

Kazuistika č. 18

Lékové problémy u geriatrického polymorbidního pacienta.

Autoři:

Mgr. Kateřina Ládová^{1,2*}, MUDr. Karel Macek^{1,3}, CSc., PharmDr. Josef Malý, Ph.D.^{1,4}

Pracoviště:

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

² Lékárna Na Náměstí, Česká Lípa

³ Oddělení ambulantních provozů, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁴ Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

* e-mail: ladok5aa@faf.cuni.cz

Souhrn:

Kazuistika představuje geriatrického polymorbidního pacienta s polyfarmakoterapií, u kterého bylo identifikováno hned několik lékových problémů. Vedle problémů s dávkováním, výběru nevhodných léčiv vzhledem k věku a stavu pacienta nebo lékových interakcí byla největší pozornost věnována manifestovaným (tardivní dyskineze) i potenciálním (prodloužení QT intervalu) nežádoucím účinkům antipsychotik, která pacient užíval. V závěru kazuistiky jsou krátce zmíněny i aktuální trendy v léčbě fibrilace síní.

Cíl:

Kazuistika má za cíl upozornit na lékové problémy ve farmakoterapii geriatrického pacienta a navrhnout jejich řešení.

Klíčová slova:

Organický psychosyndrom – fibrilace síní – staří – antipsychotika – antitrombotika – nežádoucí účinky – výběr léčiva – nemocnice.

Charakteristika pacienta:

Muž, narozen 1932.

Rodinná anamnéza:

Otec †86, matka †91, příčiny úmrtí nejsou známy; 1 bratr zdrav, 2 synové a 1 dcera zdraví.

Osobní anamnéza:

- Běžná dětská onemocnění (ve 20 letech průšnice),
- intracerebrální krvácení (2/2007) při předávkování warfarinem, stav po kraniotomii a laminektomii s dominujícím organickým psychosyndromem,
- dementní syndrom dle psychiatra,
- ischemická choroba srdeční (ICHS),
 - námahová angina pectoris (AP),
 - stav po infarktu myokardu (IM) (1991),
 - stav po koronarografii (1999) s difúzním nálezem,
 - stav po koronarografii (2003) s nálezem významných stenóz,
 - stav po mammarokoronárním a aortokoronárním bypassu (1/2004) a paroxysmu fibrilace síní (PFS) v pooperačním průběhu (3/2004) – po elektrické kardioverzi sinusový rytmus,
 - stav po laterálním non-Q IM (2/2004),
- opakované PFS v anamnéze se spontánní verzí,
 - recidiva PFS v souvislosti s hypertyreózou (5/2006, 6/2006, jaro 2007),
 - přechodný PFS při febriliích při infekci močových cest (3/2006),
- Graves-Basedowova choroba, známky hypertyreózy (5/2006) – přítomné autoantilátky proti receptoru TSH,
- esenciální hypertenze II.–III. st.,
- smíšená hyperlipoproteinémie,
- středně významná mitrální insuficience,
- benigní idiopatická trombocytopenie,
- divertikulóza sigmatu,
- těžký vertebrogenní algický syndrom (VAS), cervikobrachiální syndrom dle ortopeda,
- koxartróza II. st. vlevo,
- recidivující koliformní infekce močových cest s febriliemi (3/2006, 5/2006), stav po akutní epididymitidě (6/2007); korová cysta pravé ledviny.

Abúzus:

Neguje.

Pracovně-sociální anamnéza:

Důchodce. Dříve pracoval jako strojní zámečnick. Žije s manželkou v rodinném domku.

Alergická anamnéza:

Neguje.

Objektivní nález:

12/2007: krevní tlak (TK) 135/80 mm Hg, pulz 58/min, dechová frekvence 12/min, s_Glu 5,5 mmol/l; s_Na 141 mmol/l; s_K 4,3 mmol/l; s_Cl 102 mmol/l; s_močovina 7,0 mmol/l; s_kyselina močová 279 μmol/l; s_kreatinin 97,0 μmol/l; s_kreatinínáza 1,71 μkat/l; s_bilirubin 16,0 μmol/l; s_ALT 0,27 μkat/l; s_AST 0,39 μkat/l; s_ALP 1,24 μkat/l; s_celkový cholesterol 4,24 mmol/l; s_HDL cholesterol 0,80 mmol/l; s_LDL cholesterol 3,10 mmol/l; s_triacylglyceroly 1,34 mmol/l; s_protein 82,5 g/l; s_albumin 46,6 g/l; s_CRP 2,0 mg/l.

Kardiopulmonálně kompenzován. Známa trombocytopenie.

Subjektivní nález:

12/2007: V poslední době udává zejména opakované pomlaskávání; je nekontrolované, někdy je umí zastavit; podle manželky je pomlaskávání i v noci, kdy ji budí ze spaní. (Při poslední kontrole 07/2012 potíže neudával.) Někdy, než usne, trpí podvečerním neklidem; ve dne je také neklidný, někdy až agresivní, uklidní se po Seroquelu ¼ tbl.

U pacienta byla detekována non-adherence ("léky došly").

