diskuze.....	63
6	Závěr .....	68
7	Seznam použité literatury.....	69

## Seznam zkratek

A1G	antipsychotika 1.generace
A2G	antipsychotika 2.generace
ASA	kyselina acetylsalicylová
AT <sub>1</sub>	blokátory receptorů pro angiotensin II
ATB	antibiotika
AUC	area under curve /plocha pod křivkou
BB	betablokátory
CaB	blokátor kalciového kanálu
CNS	centrální nervový systém
CYP	cytochrom P450
ČR	Česká republika
DM	diabetes mellitus
EKG	elektrokardiogram
EPS	extrapyramidové symptomy
GERD	gastroezofageální reflux/ gastroesophageal reflux disease
GIT	gastrointestinální trakt
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
IMAO	inhibitor monoaminoxidázy
IM	infarkt myokardu
INR	international normalization ratio
K	draslík
KCl	chlorid draselný
KT	krevní tlak
LMWH	low molecular weight heparin/ nízkomolekulární hepariny
LP	léčivý přípravek
Mg	magnesium

NSAID	nesteroidní antiflogistika
OCD	Obsessive-Compulsive Disorder/ Obsesivně-kompulzivní porucha
OTC drugs	Over-the-counter / volně prodejné léky
PN	psychiatrická nemocnice
PPI	inhibitor protonové pumpy
SNRI	serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor
SS	srdeční selhání
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
TCA	tricyklická antidepresiva
TD	tardivní dyskineze
TdP	torsades de pointes
VCHGD	vředová choroba gastroduodena

# 1 Úvod

S uvedením prvních antipsychotik v 50. letech 20. století došlo k výrazné změně v léčbě psychiatrických pacientů (Bouček 2005). S rostoucím množstvím nově uvedených psychofarmak se začaly projevovat jejich nežádoucí účinky, které vedou k „stigmatizaci“ už tak společností odmítaných pacientů, a k většímu výskytu non-compliance.

Léčba v psychiatrii má řadu odlišností od „klasických“ interních oborů, mezi specifika patří většinou nespolupracující nebo nedůvěřující pacient, závislost na informacích podaných pacientem, nehmatatelné podklady k léčbě, opožděný nástup účinku léčiva (4 – 6 týdnů) i projev nežádoucích účinků, možná záměna projevu interakce léčiv za symptom onemocnění, apod.

Odborná veřejnost z jiných lékařských oborů nemá většinou povědomí o psychofarmacích, jejich systémovém účinku, možných interakcích s ostatními léky a dopadem na organismus. V tomto nedostatku vidím uplatnění klinického farmaceuta jako prostředníka mezi těmito „relativně“ vzdálenými obory. Rovněž je nutné se zaměřit na zdravotnický personál, jakým způsobem podává léky (chybné dávkování, půlení/drcení retardet, špatné časové schéma).

Klinický farmaceut jako součást zdravotnického týmu napomáhá zjišťovat, řešit a předcházet lékovému pochybení.

Pozice klinického farmaceuta vede ke zvýšení úrovně farmakoterapie, možné získání větší důvěry psychiatrického pacienta (farmaceut není lékař ani psycholog), zajímá ho praktická stránka věci, během pohovoru při propuštění doporučí správné užívání léku, upozorní na možné nežádoucí účinky, nutnost dlouhodobého užívání, což povede k lepší compliance a zabránění relapsu onemocnění.



## 2 Abstrakt

Cílem práce bylo zachytit, zhodnotit a statisticky zpracovat léková pochybení u psychiatricky nemocných pacientů. Z dostupné dokumentace (D-kurzy) jsem analyzovala kompletní farmakoterapii u 137 pacientů (59 mužů a 78 žen) hospitalizovaných v Psychiatrické nemocnici Opava, v období 29. 10. – 1. 11. 2013, což bylo 15,75% z celkového počtu. U pacientů byla diagnostikována onemocnění dle MKN-10 a to od F00-F69 a G20, G308.

U všech pacientů byla zaznamenána polyfarmakoterapie, kdy každý pacient byl léčen 2 a více léky, maximální množství léků na osobu bylo 12. Průměrně množství léků připadající na jednoho pacienta bylo 6,4. Mezi nejčastěji zastoupená léčiva patřila antipsychotika. Užívaná antipsychotika mají potenciál působit celou řadu nežádoucích účinků jako extrapyramidové symptomy, prodloužení QT-intervalu, hyperprolaktinemii a navození metabolického syndromu.

K zachycení lékových interakcí byly použity 3 programy; Infopharm©, Micromedex® a Drugs.com. Každý zaznamenal odlišné množství interakcí, nejvíce Drugs.com 715, poté následoval Micromedex 236 a Infopharm s 182.

Dle analýzy byli pacienti vystaveni možným lékovým interakcím a nežádoucím účinkům léčiv, kterým by se dalo předcházet zaměřením na jejich možný vznik a monitorovat tak klinický stav pacienta. Polyfarmakoterapie je vždy spjata s vyšším výskytem nežádoucích účinků léčiv, prevencí lze docílit lepší adherenci k léčbě a compliance pacienta.

## **Abstract**

The aim was to capture, evaluate and statistically process the pharmaceutical misconduct of the psychiatrically ill patients. From the available documentation (D-courses), I analysed the complete drug therapies for 137 patients (59 males and 78 females) hospitalized in The Psychiatric hospital in Opava, 29.10. -1.11.2013, which was approx 15,75% of the total amount of patients. Patients were diagnosed according to ICD-10 disease according to F00-F69 and G20, G308.

All patients were logged polypharmacotherapy, where each patient was treated with 2 or more drugs, the maximum quantity of drugs per person was 12. On average, the amount of drugs per patient was 6.4. The most commonly represented by the drugs belonged to antipsychotics. Used antipsychotic medications have the potential to cause a number of adverse effects as extrapyramidal symptoms, QT-interval, hyperprolactinaemia and induction of metabolic syndrome.

To determine drug interactions there have been used three different programs; Infopharm ©, Micromedex ® and Drugs.com. Each has seen a different number of interactions, the most Drugs.com 715, then followed the Micromedex 236 and Infopharm with 182.

According to the analysis, the patients were exposed to potential drug interactions and adverse drug effects, which would be preceded by a focus on the possible emergence of and monitor the clinical condition of the patient. Polypharmacotherapy is always associated with a higher incidence of adverse effects. Prevention of these side effects can be achieved through better adherence to treatment and compliance of the patient.

## **3 Teoretická část**

### **3.1 Antipsychotika a jejich dělení**

Antipsychotika jsou léčiva určená k léčbě psychóz, nejznámější schizofrenie. Charakteristické je jejich působení na celou řadu receptorů v mozku i mimo něj, především na dopaminový, serotoninový, adrenergní, histaminový a acetylcholinergní systém (Bouček 2005).

Dělí se do dvou generací (Fišar et al. 2009). První generace se označuje za klasická, typická či konvenční antipsychotika (A1G), druhá je pak atypická nebo nová antipsychotika (A2G).

#### **3.1.1 Antipsychotika 1. generace (A1G)**

- základním mechanismem působení je blokáda dopaminových D<sub>2</sub> receptorů
- limitována jsou spektrem účinku, jejich účinností, vedlejšími a nežádoucími účinky
- první generace antipsychotik je spojena s akutními extrapyramidovými symptomy i při terapeutických dávkách (Vallianatou 2012)

Klasická antipsychotika se dělí do dvou skupin

##### **3.1.1.1 Sedativní (bazální)**

##### **3.1.1.2 Incisivní (vysoce potentní)**

##### **3.1.1.1 Sedativní antipsychotika**

Charakteristika (Kopeček 2012):

- nižší blokáda D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, případně 5-HT<sub>2</sub> receptorů
- vysoká schopnost blokády muskarinových, histaminových  $\alpha_1$ -adrenergních receptorů
- nižší klinická účinnost, omezené použití

Patří zde: chlorpromazin, levomepromazin, thioridazin, chlorprothixen, zyklopentixol a loxapin

### **Chlorpromazin (*Plegomazin inj.*)**

- prototyp fenothiazinového antipsychotika, D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> antagonist, vysoká afinita k 5-HT<sub>6</sub> a 5-HT<sub>7</sub> receptorům
- metabolizován je CYP2D6 a CYP1A2 (Ravyn et al. 2013)
- spojen s výskytem změn EKG, dochází k prodloužení QTc-intervalu, zvýšení P-vlny, dokonce byla popsána náhlá smrt ve spojení s užíváním chlorpromazinu (Taylor 2003)
- chlorpromazin má vysoké riziko váhového přírůstku, dyslipidemie a glukózové intolerance (Correll et al. 2011)

### **Levomepromazin (*Tisercin 50x25mg, Tisercin inj. sol. 10x1ml/25mg*)**

- fenothiazinové antipsychotikum, D<sub>2</sub> antagonist, vysoká afinitou ke 5HT<sub>2</sub>, H<sub>1</sub> a M receptorům
- metabolizován CYP2D6
- podobný chlorpromazinu, ale má silnější inhibiční psychomotorické účinky
- antiemetické, antihistaminové, antiadrenergní a anticholinergní účinky účinky
- extrapyramidové nežádoucí účinky jsou méně vyjádřeny, riziko prodloužení QT-intervalu, hypotenze (Bouček 2005)

### **Thioridazin (*od roku 2005 stažen z trhu*)**

- fenothiazinové antipsychotikum, D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> antagonist, afinita k  $\alpha$  receptorům
- metabolizován CYP2D6 a CYP3A4
- vysoké riziko prodloužení QT-intervalu (Ravyn et al. 2013), byly zaznamenány případy Torsades de Pointes (TdP) a náhlé smrti (Taylor 2003)

### **Chlorprothixen (*Chlorprothixen 30x15mg, 30x50mg*)**

- thioxanthenový derivát, D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> dopaminový antagonist, 5HT<sub>2</sub> – antagonist s vysokou afinitou k 5HT<sub>6</sub>, 5HT<sub>7</sub> receptorům
- inhibitor CYP2D6
- anticholinergní nežádoucí účinky, málo EPS

### **Zuklopenthixol (*Cisordinol 50x 10mg, 25mg, Cisordinol Depot inj. sol. 10x1ml/200mg., Cisordinol-Acutard inj. sol.10x1ml/50mg*)**

- thioxanthenový derivát, D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> dopaminový antagonist
- metabolizován CYP2D6 (Ravyn et al. 2013)
- výskyt EPS, hyperprolaktinémie, xerostomie, závratě

### **Loxapin (*V ČR nedostupný r. 2016*)**

- tricyklické antipsychotikum, antagonist D<sub>2</sub> a 5HT<sub>2A</sub> receptorů, působí rovněž na noradrenergní, histaminové a cholinergní receptory (H. Lundbeck A/S 2013)
- metabolizován CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4(Ravyn et al. 2013)“
- EPS, anticholinergní nežádoucí účinky

## **3.1.1.2 Incisivní antipsychotika**

Charakteristika:

- vysoká afinita k D<sub>2</sub> receptorům
- působí menší útlum
- častý výskyt extrapyramidových symptomů (EPS) a hyperprolaktinemie

Patří zde perfenazin, prochlorperazin, flufenazin, flupentixol, haloperidol, melperon

### **Perfenazin a prochlorperazin (*v současné době nedostupné v ČR*)**

- fenothiazinové deriváty, D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> dopaminový antagonisté

- metabolizován je primárně CYP2D6 (Ravyn et al. 2013)
- spojení s vysokým výskytem extrapyramidových nežádoucích účinků a tardivní dyskinezi (Ravyn et al. 2013)

**Flufenazin (*Afluditen 25mg/ml, inj.*)**

- fenothiazinový derivát, antagonist dopaminových D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> receptorů
- metabolizován CYP2D6
- anticholinergní nežádoucí účinky, parkinsonismus, akatizie, zvýšení hmotnosti, hyperprolaktinémie (Kopeček 2002)

**Flupentixol (*Fluanxol 100x 1mg, Fluanxol Depot inj. 1x2ml/40mg*)**

- thioxanthenový derivát, dopaminový D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> a 5HT<sub>2</sub> receptorový antagonist (H. Lundbeck A/S 2013)
- metabolizován CYP2D6 a CYP1A2 (Taylor 2003)
- extrapyramidové nežádoucí účinky, hyperprolaktinémie

**Haloperidol (*Haloperidol Richter 1,5mg 50x1,5mg, Haloperidol Richter gtt. 1x10ml/20mg, Haloperidol Decanoat – Richter inj. 5x1ml/50mg*)**

- slabý D<sub>1</sub> a silný D<sub>2</sub> antagonist
- metabolizován CYP3A4 a CYP2D6 (Ravyn et al. 2013)
- haloperidol nezpůsobuje při nízkém (okolo 5mg/den) a středním (5-20mg/den) dávkování prodloužení QT intervalu, ale při vysokých dávkách (cca 20mg/den) a při předávkování byly zaznamenány případy prodloužení QT intervalu a Torsades de Pointes (TdP) (Taylor 2003)
- nízký potenciál k rozvoji metabolického syndromu a hmotnostnímu přírůstku (Gautam et al. 2011)
- neovlivňuje lipidové spektrum (Shah et al. 2012)

**Melperon (*Buronil 50x 25mg*)**

- derivát butyrofenonu, silný 5-HT<sub>2</sub> antagonist, D<sub>2</sub>/D<sub>4</sub> antagonist (H. Lundbeck A/S 2013)
- inhibice CYP2D6
- nízký výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků

### 3.1.2 Antipsychotika 2. generace – atypická (A2G)

Charakteristika (Bouček 2005, Kopeček 2012):

- stejná účinnost u pozitivní symptomatologie jako A1G
- větší efekt u negativní symptomatologie
- větší účinnost v léčbě kognitivních příznaků
- nižší výskyt nežádoucích účinků

Atypická antipsychotika lze rozdělit do čtyř skupin:

#### 3.1.2.1 Selektivní antagonisté D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorů

#### 3.1.2.2 Antagonisté serotoninových, dopaminových a α-adrenalinových receptorů, tzv. SDA

#### 3.1.2.3 Multireceptoroví antagonisté, MARTA

#### 3.1.2.4 Dualisté dopaminových D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorů a antagonisté serotoninových 5-HT<sub>2</sub> receptorů

#### 3.1.2.1 Selektivní antagonisté D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorů

- mechanismus spočívá v bifázickém ovlivnění dopaminových D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorů

Řadí se zde: amisulprid, sulpirid a tiaprid

**Amisulprid** (*Amilia 60x50mg, 30x200mg, 30x400mg, Solian 30x200mg*)

- D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorový antagonist
- není metabolizován játry



- hyperprolaktinemie (Divac et al. 2014), extrapyramidové nežádoucí účinky, přírůstek na váze (Goncalves et al. 2015)

- signifikantně neovlivňuje prodloužení QT-intervalu (Hasnain et al. 2014)

**Sulpirid (*Dogmatil 30x50mg, Prosulpin 30x50mg, 30x200mg*)**

- antagonist dopaminových D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-receptorů

- extrapyramidové nežádoucí účinky, hyperprolaktinemie

- střední riziko prodloužení QT intervalu, na dávce závislé (Desai et al. 2015)

**Tiaprid (*Tiapro 50x100mg, Tiapridal 50x100mg, Tiapralan 50x100mg*)**

- D<sub>2</sub> receptorový antagonist s vlastnostmi podobnými sulpiridu

- extrapyramidové nežádoucí účinky, hyperprolaktinemie, prodloužení QT intervalu (Kopeček 2002)

### **3.1.2.2 Antagonisté serotoninových, dopaminových a $\alpha$ -adrenalinových receptorů, tzv. SDA (Serotonin and Dopamin Antagonists)**

- mechanismus spočívá v blokadě 5-HT<sub>2</sub> receptorů a D<sub>2</sub> receptorů

Řadí se zde risperidon, paliperidon, ziprasidon, sertindol, iloperidon a lurasidon.

