

PSYCHOFARMAKA V KAZUISTIKÁCH

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:



GENERÁLNÍ PARTNER



M & K
PSYCHIATRIE

PharmDr. Ivana Tašková
a kolektiv

PSYCHOFARMAKA V KAZUISTIKÁCH

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorky i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Uvedené kazuistiky jsou ilustrativní, autorky proto nelze oslovovat s dotazy k léčivům z důvodu farmakovigilančního šetření.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Ivana Tašková, 2021

© Maxdorf, 2021

Illustrations © Maxdorf, 2021

Cover layout © Maxdorf, 2021

Cover photo © iStockPhoto.com / Nataba

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědná redaktorka: **Ing. Veronika Pátková**

Jazyková a odborná redakce: **PharmDr. Aleš Dvořák, MBA**

Ilustrace: **Mgr. Veronika Mrázová, Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Sazba: **Denisa Honzalová**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-678-8

AUTORKA

- PharmDr. Ivana Tašková, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

SPOLUAUTORKY

- MUDr. Klára Knápková, Psychiatrická ambulance M&K psychiatrie s.r.o., Praha
- MUDr. Věra Šantrůčková, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

RECENZENTI

- PharmDr. Zuzana Jedličková, Vojenská nemocnice Olomouc
- MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D., Národní ústav duševního zdraví, Klecany
- MUDr. Zdeňka Vyhánánková, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

PŘEDMLUVA

Knihu, kterou držíte v ruce, pro Vás napsal náš autorský kolektiv klinické farmaceutky a dvou psychiatriček. Na necelých třiceti reálných kazuistikách anonymizovaných pacientů popisujeme příklady řešení přítomných lékových problémů, jako jsou nežádoucí účinky léčiv, lékové interakce, nedostatečná účinnost terapie, rizika způsobená neracionální kombinací léčiv či nevhodný výběr léků při rozličných komorbiditách pacienta. Téměř všechny vybrané případy byly sesbírány v psychiatrické nemocnici a ambulantní praxi v průběhu několika posledních let. Naším záměrem bylo vybrat takové kazuistiky, které díky své komplexnosti a složitosti poskytnou v co největší šíři odpovědi na otázky z klinické praxe.

Kniha je přitom koncipována tak, aby byla přínosná nejen pro psychiatry v rámci jejich každodenní práce, ale aby byla nápomocná i kolegům z mnoha dalších lékařských oborů, jejichž pacienti jsou také léčeni psychofarmaky.

Struktura jednotlivých kazuistik sestává z popisu příběhu pacienta, z něhož jsou formou otázek nastíněny problematické body, na které se čtenář může pokusit sám odpovědět. Následně své znalosti může porovnat s odpověďmi na konci každé kazuistiky, které obsahují široký teoretický rámec k dané problematice. Součástí kapitol jsou také boxy, které blíže vysvětlují pojmy uvedené v textu nebo doplňují text o zajímavosti či přesah do dalších oborů a oblastí.

Impulsem pro vytvoření této publikace byla skutečnost, že nám podobná kniha na trhu dosud chyběla. Naším cílem bylo reflektovat potřeby reálné praxe v rámci péče o pacienty, které nelze vždy léčit pouze podle doporučených postupů. Medikace takových pacientů jsou výsledkem jejich komorbidit, špatné tolerance léčiv, farmakorezistence, ale mnohdy i nejistoty při preskripci. V čistě teoretických publikacích se o přístupu k takovýmto pacientům nedočteme. Nešlo nám tedy o pouhé předložení samotného řešení lékových problémů, ale i o nastínění způsobů, jakými lze o medikaci takovýchto pacientů přemýšlet.

Tato publikace současně dokazuje, že vzájemná spolupráce klinického farmaceuta a lékařů různých odborností je obohacující nejen pro ně samotné, ale že díky ní dochází ke zkvalitnění péče o pacienty.

Byly bychom rády, kdyby pro Vás tato publikace byla nejen zdrojem nových informací, ale také Vám pomohla získat větší jistotu při práci s psychofarmaky včetně nových způsobů uvažování o nich.

Ivana Tašková, Klára Knápková, Věra Šantrůčková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala zejména svým spoluautorkám MUDr. Kláře Knápkové a MUDr. Věře Šantrůčkové za jejich čas, nadšení a obrovské nasazení při tvorbě této publikace, a dále našim recenzentům PharmDr. Zuzaně Jedličkové, MUDr. Miloslavu Kopečkovi, Ph.D., a MUDr. Zdeňce Vyhnánkové za jejich cenné rady a připomínky, bez kterých by publikace nebyla tím, čím je.

