

Praktické lékárenství

2017

2^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 13 | 2017

MEDICAMENTA NOVA

Výzkum nových léčiv u Alzheimerovy choroby

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Meningokoková onemocnění a jejich prevence

KAZUISTIKY Z PRAXE FARMACEUTA

Revize farmakoterapie u polymorbidního geriatrického pacienta
se zaměřením na rizika pádu a jejich řešení

NEMOCNIČNÍ LÉKÁRENSTVÍ

Racionální využití psychofarmak v onkologii – vybrané indikace,
interakce, tipy pro praxi



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Praktické lékařství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení a aktuálně i příjemné prožití letní dovolené Vám přeje
redakce časopisu Praktické lékařství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...

MEDICAMENTA NOVA

3 Jana Hroudová

Výzkum nových léčiv u Alzheimerovy choroby

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

11 Věra Pellantová

Meningokoková onemocnění a jejich prevence

KAZUISTIKY Z PRAXE FARMACEUTA

16 Jan Vosátka, Simona Dvořáčková,
Josef Malý, Jozef Kolář

Revize farmakoterapie u polymorbidního geriatrického pacienta se zaměřením na rizika pádu a jejich řešení

NEMOCNIČNÍ LÉKÁRENSTVÍ

25 Jana Gregorová, Petra Holečková

Racionální využití psychofarmak v onkologii – vybrané indikace, interakce, tipy pro praxi



Výzkum nových léčiv u Alzheimerovy choroby

Jana Hroudová

Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a VFN v Praze

Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a VFN v Praze

Oddělení klinické farmakologie, VFN v Praze

Alzheimerova nemoc (AD) je nejčastější příčinou demence, přesto jsou současné možnosti léčby AD limitovány a jsou založeny na podávání inhibitorů cholinesteráz a/nebo memantinu ovlivňujícího glutamatergní systém. Předkládaný přehledový článek shrnuje současné směry vývoje nových látek pro léčbu AD, zaměřuje se na molekuly, které se dostaly do klinických studií. Nejvíce rozvíjený směr farmakoterapie je zaměřen na patologický β -amyloid ($A\beta$). Probíhá několik klinických studií zkoušejících monoklonální protilátky proti $A\beta$ a inhibitory β -sekretáz. Dále se vyvíjejí nové inhibitory cholinesteráz, inhibitory monoaminooxidáz, imunoterapie proti tau proteinu, látky ovlivňující serotoninové a nikotinové receptory, antioxidanty a jiné.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, inhibitory cholinesteráz, imunoterapie proti beta amyloidu, inhibitory beta sekretáz, inhibitory monoaminooxidázy.

Research of new drugs for Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, however, the treatment AD options are limited and based on administration of cholinesterase inhibitors and/or memantine, affecting glutamatergic system. Presented review article summarizes current approaches in the research of novel agents for AD treatment; it is focused on the molecules reaching the clinical trials. The most developed direction of pharmacotherapy is focused on pathologic β -amyloid ($A\beta$). Several perspective studies testing monoclonal $A\beta$ antibodies and β -secretase inhibitors

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jana Hroudová, Ph.D., jana.hroudova@vfn.cz
Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a VFN v Praze, Oddělení klinické farmakologie,
VFN v Praze, Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2

Převzato z: Psychiatr. praxi 2017; 18(1): 7–10
Článek přijat redakcí: 30. 12. 2016
Článek přijat k publikaci: 10. 2. 2017



are ongoing. Further, new cholinesterase inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, anti-tau immunotherapy, agents affecting serotonin and nicotine receptors, antioxidants, and others are developed.

Key words: Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, anti-amyloid beta immunotherapy, beta secretase inhibitors, monoamine oxidase inhibitors.

Seznam použitých zkratk:

ABAD – amyloid beta vázající alkoholdehydrogenáza

AD – Alzheimerova nemoc

AGEs – konečné produkty pokročilé glykace (advanced glycation end products)

AChE – acetylcholinesteráza

APP – amyloidový prekurzorový protein

A β – β -amyloid

BACE1 – inhibitory β -sekretáz

BuChE – butyrylcholinesteráza

GSK-3 – glykogen syntáza kináza-3

IVIgY – intravenózní imunoglobuliny

MAO – monoaminoxidáza

NGF – nervový růstový faktor (nerve growth factor)

Jakými směry se ubírá vývoj léčiv pro Alzheimerovu chorobu?