Léková anamnéza:

Godasal 100 mg tbl. (kyselina acetylsalicylová, glycin)	0–1–0
Betaloc SR 200 mg tbl. (metoprolol)	1–0–0
Helicid 20 mg cps. (omeprazol)	0–0–1
Lozap 50 mg tbl. (losartan)	1/2–0–1/2
Tulip 10 mg tbl. (atorvastatin)	0–0–1
Carbimazol 5 mg tbl. (karbimazol)	1–1–1
Seroquel 200 mg tbl. (quetiapin)	0–0–0–1/4
Geratam 1200 mg tbl. (piracetam)	1–1–0
Tanakan 40 mg tbl. (ginkgo biloba)	1–1–1
Tiapridal 100 mg tbl. (tiaprid)	0–0–0–1
Haloperidol 1,5 mg tbl. (haloperidol)	0–1–0–1

Internista doporučil užívání léčivého přípravku s haloperidolem krátkodobě (týden až 10 dní), psychiatr terapii ponechal.

Otázka č. 1

Mohou udávané potíže – pomlaskávání – souviset s terapií? Pokud ano, jaké by bylo řešení těchto obtíží?

Odpověď:

Z uvedené lékové anamnézy se pomlaskávání mohlo objevit v souvislosti s užíváním léčiv ze skupiny antipsychotik a jejich derivátů, a to z důvodu možného výskytu polékových extrapyramidových postneuroleptických syndromů (EPS). EPS se zpravidla projevují různými hypokinetickými a hyperkinetickými pohybovými poruchami, přičemž příčinou jejich vzniku je především antagonistický účinek antipsychotik na dopaminové receptory v centrální nervové soustavě (CNS) a hypersenzitizace těchto receptorů.

Příznaky pomlaskávání poukazují na výskyt tzv. tardivní dyskineze (TD), která patří mezi chronické EPS klasifikované jako jakékoliv abnormální pohyby na jedné nebo více svalových skupinách, jež pacient není schopen svou vůlí ovlivnit. Polékové TD vznikají zpravidla nejdříve po 3 měsících (ale připouští se i kratší doba) užívání antipsychotik v průběhu kontinuální, ale i intermitentní expozice antipsychotikům. Pokud se potíže spojené s TD u pacientů vyskytnou, často nejsou lehce odstranitelné pouhým vysazením léčiva, mohou perzistovat i po ukončení terapie a významně snižovat kvalitu života a adherenci pacienta. Prevalence polékové TD je asi 15–20 %. Mezi rizikové faktory se řadí vyšší věk, ženské pohlaví, afektivní porucha, diabetes mellitus (DM) II. typu, abúzus návykových látek, akutní formy EPS, vrozený kognitivní deficit a genetické faktory, ale i opakované vysazování a nasazování antipsychotik (1, 2, 3, 4).

TD způsobují především typická antipsychotika, která mají výrazný antidopaminergní potenciál. Toto hraje důležitou roli v patofyziologii TD, přestože existuje řada dalších hypotéz o vzniku této poruchy. Všechna typická antipsychotika vykazují vysokou afinitu k dopaminergním receptorům D_2 , přičemž za vznik EPS je zodpovědná blokáda receptorů ve striatu. K terapeutickému efektu stačí 60–70% afinita k D_2 receptorům (při běžném dávkování blokují typická antipsychotika asi 70–90 %), vyšší než 80% blokáda D_2 receptorů už může vyústit v nežádoucí motorické účinky. Haloperidol představuje prototyp antagonisty dopaminových D_2 receptorů, zejména díky své struktuře (butyrofenon), která vykazuje vysokou afinitu k těmto receptorům (5). Byl shledán jako léčivo s nejvyšším potenciálem vzniku extrapyramidových nežádoucích účinků (6).

Před nasazením typického antipsychotika je důležité zohlednit riziko u pacienta stran TD, dále klást důraz na včasné rozpoznání příznaků TD a zahájit příslušné léčebné intervence. TD je chronické onemocnění s úzkými a často neúspěšnými terapeutickými možnostmi. Proto je vhodné vyhýbat se nasazení typických antipsychotik v nepychotických indikacích. Pokud je nasazení nutné, je třeba titrovat léčivo pozvolna od nejnižších dávek a monitorovat pohybové funkce pacienta. Při výskytu nezávažných, mírných a pacienta neobtěžujících projevů není potřeba usilovat o potlačení TD. Zejména při zhoršení příznaků by se však mělo přistoupit k postupnému snižování dávky antipsychotika, přičemž je nezbytné vždy upozornit na možnost přechodného zhoršení příznaků TD po dobu 2–3 týdnů. Není-li snížení dávky nebo vysazení léčiva účinné, případně není-li možné, je doporučeno vyměnit typické antipsychotikum ihned za atypické (olanzapin, quetiapin, risperidon apod.), případně za rezervní atypické antipsychotikum, klozapin. Selžou-li předchozí intervence, jsou zpravidla indikována léčiva tlumící dyskineze. Léčbu TD je přitom třeba nastavit individuálně na základě konsenzu specialistů. V léčbě se uplatňuje několik léčiv s různou úrovní dokladů o účinnosti. V terapii perzistující či nekontrolované TD je to především tetrabenazin, dále jsou používány reserpin, benzodiazepiny (klonazepam), kyselina valproová, baklofen, betablokátory (propranolol), amantadin, anticholinergika, antioxidanty apod. V neposlední řadě lze u fokálních dyskinezí lokálně aplikovat botulotoxin (2, 3, 7).