**Risperidon** (*Risperdal 20x1mg, 60x1mg, 20x2mg, 60x2mg, 20x3mg, 60x3mg, Risperdal Consta 25mg, 37,5mg a 50mg inj., Risperdal sol.1x 30ml/30mg, Rispen 50x1mg, 50x2mg*)

- antagonist D<sub>2</sub> a 5-HT<sub>2A</sub> receptorů
- metabolizován CYP2D6 (Ravyn et al. 2013) a CYP3A4 (Bernardo et al. 2011)
- minimální vliv na prodloužení QT-intervalu (Taylor 2003), ale může k němu dojít (Hasnain et al. 2014)
- riziko vzniku tachykardie (Choure et al. 2014)
- spojován s možným novým vznikem DM II nebo hyperglykémie, má diabetogenní potenciál, obzvláště u mladších pacientů (Coccarello et al. 2010)
- vyšší afinitu k D<sub>2</sub> a 5-HT<sub>2A</sub> receptorům, což vede k vyššímu výskytu EPS, také se vyskytuje parkinsonismus (Shirzadi et al. 2006)
- vzhledem k vysoké afinitě 5-HT<sub>2A</sub> receptorům dochází k hyperprolaktinémii (Alpak et al. 2014)

**Paliperidon** (*Invega 30x3 mg, 49x6mg, 49x9mg, Xeplion 50mg inj.sus.,75mg inj.sus.,100mg inj.sus., 150mg. inj.sus.*)

- afinita k D<sub>2</sub> a 5-HT<sub>2A</sub> receptorům
- metabolizován primárně ledvinami (Ravyn et al. 2013)
- střední riziko vedoucí k dyslipidemii a glukózové intoleranci, rovněž středně ovlivňuje váhový přírůstek (Correll et al. 2011)

- rovněž ovlivňuje hladinu prolaktinu (Alpak et al. 2014).
- ovlivňuje QT-interval, tento nežádoucí účinek je na dávce závislý, toto riziko je zvýšeno u osob >65 let (Suzuki et al. 2012)
- EPS, tardivní dyskineze

**Ziprasidon (*Zeldox 30x40mg, 60mg, 80mg, Zeldox 10mg/ml por sus, Ziprasidon Mylan 30x40mg, 60mg, 80mg*)**

- 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub> a D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>-antagonista, agonista 5HT<sub>1A</sub> a  $\alpha_1$  adrenergních receptorů (H. Lundbeck A/S 2013)
- metabolizován CYP3A4 (Ravyn et al. 2013) CYP1A2
- jídlo ovlivňuje absorpci a biologickou dostupnost, proto je doporučováno podávání s jídlem (Bernardo et al. 2011)
- minimální efekt na prodloužení QT-intervalu (Taylor 2003), avšak bylo zaznamenáno prodloužení, hlavně při jeho předávkování.
- nevede k nadváze, ovlivnění lipidového spektra a zvýšení krevního cukru (Correll et al. 2011), dokonce zlepšuje lipidové parametry (Shah et al. 2012).

**Sertindol (*Serdolect 28x4mg, 12mg, 16mg, 20mg*)**

- dopaminový D<sub>2</sub>, serotoninový 5-HT<sub>2</sub> a  $\alpha_1$  adrenergní antagonist (H. Lundbeck A/S 2013)
- metabolizován CYP2D6 a CYP3A4 (Goodwin et al. 2009)
- vliv na prodloužení QT-intervalu (Hasnain et al. 2014), tento efekt je na dávce závislý, bylo zaznamenáno několik úmrtí během klinického sledování (Taylor 2003)
- posturální hypotenze, tardivní dyskineze

### **Iloperidon (v současné době v ČR nedostupný)**

- D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> antagonist, parciální antagonist 5HT<sub>1A</sub>, vysoká afinita k D<sub>3</sub> a D<sub>4</sub> receptorům, antagonist  $\alpha_1$  a  $\alpha_{2C}$  receptoru (Caccia et al. 2010)
- metabolizován CYP1A2, CYP2D6 (Ravyn et al. 2013) a CYP3A4
- rychle absorbován, potrava neovlivňuje jeho absorpci
- minimální aktivita k cholinergním receptorům – nedochází k anticholinergním nežádoucím účinkům (Bishara et al. 2008)
- nízká afinita k H<sub>1</sub> receptorům – nízký efekt na váhu
- prodloužení QT intervalu
- nepatrně zvyšuje celkový cholesterol, triglyceridy a glukózu, nebyl prokázán vliv na prolaktin (Caccia et al. 2010).
- rhinitida, impotence, polyurie a určité kardiovaskulární příhody (tachykardie, palpitace, posturální hypotenze), což je způsobeno vysokou afinitou k  $\alpha_1$  receptorům (Bishara et al. 2008).

### **Lurasidon (v současné době v ČR nedostupný)**

- antagonist D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> receptorů a noradrenalinového  $\alpha_{2c}$  receptoru (H. Lundbeck A/S 2013)
- metabolizován CYP3A4 (Ravyn et al. 2013)
- nízké riziko metabolického syndromu (Goncalves et al. 2015)
- EPS (akatie, parkinsonismus) na dávce závislé

### 3.1.2.3 Multireceptoroví antagonisté, MARTA (Multi Acting Receptor Targeted Agents)

Působí na celou řadu neurotransmiterů, jak uvádí název (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>2A/H1</sub>, α<sub>2</sub> a M receptory).

Do této skupiny patří klozapin, olanzapin, quetiapin, zotepin a asenapin.

#### **Klozapin (*Leponex 50x25mg, 100mg, Clozapin Desitin 50x25mg, 100mg*)**

- antagonist D<sub>1</sub>/D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptorů, nižší antagonismus D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorů, vysoká afinita pro 5-HT<sub>7</sub>/5-HT<sub>4</sub> a 5-HT<sub>1</sub> receptory (H. Lundbeck A/S 2013)
- metabolizován CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4 (Ravyn et al. 2013)
- dochází na dávce závislé prodloužení QT intervalu, ale abnormální prodloužení intervalu je raritní (Taylor 2003)
- může vést k tachykardii (Hasnain et al. 2014)
- spojen s největším hmotnostním přírůstkem, přibližně cca 12 kg, s vyšším rizikem vzniku glukózové intolerance a hyperlipidemie (Reynolds et al.2010, Correll et al. 2011).
- dyslipidemie je charakterizována abnormálním zvýšením triglyceridů (hypertriglyceridemií) a celkového cholesterolu (hypercholesterolemií) (Coccarello et al. 2010)
- ovlivnění glukózové homeostazy (hyperglykémie a insulinové rezistence) nezávisle na hmotnostním příbytku (Coccarello et al. 2010)

#### **Olanzapin (*Zyprexa 28x10 mg, 15 mg, Egolanza 28x10 mg, 15 mg, Zypadhera 210 mg inj, 300mg inj, 405 mg. inj.*)**

- D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>/D<sub>4</sub> a 5-HT<sub>2c</sub> receptorový antagonist, afinita k H<sub>1</sub> a α<sub>1</sub> receptorům (H. Lundbeck A/S 2013)

- metabolizován CYP1A4, CYP2D6 (Ravyn et al. 2013) a CYP1A2(Bernardo et al. 2011)
- prodloužení QT-intervalu není významné, ani při předávkování (Taylor 2003), ale má potenciální riziko vzniku posturální hypotenze ( Choure et al. 2014)
- vede signifikantně ke zvýšení hmotnosti (udává se až okolo 12 kg (Reynolds et al. 2010)) a zvýšení triglyceridů, u pacientů s prediabetem vede ke změně na DM II a u pacientů s normální glukózovou tolerancí vede k prediabetu (Reaven et al. 2009)
- vysoké riziko glukózové intolerance a hyperlipidemie (Reynolds et al. 2010, Correll et al. 2011)
- dyslipidemie je charakterizována abnormálním zvýšením triglyceridů (hypertriglyceridemií) a celkového cholesterolu (hypercholesterolemií) (Coccarello et al. 2010)
- největší potenciál k rozvoji metabolického syndromu (Gautam et al. 2011).
- má vyšší afinitu k D<sub>2</sub> a 5-HT<sub>2A</sub> receptorům, což vede k vyššímu výskytu EPS (Shirzadi et al. 2006).

**Quetiapin (*Seroquel 30x25mg, Ketilept 30x100mg, Seroquel Prolong 60x200mg, Quetiapin Teva Retard 60x200 mg, 300mg, 400mg*)**

- antagonist D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2</sub> a  $\alpha_2$  receptorů, nepůsobí anticholinergní (H. Lundbeck A/S 2013)
- metabolizován CYP3A4 a CYP2D6 (Ravyn et al. 2013)
- při terapeutických dávkách dochází k prodloužení QT-intervalu (Hasnain & Vieweg 2014), při předávkování a při současném užívání inhibitoru jeho metabolismu dochází k výraznému prodloužení QT-intervalu (Taylor 2003)
- vysoké riziko vzniku dyslipidemie; dochází k zvýšení celkového cholesterolu, stejně tak triglyceridů (Shirzadi et al. 2006.)
- středně ovlivňuje hmotnost a hladinu krevního cukru (Correll et al. 2011)
- nízký sklon k hyperprolaktinémii při standardním dávkování, nicméně byla zaznamenána quetiapinem indukovaná galaktorhea a amenorhea, řešením je

redukovat stávající dávku quetiapinu, s ohledem na jeho vysokou bezpečnost a toleranci (Sethi et al. 2010).

### **Zotepin (Zoleptil tbl. 30x 50mg)**

- D<sub>2</sub> a 5HT<sub>2A</sub> receptorový antagonist
- metabolizován CYP1A2, CYP3A4 a CYP2D6 (Goodwin et al. 2009),
- v klinických testech nebyly zaznamenány změny v EKG při jeho užívání, přesto je doporučeno monitorování EKG (Taylor 2003)

### **Asenapin (v současné době v ČR nedostupný)**

- antagonist 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> receptorů, antagonist D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>/ D<sub>4</sub> receptorů, noradrenergní  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{2A}$  a  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_C$  a H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> receptorů et al. 2012)
- nutnost sublinguálního podání díky jeho nízké biologické dostupnosti a vysokého hepato-gastrointestinálního first-pass metabolismu perorální formy (Citrome 2009) (při polknutí je biologická dostupnost méně než < 2%, proto se používá sublinguální podání a biologická dostupnost je cca 35%, pití vody dříve než po 10 minutách snižuje biologickou dostupnost asenapinu o 12-20% (Citrome 2009))
- metabolizován CYP2D6 (Ravyn et al. 2013, Bernardo et al. 2011)
- vysoká vazba na plazmatické bílkoviny (cca 95%)
- vazba na D<sub>2</sub> receptory je závislá na dávce
- antagonismus k  $\alpha_1$ -adrenergním receptorům je spojena s vlivem na kardiovaskulární systém – orthostatická hypotenze, bradykardie
- antagonismus vůči H<sub>1</sub> receptorům vede k ovlivnění přírůstku hmotnosti (Citrome 2009)
- nízký výskyt extrapyramidových symptomů a akathizie je na dávce závislá
- nízký vliv na prodloužení QT intervalu ve srovnání s quetiapinem, neovlivňuje hladinu prolaktinu (McIntyre et al. 2012)

- nižší vliv na zvýšení hmotnosti, váhový přírůstek není závislý na dávce, nízký vliv na hladinu glukózy v krvi (Citrome 2009)
- sublinguální podání může vést k orální hypoestézii (cca 5%) (Citrome 2009) a dysgeusii (nepříjemná chuť) (McIntyre et al. 2012)



### 3.1.2.4 Dualisté dopaminových D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorů a antagonisté serotoninových 5-HT<sub>2</sub> receptorů

Je zde jediný zástupce aripiprazol

#### **Aripiprazol (*Abilify 28x10mg, 28x15mg, Abilify Maintena 400 mg inj.*)**

- ovlivňuje dualisticky dopaminové D<sub>2</sub>/ D<sub>3</sub>-receptory, antagonist 5-HT<sub>2</sub> a agonista 5-HT<sub>1</sub>, působí antihistaminově, nepůsobí na cholinergní receptory (H. Lundbeck A/S 2013)
- metabolizován CYP2D6 a CYP3A4(Ravyn et al. 2013)
- minimálně vede k váhovému přírůstku a ovlivnění metabolismu et al. 2011)
- nevede k prodloužení QT intervalu
- výskyt EPS (akatie, parkinsonismus) (Divac et al. 2014)
- nevede k hyperprolaktinémii

## **3.2 Nejčastěji vyskytující se nežádoucí účinky antipsychotik**

Mezi nejčastější nežádoucí účinky antipsychotik patří prodloužení QT intervalu, ovlivnění metabolismu (dyslipidemie, hyperglykemie, přírůstek váhy), hyperprolaktinemie, extrapyramidové symptomy (akutní dystonie, akatizie, parkinsonismus, tardivní dyskineze). Jednotlivé nežádoucí účinky jsou popsány níže, včetně léčiv, které je vyvolávají.

### **3.2.1 Antipsychotiky navozené prodloužení QT intervalu**

#### **3.2.1.1 Definice prodloužení QT intervalu**

QT interval zahrnuje ventrikulární depolarizaci a repolarizaci. Je to interval měřený mezi iniciační Q vlnou a terminální T vlnou na elektrokardiogramu (EKG). QTc interval má hodnoty 450ms u mužů a 470 ms u žen (Taylor 2003). Označení QTc interval znázorňuje korigovanou délku QT intervalu.

Ventrikulární depolarizace je výsledkem rychlého influxu sodíkových iontů do kardiomyocytů. Následná repolarizace komory vyplývá v první řadě z vnějšího vtoku draslíku přes dva opožděné usměrňovače draselného kanálu; rychlý (rapid) ( $I_{Kr}$ ) a pomalý (slow) ( $I_{Ks}$ ). Blokáda jednoho z těchto dvou kanálů může vést k prodloužení akčního potenciálu, a tím se prodlouží QT interval. Produkce  $I_{Kr}$  je kódovaná genem human Ether-a-go-go-Related Gene (hERG), který je významným faktorem pro prodloužení QT intervalu (Beach et al. 2013). Prodloužení QT intervalu je vážný rizikový faktor pro vznik arytmiie typu Torsades de Pointes (TdP), může vést pouze k závratím nebo synkopě, ale může být i život ohrožující, např. vést ke komplikacím typu maligní ventrikulární fibrilace a náhlé srdeční smrti (Takeuchi et al. 2015).

### **3.2.1.2 Rizikové faktory vedoucí k prodloužení QT intervalu**

Mezi rizikové faktory patří: pokročilý věk, ženské pohlaví, vrozený prodloužený QTc interval, bradykardie, srdeční arytmie, městnavé srdeční selhání, hypokalemie, hypomagnezemie, hypokalcemie, kombinace léčiv prodlužující QTc interval, genetický polymorfismus genů kódující srdeční iontové kanály nebo enzymů účastnících se jaterního metabolismu léčiv (Zareba 2003), dále mentální anorexie, užívání diuretik, renální dysfunkce, hypertenze, hypoglykemie, diabetes, insuficience hypofýzy, AIDS, zranění CNS (mrtvice, trauma, tumor, infekce), malnutrice a obezita (Beach et al. 2013).