Přes veškerou snahu farmaceutického výzkumu je současná léčba AD omezena na symptomatické podávání inhibitorů cholinesteráz a/nebo non-cholinergní alternativy memantinu. Strategie nově vyvíjených léčiv se různí, vychází ze stávajících hypotéz AD. Potenciálně účinné látky ovlivňují cholinergní deficit, tvorbu a eliminaci patologických proteinů β -amyloidu (A β) a tau proteinu, zánětlivé procesy, nedostatek neurotrofních faktorů,

mitochondriální dysfunkce, inzulinovou rezistenci a další patofyziologické procesy AD (Obr. 1).

Současná farmakoterapie Alzheimerovy choroby

Inhibitory cholinesteráz

Kromě přítomnosti patologických proteinů A β a tau proteinu dominuje v patofyziologii AD ztráta cholinergních neuronů. Poškození cholinergního systému v časných stádiích onemocnění přispívá ke kognitivnímu oslabení, ztrátám pozornosti a poruchám chování. Metabolismus acetylcholinu je ovlivňován dvěma cholinesterázami, které jej štěpí. Acetylcholinesteráza (AChE) a butyrylcholinesteráza (BuChE) se liší svou specifitou, expresí a aktivitou v různých oblastech CNS. Ke změnám aktivit cholinesteráz dochází ve stáří a také za patologických stavů; v případě AD se snižuje aktivita AChE a zvyšuje se činnost BuChE.

Inhibitory cholinesteráz zmírňují cholinergní deficit a pozitivně ovlivňují kognitivní, funkční a behaviorální symptomy nemoci. V současnosti jsou schválenými inhibitory cholinesteráz donepezil, rivastigmin a galantamin; jednotlivé látky se liší svou afinitou k cholinesterázám, farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnostmi. Donepezil působí jako nekompetitivní a re-verzibilní inhibitor AChE, z používaných látek má nejdelší biologický poločas. Rivastigmin inhibuje kromě AChE také BuChE; tato duální inhibice může být



účinnější než selektivní inhibice AChE. Galantamin působí jako AChE inhibitor a *in vitro* vykazoval rovněž alosterickou modulaci nikotinových receptorů.

Memantin

V patofyziologii AD je také zahrnuta snížená aktivita GABAergního systému a vyšší vulnerabilita k excitotoxicitě vyvolané glutamátem (1). Nadměrnou aktivací ionotropních glutamátových receptorů dochází k nadměrnému influxu kalcia do buněk, aktivaci řady enzymů a kaskádám reakcí, kterou mohou končit programovanou buněčnou smrtí – apoptózou. Memantin účinkuje jako antagonist N-methyl-D-aspartátových (NMDA) glutamátových receptorů; blokuje přemíru aktivity těchto receptorů, ale umožňuje jejich fyziologickou funkci, nezbytnou pro tvorbu paměťových stop (2).

Standardizovaný extrakt z Ginkgo biloba EGb 761 je pokládán za méně účinný než inhibitory cholinesteráz a memantin. V současné době je uváděn v doporučeních neuropsychiatrických společností pro léčbu AD jako alternativa inhibitorů cholinesteráz při jejich nesnášenlivosti nebo k adjuvantní léčbě.

Nové látky testované v klinických studiích

Inhibitory cholinesteráz

Prvním používaným inhibitorem cholinesteráz byl takrin; jeho použití v klinické praxi bylo komplikováno toxicitou (hepatotoxita, GIT dyskomfort) a byl z trhu stažen. V současné době jsou vyvíjeny nové deriváty takrinu a 7-methoxytakrinu, které mají zachovanou terapeutickou účinnost

takrinu, ale jsou méně toxické (3, 4). K takrinu byly navrženy další hybridní molekuly: takrin-flavonoidy, takrin-kumariny, takrin-troloxové hybridy a deriváty takrin-propargylaminů. Nové sloučeniny jsou intenzivně zkoumány ve snaze najít méně toxické látky a postihující více patologických mechanismů AD.