Současně bych ráda poděkovala PharmDr. Kristině Pechandové, Ph.D., PharmDr. Aleně Linhartové a MUDr. Martinu Jedličkovi za jejich příspěvek do knihy a rovněž MUDr. Gabriele Dostálové, Ph.D., MUDr. Jiřímu Knotovi, Ph.D. a Mgr. Petře Měchýřové za konzultace, které nám při psaní částí této publikace poskytli.

V neposlední řadě děkuji nakladatelství Maxdorf za důvěru v náš autorský kolektiv a za spolupráci při vydání této knihy a také sponzorům, bez jejichž příspěvní bychom tuto publikaci vydat nemohli.

Ivana Tašková

OBSAH

Předmluva	6
Poděkování	7
1 Tromboembolické riziko psychofarmak	12
▪ pacientka s nedávnou epizodou hluboké žilní trombózy	
▪ volba vhodného antipsychotika z pohledu rizika vzniku tromboembolické nemoci	
▪ zhodnocení rizika vzniku tromboembolické nemoci u psychiatrického pacienta	
2 Přesmyk do mánie po podání antidepresiv	21
▪ riziko přesmyku do mánie při terapii antidepresivy	
▪ výběr antipsychotik při léčbě mánie	
▪ pozdní forma bipolární afektivní poruchy	
3 Antidepresiva a sexuální dysfunkce	34
▪ pacient s panickými atakami	
▪ vliv antidepresiv na sexuální funkce	
▪ novější antidepresiva vortioxetin a agomelatin a jejich zařazení do palety dostupných antidepresiv	
▪ vliv antipsychotik na sexuální funkce	
▪ regulace spánku a vliv agomelatinu na spánek	
4 Metabolické nežádoucí účinky psychofarmak a racionalizace medikace	47
▪ pacient s morbidní obezitou	
▪ metabolické nežádoucí účinky antipsychotik, antidepresiv a thymostabilizátorů	
▪ patofyziologický mechanismus metabolických nežádoucích účinků	
▪ racionalizace medikace – obecné přístupy	
5 Polékové delirium a jeho léčba	66
▪ výběr vhodných léčiv pro geriatrické pacienty	
▪ změny farmakokinetiky léčiv ve stáří	
▪ léčiva, která se mohou podílet na vzniku deliria	
6 Terapie lithiem a perioperační management psychofarmak	83
▪ nežádoucí účinky a doporučená monitorovací opatření při podávání lithia	
▪ perioperační management psychofarmak	
▪ zvýšené riziko krvácení u pacientů užívajících SSRI	

7	Psychofarmaka při renální insuficienci	100
	▪ <i>kachektická a polymorbidní pacientka s renální insuficiencí</i>	
	▪ <i>výběr vhodných psychofarmak a úprava jejich dávek při chronické renální insuficienci</i>	
	▪ <i>stanovení glomerulární filtrace pomocí cystatinu C</i>	
	▪ <i>komplikace v podobě klostridiové infekce</i>	
8	Jaterní poškození (Wilsonova choroba) a výběr psychofarmak	114
	▪ <i>pacient s Wilsonovou chorobou a dysfagií</i>	
	▪ <i>výběr vhodných psychofarmak v kontextu jaterního poškození při dysfagii</i>	
	▪ <i>problematika podávání léčiv při dysfagii (per os a sondou)</i>	
9	Huntingtonova nemoc a výběr vhodných psychofarmak	128
	▪ <i>Huntingtonova nemoc a psychiatrické projevy</i>	
	▪ <i>výběr vhodných psychofarmak k léčbě jednotlivých psychiatrických symptomů u Huntingtonovy nemoci</i>	
	▪ <i>léčba choreatických pohybů</i>	
10	Myasthenia gravis a výběr léčiv	140
	▪ <i>polymorbidní pacientka</i>	
	▪ <i>nevhodné léky při onemocnění myasthenia gravis</i>	
	▪ <i>výběr vhodných psychofarmak</i>	
11	Parkinsonské syndromy a výběr vhodných psychofarmak	154
	▪ <i>pacient s afektivní poruchou a progredující EPS</i>	
	▪ <i>výběr vhodných psychofarmak s ohledem na diagnostikované onemocnění z okruhu Parkinson-plus syndromů</i>	
	▪ <i>problematika neuroleptického maligního syndromu</i>	
	▪ <i>farmakokinetika depotních antipsychotik</i>	
12	Masivní akatizie po podání antipsychotika	166
	▪ <i>masivní akatizie po kumulaci dávky depotního antipsychotika a návrh řešení její léčby</i>	
	▪ <i>farmakokinetika depotních antipsychotik</i>	
13	Tardivní dyskineze a jejich léčba	180
	▪ <i>tardivní dyskineze – jejich výskyt, diagnostika a léčba</i>	
	▪ <i>medikace podílející se na vzniku tardivních dyskinezí</i>	
	▪ <i>rizikové faktory pro vznik tardivních dyskinezí</i>	
	▪ <i>tabulka chlorpromazinových ekvivalentů (v příloze kazuistiky)</i>	
14	Polymorbidní pacientka s intoxikací fenytoinem	194
	▪ <i>intoxikace fenytoinem (iatrogenní) a její projevy</i>	
	▪ <i>specifika farmakokinetiky fenytoinu a jeho interakce</i>	
15	Suspektní intoxikace venlafaxinem v důsledku lékové interakce	210
	▪ <i>farmakokinetika venlafaxinu</i>	
	▪ <i>suspektní intoxikace venlafaxinem v důsledku lékové interakce</i>	
	▪ <i>Wernickeova encefalopatie a Korsakovův syndrom</i>	
	▪ <i>genetický polymorfismus cytochromů P450</i>	
	▪ <i>P-glykoprotein a jeho role ve farmakokinetice léčiv</i>	
	▪ <i>interakce bupropionu</i>	