### **3.2.1.3 Antipsychotika vedoucí k prodloužení QT-intervalu**

V kohortě obsahující více než 90 000 pacientů léčených 4 typy antipsychotik klozapinem (9%), haloperidolem (43%), risperidonem (23%) a thioridazinem (25%) bylo prokázáno, že tito pacienti mají 2x až 3x vyšší riziko srdečního selhání a arytmií, rovněž mají 2-5x riziko mortality (Zareba 2003). Ziprasidon má vysoké riziko prodloužení QT-intervalu, toto riziko není na dávce závislé. Ve dvou randomizovaných, otevřených studiích bylo prokázáno, že olanzapin, quetiapin a risperidon mají menší vliv na prodloužení QT-intervalu než thioridazin a srovnatelný efekt s perorálně podaným haloperidolem (Beach et al. 2013). V tabulce č. 1 jsou seřazena antipsychotika podle vlivu na prodloužení QT intervalu.

Tabulka č. 1: Antipsychotika prodlužující QT-interval, převzato z (Beach et al. 2013)

Riziko prodloužení QTc-intervalu u běžně podávaných antipsychotik		
	Spojení s prodloužením QT	Spojení s Torsades de Pointes
Vysoké riziko		
Thioridazin (po)	+++	+++
Haloperidol (iv)	+++	+++
Ziprasidon (po)	+++	+
Střední riziko		
Flufenazin (po)	++	-
Haloperidol (po/im)	++	++
Iloperidon (po)	++	-
Paliperidon (po)	++	-
Risperidon (po)	+	+
Nízké riziko		
Asenapin (po)	+	-
Lurasidon (po)	+	-
Olanzapin (po)	+	+
Quetiapin (po)	+	+
Minimální riziko		
Aripiprazol (po)	-	-
<i>iv - intravenózně, im - intramuskulárně, po -perorálně</i>		

### 3.2.2 Metabolický syndrom navozený antipsychotiky

Metabolický syndrom je diagnostikován u pacientů, kteří splňují 3 a více z pěti kritérií: obvod pasu u žen > 88cm, u mužů > 102, TAG > 1,7 mmol/l, HDL < 1 mmol/l u mužů, < 1,3 mmol/l u žen, KT > 130/85 mmHg), glykemie > 5,6 mmol/l (Vokurka 2009).

#### 3.2.2.1 Ovlivnění hmotnosti antipsychotiky

Ve své podstatě je přírůstek hmotnosti dán nepoměrem mezi energetickým příjmem a výdejem. Atypická antipsychotika (A2G) ovlivňují pozitivní energetickou bilanci, ve které příjem překročí celkový výdej, přírůstek váhy je ovlivněn buď působením, nebo zhoršením vlivu těchto léků na stimulaci chuti k jídlu. Myšlenka, že psychotropní léky mohou ovlivňovat metabolismus a indukovat obezitu není nová. Účinek na povzbuzení chuti k jídlu a „lačnění po sacharidech/cukrech“ je vnímáno

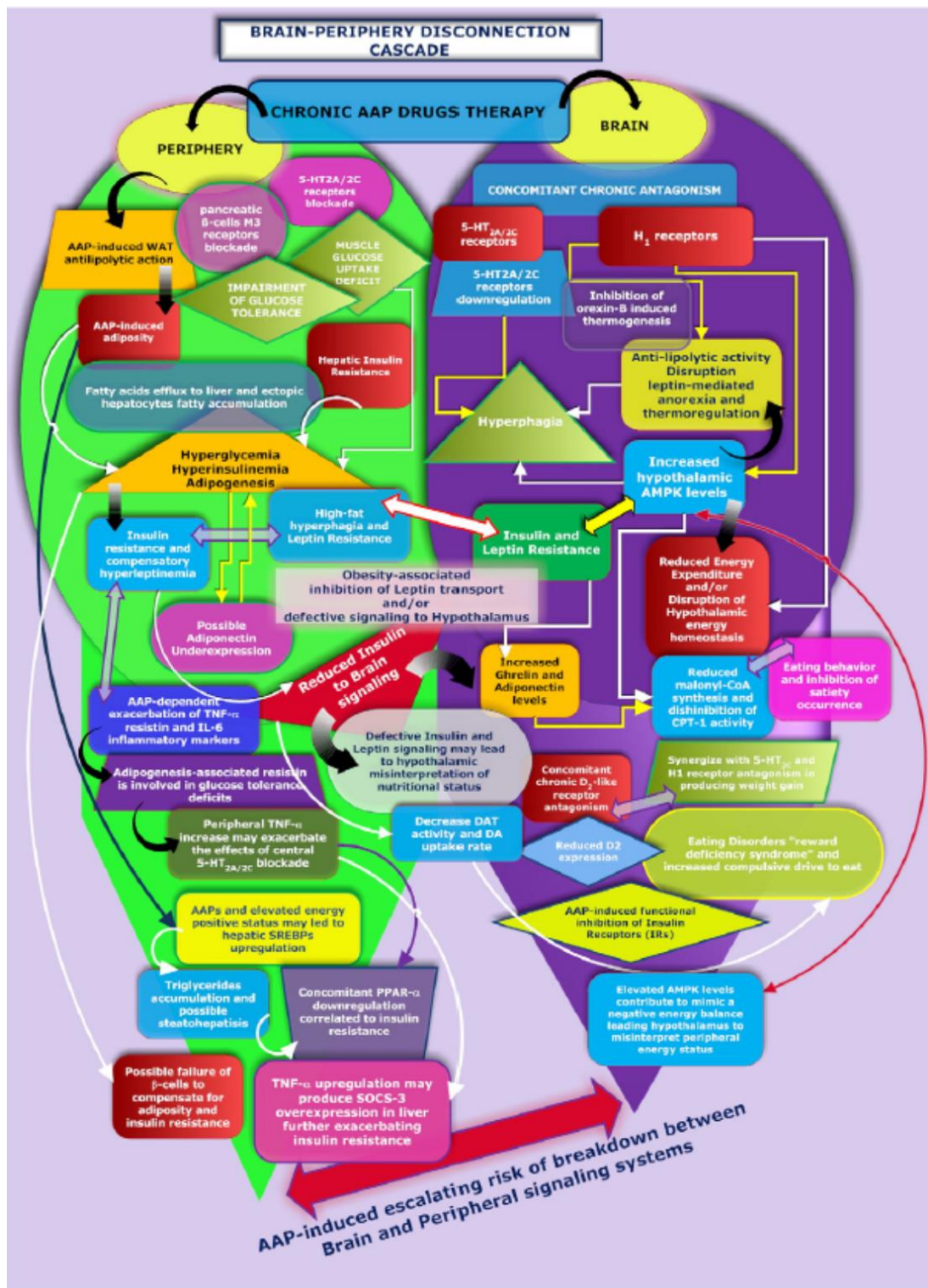
jako přímé působení na serotoninový systém (specifický antagonismus a/nebo snížená regulace serotoninových receptorů)(Coccurello et al.2010).

Atypická antipsychotika ovlivňují mnoho cílových receptorů a ovlivňují tak neurotransmitery zapojené do příjmu potravy a regulace tělesné hmotnosti, jako serotonin, histamin, noradrenalin a dopamin (Reynolds et al. 2010).

A2G působí na periferní hormony, jako je leptin, ghrelin a adiponectin. Je známo, že leptin a jeho antagonist a ghrelin, hrají důležitou roli v udržování homeostázy a regulace tělesné hmotnosti. Zatímco leptin, adipocyty produkovaný hormon, pozitivně koreluje s množstvím tukové tkáně a má anorexigenní účinek, ghrelin je střevní hormon, který stimuluje ukládání tukové tkáně a podporuje příjem potravy (Coccurello et al. 2010). Na obrázku č. 1 je znázorněno ovlivnění metabolických drah atypickým antipsychotikou.

Haloperidol a A2G, která nezpůsobují přibývání na váze, rovněž nezvyšují koncentraci leptinu. A2G, která zvyšují koncentraci ghrelinu vedou k přibývání na váze. Zvýšený ghrelin stimuluje chuť k jídlu a příjem potravy. Stejně tak A2G redukuje koncentraci adiponektinu, který jde ruku v ruce se zvýšenou inzulínovou rezistencí (Filakovic et al. 2012).

*Obrázek č. 1 : Schematický diagram zachycující několik kritických mechanismů působení atypických antipsychotik. Při chronickém užívání atypických antipsychotik se předpokládá, že dochází postupně k vyvolání „rozpojení signalizační kaskády“, což vede k potencionálnímu přerušování signalizačních systémů mezi mozkem a periferií. Z velké části se tyto signální dráhy, periferní a mozkové (zelené a fialové elipsy v uvedeném pořadí ve znázornění) překrývají a dochází k výměně (často protichůdných) informací. V této fázi atypická antipsychotika působí paralelně na mozkovou a periferní centra a vytvářejí nevýhodné metabolické situace na více místech. Jakmile tyto dysfunkční procesy přetrvávají delší dobu, potencionální sekundární porucha, způsobená dlouhodobou terapií atypických antipsychotik může indukovat částečné narušení příjmu metabolických informací přes mozek a periferní oblast. Jak je znázorněno ve spodní části obrázku, pod tlakem protichůdných a částečně přerušovaných signálních drah, vede tato situace k celkové metabolické poruše, která má tendenci stát se stereotypní a samostatně fungující, což vede k selhání propojení mezi mozkem a periferií, převzato z (Coccurello et al. 2010).*



Farmakodynamický profil antipsychotik může předurčovat jejich efekt na váhu.

Mnoho receptorů pro 5-HT je přítomno v mozku, 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> receptory nejvíce souvisí s působením serotoninu na příjem potravy a účinkem antipsychotik.

Agonisté na 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> mají opačný efekt na příjem potravy; 5-HT<sub>1A</sub> agonista zvyšuje a 5-HT<sub>2C</sub> snižuje příjem potravy. Nejvyšší přírůstek váhy je zaznamenán u klozapinu a olanzapinu, ti mají rovněž nejvyšší afinitu k 5-HT<sub>2C</sub> receptoru. Antagonistickým působením na dopaminové D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub> receptory dochází také ke zvýšenému příjmu potravy, rovněž blokáda H<sub>1</sub> receptoru vede ke zvýšení hmotnosti (Reynolds et al. 2010). Působením na muskarinové M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> a M<sub>5</sub> receptory dochází také ke zvýšení hmotnosti, M<sub>3</sub> receptor je důležitý receptor nacházející se v pankreatických β-buňkách a hraje klíčovou roli při udržení správného uvolňování inzulínu a glukózové homeostázy. Není jasně prokázána přímá souvislost se zvýšením tělesné hmotnosti a působením na adrenergní receptory (Starrenburg et al. 2009). V tabulce č. 2 jsou uvedena antipsychotika podle jejich vlivu na metabolismus.

*Tabulka č. 2: Antipsychotika spojená s metabolickým rizikem, převzato z (Filakovic et al. 2012)*

Antipsychotika spojená s metabolickým rizikem	
Vysoké riziko	klozapin, olanzapin, quetiapin, chlorpromazin, thioridazin,
Střední riziko	risperidon, sulpirid, zyklopentixol
Nízké riziko	flufenazin, haloperidol, flupentixol, amisulprid

### 3.2.2.2 Antipsychotiky indukovaný diabetes

Antipsychotika mohou způsobit inzulínovou rezistenci několika způsoby; buď přímo zvýšení inzulínové resistance, narušením glukózové tolerance nebo díky abdominální obezitě (Filakovic et al. 2012, Shirzadi et al. 2006).

Nově vzniklý diabetes je spojován s atypickými antipsychotiky (klozapin, olanzapin, risperidon a quetiapin), rovněž může dojít k rozvoji metabolické acidózy a ketózy (Shirzadi et al. 2006). Olanzapin a klozapin ovlivňují glukózovou regulaci nezávisle na adipozitě, rovněž mohou narušit funkci pankreatických β-buněk, děje se

tak antagonistickým působením na muskarinové  $M_3$  receptory  $\beta$ -buněk pankreatu. Olanzapin a risperidon narušují vychytávání glukózy buňkami kosterních svalů a jaterními buňkami, bloádou GLUT (glukózovým transportérem). Pankreatické  $\beta$ -buňky mají rovněž 5-HT<sub>1A</sub> receptory, bloádou těchto receptorů dochází ke snížené pankreatické odpovědi na hladinu glukózy v krvi, což vede k hyperglykémii (Starrenburg et al. 2009). Agonistické působení ziprasidonu a aripiprazolu na tyto receptory působí antidiabetogenně. Pankreatické  $\beta$ -buňky mají také adrenergní  $\alpha_2$ -receptory, které inhibují uvolnění inzulínu (Starrenburg et al. 2009). Zatímco antipsychotiky vyvolané přibývání na váze a rozvoj obezity vede ke zvýšenému riziku rozvoje glukózové intolerance a nově vzniklému diabetu, tak u některých antipsychotik dochází k rozvoji diabetu nezávisle na těchto procesech et al. 2010), jak je popsáno výše. V tabulce č. 3 je popsáno působení na dané receptory, v následující tabulce č. 4 jsou uvedena jednotlivá antipsychotika ovlivňující metabolismus.



Tabulka č. 3: Působení antipsychotik na dané receptory, převzato z (Starrenburg & Bogers 2009)

Antipsychotika působící na dané receptory		
Receptor	Mechanismus účinku	Vysoká afinita
H <sub>1</sub>	potlačuje příjem potravy, hraje roli v působení leptinu, ovlivňuje váhový přírůstek	klozapin, olanzapin
5-HT <sub>2C</sub>	snížený příjem potravy, mírný vliv na energetický výdej	sertindol, ziprasidon
5-HT <sub>1A</sub>	přítomné v β-buňkách pankreatu, ovlivňuje jejich odpověď	aripiprazol, ziprasidon, agonisté
α <sub>2</sub>	přítomné v β-buňkách pankreatu, inhibují uvolnění inzulínu	risperidon, klozapin, aripiprazol
M <sub>3</sub>	přítomné v β-buňkách pankreatu, kde hrají klíčovou roli v uvolňování inzulínu	klozapin, olanzapin

Tabulka č. 4: Antipsychotika a metabolické abnormality, převzato z (Goncalves et al. 2015)

Atypická antipsychotika a metabolické abnormality			
Léčivo	Přírůstek váhy	Zvýšené riziko diabetu	Zhoršení lipidového spektra
Klozapin	+++	+++	+++
Olanzapin	+++	+++	+++
Quetiapin	++	++	++
Risperidon	++	+	++
liperidon	++	+	+
Paliperidon	++	+	+
Sertindol	++	+	+
Zotepin	++	NZ	NZ
Asenapin	+	+	+
Aripiprazol	±	+	+
Amisulprid	±	+	+
Lurasidon	±	+	+
Ziprasidon	±	+	+

+++ zásadní vliv, ++ střední vliv, + malý vliv, NZ - nebylo zaznamenáno

### **3.2.3 Extrapyramidové symptomy (EPS)**

Všechna antipsychotika mají určitý stupeň antagonistické vazby na dopaminový D<sub>2</sub> receptor. Účinnost klasických antipsychotik (A1G) je založena na působení na D<sub>2</sub> receptory, jejich antipsychotický efekt je dán 60%-80% obsazeností těchto receptorů a rovněž vede ke vzniku extrapyramidových nežádoucích účinků, přičemž obsazení 75%-80% receptorů vede k akutní EPS, proto je přesah mezi účinkem a nežádoucím účinkem nevyhnutelný. Terapeutické účinky u A2G jsou dány rovněž antagonistickým působením na D<sub>2</sub> receptory, a také bloádou určitého serotoninového receptoru, většinou 5-HT<sub>2A</sub>. Bylo prokázáno, že A2G se váží volnou vazbou a rychle disociují na D<sub>2</sub> receptorech, což vede k nižšímu výskytu EPS (Divac et al. 2014).