Zajímavým inhibitorem cholinesteráz je huperzin A, účinný alkaloid izolovaný z plavuně *Huperzia serrata*. Tato látka je již dlouhou dobu používána v tradiční čínské medicíně a dostala se do III. fáze klinického zkoušení. U huperzinu A byla popsána řada účinků, kromě neuroprotektivních a chorobu modifikujících účinků také snižuje excitotoxicitu vyvolanou glutamátem (5).

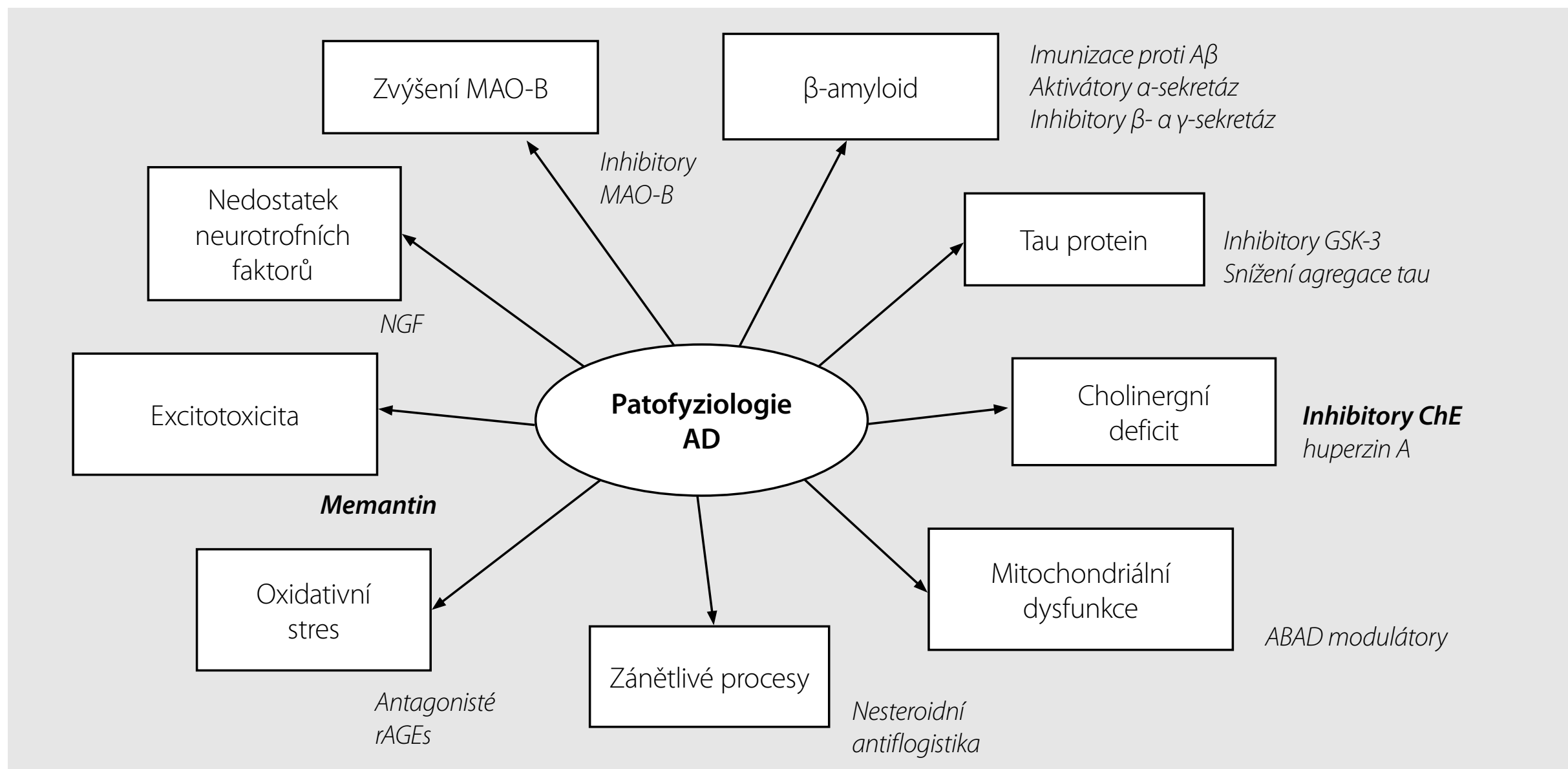
Inhibitory monoaminoxidázy B a odvozené hybridní látky

Monoaminoxidázy (MAO) jsou enzymy zodpovědné za deaminaci monoaminů; existují ve 2 izoformách (MAO-A, MAO-B) odlišujících se distribucí ve tkáních a buňkách, specifitou pro substráty a inhibitory. Vysoká aktivita MAO-B může vést ke zvýšené tvorbě kyslíkových radikálů a hrát roli v etiologii AD (6).