16	Organická psychóza – podíl kortikosteroidů	226
	<ul style="list-style-type: none"> ■ psychóza u pacienta se smíšenou demencí na terapii kortikoidy ■ behaviorální a psychologické symptomy demence a jejich terapie ■ management terapie kortikoidy ■ medikace, která může vyvolat psychózu 	
17	Farmakorezistentní organická deprese a výběr antidepressiva	241
	<ul style="list-style-type: none"> ■ pacient s depresí po infarktu myokardu, farmakorezistentní stav ■ vztah deprese a kardiovaskulárního onemocnění ■ kardiovaskulární bezpečnost antidepressiv a jejich interakce s kardiovaskulárními léčivý ■ specifika podávání moklobemidu (interakce a wash-out perioda) a jeho role v léčbě deprese ■ serotoninový syndrom 	
18	Psychofarmaka a prodloužený QT interval	262
	<ul style="list-style-type: none"> ■ depresivní pacientka geriatrického věku s duplicitami psychofarmak v medikaci a zachyceným prodlouženým intervalem QT ■ přehled psychofarmak a jejich rizika stran prodloužení intervalu QT ■ rizika podávání benzodiazepinů ve stáří, jejich dávkové ekvivalenty a syndrom z vysazení 	
19	Poléková bradykardie u polymorbidního pacienta	282
	<ul style="list-style-type: none"> ■ polymorbidní pacient s bradykardizující medikací ■ nežádoucí účinky kognitiv 	
20	Tachykardie po klozapinu a jeho lékové interakce	294
	<ul style="list-style-type: none"> ■ kazuistika výskytu tachykardie po klozapinu ■ lékové interakce klozapinu s antibiotikem ■ lékové interakce klozapinu s psychofarmaky 	
21	Supraventrikulární tachykardie a kolaps při polyfarmacii	306
	<ul style="list-style-type: none"> ■ pacient s mentální retardací a výraznou polyfarmacií ■ kardiovaskulární nežádoucí účinky klozapinu ■ možné fatální komplikace léčby klozapinem 	
22	Změny na EEG a psychofarmaka	316
	<ul style="list-style-type: none"> ■ klozapinem indukované změny na EEG a jejich možné řešení ■ přítomné lékové interakce klozapinu ■ měření plazmatických hladin klozapinu ■ nelékové faktory ovlivňující plazmatickou hladinu klozapinu 	
23	Neutropenie po klozapinu	328
	<ul style="list-style-type: none"> ■ neutropenie po klozapinu ■ výběr depotního antipsychotika v terénu neutropenie ■ nasazení lithia na podporu hematopoézy 	
24	Poškození jater po valproátu	344
	<ul style="list-style-type: none"> ■ suspektní polékové poškození jater ■ hepatotoxicita valproátu a klozapinu ■ regenerace jaterní tkáně a hepatoprotektiva 	