Atypická antipsychotika tedy způsobují menší výskyt EPS, nežli klasická antipsychotika. EPS je dán u každého A2G jeho jedinečnou (unikátní) farmakologií, jako je poměr obsazenosti striatálních D<sub>2</sub> receptorů a serotoninových 5-HT<sub>2A</sub> receptorů. Riziko rozvoje EPS stoupá s obsazeností D<sub>2</sub> receptorů, okolo 70% až 80%. Naopak obsazeností 5-HT<sub>2A</sub> receptorů se zmírňuje EPS. Risperidon a olanzapin mají vysoké hodnoty obsazenosti D<sub>2</sub> receptorů, a proto jsou spojeny s vyšším výskytem EPS (Shirzadi et al. 2006).

Mezi EPS patří akutní dystonie, akatizie, parkinsonismus a tardivní dyskineze (TD).

#### **3.2.3.1 Akutní dystonie**

Dystonická reakce (akutní svalový spazmus, obvykle krku nebo hlavy), nastává na počátku léčby antipsychotiky nebo při zvyšování dávky antipsychotika. 50% reakcí vzniká do 48 hodin, 95% do 96 hodin. Akutní dystonické reakce jsou vyvolány častěji klasickými neuroleptiky než novými (Shirzadi et al. 2006, Divac et al. 2014).

### **3.2.3.2 Akatizie**

Akatizie je velmi častá (až ½ všech případů EPS), těžko pochopitelná a obtížně léčitelná. Vyskytuje se většinou během prvních 3 měsíců léčby antipsychotiky. Akatizie nereaguje na léčbu anticholinergiky, ale snížením dávky antipsychotika, benzodiazepiny a  $\beta$ -blokátory dochází k jejímu ovlivnění. Poměr výskytu akatizie u A1G a A2G se výrazně neliší; aripiprazol 10%, haloperidol 18% (Shirzadi et al. 2006, Divac et al. 2014).

### **3.2.3.3 Parkinsonismus**

Léky navozený parkinsonismus je charakterizovaný tremorem, rigiditou, bradykinezi, akinezi a maskovitým obličejem (Beaumont 2000). Nastupuje za několik dnů, týdnů až měsíců po zahájení léčby, rizikovými faktory je vysoký věk, ženské pohlaví, kognitivní deficit a rychlý nástup EPS (Divac et al. 2014). Jedná se o reverzibilní stav, i když jeho trvání je variabilní. Léčba zahrnuje snížení dávky antipsychotika a užití anticholinergik, ale je třeba se jim vyhnout u starších pacientů, díky jejím nežádoucím účinkům (retence moči, xerostomie, riziko rozvoje glaukomu a zhoršení kognice). Atypická antipsychotika mají nižší riziko rozvoje parkinsonismu než klasická, např. haloperidol způsobuje u 55% pacientů parkinsonismus a olanzapin u 26% pacientů (Shirzadi et al. 2006, Divac et al. 2014). Bylo zjištěno, že vyšší dávky A2G (olanzapin, quetiapin, risperidon) vedou k vyššímu výskytu parkinsonismu (Divac et al. 2014).

### **3.2.3.4 Tardivní dyskineze (TD)**

Tardivní dyskineze nastává několik měsíců až let po zahájení léčby klasickými (Látalová et al. 2002) i atypickými antipsychotiky. Největší riziko rozvoje TD je v prvních 5 letech léčby klasickými antipsychotiky, riziko klesá po 5 letech (Shirzadi et al. 2006). Mezi rizikové faktory patří vyšší věk, neeuropoidní rasa, ženské pohlaví, anamnéza diabetu, organické poškození mozku a přítomnost negativních symptomů schizofrenie, TD může nastat spontánně u 0,5% schizofreniků (Divac et al. 2014). Léčba anticholinergiky není doporučena (mohou vyvolávat TD), primárně dochází

k záměně za atypická antipsychotika a pokud je to nutné, dojde k další farmakologické léčbě (Divac et al. 2014). V tabulce č. 5 je popsáno působení jednotlivých antipsychotik na D<sub>2</sub>-receptory.

*Tabulka č. 5: působení antipsychotik na D<sub>2</sub> receptory, převzato z (Divac et al. 2014)*

Antipsychotika 1. a 2. generace a jejich D <sub>2</sub> -antagonismus		
Antagonistický efekt	A1G	A2G
Nízký	chlorpromazin, levomepromazin, thioridazin	klozapin, quetiapin
Střední	perfenazin	olanzapin
Vysoký	haloperidol, flufenazin, flupentixol	risperidon, ziprasidon, aripiprazol (možný D <sub>2</sub> agonismus)

### 3.2.4 Hyperprolaktinémie

Klasická antipsychotika jsou často spojena se vzrůstem hladiny prolaktinu, příkladem je haloperidol (Ajmal et al. 2014). Antipsychotika 2.generace (A2G) jsou lépe snášena oproti klasickým antipsychotikům, ale mají různý efekt na hladinu prolaktinu, např. amisulprid, risperidon a paliperidon způsobují hyperprolaktinémii, zatímco aripiprazol, klozapin ne (Park et al. 2016, Ajmal et al. 2014). Zvýšená hladina prolaktinu může být asymptomatická nebo může způsobovat některé nežádoucí účinky, např.; gynekomastii, galaktoreu, oligomenoreu, amenoreu, sexuální dysfunkci, akné, hirsutismus, infertilita a osteoporóza (Alpak et al. 2014, Park et al. 2016, ).

Uvolněný dopamin z hypotalamu přímo inhibuje uvolňování prolaktinu vazbou na  $D_2$  receptory laktotropních buněk. Serotonin také ovlivňuje hladinu prolaktinu, stimuluje uvolňování prolaktinu a zvýšení jeho hladin indukované sáním, působení serotoninu je zprostředkované  $5-HT_{1A}$  a  $5-HT_2$  receptory. Léky ovlivňující hyperprolaktinémii přes serotoninové receptory vedou k mírnému zvýšení hladin prolaktinu, s výjimkou sertralínu. (Ajmal et al. 2014, Alpak et al. 2014).

Klasická antipsychotika A1G působí antagonisticky na  $D_2$  receptor, a tím dochází ke zvýšenému uvolnění prolaktinu. Hyperprolaktinémie je výsledkem blokády  $D_2$  receptorů, v hypofýze, která se nachází mimo hematoencefalickou bariéru. Antipsychotika se tedy liší ve své schopnosti prostupovat přes tuto bariéru. Takto lze vysvětlit hyperprolaktinémii způsobenou risperidonem, který má na rozdíl od jiných atypických antipsychotik menší prostupnost přes hematoencefalickou bariéru a váže se na  $D_2$  receptory, takto působí i amisulprid. Zatímco klozapin, quetiapin a ziprasidon prokazují afinitu jak k  $D_2$  receptorům, tak i k  $5-HT_2$  receptorům současně, tudíž nevedou k hyperprolaktinémii. Aripiprazol vykazuje vysokou afinitu k  $D_2$  a  $5-HT_{1A}$  receptorům, parciální agonismus k  $D_2$  a antagonismus k  $5-HT_{2A}$  receptorům, nevede ke zvýšení prolaktinu, dokonce může snižovat jeho hladinu (Ajmal et al.

2014, Alpak et al. 2014). V tabulce č. 6 je popsán vliv antipsychotik na hladinu prolaktinu.

Tabulka č. 6: Ovlivnění hladiny prolaktinu antipsychotiky převzato z (Ajmal et al. 2014)

Typ antipsychotika		Efekt na hladinu prolaktinu	Mechanismus
<b>Typická antipsychotika</b>			
	Flufenazin	↑↑/↑↑↑	D <sub>2</sub> antagonismus
	Flupentixol	↑↑(reverzibilní)	D <sub>1</sub> /D <sub>2</sub> , serotoninový, H <sub>1</sub> -antagonismus
	Haloperidol	↑↑/↑↑↑	D <sub>2</sub> antagonismus
	Thioridazin	↑↑/↑↑↑	D <sub>2</sub> antagonismus
<b>Atypická antipsychotika</b>			
	Amisulprid	↑↑↑	D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> a 5-HT <sub>2</sub> antagonismus
	Aripiprazol	↔/↓	D <sub>2</sub> , 5-HT <sub>1A</sub> parciální agonista, 5-HT <sub>2A</sub> - antagonista
	Klozapin	↔	D <sub>1</sub> /D <sub>2</sub> /D <sub>4</sub> , histaminový a 5-HT <sub>2</sub> antagonista
	Olanzapin	↑	D <sub>2</sub> a 5-HT <sub>2</sub> antagonista
	Quetiapin	↑ (přechodně)	D <sub>2</sub> a 5-HT <sub>2A</sub> antagonista
	Risperidon	↑↑↑	D <sub>2</sub> a 5-HT <sub>2</sub> antagonista
	Ziprasidon	↑(přechodně)	5-HT <sub>1A</sub> antagonista

↑ mírný účinek, ↑↑ střední účinek, ↑↑↑ vysoký účinek, ↓ inhibice, ↔ bez vlivu,

D- dopamin, 5-HT 5-hydroxytryptamin

### 3.3 Programy k zachycení lékových interakcí

V dnešní době existuje řada počítačových aplikací, která je schopna identifikovat potenciální lékové interakce. Vzhledem k tomu, že každý program používá svou vlastní informační databázi, jednotlivé výsledky se mohou lišit. Programy jsou rozdílné i v dostupnosti, buď jsou volně dostupné, nebo předplacené.

V mé práci jsem použila tři programy, z nichž byl jeden volně dostupný (Drugs.com), další dva (Micromedex®Solutions, Infopharm©) předplacené.

#### 3.3.1 Infopharm©

Cílem publikace Kompendium lékových interakcí Infopharm je zpracovat problematiku lékových interakcí pokud možno jednotným způsobem a soustředit se především na otázky spojené s bezpečností farmakoterapie u pacientů užívajících více léků (Buršík et al. 2016).

*Tabulka č. 7: Hodnocení interakce na základě doložení dokumentace dle Infopharm.*

Stupeň	Hodnocení
1	neprůkazná
2	informace výrobce
3	kasuistika
4	dobrá
5	velmi dobrá

Kvantifikace klinické závažnosti

Kvantifikace klinické závažnosti lékové interakce je dána mírou změny koncentrací účinné látky v lidském organismu a/nebo změnou její účinnosti. Doložení klinické závažnosti má u Infopharmu šest stupňů (Buršík et al. 2016), viz tabulka č. 8.



Tabulka č. 8: Klinická závažnost interakcí dle Infopharm

Stupeň	Hodnocení
0	neinteraguje
1	nezávažná
2	málo závažná
3	středně závažná
4	závažná
5	velmi závažná






### 3.3.2 Micromedex® Solutions

Micromedex je indexovaná databáze založená na důkazech, která odkazuje na informace o léčivech, toxikologii, nemocech, akutní péči i alternativních medicínách. Databáze umožňuje přístup k full-textové terciální literatuře. Užívá zdroje založené na důkazech, které jsou používány v klinické praxi, informuje a vzdělává pracovníky ve zdravotnictví s cílem významně zlepšit výsledky pacientů, po dobu více než 40 let. Micromedex® Solutions umožňuje poskytovatelům zdravotní péče jediný zdroj informací (Micromedex 2016). Micromedex je zajišťovaná prostřednictvím webového portálu a rozpoznáním IP. Micromedex® Solutions je zprostředkována společností Truven Health Analytics. Slovo Truven je odvozeno od slov *trusted* (důvěryhodné) a *proven* (osvědčené) (Micromedex 2016).

Obsahuje informace o potenciálních interakcích typu; lék-lék, lék-potrava, lék-ethanol, lék-laboratorní hodnoty, lék-tabák, lék-alergie, lék-těhotenství a lék-laktace interakce. Hodnocení potenciálních lékových interakcí je slovní, následující: *Contraindicated, Major, Moderate, Minor a Unknown*, viz tabulka č. 9 níže.

Tabulka č. 9 dělení interakcí dle Micromedex podle závažnosti, převzato z (Micromedex 2016)

**Definice závažnosti:**

	Contraindicated	The drugs are contraindicated for concurrent use
	Major	The interaction may be life-threatening and/or require medical intervention to minimize or prevent serious adverse effects.
	Moderate	The interaction may result in exacerbation of the patient's condition and/or require an alteration in therapy.
	Minor	The interaction would have limited clinical effects. Manifestations may include an increase in the frequency or severity of the side effects but generally would not require a Major alteration in therapy.
	Unknown	Unknown

Rovněž umožňuje poskytování informace o úrovni dokumentace vztahující se k popisované interakci, rovněž hodnocena slovně *excellent*, *good*, *fair* a *unknown*, viz tabulka č. 10.

Tabulka č. 10: Rozdělení úrovně dokumentace o popisované interakci, převzato z(Micromedex 2016.)

**Definice dokumentace:**

<b>Excellent</b>	Controlled studies have clearly established the existence of the interaction.
<b>Good</b>	Documentation strongly suggests the interaction exists, but well-controlled studies are lacking.
<b>Fair</b>	Available documentation is poor, but pharmacologic considerations lead clinicians to suspect the interaction exists; or, documentation is good for a pharmacologically similar drug.
<b>Unknown</b>	Unknown.

### **3.3.3 Drugs.com**

Drugs.com je největší a nejnavštěvovanější, nezávislá webová stránka o léčivech. Cílem je dosáhnout objektivní, nezávislé a komplexní informace pro zdravotníky a veřejnost. Tato databáze je zřizována čtyřmi nezávislými předními poskytovateli informací o léčivech; Wolters Kluwer Health, American Society of Health-System Pharmacists, Cerner Multum and Micromedex from Truven Health. Informace o jednotlivém léčivu (lékové skupině) je sestavena z těchto zdrojů a je podávána kompletně a v nezměněné podobě na drugs.com (Drugs.com 2016). Drug Interactions Checker je program k identifikaci potenciálních lékových interakcí typu; lék-lék a lék-potrava. Hodnocení je slovní; *major, moderate a minor*. Obsahuje i popis jednotlivých interakcí (Drugs.com2016).

## 4 Praktická část

### 4.1 Metodika

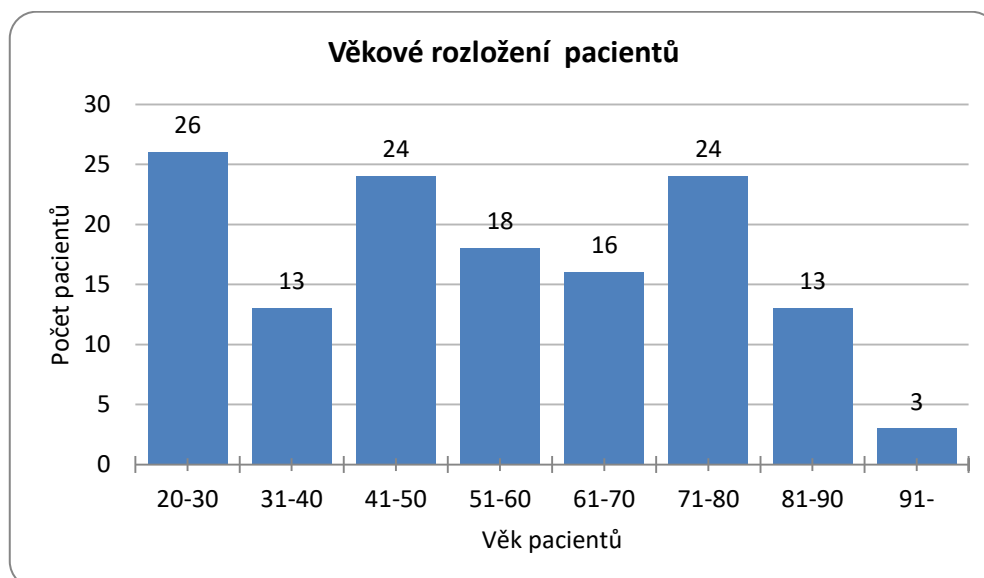
Z dostupné dokumentace (D-kurzy) jsem analyzovala kompletní farmakoterapii 137 pacientů (59 mužů a 78 žen) hospitalizovaných v PN Opava v období od 29. 10. – 1. 11. 2013. Do lékového auditu byli zařazeni pacienti, kteří vyslovili souhlas se zpracováním dat. Z celkového počtu 870 pacientů hospitalizovaných v PN Opava se zúčastnilo 137, což bylo 15,75%. Jako potenciální interakci jsem hodnotila všechny interakce vyhodnocené systémem.