Projevy u pacienta v kazuistice lze dále specifikovat jako výskyt tzv. klasické TD neboli tardivní oro-buko-linguální stereotypie charakterizované pomalým rozvojem stereotypních mimovolních pohybů, zejména v oblasti dolní poloviny obličeje. U TD je nejvýraznější postižení jazyka – motorický neklid v ústech, kroutivý pohyb jazyka, vyplazování a zatahování jazyka, neschopnost udržet jazyk vyplazený. Dále se objevuje špulení a svírání rtů, okusování, sání, grimasy, pohyby dolní čelisti do stran, dopředu a dozadu (dojem žvýkání). Vzácněji se vyskytuje postižení dýchacího (dyskineze bránice) a polykacího aparátu včetně doprovodných fonačních fenoménů (1, 2).

Příznaky pomlaskávání u pacienta v kazuistice se objevily patrně v souvislosti s užíváním typického antipsychotika haloperidolu, který byl nasazen pro organický psychosyndrom po kraniotomii v důsledku intrakraniálního krvácení. Projevy poukazují na polékovou klasickou TD. I přes zjevnou non-adherenci se lze domnívat, že pacient užíval haloperidol po dobu přesahující 3 měsíce. Vyšší věk pacienta, dlouhodobá léčba (svévolné nasazování a vysazování léčiva) a organické poškození mozku mohly potencovat riziko vzniku TD. Jiné možné příčiny potíží, včetně výskytu dyskinezí v rodině, nalezeny nebyly. Také dávka haloperidolu byla vyšší než je doporučováno u geriatrických pacientů – s výjimkou akutních (např. delirantních)

stavů by se mělo dbát na pozvolné titrování dávek a nepřekročení doporučeného denního dávkování 0,5–2 mg rozděleného do 2 až 3 denních dávek (8).

Otázka č. 2

Jaké další lékové problémy se v kazuistice vyskytují?

Odpověď:

Tabulka 1 uvádí léčiva z kazuistiky, u kterých se vyskytují manifestované lékové problémy, případně lékové problémy s vysokým rizikem manifestace u pacienta, a jednotlivé lékové problémy klasifikuje.

Tab. 1 Klasifikace lékových problémů (dle 9) a léčiva s lékovými problémy z kazuistiky.

Typ lékového problému*	Léčivo(a) s lékovým problémem
Nežádoucí účinek léčiv	Haloperidol, quetiapin, tiaprid
Problém s dávkou Nevhodné léčivo	Haloperidol
Zbytné léčivo	Piracetam, ginkgo biloba
Problém s dávkou	Piracetam
Léková interakce	Ginkgo biloba + kyselina acetylsalicylová
Problém s dávkou, dávkovým schématem	Omeprazol
*Následující text jednotlivé lékové problémy specifikuje.	

Otázka č. 3

Jaká léčiva s proarytmogenními účinky se v kazuistice nacházejí? Jaké z toho plyne riziko pro pacienta?

Odpověď:

Mezi nežádoucí účinky antipsychotik patří i riziko prodloužení QT intervalu, což může vyústit v polymorfní komorové tachykardie typu torsades de pointes, synkopu, oběhový kolaps nebo náhlou smrt.

Obecně může být příčina prodloužení QT intervalu vrozená, ale častěji je způsobená farmakoterapií (např. amiodaron, sotalol, makrolidová antibiotika, psychofarmaka), minerálovou dysbalancí (např. hypokalémie, hypomagnezémie) nebo kombinací obou. Riziko prodloužení QT intervalu stoupá u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ICHS, městnavé srdeční selhání), náhlou

srdeční smrtí v rodinné anamnéze, předchozím výskytem prodloužení QT intervalu, bradykardií, hypotyreózou, renálním nebo jaterním postižením, současným podáním více rizikových léčiv apod. Za rizikové faktory jsou považovány i ženské pohlaví a věk nad 65 let (10, 11).

Typická antipsychotika (haloperidol) jsou z hlediska četnosti prodloužení QT intervalu a změn na křivce elektrokardiogramu (EKG) rizikovější než atypická antipsychotika (quetiapin, tiaprid). Přesto je vždy na místě individuální přístup k pacientovi, kterému je proarytmogenní terapie indikována. Vedle důkladného odběru anamnézy na počátku terapie je doporučen monitoring EKG a elektrolytů před nasazením antipsychotika a v průběhu celé terapie. Měly by se podávat co nejnižší dávky antipsychotika a pokusit se vyhnout kombinaci s dalšími antipsychotiky a léčivy prodlužujícími QT interval (5, 10, 11).

Pacient v kazuistice je pro kombinaci dvou antipsychotik haloperidolu a quetiapinu ve zvýšeném riziku QT prolongace. K tomu přispívají další rizikové faktory: věk (> 65 let), kardiovaskulární onemocnění (ICHS, arytmie) a onemocnění štítné žlázy v anamnéze. Vzhledem k výše uvedenému je na místě zrevidovat antipsychotickou léčbu.