25	Terapeutické monitorování hladin valproátu	357
	▪ <i>subterapeutická hladina valproátu navzdory relativně vysoké podávané denní dávce</i>	
	▪ <i>monitorování plazmatické hladiny valproátu a její interpretace u pacientky s hypoalbuminemií</i>	
26	Gravidní pacientka s paranoidní schizofrenií a výběr vhodných psychofarmak	368
	▪ <i>gravidní pacientka s negačním bludem gravidity</i>	
	▪ <i>výběr vhodných antipsychotik u pacientek během gravidity</i>	
	▪ <i>farmakokinetika léčiv v graviditě</i>	
	▪ <i>farmakologická zástava laktace</i>	
27	Gravidní pacientka s depresivní poruchou a výběr vhodných psychofarmak	384
	▪ <i>léčba těžké depresivní poruchy s psychotickými příznaky v graviditě a následně i po porodu</i>	
	▪ <i>management léčby u pacientek s depresivní poruchou před plánovanou koncepcí</i>	
	▪ <i>možnosti elektrokonvulzivní terapie v graviditě</i>	
28	Laktace u pacientky s bipolární afektivní poruchou a výběr vhodných psychofarmak	404
	▪ <i>kojící pacientka s bipolární afektivní poruchou</i>	
	▪ <i>výběr psychofarmak vhodných při kojení, jejich přestup do mateřského mléka</i>	
	▪ <i>profylaktické podávání psychofarmak u pacientek s bipolární afektivní poruchou během těhotenství a po porodu</i>	
	Přehled použitých zkratk	417
	Seznam obrázků	421
	Seznam tabulek	422
	Seznam boxů	423
	Medailonky autorek	426
	Rejstřík	427

1 TROMBOEMBOLICKÉ RIZIKO PSYCHOFARMAK

Žena, 25 let

- pacientka s nedávnou epizodou hluboké žilní trombózy
- volba vhodného antipsychotika z pohledu rizika vzniku tromboembolické nemoci
- zhodnocení rizika vzniku tromboembolické nemoci u psychiatrického pacienta

Dg.: F20.0 Paranoidní schizofrenie

ANAMNÉZA

- **OA:**
 - ~ 2013: stp. susp. tranzitorní ischemická ataka (TIA), CT mozku bez patologického nálezu
 - ~ 8/2015: stp. hluboké žilní trombóze, aktuálně v medikaci rivaroxaban
 - ~ trombofilie – leidská mutace (heterozygot)
- **GA:** těhotenství 0, porody 0, gynekologické obtíže aktuálně neguje.
- **Abúzus:** nekuřačka (od 1/2014), alkohol – 1 malé pivo denně, drogy neguje včetně experimentů.
- **PA:** 3. hospitalizace pro schizofrenní onemocnění, dochází k ambulantnímu psychiatrovi, léky užívá.
- **FA:** risperidon 6 mg/den, aripiprazol 10 mg/den, escitalopram 10 mg/den, rivaroxaban 20 mg/den. Anam. užívala buspiron, hydroxyzin, olanzapin (výměna za aripiprazol kvůli nárůstu hmotnosti), quetiapin (snad pouze 25 mg na dyssomnii).
- **Hmotnost:** 87 kg, BMI 28,7 kg/m².

LEIDENSKÁ MUTACE

Leidenská mutace je **autozomálně dominantně** dědičná bodová mutace v genu pro **hemokoagulační faktor V**.

Následkem mutace dochází k záměně aminokyseliny v peptidovém řetězci faktoru V, který se tak stává rezistentní vůči aktivovanému proteinu C (tzv. APC rezistence), a tím ztrácí funkci přirozeného inhibitoru v koagulační kaskádě. Dochází ke zvýšení krevní srážlivosti s rizikem vzniku tromboembolických stavů.

Jde o nejčastější genetickou poruchu koagulačního systému v evropské populaci, s prevalencí 5 % (naopak v afrických či asijských populacích je to velmi vzácný jev). Vědci se domnívají, že jde o tzv. účelový balanční polymorfismus vzniklý před cca 30 000 lety, nejspíše jako ochrana před vykrvácením po úrazu.

Trombofilní komplikace se nejčastěji **projevují** trombózami žil dolních končetin s rizikem následné plicní embolie. Riziko vzniku těchto komplikací je mnohonásobně zvyšováno homozygotním nosičstvím.

Mohou se objevit komplikace vedoucí k potratům či předčasným porodům (trombózy placenty). V souvislosti s ženským zdravím se riziko také zvyšuje pod vlivem estrogenních hormonů, v těhotenství nebo podáváním hormonálních preparátů, tzn.:

- hormonální antikoncepce
- hormonální substituční terapie
- hormonální léčba neplodnosti
- podávání antiestrogenů (např. tamoxifenu) při terapii karcinomu prsu

Diagnostika: pomocí molekulárně genetického vyšetření faktoru V (PCR vyšetření).

(Havlín, 2017; Kovářová, 2019)

ZÁKLADNÍ INFORMACE

25letá žena, dg. paranoidní schizofrenie, 3. hospitalizace, anamnesticky na kombinaci risperidon + olanzapin, který byl později zaměněn za aripiprazol z důvodu zvyšování hmotnosti.

Přijata 9/2015 pro **zhoršení stavu od poloviny srpna – nespavost, vnitřní tenze, napětí a ztuhlost svalstva, neschopnost sedět** (v období bezprostředně před hospitalizací užívala risperidon a aripiprazol).