### 4.2 Výsledky

#### 4.2.1 Charakteristika pacientů

Celkové množství pacientů zařazených do auditu bylo 137, z toho mužů 59, žen 78. Průměrný věk 54,1 let. Věkové rozložení pacientů popisuje graf č. 1. Auditu se zúčastnili pacienti těchto oddělení v daném množství, viz tabulka č. 11.

Graf č. 1: Věkové rozložení pacientů

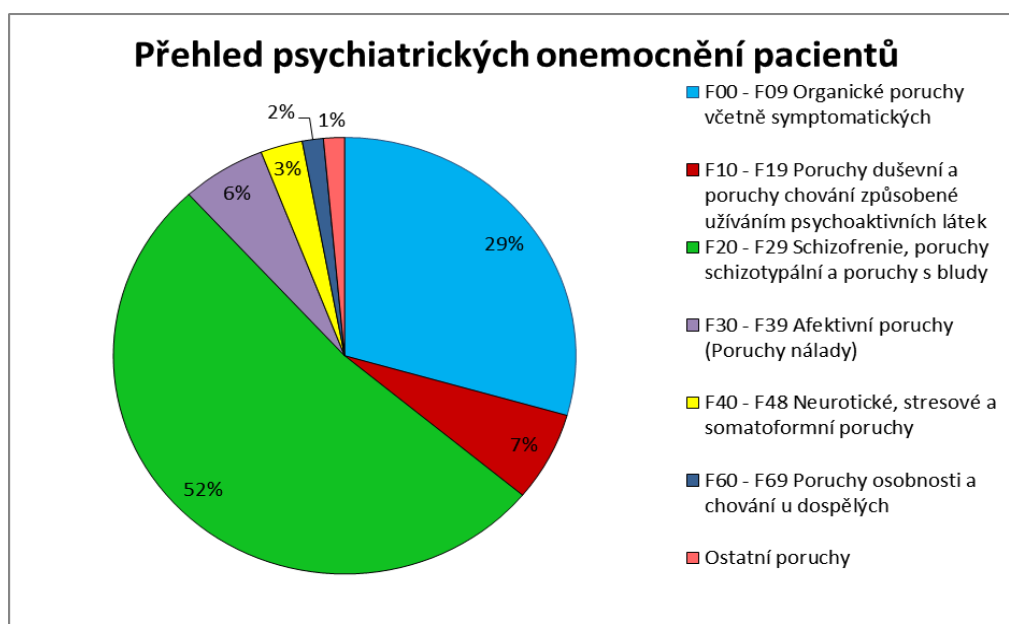


Tabulka č. 11: Rozdělení pacientů dle jednotlivých oddělení

Oddělení C <i>Diagnostika a léčba psychotických a těžkých depresivních stavů u mužů</i>	Stanice 19B	22 pacientů
Oddělení F <i>Gerontopsychiatrie</i>	Stanice 22A	17 pacientů
	Stanice 22B	20 pacientů
Oddělení G <i>Léčba ženských psychóz</i>	Stanice 7	1 pacient
	Stanice 13	16 pacientů
	Stanice 19A	20 pacientů
Oddělení H <i>Léčba, doléčování, rehabilitace a resocializace pacientů především s psychotickým onemocněním</i>	17BC	18 pacientů
Oddělení I <i>Diagnostika a léčba interních nemocí u psychiatrických pacientů</i>	Stanice 15	23 pacientů

U pacientů zařazených do auditu byla diagnostikována tato onemocnění, děleno dle MKN-10, pojednává graf č. 2, detailnější dělení viz tabulka č. 12.

Graf č. 2: Rozdělení pacientů dle psychiatrických onemocnění (WHO 2014)



Tabulka č. 12: Dělení pacientů dle psychiatrických diagnóz (WHO 2014)

<b>Rozdělení pacientů dle MKN-10 klinické psychiatrické diagnózy*</b>		
<b>F00 - F09 Organické poruchy včetně symptomatických</b>		<b>40</b>
	F018 Jiné vaskulární demence	1
	F03 Neurčená demence	18
	F051 Delirium nasedající na demenci	1
	F060 Organická halucinóza	1
	F062 Organická porucha s bludy	6
	F063 Organické poruchy nálady	7
	F064 Organická úzkostná porucha	2
	F070 Organická porucha osobnosti	2
	F079 Organické poruchy osobnosti a chování nespecifikované, způsobené onemocněním, poškozením a dysfunkcím mozku	2
<b>F10 - F19 Poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním psychoaktivních látek</b>		<b>9</b>
	F102 Syndrom závislosti	2
	F103 Odvykací stav	1
	F104 Odvykací stav s deliriem	2
	F132 Poruchy duševní a chování způsobené užíváním sedativ nebo hypnotik	1
	F133 Syndrom závislosti na benzodiazepinech, odvykací stav	1
	F19 Poruchy duševní a chování způsobené užíváním více drog a jiných psychoaktivních látek	2
<b>F20 - F29 Schizofrenie, poruchy schizotypální a poruchy s bludy</b>		<b>71</b>
	F200 Paranoidní schizofrenie	43
	F200 Hebefrenní schizofrenie	1
	F21 Schizotypální porucha	1
	F22 Poruchy s trvalými bludy	4
	F231 Akutní polymorfni porucha se symptomy schizofrenie	7

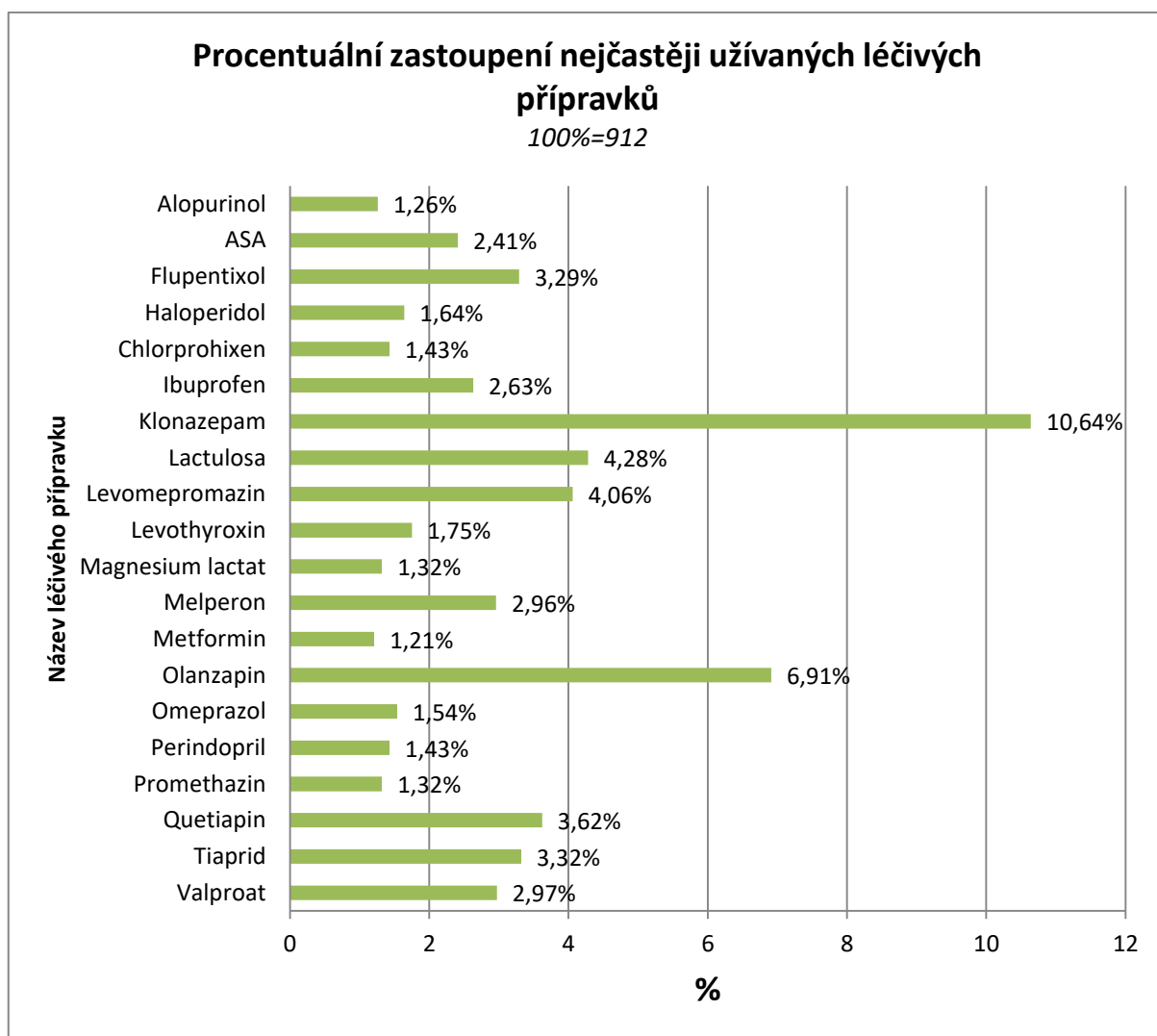
	F232 Akutní psychotická porucha podobná schizofrenii	1
	F25 Schizoafektivní poruchy	2
	F250 Schizoafektivní porucha, manický typ	1
	F251 Schizoafektivní porucha, depresivní typ	4
	F252 Schizoafektivní porucha, smíšený typ	7
<b>F30 - F39 Afektivní poruchy (Poruchy nálady)</b>		<b>8</b>
	F31 Bipolární afektivní porucha	2
	F312 Bipolární afektivní porucha, současná fáze manická s psychotickými symptomy	1
	F321 Středně těžká depresivní fáze	1
	F322 Těžká depresivní fáze bez psychotických příznaků	2
	F323 Těžká depresivní fáze s psychotickými příznaky	1
	F33 Periodická depresivní porucha	1
<b>F40 - F48 Neurotické, stresové a somatoformní poruchy</b>		<b>4</b>
	F412 Smíšená úzkostná a depresivní porucha	2
	F432 Protrahovaná depresivní reakce	1
	F455 Perzistující somatoformní bolestivá porucha	1
<b>F60 - F69 Poruchy osobnosti a chování u dospělých</b>		<b>2</b>
	F602 Disociální porucha osobnosti	1
	F61 Smíšené a jiné poruchy osobnosti	1
<b>Ostatní poruchy</b>		<b>2</b>
	G20 Parkinsonova nemoc	1
	G308 Jiná Alzheimerova nemoc	1

*\*někteří pacienti měli více psychiatrických diagnóz*

#### 4.2.2 Charakteristika podávaných léčiv

Celkově hospitalizovaní pacienti užívali 912 léčivých přípravků (LP), průměrně pak připadlo 6,4 léčivých přípravků na pacienta. Nejvyšší počet používaných léčiv na jednoho pacienta bylo 12 a nejnižší počet na jednoho pacienta byly 2 léčivé přípravky. Nejčastěji užívané LP jsou uvedeny v grafu č. 3. Mezi nejčastěji předepisovaná psychiatrická léčiva patří klonazepam, olanzapin, levomepromazin, quetiapin, tiaprid, flupentixol a valproat, podobně jako u studie, ve které po dobu 3 let analyzovali nežádoucí účinky léků u hospitalizovaných pacientů (Thomas et al. 2010). Celkový přehled a zastoupení léčivých přípravků znázorňuje tabulka č. 13.

Graf č. 3 : Grafické znázornění nejčastěji užívaných LP





Tabulka č. 13: Četnost preskripce daného léčiva: léčivo, registrovaný obchodní název, síla, léková forma, celkové množství přípravku s obsahem dané látky

Účinná látka (látky)	Registrovaný obchodní název	Síla, léková forma	Množství léčiv	Celkové množství léčiv s danou látkou	Procentuální zastoupení daného léčiva
Acetazolamid	Diluran	250 mg tbl.	1	1	0,11
Acetylcystein	ACC Long	600 mg tbl. eff.	2	2	0,22
Agomelatin	Valdoxan	25 mg tbl.	4	4	0,55
Algeldrat, Al(OH) <sub>3</sub> , Mg(OH) <sub>2</sub>	Anacid	susp. 5ml	5	5	0,57
Alopurinol	Milurit/ Purinol	100mg 300mg	9 2	11	1,26
Alprazolam	Xanax/Neurol	0,25 mg tbl. 1 g tbl.	4 2	6	0,69
Ambroxol	Mucosolvan/Ambrobene	7,5 mg v 1ml/ gtt. 6mg v 1ml /sir pro adultis	5 3	8	0,92
Amisulprid	Amisulprid Mylan/ amisulprid Ratiopharm	50 mg tbl. 200 mg tbl.	1 6	7	0,80
Amitriptylin	Amitriptylin-Slovakofarma	28,3 mg tbl.	3	3	0,33
Amoxicilin/klavulanát	Augmentin	1g tbl. 1,2g inj.	2 1	3	0,34

Aripiprazol	Abilify	10 mg tbl.	1	3	0,33
		15 mg tbl.	2		
ASA	Anopyrin/Godasal	100 mg tbl.	22	22	2,41
Atenolol	Tenormin 50	50 mg tbl.	2	2	0,23
Biperiden	Akineton	2mg tbl.	4	4	0,46
Bisoprolol	Concor cor Rivocor	2,5 mg	1	4	0,46
		5mg	3		
		10 mg	1		
Brimonidin	Luxfen	2 mg/ml gtt.	2	2	0,22
Brinzolamid	Azopt	10 mg/ml gtt.	3	3	0,33
Bromazepam	Lexaurin	3 mg tbl.	4	4	0,44
Cetirizin	Zodac	10 mg tbl.	4	4	0,44
Citalopram	Citalopram Zentiva/Seropram	20 mg tbl.	6	6	0,66
Cefuroxim axetil	Zinnat	500 mg tbl.	3	3	0,33
Diazepam	Diazepam Slovakofarma	5 mg tbl.	3	5	0,55
		10 mg tbl.	2		
Digoxin	Digoxin 0,125 Léčiva	0,125 mg tbl.	5	5	0,55
Diklofenak	Diklofenak AL	50 mg tbl.	3	3	0,33
Donepezil	Aricept/Alzil	5 mg tbl.	2	4	0,44
		10mg tbl.	2		
Enoxaparin	Clexan	inj.	5	5	0,55
Escitalopram	Cipralext/ Elicea/ Escitil	10mg tbl.	6	9	0,99
		5mg tbl.	2		
		10 mg dis. tbl.	1		
Estradiol	Estrofem	2 mg tbl.	2	2	0,22