Selegilin a rasagilin jsou ireverzibilní inhibitory selektivní k MAO-B používané k léčbě Parkinsonovy nemoci. Jejich nové deriváty byly charakterizovány jako duální inhibitory AChE a MAO, zamýšlené k léčbě AD. Takrin-selegilinové hybridy byly syntetizovány a hodnoceny jako multifunkční inhibitory cholinesteráz a MAO-A/B (7).

Látky snižující tvorbu β -amyloidu

Největší skupina nově vyvíjených látek cílí na patologický A β . Tento peptid vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu (APP), transmem-

Obr. 1. Znáznornění neuropatologických nálezů a přístupy potenciální farmakoterapie AD


bránového proteinu, který hraje důležitou roli v neuronálním vývoji (8). APP je štěpen činností sekretáz. α-sekretáza štěpí APP za fyziologických podmínek, vzniklý peptid o délce 26 aminokyselin je solubilní a prochází přes buněčné membrány. β-sekretáza a γ-sekretáza jsou odpovědné za vznik patologického Aβ, který se s obsahem 40–42 aminokyselin stává

insolubilní, agreguje a tvoří amyloidové plaky. Nové látky redukující tvorbu patologického Aβ jsou inhibitory β-sekretáz (BACE1), inhibitory a modulátory γ-sekretáz a také aktivátory (enhancery) α-sekretáz.

Vývoj inhibitorů β- a γ-sekretáz je komplikován nutností přestupu přes hematoencefalickou bariéru a faktem, že sekretázy štěpí kromě Aβ



celou řadu substrátů. Důležitým substrátem γ -sekretázy je Notch protein, který reguluje buněčnou proliferaci, diferenciaci a růst buněk. Kvůli narušené funkci Notch proteinu byly zastaveny klinické studie zkoušející neselektivní inhibitory γ -sekretáz, vykazovaly mnoho nežádoucích účinků včetně hematotoxicity, GIT potíží, kožních reakcí a změn barvy vlasů. Druhá generace selektivních inhibitorů γ -sekretáz (tzv. „Notch šetřící“ inhibitory, např. begacestat) byla vyvinuta s lepším bezpečnostním profilem, přesto výsledky klinických studií testujících inhibitory/modulátory γ -sekretáz nejsou příliš nadějně.

Zajímavějšími látkami se zdají inhibitory β -sekretáz. Prvními zkoušenými inhibitory β -sekretáz byly látky používané jako perorální antidiabetika pioglitazon a rosiglitazon. Tyto látky stimulují PPAR γ , jaderný receptor, který se podílí na protizánětlivých účincích, snižuje toxicitu A β a zvyšuje tvorbu antiapoptického faktoru Bcl-2 (9). V současné době jsou ve III. fázi zkoušení tři BACE1 inhibitory (verubecestat, AZD3293, E2609), další nové molekuly jsou intenzivně syntetizovány a preklinicky zkoušeny (10).

Je zkoušeno několik látek (např. bryostatin-1, exebryl-1) stimulujících aktivitu α -sekretázy, zvýšení aktivity tohoto enzymu může snížit produkci A β a zvýšit tvorbu solubilního A β (11). Tento terapeutický směr se nezdá být perspektivní.

Látky zvyšující clearance β -amyloidu

Aktivní imunizace znamená vakcinaci příslušným antigenem s cílem vytvoření vlastní imunitní odpovědi organismu. Místo tvorby aktivních protilátek ale může imunitní systém ve stáří reagovat neadekvátně a autoimunitně. Klinická studie, která zkoušela první aktivní vakcínu proti A β , byla zastavena kvůli nedostatečné imunologické odpovědi a řadě nežádoucích účinků

(u 6 % pacientů se projevíly závažné nežádoucí účinky, včetně aseptických meningoencefalitid) (12). Aktivní imunoterapie proti A β je dále zkoušena u pacientů s prodromálními symptomy AD.