Při příjmu strojový projev, facies oleosa, výrazná tenze, forie obavná, pokleslá, emotivita nepřiléhavá, myšlení rozvolněné, perseverace, místy zárazy, snížený kontakt s realitou, paranoidně nastražena, dyssomnie. Subjektivně popisuje ztuhlost svalstva, objektivně držení horních končetin ve flexi, přešlapování na místě – klinicky chybí syndrom ozubeného kola, při pasivní manipulaci hybnost volná. K mírnění tenze nasazen klonazepam. Přijata na akutní oddělení.

Vstupní medikace:

Léčivá látka	Rozpis
risperidon 2 mg tbl.	1-0-2
aripiprazol 10 mg tbl.	1-0-0
escitalopram 10 mg tbl.	1-0-0
klonazepam 0,5 mg tbl.	0-1-1-2
rivaroxaban 20 mg tbl.	1-0-0

Na oddělení patrné postupné zklidnění, úprava spánku, myšlení koherentní, trvající emoční oploštělost, v kontaktu mírná nejistota a obavnost ze změn, svalová rigidita menší, ale trvá, proto přistoupeno k **záměně risperidonu na quetiapin pro jeho nízké riziko extrapyramidových nežádoucích účinků (EPS)**. Přechodně přidán **biperiden s efektem na uvolnění napětí a svalové ztuhlosti**. Aripiprazol vysazen pro nedostatečný účinek.

Přeložena na otevřené oddělení následné péče ke stabilizaci stavu, paranoidita ještě zcela neodezněla.

PRŮBĚH HOSPITALIZACE

■ 13. 9. 2015

- **Výsledky laboratorního vyšetření:** KO + diff, glukóza, urea, kreatinin, iontogram, jaterní testy, celková bílkovina, albumin, GF – vše norma.

■ 27. 9. 2015

- **Výsledek EKG vyšetření:** QT_c 457 ms.
- **Medikace:**

Léčivá látka	Rozpis
quetiapin 200 mg tbl.	0-0-2
escitalopram 10 mg tbl.	1-0-0
rivaroxaban 20 mg tbl.	1-0-0

ZÁVĚR

Pacientka opustila nemocnici po šestitýdenní stabilizaci na oddělení následné péče. Byla apsyhotická, asuicidální a normoforická. Stav pacientky se nakonec stabilizoval na denní dávce 400 mg quetiapinu, zajištěna bude nadále antikoagulační minimálně do další kontroly (za 6 měsíců). Bylo doporučeno sledování hmotnosti a s odstupem kontrolní EKG. Pacientka mimo jiné plánovala nasazení hormonální antikoncepce, která je u žen s leidskou mutací riziková. Současně však u ní byly zachyceny zvýšené titry antinukleárních protilátek (ANA) a zvýšené D-dimery, které rovněž svědčí pro prokoagulační stav.

Pacientka by měla být dlouhodobě antikoagulována vzhledem k přítomným rizikovým faktorům: susp. TIA a tromboembolická nemoc (TEN) v osobní anamnéze, plánované nasazení antikoncepce, podávání antipsychotik a trombofilní mutace. V neprospěch pacientky hovoří také její nadváha.

Na druhé misce vah vážících trombofilní riziko je escitalopram (i přípravky ze skupin SSRI, TCA či SNRI), v důsledku jehož účinku na krevní destičky jsou jeho uživatelé vystaveni zvýšenému riziku krvácení, zejména při současném užívání antikoagulancií či antiagregancií (zde rivaroxaban) (více viz kap. 6).

Tato kazuistika popisuje komplexní přístup k psychiatrickému pacientovi se zvýšeným rizikem vzniku TEN včetně zhodnocení tromboembolického rizika u jednotlivých psychofarmak.

OTÁZKY

1. Opravdu antipsychotika zvyšují riziko tromboembolické nemoci? Jak silný rizikový faktor je podávání antipsychotik?
2. Jaká antipsychotika jsou ohledně vzniku tromboembolické nemoci nejrizikovější?
3. Existuje skórovací systém pro kvantifikaci rizika vzniku tromboembolické nemoci u psychiatrických pacientů?
4. Jaký by mohl být návrh řešení při výběru antipsychotika u této pacientky?

1. Opravdu antipsychotika zvyšují riziko tromboembolické nemoci? Jak silný rizikový faktor je podávání antipsychotik?

V literatuře založené na důkazech (EBM) lze dohledat velké množství článků a analýz popisujících souvislost mezi podáváním antipsychotik a vznikem TEN.

Antipsychotiky navozená TEN bez přítomnosti jiných klinických rizikových faktorů se vyskytla u 0,14 % pacientů z dlouhodobé studie případů a kontrol vedené Zornbergem v letech 1990–1998.