Otázka č. 4:

Jak byste zhodnotili farmakoterapii vzhledem k věku pacienta?

Odpověď:

Již tabulka č. 1 naznačila, jaké lékové problémy se kazuistice nacházejí. Vzhledem k věku pacienta se jedná především o léčiva se závažnými nežádoucími účinky (nevhodná léčiva), léčiva zbytečná, kde nejsou prokázány výhody plynoucí z podání takové medikace, a léčiva s chybnou dávkou, respektive dávkovým režimem (9).

Antipsychotická terapie je diskutována v jiných otázkách této kazuistiky, přesto stojí za připomenutí, že haloperidol je u geriatrických pacientů z hlediska dlouhodobé terapie nevhodný a je indikován zejména u osob s funkčním psychotickým onemocněním. Naopak tiaprid a quetiapin jsou řazeny mezi nejčastěji a nejvýhodněji používaná antipsychotika u geriatrických pacientů. Pozornost je však nutné věnovat tomu, že jakákoliv antipsychotická léčba je u seniorů spojena s výraznějším rizikem sedace, hypotermie, ortostatické hypotenze a pádů, a proto je třeba pečlivě zvážit typ a velikost dávky antipsychotika podle stavu, potřeb a předchozích zkušeností s antipsychotickou léčbou pacienta (12).

Nootropika (piracetam) a ginkgo biloba představují léčiva, u kterých nebyl prokázán jasný profit v léčbě demencí vzhledem k dostupným evidencím či terapeutickým alternativám. V případě geriatrické populace s polyfarmakoterapií se při dlouhodobém podávání jedná převážně o zbytečná léčiva (12, 13). V metaanalýze z roku 2010 bylo při užívání extraktu z ginkgo biloba zaznamenáno oproti placebo zlepšení kognitivních funkcí u pacientů nejen s Alzheimerovou chorobou, nicméně tyto výsledky nebylo možné vztáhnout na celou populaci pacientů trpících různými typy demencí (14).

Obecně tzv. zbytečná léčiva mohou zapříčinit nárůst potenciálních rizik farmakoterapie (např. lékové interakce, vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků, vznik duplicit) včetně non-adherence k léčbě, aniž by byl patrný žádoucí účinek, pro který byla léčiva podána. Proto je u těchto léčiv nezbytné vždy zhodnotit poměr prospěšnosti a dopadu rizik spojených s jejich podáním a následně je v terapii zanechat, vysadit (při zachování správného postupu při vysazování), případně do terapie vůbec nenasazovat (15).

Pacient dále užívá kyselinu acetylsalicylovou (ASA), jejíž podávání je nezbytné vzhledem k anamnéze kardiovaskulárního onemocnění. I kdyby se tedy předpokládal benefit extraktu z ginkgo biloba, pacient se při současném podání obou těchto léčiv nachází ve zvýšeném riziku krvácení. Krvácení způsobené pouze podáním ginkga není jednoznačné a není plně doložen ani jeho vliv na potenciaci antiagregačního efektu ASA. Přesto je doporučeno se této kombinaci léčiv vyhnout, zejména vzhledem k diagnózám a věku pacienta (8, 14).

V případě podávání omeprazolu byl u geriatrických pacientů potvrzen účinek již v dávce 10 mg denně, neboť plazmatická clearance je u pacientů vyššího věku zhruba poloviční a plazmatický poločas zdvojnásoben už po jediné dávce (16). Omeprazol je navíc vhodné podávat ráno nalačno z důvodu aktivace až 70 % parietálních buněk v této denní době, čímž se maximalizuje antisekreční účinek léčiva (17).

Vzhledem k věku pacienta se v kazuistice objevilo hned několik lékových problémů o různé klinické závažnosti. Většinu z těchto problémů lze zabránit pečlivou a pravidelnou kontrolou terapie. Farmaceut jako odborník v oblasti léčiv se na tom může významně podílet jak u lůžka pacienta, tak v rámci dispenzační a konzultační činnosti v lékárně. Detailní znalosti o vlastnostech léčiv jsou přitom stěžejní (9, 15). V tomto případě by mělo být klíčové zejména sledování nežádoucích účinků léčiv, které mohou být u geriatrické populace vystupňované, a posouzení vhodnosti podání konkrétních léčiv, která mohou být zodpovědná za vzniklé

komplikace léčby. Správné časování při podávání omeprazolu navíc poukázalo na nezbytnost role farmaceuta i po stránce ovlivnění postojů pacienta k léčbě a k dodržování nastaveného terapeutického plánu. Z tohoto pohledu je doporučeno pacienty neustále edukovat a motivovat ke správnému užívání léčiv a tím zvyšovat, resp. zachovávat adherenci k léčbě (15).

Vývoj případu:

1/2008: Při objevení se pomlaskávání byl vysazen haloperidol, jako možná příčina tohoto projevu. Zároveň bylo upraveno dávkování:

Seroquel 200 mg tbl. 0–0–0–1/2(1)

Tiapridal 100 mg tbl. 0–0–0–2

Po úpravě medikace pacient stále pomlaskával, navíc udával slinění a pálení jazyka.