Estradiol, Dienogest	Qlaira	tbl.	1	1	0,11
Fenytoin	Epilan D Gerot	100mg tbl.	2	2	0,22
Flufenazin dekanoát	Afluditen	25 mg/ml inj.	10	10	1,10
Flupentixol	Fluanxol tbl. Fluanxol depot	1mg tbl	15	30	3,29
		1ml/20mg inj.	15		
Furosemid	Furon	40mg tbl.	5	5	0,55
Gabapentin	Neurontin	100 mg tbl.	2	5	0,55
		300 mg tbl.	3		
Glimepirid	Oltar/ Amaryl	3mg tbl.	1	2	0,22
		4mg tbl.	1		
Glycerolum 85%	Suppositoria glycerini	2,06 g v 1 supp.	3	3	0,33
Haloperidol	Haloperidol - Richter	1,5 mg tbl.	12	15	1,64
		5mg v 1ml inj.	3		
Hydrochlorothiazid/ amilorid	Loradur mite	25 mg HCT/amilorid 2,5mg tbl.	7	7	0,77
Chlorprothixen	Chlorprothixen Léčiva	15 mg tbl.	5	13	1,43
		50 mg tbl.	10		
Ibuprofen	Apo-ibuprofen/Ibalgin/ Brufen Ibalgin krém	400 mg tbl.	22	24	2,63
		1,5 g v 30 g crm	2		
Indapamid	Indap	2,5 mg tbl.	3	3	0,33
Insulin	Humulin N/Humulin R/Insulin aspart	inj.	6	6	0,66
Ipratropium	Atrovent N	inh. sol. Pss	2	2	0,22
Karvedilol	Coryol	25 mg tbl.	1	1	0,11
KCl	Kalnormin	1 g tbl. Pro.	1	6	0,66
	Kalium Chloratum Biomedica	500 mg tbl.	4		

	Kalium Chloratum Léčiva 7,5 %	10 ml 7,5% inj.	1		
K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup>	Cardilan	37,97 mg K, 11,8mg Mg tbl.	3	3	0,33
Klonazepam	Rivotril	0,5 mg tbl.	68	97	10,64
		2 mg tbl.	15		
		1 mg inj.	14		
Klozapin	Leponex	100mg tbl.	4	4	0,44
Lactulosa	Lactulosa Biomedica	sirup	39	39	4,28
Lamotrigin	Lamictal	25 mg tbl.	3	7	0,77
		50 mg tbl.	4		
Levodopa/Carbidopa	Nakom	250mg/ 25mg	1	2	0,22
	Nakom mite/Isicom	100mg/25mg	1		
Levomepromazin	Tisercin	25 mg tbl.	22	37	4,06
		1ml/25mg inj.	15		
Levothyroxin	Euthyrox/ Letrox	50µg tbl.	8	16	1,75
		75µg tbl.	3		
		100 µg tbl.	3		
		125µg tbl.	1		
		150µg tbl.	1		
Lithium	Lithium Slovakofarma	300mg tbl.	4	4	0,44
Losartan	Lozap/Lorista	12,5 mg tbl.	1	2	0,22
		50 mg tbl.	1		
Magnesium lactat	Magnesii lactici 0,5 tbl. Medica	0,5 g tbl.	12	12	1,32
Mefenoxalon	Dorsiflex	200 mg	3	3	0,33
Memantin	Ebixa	10 mg tbl.	1	1	0,11

Melperon	Buronil	25 mg tbl.	27	27	2,96
Mesalazin	Salofalk 500	500 mg tbl. ent.	1	1	0,11
Metamizol	Novalgin	500 mg tbl.	8	8	0,88
Metamizol/pitofenon	Algifen Neo gtt.	Metamizol 500mg/pitofenon 5mg v 1ml	9	9	0,99
Metformin	Glucophage XR  Siofor/Metformin TEVA/ Metformin Zentiva	500mg tbl.pro.	1	11	1,21
		500 mg tbl.	4		
		850mg tbl.	1		
		1000 mg tbl.	5		
Metoprolol	Betaloc	ZOK 25 mg tbl. pro.	1	5	0,55
		ZOK 50 mg tbl. pro.	1		
		SR 200mg tbl. pro.	1		
	Vasocardin	50 mg tbl.	1		
		100 mg tbl.	1		
Mirtazapin	Mirzaten/Mirtazapin Orion	15mg	2	8	0,88
		30mg	4		
		30mg dis tbl.	1		
		45mg	1		
Nafazolin	Sanorin 0,1%	1mg /1ml nas. spr.	2	2	0,22
Nitrendipin	Lusopress/ Nitresan	20mg tbl.	4	4	0,44
Nitrofurantoin	Nitrofurantoin- Ratiopharm 100	100 mg cps. pro.	3	3	0,33

Olanzapin	Zyprexa Velotab	5 mg disp.tbl.	2	63	6,91
		10 mg disp.tbl.	8		
		20 mg dis.tbl.	1		
	Zyprexa	10mg inj.	1		
	Zypadhera	405 mg inj.	2		
	Zalasta/Olanzapin actavis/ Olazax	5mg tbl.	16		
		10mg tbl.	28		
15 mg tbl.		5			
Omeprazol	Apo-ome/Helucid	20 mg tbl.	14	14	1,54
Oxazepam	Oxazepam Léčiva	10 mg tbl.	9	9	0,99
Oxybutinin	Ditropan	5 mg tbl.	1	1	0,11
Oxymetazolin	Oxamet 0,05%	5mg v 10ml nas.spr.	3	3	0,33
Paliperidon	Invega	1,5 mg tbl.	2	5	0,55
	Xeplion	100 mg inj. sus	3		
Pantoprazol	Controloc/Nolpaza	20 mg tbl.	1	3	0,33
		40 mg tbl.	2		
Paracetamol	Paralen/ Panadol	500 mg tbl.	6	6	0,66
Pentoxifylin	Pentomer retard / Trental	400 mg tbl. pro.	5	5	0,55
Perindopril	Prestarium neo /Prenessa/ Perindopril PMCS	5mg tbl.	10	13	1,43
		10mg tbl.	2		
		8mg tbl.	1		
Phospholipida sojae praeparata	Essential Forte N	300mg cps.	5	5	0,55

Pikosulfát sodný	Guttalax/Laxygal	7,5 mg v 1ml, gtt.	5	5	0,55
Piracetam	Geratam/Piracetam AL	1200 mg tbl.	3	3	0,33
Pregabalin	Lyrica	75 mg cps.	6	6	0,69
Primidon	Liskantin	250 mg tbl.	1	1	0,11
Promethazin	Prothazin	25 mg tbl.	12	12	1,32
Quetiapin	Seroquel/Quetiapin TEVA/Nantarid/ Derin/Apo-quetiapin	25 mg	7	33	3,62
		100mg	6		
		200mg	12		
		300mg	1		
		200mg ret.	2		
		300mg ret.	1		
		400mg ret.	4		
Ramipril	Tritace/Ramipril Actavis	5 mg tbl.	2	3	0,33
		10mg tbl.	1		
Rilmenidin	Tenaxum/Rilmenidin Teva	1mg tbl.	5	5	0,55
Risperidon	Rispen/Risperidon Actavis/Vipharm/ Risperdal	1 mg tbl.	10	10	1,10
Sertralin	Asentra/Zoloft / Sertralin ratiopharm	50mg tbl.	5	7	0,77
		100mg tbl.	2		
Spirolakton	Verospiron	25mg tbl.	2	2	0,22
Sulpirid	Prosulpin	50 mg tbl.	6	9	1,03

		200 mg tbl.	3		
Silymarinum	Flavobion	70 mg tbl.	4	7	0,80
	Lagosa	150 mg tbl.	3		
Tamsulosin	Fokusin/ Tanyz Eras/ Omnic Tocas	0,4 mg tbl. pro.	4	4	0,46
Theofylin	Euphyllin CR N	200mg cps. pro.	4	4	0,46
Tianeptin	Coaxil	12,5 mg tbl.	1	1	0,11
Tiaprid	Tiupra/Tiapridal/Tiapralan	100 mg tbl.	25	29	3,32
	Tiapridal	100 mg/2 ml inj.	4		
Timolol	Timolol-POS 0,5%	6,84 mg/ml gtt.	2	2	0,22
Trazodon	Trittico AC	75 mg tbl. ret.	1	5	0,57
		150 mg tbl. ret.	4		
Trospium	Spasmed	15 mg tbl.	2	2	0,22
Valproat	Depakine Chrono Sécable/ Valproat Chrono Sandoz	300 mg tbl. ret.	8	26	2,97
		500mg tbl. ret.	18		
Valsartan	Kylotan/ Valsacor	80 mg tbl.	2	3	0,34
		160 mg tbl.	1		
Venlafaxin	Olwexya/Velaxin/Efectin ER	75 mg cps.pro.	1	6	0,69
		150 mg cps. pro.	5		
Verapamil	Isoptin SR/Verogalid ER	240 mg ret.tbl.	2	2	0,22
Vinpocetin	Cavinton	5 mg tbl.	2	2	0,22
Warfarin	Warfarin Orion/ Warfarin PMCS	2 mg tbl.	2	6	0,66
		3mg tbl.	1		
		5mg tbl.	3		



Ziprasidon	Zeldox	80 mg tbl.	2	2	0,22
Zolpidem	Stilnox/Hypnogen/Zolpinox	10mg tbl.	6	6	0,66
Zotepin	Zoleptil	50 mg tbl.	3	3	0,33
Zuklopenthixol	Cisordinol Depot	1ml/200mg inj.	1	2	0,22
	Cisordinol	10mg tbl.	1		
Železo	Aktifferin, Sorbifer durules	cps. tbl.	4	4	0,44

### 4.2.3 Výsledky zachycených interakcí – porovnání databází

Množství zaznamenaných interakcí se se značně lišilo. Nejvíce jich zaznamenala volně dostupná databáze Drugs.com, kdy celkové množství zachycených interakcí dosahovalo 715. Micromedex a Infopharm zachytily podstatně nižší množství, Micromedex 236 a Infopharm 182, viz tabulka č. 14 níže. Dále jsou popsány jednotlivé stupně závažnosti interakcí dle daných databází, tabulka č. 15 – 17. Množství interakcí se zásadně liší v závislosti na použité databázi. Největší množství bylo zaznamenáno u Drugs.com - jediná volně dostupná databáze, která používá 4 nezávislé zdroje, což může vést k tak vysokému počtu interakcí.

Tabulka č. 14: Celkové množství interakcí dle daných databází

Databáze	Celkové množství interakcí včetně opakujících se	Celkové množství daného typu interakce
<b>Drugs.com</b>	715	241
<b>Infopharm</b>	182	101
<b>Micromedex</b>	236	172

Tabulka č. 15: Rozdělení interakcí dle závažnosti podle Drugs.com

<b>Drugs.com</b>		
Závažnost	Množství interakcí	%
Major	20	8,30
Moderate	206	85,48
Minor	15	6,22

Tabulka č. 16: Rozdělení interakcí dle závažností podle Infopharm

<b>Infopharm</b>		
<b>Závažnost</b>	<b>Množství interakcí</b>	<b>%</b>
1	17	16,83
2	26	25,74
3	48	47,52
4	5	4,95
5	5	4,95

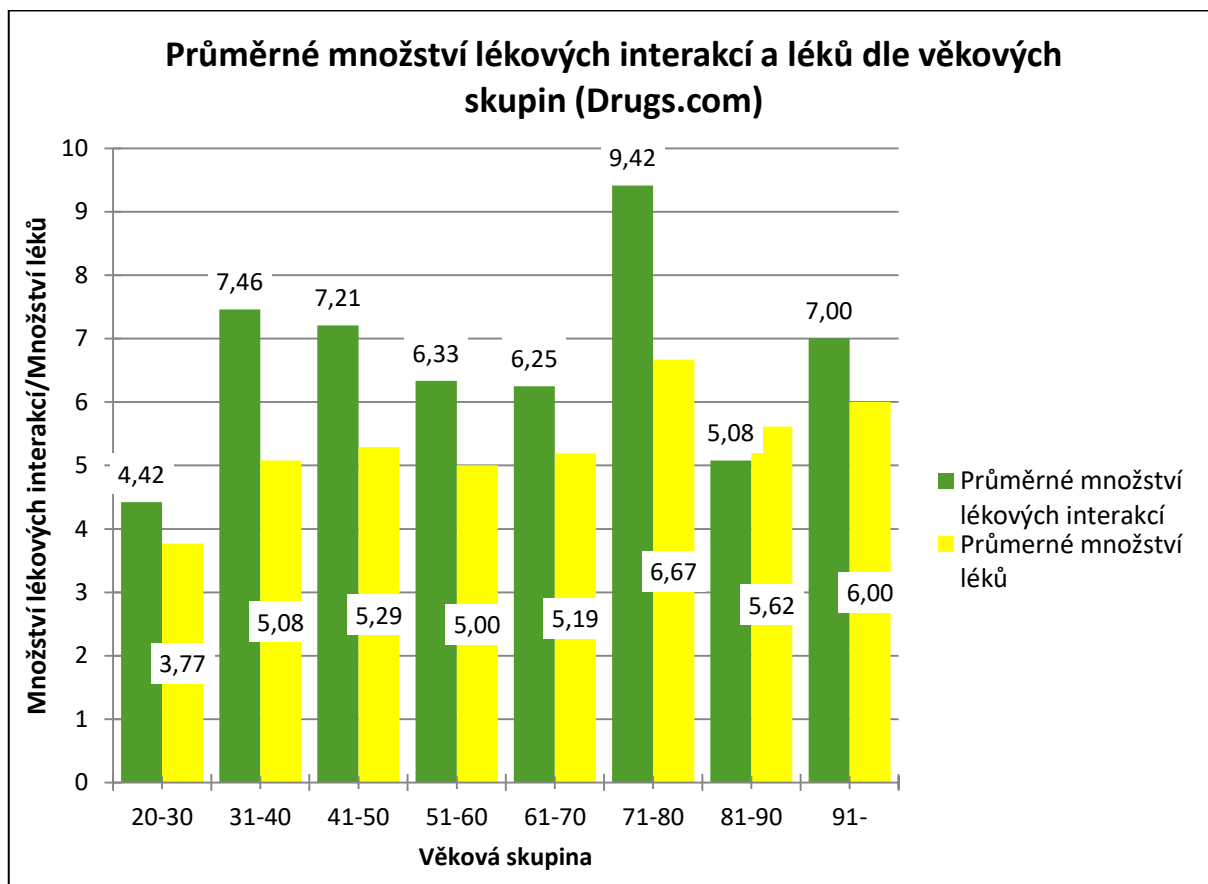
Tabulka č. 17: Rozdělení interakcí dle závažností podle Micromedex

<b>Micromedex</b>		
<b>Závažnost</b>	<b>Množství interakcí</b>	<b>%</b>
Contraindicated	2	1,16
Major	60	34,88
Moderate	105	61,05
Minor	5	2,91

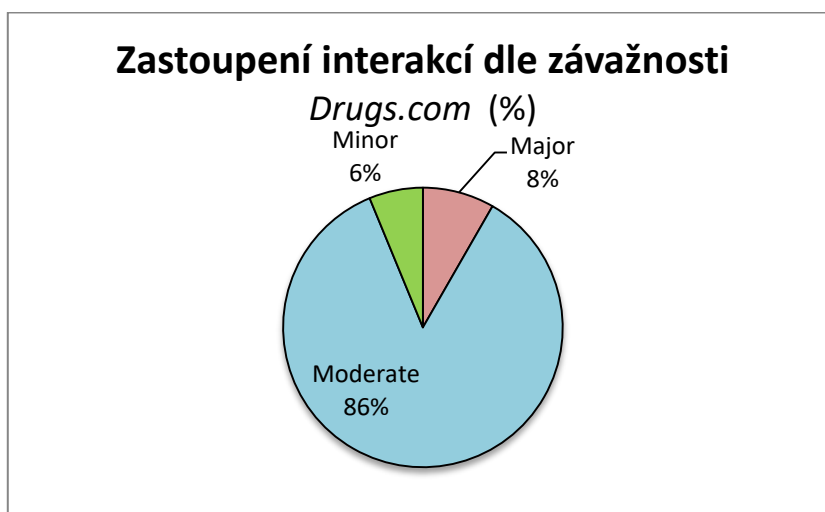
#### **4.2.4 Zachycené lékové interakce dle Drugs.com**

Celkové množství užívaných léčiv bylo 912, interakcí zachycených dle Drugs.com bylo nejvíce 241, některé z nich se opakovaly a tudíž jich bylo celkově 712 na počet pacientů, jak je popsáno výše. V grafu č. 3 je zachyceno průměrné množství léků a interakcí podle věkových skupin, převládají interakce mezi psychiatrickými léky, které mezi pacienty převyšují.