Van Neste se svým týmem analyzoval všechny články k dané problematice, které vyšly v anglickém jazyce v databázi Medline vydané mezi lety 1956 a 2008, s cílem prokázat zvýšené riziko TEN při podávání antipsychotik. V sedmi z osmi studií byla prokázána silná asociace výskytu TEN s podáváním antipsychotik 1. generace, zejména u derivátů fenothiazinu (např. **chlorpromazin**, **levomepromazin**). Frekvence tromboembolických komplikací byla u fenothiazinových derivátů vyšší než jejich jiné potenciálně fatální nežádoucí účinky, jako jsou závažné formy hepatotoxicity, agranulocytóza, srdeční selhání aj. V menší míře byla tato souvislost prokázána i u vysokopotentních antipsychotik 1. generace (haloperidol) a dále u benzamidů (např. sulpirid, tiaprid) (Zornberg, 2000).

Dle jedné z posledních studií, která byla provedena na velkém souboru cca 25 000 pacientů (Parker, 2010), se zdá riziko vyšší právě pro antipsychotika 2. generace oproti 1. generaci. Ze studie vyplývá, že užívání antipsychotik zvyšuje u pacienta riziko vzniku TEN o 56 %. Více rizikové se zdálo **podávání vyšších dávek** (srovnání maximální a 25% dávky). Podávání **injekční lékové formy** pak bylo rizikovější než podávání tablet (Masopust, 2012).

Studie EDITH (Etude des Déterminants/Interaction de la Thrombose Veineuse) přinesla zjištění, že podávání antipsychotik má za následek vyšší riziko TEN (poměr podílů pravděpodobností, odds ratio, OR: 2,1), pokud jsou podávána ve vyšších „antipsychotických“ dávkách oproti nižším „hypnotickým“ (Malý, 2010).

Jiný pohled na vztah antipsychotik a rizika TEN přinesla nejnovější data. Rakouský kolektiv Letmaiera v roce 2017 analyzoval farmakovigilanční údaje z let 1993–2011 sebrané v 99 psychiatrických nemocnicích týkající se zhruba 264 000 pacientů užívajících antipsychotika, kteří současně prodělali hlubokou žilní trombózu (HŽT) nebo plicní embolii (PE). Autoři došli k některým závěrům, které se do jisté míry odlišují od předchozích výše citovaných studií. Například zjistili, že nejčastěji se TEN vyskytovala v souvislosti s látkami ze skupiny butyrofenonů (haloperidol), a to v 53 případech na 100 000 pacientů, tedy dokonce častěji, než tomu bylo u **klozapinu** (48 případů na 100 000 pacientů). Klozapin si však zachoval pověst nejrizikovějšího léčiva, pokud byla do analýzy zahrnuta pouze data pacientů na monoterapii.

U **ostatní psychotropní medikace**, tzn. antidepresiva, thymostabilizátory nebo benzodiazepiny (BZD), nebylo zvýšené riziko TEN jasně prokázáno, proto se užívání této medikace za rizikový faktor nepovažuje (Verbruggen, 2009).

2. Jaká antipsychotika jsou ohledně vzniku tromboembolické nemoci nejrizikovější?

Souvislost podávání klozapinu a vzniku TEN byla prokázána opakovaně. Klozapin patří v tomto ohledu za jedno z nejrizikovějších atypických antipsychotik. **Toto riziko je zvýšené zejména v prvních měsících jeho užívání.** Fatální PE se po klozapinu vyskytla častěji než fatální agranulocytóza. Americká Agentura pro potraviny a léky (FDA – Food and Drug Administration) na základě hlášení nežádoucích účinků léků zjistila, že celkové riziko úmrtí na PE v souvislosti s podáváním klozapinu je 1 : 1340 pacientů za rok. Taylor (2018) uvádí toto riziko 1 : 4500. Dále konstatuje, že je riziko zhruba 20× vyšší než v běžné populaci, která neužívá klozapin.

K častějšímu vzniku TEN při jeho podávání dochází zřejmě současným působením více mechanismů:

- lékem vyvolaná sedace a obezita
- serotoninem navozená agregace destiček
- indukovaná tvorba antifosfolipidových protilátek (APA) s následným pro-trombogenním efektem
- zvýšení hladiny homocysteinu

Je potřeba si uvědomit, že pacienti užívající klozapin jsou z důvodu jeho závažných nežádoucích účinků (agranulocytóza, myokarditida, kardiomyopatie, epileptické záchvaty) více sledováni než pacienti užívající ostatní antipsychotika, což se může následně projevit i ve vyšší míře zaznamenané incidence TEN.