Při následujících návštěvách lékaře se již pacient cítil dobře, mlaskání neudával. Bylo však zjištěno postupné přibývání na váze. Pacient byl jinak kardiopulmonálně kompenzován a po neurologické a psychiatrické stránce lépe stabilizován. Hodnoty biochemického vyšetření a krevního obrazu byly v referenčních mezích.

Otázka č. 5

Mohly nově popisované obtíže (slinění, pálení jazyka) souviset s terapií?

Odpověď:

Pálení jazyka mohlo být spojeno se suchostí v ústech, jež je nežádoucím účinkem charakteristickým pro quetiapin a haloperidol. Vyplývá to z anticholinergního působení těchto léčiv; suchost je závislá na dávce a u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost projevu tohoto účinku. Z dokumentace však nebylo zřejmé, zda bylo pálení jazyka doprovázeno suchostí celé ústní dutiny či nikoliv. Souvislost pálení jazyka bez projevů suchosti v ústech s užívanými léčivy nebyla nalezena. Paradoxně se při užívání haloperidolu může objevit i hypersalivace, která byla popsána také u tiapridu (8, 18, 19).

Otázka č. 6

Jaké je riziko vzniku tardivní dyskineze u atypických antipsychotik? Jaké je riziko metabolických nežádoucích účinků této skupiny léčiv?

Odpověď:

Atypická antipsychotika vykazují vyšší specifitu k dopaminovým D_2 receptorům v mezolimbickém systému (antipsychotický účinek) než v mezokortikální oblasti (emoční a kognitivní poruchy) a ve striatu (EPS). Navíc blokuji serotoninové receptory $5HT_{2A}$ v substantia nigra, což má za následek uvolnění dopaminu z nervových zakončení. Kompenzací nižší aktivity dopaminu v této oblasti dochází k menšímu výskytu EPS ve srovnání s typickými antipsychotiky. Blokádu serotoninových receptorů jako příčinu nižší incidence EPS nelze ovšem vztahovat na všechna atypická antipsychotika (např. risperidon; amisulpirid dokonce $5HT_{2A}$ neblokuje). Quetiapin se řadí mezi multireceptorové antagonisty, přičemž blokádu dopaminových D_2 receptorů způsobuje jen ze 30–40 % při dávkách 250 až 750 mg, tzn., že ani ve vysokých dávkách by nezpůsobil vznik EPS (5, 8).

U pacienta bylo dále pozorováno přibývání na váze. Právě výskyt metabolických nežádoucích účinků, a to nejčastěji zvyšování hmotnosti, je typický pro atypická antipsychotika. Hmotnostní nárůst lze pozorovat již po iniciaci terapie antipsychotiky, a to zpravidla s nejvyšším přírůstkem v prvních 3 měsících užívání antipsychotika. Na tomto jevu se podílí jednak blokáda D_2 receptorů, jednak ovlivnění dalších neurotransmiterů, jako např. histaminu a serotoninu. Antagonistické působení antipsychotik na H_1 , resp. $5HT_{2c}$ receptorech zvyšuje chuť k jídlu. Ve srovnání s nejrizikovějšími léčivými stranami tohoto nežádoucího účinku, klozapinem, zotepinem a olanzapinem, vykazuje quetiapin menší vliv na změny hmotnosti. Stejný vliv na hmotnost jako quetiapin mají i klasická antipsychotika, ovšem v případě haloperidolu, který pacient v kazuistice užíval, nebyl tento jev ve srovnání s placebem pozorován.

Zvyšování hmotnosti po antipsychotických úzce souvisí s rizikem rozvoje aterosklerózy a přidružených komplikací. Atypická antipsychotika mohou mít dále vliv na vznik hyperglykémii a manifestaci DM II. typu. Negativní vliv těchto léčiv byl také zaznamenán na lipidové spektrum, především na triacylglyceroly, jejichž vzestup opět koreluje s nárůstem hmotnosti. Mechanismy vzniku dyslipidemií, poruchy glukózové tolerance či DM II. typu po atypických antipsychotických nejsou dosud přesně známy. I v těchto případech však platí, že největší riziko představuje podávání klozapinu a olanzapinu, střední, resp. nejmenší vliv na vzestup triacylglycerolů byl pozorován u quetiapinu a risperidonu. V neposlední řadě je třeba brát v úvahu i vliv vlastního onemocnění, pro které jsou antipsychotika podávána, životní styl či genetické predispozice pacienta, které mohou významně přispívat k rozvoji těchto metabolických nežádoucích účinků (5, 6, 20, 21).

Riziko vzniku TD u atypických antipsychotik je obecně menší, nikoliv však zanedbatelné, což je nutné brát v úvahu zároveň, jsou-li přítomny další rizikové faktory v anamnéze pacienta. Před nasazením atypických antipsychotik je také doporučeno zhodnotit metabolický profil pacienta a důsledně monitorovat tělesnou hmotnost, resp. glykemický a lipidový profil v průběhu celé léčby. V případě negativních hodnot způsobených touto farmakoterapií je třeba uvažovat o vysazení medikace, zejména jsou-li přítomné další rizikové faktory pro vznik DM, příp. zvážit změnu za jiné, bezpečnější antipsychotikum (5, 20).