Graf č. 4: Průměrné množství interakcí a léků podle věkových skupin (Drugs.com)



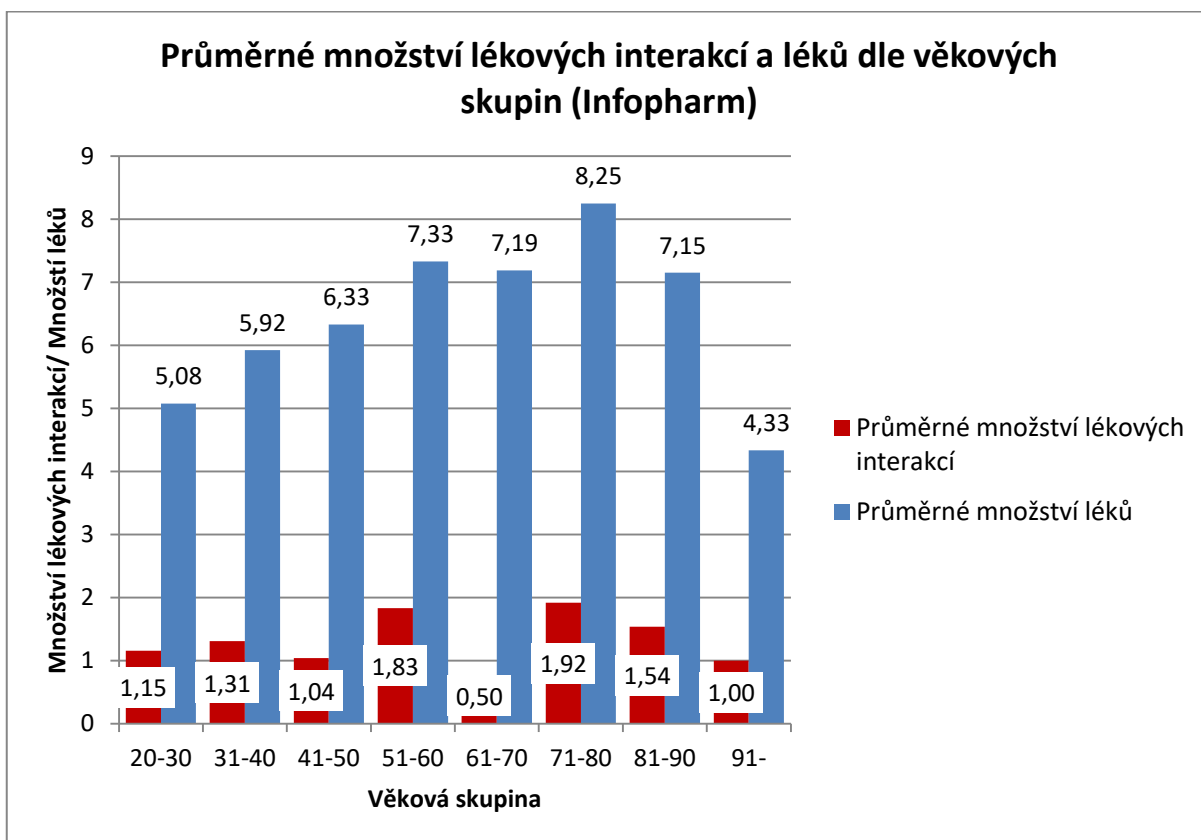
Graf č. 5: Znárodnění zastoupení interakcí dle závažnosti u Drugs.com



#### 4.2.5 Zachycené lékové interakce dle Infopharm

Celkové množství zachycených interakcí dle Infopharm bylo 182, rovněž byly duplicitní u některých pacientů a tedy množství interakcí daného typu bylo 101. V grafu č. 5 jsou zaznamenána průměrná množství interakcí dle věkových skupin.

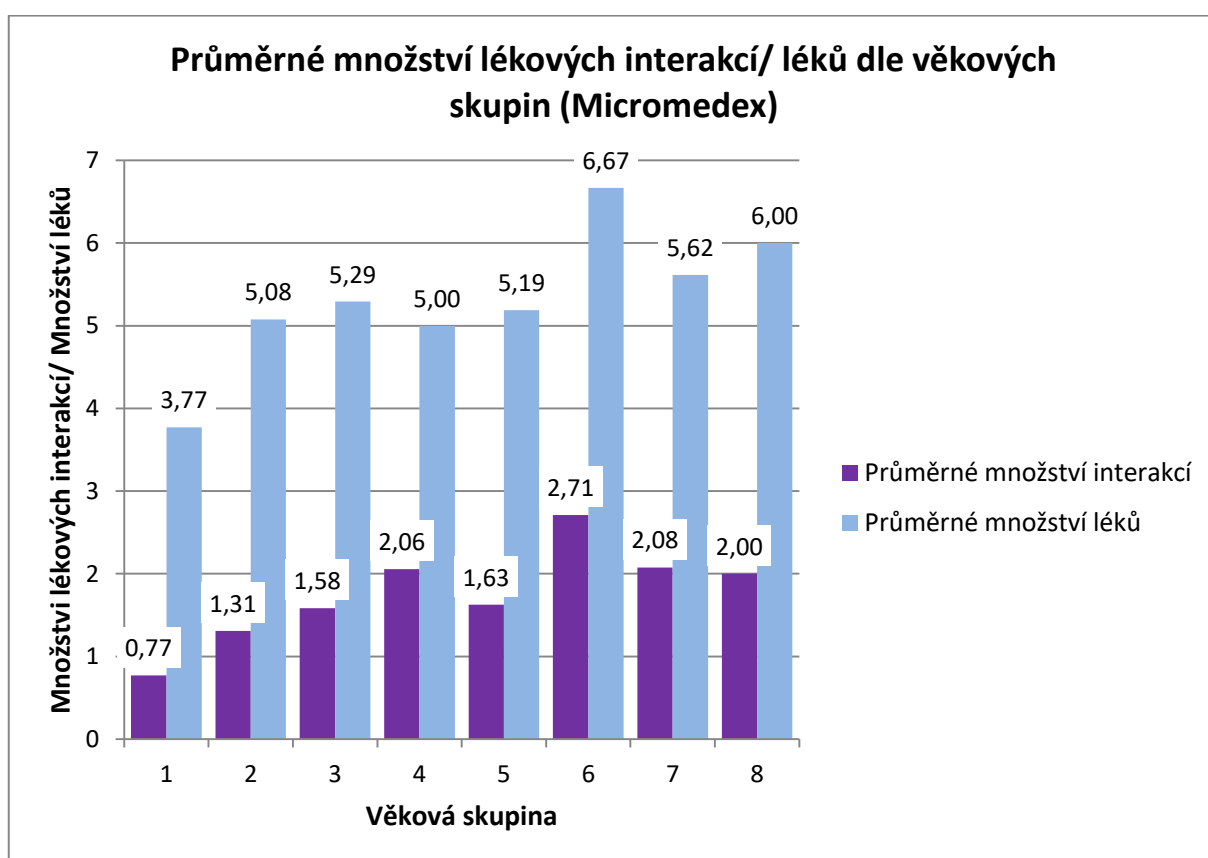
Graf č. 5. Průměrné množství interakcí a léků podle věkových skupin (Infopharm)



#### 4.2.6 Zachycené lékové interakce dle Micromedex®

Celkové množství interakcí u pacientů vyhodnocených programem Micromedex bylo 236, rovněž došlo k jejím duplicitám u některých pacientů a celkové množství daného typu interakcí bylo 172. V grafu č. 6 jsou zaznamenána průměrná množství interakcí dle věku vyhodnocených systémem Micromedex. Vyhodnoceno bylo tedy 236 interakcí typu lék-lék, z nichž byly dvě *contraindicated*.

Graf č. 6: Průměrné množství interakcí a léků podle věkových skupin (Micromedex)



## 5 Diskuze

Do auditu bylo zařazeno 137 pacientů z osmi oddělení PN Opava, 59 mužů a 78 žen. Data byla analyzována z písemných záznamů jednotlivých pacientů (D-kurzy), pokud v nich nebyly uvedeny projevy nežádoucích účinků, pak nebylo možné se na ně zaměřit. Analyzovala jsem pouze výskyt možných lékových interakcí. Výsledky nebylo možné vztáhnout ke konkrétnímu klinickému stavu pacienta. Některá léčiva užívaná v České republice nebyla zařazena v zahraniční databázi, tudíž bylo zvoleno léčivo ze stejné skupiny (class effect). Z celkového množství pravděpodobných interakcí léčiv (100%=5995), skutečně interagovaly necelé 4%.

Mezi interakcemi jednoznačně převyšovaly ty mezi psychiatrickými léčivy, avšak zásadní byly i mezi somatickými léky.

Oxybutynin vs KCl: současné užívání látek s anticholinergními vlastnostmi (například antihistaminika, spazmolytika, neuroleptika, fenothiaziny, myorelaxancia, tricyklická antidepresiva) mohou zvýšit riziko poranění v horní části GITu spojeného s podáním přípravků chloridu draselného. Možný mechanismus zahrnuje zvýšený čas průchodu zažívacím traktem v důsledku snížení žaludeční a střevní motility anticholinergními látkami, čímž se vytvoří vysoce lokalizované koncentrace draselných iontů v oblasti tablety nebo kapsle na GIT sliznici. Důsledkem je gastrointestinální krvácení v horní pasáži GITu, ulcerace tenkého střeva, stenózy, perforace a obstrukce. Je nutné se této kombinaci vyhnout, úmrtí byla hlášena vzácně. V klinických studiích bylo možným řešením použití upravené tabletové formy, mikroenkapsule nebo voskované matrice.

Aripiprazol vs ziprasidon: Současné užití těchto dvou léčiv vede k prodloužení QT-intervalu a závažným srdečním arytmiím. Možným řešením je zvolit kombinaci antipsychotik, která vzájemně méně potencují výskyt prodloužení QT-intervalu.

Dále byly velmi časté interakce SSRI a SNRI vedoucích k serotoninovému syndromu. V některých situacích by bylo lepší se vyvarovat jejich kombinace s tramadolem nebo TCA, někdy i vzájemná kombinace SSRI a SNRI může vést ke vzniku serotoninového syndromu (venlafaxin vs mirtazapin, venlafaxin vs citalopram/escitalopram). Řešením je sledovat pacienta, v některých případech je nutné dávkovat na dvojnásobek doporučené maximální dávky SSRI, na tzv. „supramaximální dávky“ a zvýšit tak hladinu serotoninu k dosažení léčebného efektu, např. u OCD (Praško 2010, Fineberg et al. 2015).

U antipsychotické medikace je častým rizikem prodloužení QT-intervalu. Je známo, že velké množství antipsychotické medikace vede k nežádoucímu účinku - prodloužení QT – intervalu, je nutné vytipovat pacienty s tímto rizikem a predispozicemi a pečlivě je monitorovat (Zareba 2003). QT- interval je vyhodnocován na 12svodovém EKG záznamu, většinou korigován dle Bazetta, kde  $QTc = QT / (RR/100)$ , hraniční hodnoty QTc u mužů jsou 450 ms a u žen 460 ms. (Sachdev et al. 2014).

Mezi další rizika patří sedace, která je na dávce závislý nežádoucí účinek, primárně dán centrálním působením na histaminový  $H_1$  – receptor (Correll et al. 2013). Sedace může být vyvolána současným užíváním léčiv; klasická a atypická antipsychotika, SSRI atd., nebo může být mylně zaznamenána jako negativní symptomy schizofrenie, např. anhedonie, emoční oploštělost a stažení se. Před samotnou léčbou je nutné zjistit, zda jsou tyto příznaky způsobeny samotným onemocněním nebo antipsychotickou medikací. Sedace může narušit schopnost člověka fungovat v dlouhodobějším horizontu, což může vést k rozporu s úsilím pacientů snažících se opětovně zapojit do pracovního tempa, školy a celkové resocializace (Miller 2004). Sedace je nutná pro dosažení antipsychotického působení na pozitivní příznaky schizofrenie (psychózy), ale je možné tyto stavy (agitace, psychózy) zvládnout antipsychotiky bez sedativního efektu. Léky první volby jsou v tomto případě atypická antipsychotika, která mají nižší potenciál



k sedaci než klasická a mají podobný nebo větší vliv na léčbu symptomů (Miller 2004).

Další nežádoucí účinky jsou EPS, které byly zaznamenány u čtyř pacientů a řešeny nasazením biperidenu. Bohužel, v dokumentaci nebylo zaznamenáno, zda byl podáván přechodnou dobu, nebo byl dlouhodobým řešením tohoto stavu. EPS patří mezi nejčastěji zaznamenané nežádoucí účinky vůbec u studie Patela a Desai, kde ve skupině 67 psychiatrických pacientů se vyskytovaly EPS ve 22,68 % (Patel et al. 2015).

Mezi nejčastěji užívaná léčiva patřila PPI, v našem případě omeprazol a pantoprazol. PPI byly předepsány u 14 pacientů, ale pouze u 4 osob byla zaznamenaná oprávněná indikace, tedy pouze ve 29%. Mezi oprávněnou indikaci kromě VCHGD a GERD, lze zařadit použití, aby se primárně zabránilo možnému GIT krvácení, např. u kombinace SSRI a ASA, či klopidogrel a ASA (Akram et al. 2014)). Nejvíce užívaných léčiv bylo zastoupeno u pacientů starších 65 let, a to v 10-ti případech. Nutné je přehodnotit stávající léčbu PPI, která může vést ke snížené absorpci železa, vápníku, vitamínu B12 (Schepisi et al. 2016), zvýšené pH vede k přehnanému uvolňování gastrinu a může vést hypergastrinemii, k nadměrnému růstu bakterií, a tím možným komplikací jako je infekce střev, malabsorpce a v některých případech rakovina (Mullin et al. 2009). Mezi další negativní vlivy PPI patří osteoporotické fraktury, a protože jsou metabolizovány CYP450, očekávají se interakce s léky taktéž metabolizovány CYP450 (Schepisi et al. 2016).