Olanzapin je strukturálně příbuzná látka s klozapinem, a tedy i molekula s podobným receptorovým profilem. Obě látky patří do skupiny antipsychotik MARTA (multireceptoroví antagonisté). V literatuře narůstá počet kazuistických sdělení na téma tromboembolických komplikací při terapii olanzapinem a lze očekávat i obdobné mechanismy působení tohoto léčiva ve prospěch prokoagulačního stavu, jako je tomu u klozapinu (Malý, 2010).

U dalších **atypických antipsychotik** byla souvislost s tromboembolismem také potvrzena, zejména u **risperidonu, quetiapinu a sertindolu**.

Nelze seřadit antipsychotika dle míry rizika vzniku TEN, jelikož neexistují studie, které by porovnávaly incidenci TEN u jednotlivých látek. Tabulka 1.1 je tedy čistě orientační a nelze ji brát dogmaticky. Určité riziko vzniku TEN je popisováno u všech antipsychotik.

■ **Tabulka 1.1** Odhad rizika TEN u jednotlivých antipsychotik dle dostupných dat

Míra rizika vzniku TEN	Jednotlivé látky
nízké riziko	aripiprazol, brexpiprazol, lurasidon, karpiprazin
střední riziko	olanzapin, quetiapin, risperidon, zyklopentixol, haloperidol, sertindol, fenothiazinové deriváty (v ČR chlorpromazin a levomepromazin)
vysoké riziko	klozapin

3. Existuje skórovací systém pro kvantifikaci rizika vzniku tromboembolické nemoci u psychiatrických pacientů?

Návrh skórovacího systému pro vyhodnocení rizika vzniku TEN u pacientů hospitalizovaných na psychiatrických odděleních v České republice publikoval Malý a kol. v roce 2006. Vychází ze skórovacích systémů jiných oborů (např. chirurgie). Používá třístupňový systém váhy jednotlivých rizikových faktorů a je obohacen o některé specifické rizikové faktory pro psychiatrii (tab. 1.2).

Tento systém také obsahuje návrh možností prevence TEN u psychiatrických hospitalizovaných pacientů dle stupně rizika (tab. 1.3).

Poznámka: při výběru hormonální antikoncepce pro tuto pacientku je potřeba volit z čistě progestinových přípravků (perorální tbl. a nitroděložní tělísko), případně doporučit nehormonální tělísko či bariérovou antikoncepci (Siddiqi, 2019).

■ **Tabulka 1.2** Skóre rizikových faktorů TEN u hospitalizovaných psychiatrických pacientů (upraveno dle Malý, 2006 a 2010)

Rizikové faktory	Body
TEN v osobní anamnéze	2
závažná akutní infekce, sepse	2
akutní respirační onemocnění (včetně exacerbace chronického onemocnění)	2
malignita (aktivní/léčená)	2
věk \geq 75 let	2
imobilizace (katatonie, fyzické omezení)	2
věk 60–75 let	1
hormonální terapie (HAK, HRT)	1
obezita BMI \geq 30 kg/m ²	1
dehydratace	1
operace v nedávné anamnéze	1
terapie antipsychotiky	1
varixy / chronická žilní insuficience	1
trombofilie laboratorně	1

Poznámka: tučně jsou vyznačeny rizikové faktory pacientky (včetně plánovaného nasazení HAK)

BMI – index tělesné hmotnosti, HAK – hormonální antikoncepce, HRT – hormonální substituční terapie, TEN – tromboembolická nemoc

■ **Tabulka 1.3** Možnosti prevence TEN dle stupně rizika (podle Malý, 2006)

Nízké riziko (0–3 body)	Střední riziko (4–7 bodů)	Vysoké riziko (> 8 bodů)
pravidelné cvičení dolních končetin	pravidelné cvičení dolních končetin	pravidelné cvičení dolních končetin
dostatečná hydratace	dostatečná hydratace	dostatečná hydratace
kompresivní punčochy	kompresivní punčochy	kompresivní punčochy
–	LMWH < 3400 IU denně s.c. nebo UFH 5000 IU po 12 h s.c., pokud je přítomný 1 z rizikových faktorů a/nebo fyzické omezení na lůžku ≥ 8 h , do plné mobilizace	LMWH > 3400 IU denně s.c. nebo UFH 5000 IU po 8 h s.c., do plné mobilizace

IU – mezinárodní jednotka, LMWH – nízkomolekulární heparin, s.c. – subkutánně, UFH – nefrakcionovaný heparin

4. Jaký by mohl být návrh řešení při výběru antipsychotika u této pacientky?

Pokud samotný quetiapin v dávce 400 mg/den nebude mít u pacientky dostatečný účinek, lze zvažovat navýšení dávky nebo změnu antipsychotika.