Otázka č. 7

Jaké jsou nové trendy v dlouhodobé antitrombotické léčbě u fibrilací síní? Zohledněte je u pacienta.

Odpověď:

Nová doporučení v antitrombotické léčbě u pacientů s fibrilacemi síní (FS) vznikla na základě přesnějšího stanovení rizika tromboembolizace (TE), resp. vzniku CMP. Významnou změnou inovující antitrombotickou léčbu bylo rozšíření dosud jediné používané stratifikace pro stanovení rizika TE u FS bez přítomné chlopenní vady, CHADS₂, na tzv. skóre CHA₂DS₂Vasc (Tab. 2). CHA₂DS₂Vasc stratifikace má lepší prediktivní hodnotu, jelikož zohledňuje i faktory s nízkým rizikem TE (např. věk, pohlaví, cévní onemocnění). Tím je možné lépe identifikovat pacienty ve skutečně nízkém riziku, u kterých nemusí být podávána žádná antitrombotická léčba (22, 23, 24). CHA₂DS₂Vasc by mělo být použito zejména u pacientů, kteří mají skóre CHADS₂ mezi 0 a 1. V rámci stratifikace jsou pacienti rozděleni podle výskytu rizikových faktorů do skupin s nízkým, středním a vyšším rizikem TE (Tab. 3). Za každý přítomný rizikový faktor se přidělují body, přičemž dvěma body je na rozdíl od CHADS₂ hodnocen i věk ≥ 75 let. Jedním bodem jsou pak navíc hodnoceny cévní choroby v anamnéze, věk 65–74 let a ženské pohlaví. Pacienti v nízkém riziku, u kterých nedošlo k žádné CMP nebo další embolizační příhodě během jednoho roku, nevyžadují žádnou antitrombotickou léčbu, u nemocných ve středním riziku lze podat antikoagulační (preferenčně) nebo protidestičkovou léčbu, u pacientů s vysokým rizikem je doporučována pouze antikoagulační léčba. Současně s volbou antikoagulační terapie je doporučeno zhodnotit krvácivý profil pacienta. K tomu je využívána stratifikace HAS-BLED, kdy skóre ≥ 3 představuje nutnost zvýšeného a pravidelného monitorování stavu pacienta vedoucího k minimalizaci rizika nitrolebního krvácení (22, 24, 25).

Tab. 2 Rozdíl mezi skórovacími stratifikacemi pro stanovení rizika tromboembolizmu u fibrilace síní bez chlopenní vady

CHADS2	Skóre	CHA2DS2Vasc	Skóre
Prodělaná CMP nebo TIA	2	Prodělaná CMP nebo TIA	2
Věk \geq 75 let	1	Věk \geq 75 let	2
Hypertenze	1	Hypertenze	1
Diabetes mellitus	1	Diabetes mellitus	1
Srdeční selhání	1	Srdeční selhání/levokomorová dysfunkce	1
		Cévní choroby v anamnéze (infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, komplikovaný plát v aortě)	1
		Věk 65–74 let	1
		Ženské pohlaví	1
<i>Maximum</i>	6	<i>Maximum</i>	9

CMP – cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka

Tab. 3 Doporučení antitrombotické léčby u FS dle rizikových faktorů CHA2DS2Vasc stratifikace (dle 22, 23).

Riziko dle CHA2DS2Vasc	Doporučená antitrombotická léčba
Nízké riziko TE CHA2DS2Vasc = 0	Žádná antitrombotická léčba
Střední riziko TE CHA2DS2Vasc = 1*	Warfarin (INR optimálně 2,5) nebo dabigatran ** nebo rivaroxaban ** nebo apixaban **
Vysoké riziko TE CHA2DS2Vasc > 1	Warfarin (INR optimálně 2,5), nebo dabigatran ** nebo rivaroxaban ** nebo apixaban **

*INR – mezinárodní normalizovaný poměr; TE – tromboembolizace; * Pokud jediným rizikovým faktorem není ženské pohlaví; ** Dáno limitacemi podle Souhrnu údajů o přípravku nebo rozhodnutím Státního ústavu pro kontrolu léčiv*

Vedle dosud jediné volby pro dlouhodobou antikoagulační léčbu, warfarinu, se ukázalo, že nová perorální antikoagulantia jsou pravděpodobně stejně účinná jako warfarin a stejně bezpečná nebo bezpečnější zejména z hlediska rizika fatálních krvácivých komplikací. Inhibitor trombinu, dabigatran, a inhibitory faktoru Xa, rivaroxaban a apixaban, je doporučeno podávat preferenčně před warfarinem pacientům s FS bez chlopenní vady, i když indikace a omezení jednotlivých léčiv (Souhrn údajů o přípravku, rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv) se zatím mohou lišit od

obecných doporučení. Podle dosud dostupných informací leží potenciál nových antikoagulancií na rozdíl od warfarinu zejména v rychlejším nástupu účinku, užším spektru či nižší klinické závažnosti lékových a potravinových interakcí, specifitě enzymatického působení a v tom, že nevyžadují monitoring antikoagulace. Na druhou stranu nová antikoagulancia nemají zatím žádné antidotum (19, 23, 24, 25).