Častá zaznamenaná interakce byla mezi SSRI a NSAID. Současné užívání SSRI a NSAID vede ke zvýšenému riziku gastrointestinálního krvácení (de Jong et al. 2005). Zvýšené riziko mají pouze SSRI na rozdíl od SNRI. Ve studii Cheng et al. prokázali, že dlouhodobé užívání SSRI, na rozdíl od SNRI a TCA, vedlo ke zvýšenému riziku krvácení do horní a dolní části GITu (de Jong et al. 2005; Cheng et al. 2015). U SSRI byla rovněž prokázána zvýšená tvorba žaludeční kyseliny, což může vést k tvorbě žaludečních vředů a tím spojeným krvácením (Anglin et al. 2014). Podle výsledků studie de Jong et al bylo prokázáno 10krát vyšší riziko GIT

krvácení při současném užívání SSRI a NSAID, než při pouhém užívání SSRI (de Jong et al. 2005). Je zde několik možností jak zamezit riziku GIT nežádoucích účinků; NSAID užívat po co nejméně krátkou dobu, zvolit NSAID s co nejnižším GIT rizikovým profilem, nejnižší možné dávky (De Abajo et al. 2006) pokud je to možné nahradit za paracetamol nebo COX-2 selektivní NSAID (de Jong et al. 2005). Pokud je nutné předepsat oba léky současně, je vhodné předepsat léky, které toto riziko snižují; PPI a H<sub>2</sub>-blokátory (Anglin et al. 2014).

Další interakce byla mezi ACEI/ sartany a soli draslíku. ACEI/sartany samy o sobě vedou ke zvýšenému riziku hyperkalemie (sérová hladina draslíku >5 mmol/l). Hyperkalemie vede k převodním poruchám srdce, zvýšené koncentrace draslíku v krvi mohou vést až k vážným arytmiím (Takaichi et al. 2007). Pokud se projeví hyperkalemie, je nutné přejít k dietní úpravě příjmu draslíku a zamezení užívání NSAID, poté je nutné monitorovat hladinu draslíku v séru každých 6 měsíců. U pacientů s onemocněním, které vede ke sníženému vylučování draslíku jako chronické onemocnění ledvin, diabetes nebo srdeční selhání, je nutné sledování hladiny draslíku v séru, zamezit užívání NSAID a potravin s vyšším množstvím draslíku (Weir et al. 2010)

Často zaznamenaná interakce byla ASA vs klopidogrel, která může vést ke zvýšené krvácivosti. V oprávněných případech má kombinace klopidogrelu a ASA aditivní efekt, protože každý z nich má jinou inhibiční cestu agregace destiček. Podle výsledků studie CURE bylo prokázáno, že ASA v kombinaci s klopidogrelem má signifikantně vyšší efekt u pacientů s non-ST-elevací (Main et al. 2004). Bylo prokázáno, že dlouhodobá duální antiagregační terapie (ASA + klopidogrel) je prospěšná při snižování mortality, infarktu myokardu a mrtvice u pacientů s předchozím IM nebo CMP. Mnoho studií poukázalo na zvýšené riziko krvácení, avšak nebylo zaznamenáno zvýšené riziko fatálního krvácení (Fanari et al. 2016)..

Verapamil jako ostatní kalciové blokátory inhibuje CYP3A4, to je jeden z mechanismů farmakokinetické interakce. V řadě studií byl zjištěn vliv kalciových blokátorů na kinetiku digoxinu. Bylo potvrzeno, že verapamil zvyšuje sérovou koncentraci digoxinu díky redukci renální a non-renální clearance o 50% až 75%. Verapamil inhibuje sekreci digoxinu pomocí p-glykoproteinu (Kinoshita et al. 2003; Hedman A. et al. 1991). Tím, že p-glykoprotein má velkou substrátovou specifitu, podobně jak bylo pozorováno u CYP3A4, podléhá řadě lékových interakcí (Neuhoff et al. 2013). Při současném podání je nutno sledovat hladinu digoxinu a upozornit pacienta na možné projevy intoxikace digoxinem jako je slabost, letargie, bolest svalů a nepravidelný srdeční rytmus.

## 6 Závěr

Tato práce poukazuje, že pacienti PN Opava jsou vystaveni riziku potenciálních lékových interakcí a nežádoucích účinku léčiv. Psychiatrická medikace má velký potenciál k lékovým interakcím, nejen mezi sebou, ale i se somatickými léčivy. Celá řada lékových interakcí je předvídatelná a je možné se jich vyvarovat nebo, v případě nutnosti současného podání, počítat s možnými riziky. Se znalostmi možných rizik, můžeme při prvních symptomech zareagovat a zabránit tak negativnímu efektu léčby u pacienta a upravit léčbu individuálně.

Zachycené množství lékových interakcí bylo ve všech věkových skupinách podobné, stejně tak i množství léčiv, které bylo průměrně okolo 5, kromě první věkové skupiny (20 – 30 let) a to 3,7 léčiv. Většina interakcí byla programy (Drugs.com, Micromedex) identifikovaná jako středně závažná a nezávažná. Méně interakcí pak bylo zaznamenáno jako závažné a pouze dvě interakce byly kontraindikované.

## 7 Seznam použité literatury

1. De Abajo, F.J. et al.: Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2006, 98(3), s. 304–310.
2. Ajmal, A., Joffe, H. & Nachtigall, L.B.: Psychotropic-Induced Hyperprolactinemia: A Clinical Review. *Psychosomatics*, 2014, 55(1), s. 29–36.
3. Akram, F. et al.: Proton pump inhibitors: Are we still prescribing them without valid indications? *Australasian Medical Journal*, 2014, 7(11), s. 465–470.
4. Alpak, G. et al.: Hyperprolactinemia due to Paliperidone Palmitate and Treatment with Aripiprazole. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2014, 24(3), s. 253-256.
5. Anglin, R. et al.: Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 2014, 109(6), s. 811–819.
6. Beach, S.R. et al.: QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications. *Psychosomatics*, 2013, 54(1), s. 1–13.
7. Beaumont, G.: Antipsychotics - The Future of Schizophrenia Treatment. *Curr.Med Res.Opin.*, 2000, 16(1), s. 37–42.
8. Bernardo, M. et al.: Recommendations for switching antipsychotics . A position statement of the Spanish Society of Psychiatry and the Spanish Society of Biological Psychiatry. *Revista de psiquiatría y salud mental (English Edition)*, 2011, 4(3), s. 150–168.
9. Bishara, D. & Taylor, D.: Upcoming Agents for the Treatment of Schizophrenia Mechanism of Action, Efficacy and Tolerability. *Drugs*, 2008, 68(16), s. 2269–2292.
10. Bouček, J., Pidrman, V.: *Psychofarmaka v medicíně*, 2005, Grada Publishing a.s., Praha, 286 s., ISBN 80-247-1136-2
11. Buršík, J., Mach, R., Prokeš, M., Suchopár, J.: *INFOPHARM, Kompendium*

*lékových interakcí, verze 2015.10.* [CD-ROM] [cit. 2016-5-19].

12. Caccia, S., Pasina, L., Nobilli, A.: New atypical antipsychotics for schizophrenia: iloperidone. *Drug Design, Development a Therapy*, 2010, s. 33–48.

13. Citrome, L.: Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: A review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. *International Journal of Clinical Practice*. 2009 December, 63(12), s. 1762-1784.

14. Coccurello, R. & Moles, A.: Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: Clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacology and Therapeutics*, 2010, 127(3), s. 210–251.

15. Correll, Ch.U., Lencz, T., & Malhotra, A.K.: Antipsychotic drugs and obesity. *Trends in Molecular Medicine*, 2011 February, 17(2), s. 97-107.

16. Desai, N., Vankatesh, Ch. R., Kumar, S.S.: QT prolongation and torsades de pointes with psychotropic agents. *Indian Journal of Psychiatry*, 2015, 57, s. 305–308.

17. Divac, N., Prostran, M., Jakovcevski, I., Cerovac.N.: Second-Generation Antipsychotics and Extrapyramidal Adverse Effects. *BioMed Research International*, 2014, ID 656370, s. 1–6, [Internet] [cit. 2016-3-27], Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/656370/>

18. Drugs.com, 2016, [Internet] [cit. 2016-5-19] . Dostupné z : <http://www.drugs.com/support/about.html>.

19. Fanari, Z., Malodiy, A, Weiss, S.A., Hammami, S., Kolmc, P.,Weintraub, W.S.: Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc RevascMed*, 2016, [Internet] [cit. 2016-9-11], Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2016.07.006>

20. Filakovic, P., Erić, A.P., Radanovic-Grguric, L.: Metabolic syndrome and psychotropic medications. *Medicinski glasnik : official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina*, 2012, 9(2), s.

180–188.

21. Fineberg, N.A., Reghunandan, S., Simpson, H.B., Phillips, K. A., Richter, M. A., Matthews, K., Stein, D. J., Sareen, J., Brown, A., Sookman, D. Obsessive-compulsive disorder (OCD): Practical strategies for pharmacological and somatic treatment in adults. *Psychiatry Research*, 2015, s. 114-125.
22. Fišar Z.: Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie, 2. vydání, 2009, Grada Publishing, a.s., Praha, 383 s., ISBN: 978-80-247-2737-0
23. Gallego, J.A, Nielsen, J., De Hert, M., Kane, J.M., Correll Ch.U.: Safety and Tolerability of Antipsychotic Polypharmacy. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2013, 11(4), s. 527–542.
24. Gautam, S., & Meena, P.S.: Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics. *Indian journal of psychiatry*, 2011, 53(2), s. 128–133.
25. Goncalves, P., Araújo, J.R. & Martel, F.: Antipsychotics-induced metabolic alterations: Focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *European Neuropsychopharmacology*, 2015, 25(1), s.1–16.
26. Goodwin, G. et al.: Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology*, 2009, 19(7), s. 520–532.
27. H. Lundbeck A/S, 2013. Lundbeck psychotropics. [Internet]. [cit. 2013-3-20] Dostupné z : [http://www.psychotropics.dk/Search Psychotropics](http://www.psychotropics.dk/Search%20Psychotropics).
28. Hasnain, M., & Vieweg, W.V.R.: QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: A comprehensive review. *CNS Drugs*, 2014, 28, s. 887-920.
29. Hedman A., et al.: Digoxin-verapamil interaction: Reduction of biliary but not renal digoxin clearance in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1991, 49(3), s. 256–262.
30. Cheng, Y-L. et al.: Use of SSRI, But Not SNRI, Increased Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding. *Medicine*, 2015, 94 (46), s. 1-7.

31. Choure, B. K., Gosavi, D., Nanotkar, S.: Comparative cardiovascular safety of risperidone and olanzapine, based on electrocardiographic parameters and blood pressure: A prospective open label observational study. *Indian Journal of Pharmacology*, 2014, 46(5), s. 493-497.
32. de Jong, J.C.F., van den Berg, P.B., Tobi, H., de Jong- van den Berg, L.T.W.: Combined use of NSAIDs and SSRIs increases the risk for gastrointestinal adverse effects. *British journal of clinical pharmacology*, 2005, 59(1), s.591-595.
33. Kinoshita, H. et al.: An autopsy case of combined drug intoxication involving verapamil, metoprolol and digoxin. *Forensic Science International*, 2003, 133(1–2), s. 107–112.
34. Kopeček, M.: Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik. *Klinická Farmakologie a Farmacie*, 2012, 26(1), s. 18-28.
35. Kopeček, M.: Klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik (neuroleptik). *Remedia*, 2002, 12, s.447–465.
36. Látalová, K., Pidrman, V., Bouček, J.: Tardivní dyskineze - patofyziologie a klinické projevy, *Neurologie pro praxi*, 2002, 3, s. 156-159.
37. Main, C., Palmer, S., Griffin, S., Jones, L., Orton, V., Sculpher, M., Henderson, R., Sudlow, C., Hawkins, N., Riemsma, R.: Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment- elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 2004, 8(40), [Internet] [cit. 2016-9-12]. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.3310/hta8400>
38. McIntyre, R.S. & Wong, R.: Asenapine: A synthesis of efficacy data in bipolar mania and schizophrenia. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses*, 2012, s. 217-220.
39. Micromedex, *Truven Health Analytics Micromedex Solutions*.2016, [Internet] [cit. 2016-5-19]. Dostupné z: <http://micromedex.com/about-micromedex>.
40. Miller, D.D.: Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 2004, 6(Suppl 2), s. 3–7.
41. Neuhoff, S. et al.: Application of permeability-limited physiologically-based



pharmacokinetic models: Part II - prediction of p-glycoprotein mediated drug-drug interactions with digoxin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 102(9), s. 3161–3173.

42. Park, Y.-M. et al.: Prolactin and macroprolactin levels in psychiatric patients receiving atypical antipsychotics: A preliminary study. *Psychiatry Research*, 2016, 239, s. 184–189.

43. Patel, T.K. et al.: Adverse drug reactions in a psychiatric department of tertiary care teaching hospital in India : Analysis of spontaneously reported cases. *Asian Journal of Psychiatry*, 2015, 17, s. 42–49.

44. Praško, J.: Obsedantně-kompulzivní porucha a její léčba. *Postgraduální medicína*. 2010/7, s. 752-759.

45. Ravyn, D. et al.: CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. *Schizophrenia Research*, 2013, 149, s. 1 - 14.

46. Reaven, G.M. et al.: In search of moderators and mediators of hyperglycemia with atypical antipsychotic treatment. *Journal of Psychiatric Research*, 2009, 43, s. 997-1002.

47. Reynolds, G.P. & Kirk, S.L.: Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment - pharmacological mechanisms. *Pharmacology and Therapeutics*, 2010, 125(1), s. 169–179.

48. Sachdev, P. et al.: Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia: A prospective study. *CNS Drugs*, 2014, 306(5), s. 598–604.

49. Sethi S., Sharma M., Malik A.: Dose-depent galactorrhea with quetiapin. *Indian Journal of Psychiatry*, 2010, 52, s. 371–372.

50. Shah, A. et al.: Metabolic syndrom and antipsychotic drugs — a review. *Journal of Pakistan Psychiatric Society*, 2012, 9(2), s. 53–61.

51. Shirzadi, A.A. et al.: Side Effects of Atypical Antipsychotics : Extrapyramidal Symptoms and the Metabolic Syndrome. *Harvard Review of Psychiatry*, 2006, 14(3), s. 152–165.

52. Schepisi, R. et al.: Inappropriate use of proton pump inhibitors in elderly patients discharged from acute care hospitals. *The journal of nutrition, health & aging*, 2016, 20(6), s. 665–670.
53. Starrenburg, F.C.J. & Bogers, J.P.A.M.: How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *European Psychiatry*, 2009. 24(3), s. 164–170.
54. Suzuki, Y. et al.: QT prolongation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite paliperidone. *Human Psychopharmacology*, 2012, 27, s. 39–42.
55. Takaichi, K., Takemoto, F., Ubara, Y., Mori, Y.: Analysis of Factors Causing Hyperkalemia, *The Japanese Society of Internal Medicine*, 2007, s. 823–829.
56. Takeuchi, H. et al.: Antipsychotic Polypharmacy and Corrected QT Interval: A Systematic Review. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 2015, 60(5), s. 215–222.
57. Taylor, D.M.: Antipsychotics and QT prolongation. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 2003, 107(1), s. 85–95.
58. Thomas M., Boggs A A., DiPaula B., Siddiqi S.: Adverse Drug Reactions in Hospitalized Psychiatric Patients. *Annals of Pharmacotherapy*, 2010, 44, s. 819–824.
59. Vallianatou, K.: Treatment strategy and psychopharmacology. *Medicine*, 2012, 40(12), s. 676–678.
60. Vokurka M., Hugo.J. a kolektiv: *Velký lékařský slovník . 9.vydání*, 2012, v edici Jessenius, MAXDORF, Praha, 1159 s., ISBN: 978-80-7345-202-5
61. Weir, M.R. & Rolfe, M.: Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2010, 5, s. 531–548.
62. WHO, 2014. *Mezinárodní klasifikace nemocí*. [Internet]. [cit. 2016-7-5] Dostupné z: <http://www.uzis.cz/cz/mkn/index.html>.
63. Zareba W., Lin D.A.: Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatric Quarterly*, 2003, 74(3), s. 291–306.