Pacientka měla vstupně EPS, měli bychom se tedy vyvarovat těchto léků: haloperidol, flufenazin, flupenthixol, zuklopenthixol, případně amisulprid a risperidon či paliperidon.

Je vhodné brát ohled i na metabolický profil léčiva (pacientka s nadváhou) a na jeho vliv na QT_c interval.

Pokud by bylo rozhodnuto o dlouhodobém podávání antikoagulace (např. při opakování epizody HŽT nebo PE), nemuselo by být ve výběru antipsychotika zohledněno riziko vzniku TEN. Pokud by pacientka nebyla trvale antikoagulovaná, bylo by s výhodou zvolit antipsychotikum s menším rizikem vzniku TEN.

V situaci, kdy by byla antikoagulace pacientce již vysazena, lze zvážit nejprve navýšení dávky quetiapinu a při nedostatečném účinku nasazení ziprasidonu. Kombinace quetiapinu a ziprasidonu nemá velkou podporu v literatuře, nicméně pro omezené možnosti výběru lze tuto kombinaci zvážit. Kombinace léčiv ze skupiny MARTA a SDA má určitou racionalitu, zejména kombinace látky s menší (quetiapin) a výraznější (ziprasidon) afinitou k receptoru D_2 .

Ziprasidon i quetiapin mají středně silnou tendenci prodlužovat QT_c interval. Vzhledem k tomu, že má pacientka v medikaci další léčivo prodlužující QT_c interval (escitalopram), lze zvažovat nasazení této kombinace až po kontrolním EKG (vstupně $QT_c = 457$ ms). Pokud by byla hodnota QT_c menší než 440 ms, lze zvážit nasazení ziprasidonu do medikace. Další a spíše preferovanou možností je switch quetiapinu na monoterapii ziprasidonom nebo také záměna escitalopramu za jiné SSRI s menším rizikem prodloužení QT intervalu (např. sertralin).

Poznámka: z pohledu dnešní doby by bylo vhodné zvážit terapii lurasidone, který v roce 2015 nebyl ještě na trhu. Lurasidon neprodlužuje QT interval, má příznivý metabolický profil a nízké riziko vyvolávat EPS. Stran rizika TEN máme zatím nedostatek dat. Z aktuální nabídky antipsychotik bychom mohli volit i brexpiprazol. Jedná se zřejmě o antipsychotika s menším rizikem TEN.

LITERATURA

1. Croxford A, Barnet KM, Clare A. Introduction of a Venous Thromboembolism Prophylaxis Protocol for Older Adult Psychiatric Patients. *BMJ Quality Improvement Reports*. 2015;4(1).
2. Delluc A, Montavon S. Incidence of venous thromboembolism in psychiatry units. *Trombosis Research*. 2012;130:283–88.
3. Havlín M. Riziko tromboembolické nemoci mladistvých uživatelů hormonální antikoncepce – aktuální pohled – 2. díl, *Pediatr. praxi*. 2017; 18(6): 348–351.
4. Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*. Praha: Tigris; 2004.
5. Ishida T, et al. Prophylactic use of heparin for deep vein thrombosis in restrained psychiatric patients: a chart review. *General Hospital Psychiatry*. 2014;690–93.
6. Ishida T. Incidence of Deep Vein Thrombosis in Restrained Psychiatric Patients. *Psychosomatics*. 2014;55(1):69–75.
7. Letmaier M, et al. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: Results of drug surveillance programme. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017;19(3),175–86.
8. Kovářová-Kudrnová Z. Dědičné trombofilie, jejich výskyt a význam jejich vyšetření [online]. EUC laboratoře [cit. 15.11.2019]. Dostupné na: <https://www.euclaboratore.cz/lekar/odborne-clanky/nejcastejsi-dedicne-trombofilie>.
9. Malý R, Masopust J, Konupčíková K. Stanovení rizika a možností prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie*. 2006;10(4),216–19.
10. Malý J, et al. Trendy v profylaxi žilní tromboembolické nemoci. Praha: Mladá fronta; 2013.
11. Malý R, Masopust J. Žilní trombóza a plicní embolie u psychiatricky nemocných. Praha: Mladá Fronta; 2010.
12. Malý R, Hosák L, Masopust J, Konupčíková, K. Assessment of risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2008;62:3–8.
13. Masopust J, Malý R, Vališ M. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotics. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2012;66:54.
14. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ*. 2010;341:4245.
15. Siddiqi T, et al. Contraceptive counseling for women with inherited thrombophilias. *UpToDate*. 2019. Dostupné na: www.uptodate.com.
16. Verbruggen W, Leysen M, Van Neste E. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in psychiatric settings. *Eur J Psychiatr*. 2009;1(23):22–29.
17. Zornberg G, Hershel J. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *The Lancet*. 2000;356:1219–23.