Skóre rizikových faktorů dle CHA2DS2Vasc pacienta v kazuistice je 4, nachází se tedy ve vysokém riziku TE a CMP. Na základě individuálního posouzení (etiologie intracerebrálního krvácení) ale nebyla pacientovi antikoagulační léčba nasazena. V opačném případě by v rámci dlouhodobé antikoagulační terapie mohla být podána nová perorální antikoagulancia (v redukováných dávkách vzhledem k věku), která by mohla warfarin ve všech ohledech nahradit (22, 24).

Diskuze a závěr:

Potenciální lékové problémy jsou všudypřítomné, proto jejich identifikace, řešení a prevence musí být nedílnou součástí péče o pacienta. Současný koncept farmaceutické péče je postaven na managementu lékových problémů, přičemž významnou roli v procesu optimalizace farmakoterapie mohou hrát lékárníci při konzultační činnosti a zejména pak kliničtí farmaceuti (15). Předložená kazuistika ukazuje na složitost, která často charakterizuje terapeutický proces u pacienta vyššího věku. Výběr racionální farmakoterapie je u geriatrických pacientů zatížen řadou rizikových faktorů, které u mladší populace obvykle nehrají tak významnou roli. Komplikací bývají zejména polymorbidita a polyfarmakoterapie. Proto je na místě pečlivější a přísně individualizovaný přístup zdravotnických pracovníků stran farmakologických a nefarmakologických intervencí s cílem dosáhnout maximálního terapeutického efektu, eliminace rizik terapie a podpory adherence k léčebnému plánu. K tomu lze mimo jiné využít aktuální odborná doporučení upravená pro českou geriatrickou populaci (viz 12, 16, 26, 27).

Nedílnou součástí terapie antipsychotiky musí být důrazné sledování a management potenciálních rizik. V případě klasických antipsychotik, která jsou podávána seniorům, to platí dvojnásob. Na tyto skutečnosti se snaží poukázat i diskutovaná kazuistika. Pomlaskávání jako projev tardivní dyskineze pacienta a jeho okolí obtěžovalo. Klasická antipsychotika však mohou být také příčinou výraznější sedace, pádů nebo častějšího výskytu anticholinergních nežádoucích účinků. Navíc dlouhodobá léčba pomocí těchto léčiv je spojena i s vyšší celkovou mortalitou (12). Za nejzávažnější riziko lze pravděpodobně považovat prodloužení QT intervalu, které souviselo s kombinací antipsychotických léčiv a přidružených rizikových faktorů.

Projevy manifestované u pacienta (pomlaskání) byly přisouzeny haloperidolu, který pacient užíval déle a ve vyšších dávkách než je u geriatrických pacientů doporučeno. Vysazení haloperidolu nevedlo k okamžitému vymizení příznaků, což mohlo být způsobeno hypersenzitizací dopaminových receptorů, přičemž přetrvávání a často i zhoršení příznaků TD po vysazení antipsychotika je velmi typické (7). Pacient navíc užíval další dvě atypická antipsychotika (quetiapin, tiaprid), jejichž podíl na rozvoji TD je sice ve srovnání s klasickými antipsychotiky menší, ale není, zejména v kombinaci, zanedbatelný. Při další návštěvě lékaře si však již pacient na projevy mlaskání nestěžoval. Po vysazení haloperidolu a navýšení dávek quetiapinu a tiapridu se ale u pacienta vyskytl pocit pálení jazyka, slinění a přírůstek tělesné hmotnosti. Za uvedené projevy mohl být odpovědný quetiapin (v případě pálení jazyka coby projevu suchosti v ústech a v případě přírůstku hmotnosti) a haloperidol či tiapridal (v případě slinění). Řešením je opět kontinuální monitoring pacienta a případná další revize antipsychotické terapie s ohledem na závažnost, délku trvání nežádoucích účinků a míru kompenzace psychiatrického a neurologického stavu pacienta.

V kontextu s komplikacemi spojenými s užíváním antipsychotik mohou působit ostatní diskutované lékové problémy nevýznamně. Nejen u starých a velmi starých pacientů je však nutné věnovat pozornost také léčivům, která přinášejí pacientovi minimální profit a mohou být považována za zbytná, popř. mohou zvyšovat rizika terapie. V předložené kazuistice se jedná o podávání nootropik.

Komplexní řešení terapie u pacienta s polyfarmakoterapií a polymorbiditou se neobejde bez multidisciplinárního týmu. Zkušenosti ukazují, že přítomnost farmaceuta, který dokáže aplikovat znalosti klinické farmacie do každodenní praxe, může výrazně usnadnit identifikaci, řešení a případnou prevenci lékových problémů (28, 29). Tím lze posílit bezpečnost terapie pro konkrétního pacienta.

Poznámka:

Text řeší pouze některé z problémů, které mohou v souvislosti s uvedenou kazuistikou vyvstat.

Literatura:

1. Roth J, Uhrová T, Růžička E. Postneuroleptické extrapyramidové syndromy. *Postgraduální medicína* 2003, č. 4. [online]. [cit. 2014-5-26]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/postneurolepticke-extrapyramidove-syndromy-154100>.
2. Dostál V, Ehler E. Polékové extrapyramidové syndromy. *Neurologie pro praxi*. 2003, č. 3, s. 140–143.

3. Maršálek M. Tardivní dyskineze v praxi. *Neurologie pro praxi*. 2001, č. 1, s. 39–41.
4. Klempíř J, Roth J. Diferenciální diagnostika a léčba polékových extrapyramidových syndromů. *Lékařské listy*. 2008, č. 18. [online]. [cit. 2014-5-26]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/diferencialni-diagnostika-a-lecba-polekovych-extrapyramidovych-s-387154>>.
5. Jafari S, Fernandez-Enright F, Huang XF. Structural contributions of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. *Journal of Neurochemistry*. 2012, vol. 120, iss. 3, p. 371–384.
6. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013, vol. 382, iss. 9896, p. 951–962.
7. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*. 2013, vol. 12, iss. 3, in Press.
8. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
9. Malý J. *Řešení lékových problémů a nežádoucí účinky léčiv*. Doporučené postupy České lékárnické komory pro konzultační činnost v lékárnách. Praha: Solen, 2010. 168 s. ISBN 978-80-87327-48-7.
10. Sicouri S, Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2008, vol. 7, iss. 2, p. 181–194.
11. Tůma I, Masopust J, Malý R. Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky. *Remedia*. 2006, roč. 16, č. 6, p. 587–593.
12. Topinková E, Fialová D, Matějovská Kubešová H, a kol. Potenciálně nevhodná (riziková) léčiva u seniorů: Expertní konsensus pro Českou republiku 2012. *Praktický Lékař*. 2012, roč. 92, č. 1, s. 11–22.
13. Vyhnálek M, Bartoš A, Dostál V, a kol. Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. *Neurologie pro praxi*. 2011, roč. 12, č. 5, s. 352–358.
14. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2010, vol. 10, iss. 14, p. 1–12.
15. Vlček J, Fialová D. *Klinická farmacie I*. Praha: Grada Publishing, a. s., 2010. 368 s. ISBN 978-80-247-3169-8.

16. Topinková E, Červený R, a kol. *Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře: Geriatrie*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČSL JEP, 2010. 24 s. ISBN 978-80-86998-37-4.
17. Lukáš M, Lukáš M. Klinická farmakologie inhibitorů protonové pumpy. *Medicína pro praxi*. 2011, roč. 8, č. 10, s. 410–414.
18. Mačugová A, Kuželová M, Kostková L, a kol. Anticholinergické účinky liečiv u starších pacientov. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2011, roč. 25, č. 3, s. 126–130.
19. Databáze registrovaných léčivých přípravků SÚKL [online]. [cit. 2014-5-26]. Dostupné z: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
20. Votava M. Metabolické nežádoucí účinky atypických neuroleptik. *Remedia*. 2004, roč. 14, č. 6, s. 504–505.
21. Zeman M, Jiráček R. Atypická antipsychotika a diabetes mellitus. *Psychiatrie pro praxi*. 2012, roč. 13, č. 4, s. 160–163.
22. Čihák R, Fiala M, Haman L, a kol. Doporučené postupy u pacientů s fibrilací síní. *Cor Vasa*. 2011, roč. 53 (Suppl 1), s. 27–52.
23. Laňková J, Malý J. *Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře: Antitrombotická prevence a léčba v primární péči*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. 2013, 18 s. ISBN 78-80-86998-62-6.
24. Heinc P, Kováčik F, Moravec O, a kol. Nová doporučení pro léčbu fibrilace síní. *Interní Medicína*. 2013, roč. 15, č. 2, s. 52–58.
25. Heinc P, Moravec O, Přeček J, a kol. Současná a budoucí léčba tromboembolizmu u pacientů s fibrilací síní. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2011, roč. 10, č. 5–6, s. 245–249.
26. Červený R, Topinková E, a kol. *Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře: Geriatrie*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČSL JEP, 2014. 29 s. ISBN 978-80-86998-69-5.
27. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská-Kubešová H. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. *Klinická Farmakologie a Farmacie*. 2013, roč. 27, č. 1, s. 18–28.
28. Galvin M, Jago-Byrne MC, Fitzsimons M, et al. Clinical pharmacist's contribution to medication reconciliation on admission to hospital in Ireland. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2013, vol. 35, iss. 1, p. 14–21.
29. Willoch K, Blix HS, Pedersen-Bjergaard AM, et al. Handling drug-related problems in rehabilitation patients: a randomized study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2012, vol. 34, iss. 2, p. 382–388.

Datum doručení kazuistiky do redakce: 20. 7. 2014

Datum přijetí kazuistiky k publikaci: 2. 12. 2014

Pokud se odkazujete na odborné informace uvedené v tomto dokumentu, použijte prosím citaci v následujícím formátu:

PŘÍJMENÍ, Jméno autora. Název příspěvku: Podnázev příspěvku. *Název webové stránky* [druh nosiče]. Místo vydání: Nakladatel, Rok vydání [Datum citování, Čas citování]. Dostupnost a přístup. Vytvořeno v rámci projektu „Interaktivní dispenzační semináře“.

Děkujeme za respektování autorských práv.