Pasivní imunizace zatím dosahuje největších úspěchů, ve III. fázi klinických studií jsou čtyři monoklonální protilátky (solanezumab, crenezumab, gantenerumab, aducanumab), které cílí na agregovaný A β (13). Výhodou pasivní imunoterapie je nižší procento nežádoucích účinků. Na druhou stranu tato terapie vyžaduje opakované podávání protilátek v infuzích, přesný výběr cílů pro antigeny, vyvolání imunitní reakce po aplikaci protilátky a přestup přes hematoencefalickou bariéru (14).

Intravenózní imunoglobuliny (IVIg) jsou úzce spojeny s pasivní imunizací. Směs IVIg obsahuje polyklonální protilátky získané od dárců krve a malou frakci protilátek namířenou přímo proti A β . IVIg byly dlouhou dobu používány u malého počtu pacientů k off-label léčbě AD. Předpokládalo se, že IVIg zvyšují clearance A β a snižují synaptickou toxicitu způsobenou A β . Po úvodních 2 pilotních studiích III. fáze bylo další zkoušení zastaveno, neprokázala se účinnost IVIgů v porovnání s placebem.

Plazmaferéza je další technikou, která může snížit koncentrace A β v krvi a tím nepřímo ovlivňovat i koncentrace v likvoru (15). Jedna ze současně probíhajících studií kombinuje aplikaci IVIg s výměnou plazmy (16).

Terapie zaměřená na tau protein

Fyziologicky se tau protein váže na tubulin a stabilizuje mikrotubuly. U pacientů s AD dochází k jeho hyperfosforylaci, fosforylovaný tau protein agreguje a vytváří uvnitř buněk neurofibrilární klubka. Inovativní terapie se snaží modulovat fosforylaci tau proteinu, bránit agregaci a zlepšovat degradaci tau proteinu. První z přístupů je založen na nevyvážené akti-



vitě proteinkináz (glykogen syntáza kináza-3, GSK-3) a fosforyláz. Znamé inhibitory GSK-3 v psychiatrii používané jako stabilizátory nálady, lithium a valproát, snižují fosforylaci tau proteinu a působí neuroprotektivně. Lithium bylo zkoušeno v malé studii a bylo podáváno pacientům s mírnou progresí AD, nebyl však prokázán jeho účinek na kognici. Valproát snižoval incidenci agitovanosti a psychóz, ale také neovlivnil kognitivní funkce. Zkoušení nového inhibitoru GSK-3 tideglusidu (syn. NP-12) bylo ve II. fázi přerušeno, nebyl prokázán jeho terapeutický účinek.

Nadějnou sloučeninou je LMTM, která se dostala do III. fáze klinických studií. LMTM je derivátem methylenové modři a účinkuje jako inhibitor hyperfosforylace tau proteinu. Tato látka prokázala dobrou biologickou dostupnost a snášenlivost; v současné době probíhají paralelně studie a je testována u pacientů s AD a také u pacientů s frontotemporální demencí.

Aktivní imunizace je založena na vyvolání imunitní odpovědi proti patologickým formám tau proteinu. První testované vakcíny vykazovaly značnou neurotoxicitu, ta byla omezena u AAdvac-1 vakcíny, která je ve II. fázi klinického zkoušení.

Serotonergní látky

Serotonin je nepřímo zahrnut v patofyziologii neurodegenerativních onemocnění, serotoninové 5-HT₆ receptory jsou odpovědné za kognitivní procesy a paměť. Blokáda 5-HT₆ receptorů zvyšuje uvolňování acetylcholinu do synaptické štěrby a zlepšuje cholinergní transmissi (17). Antagonisté 5-HT₆ receptorů se zkouší jako perspektivní látky k symptomatické léčbě AD. Idalopirdin je testován v kombinaci s donepezilem, dostal se do III. fáze klinických studií. Je ovšem otázkou, zda za úspěchem nové molekuly nestojí současné podávání inhibitoru AChE.

Agonisté nikotinových receptorů

Byl zkoušen vareniklin, který účinkuje agonisticky na nikotinové a serotoninové 5-HT₃ receptory. Tato látka, již registrovaná a používaná k odvykání kouření, neprokázala pozitivní efekt na kognitivní funkce. Derivát enceniklin byl zkoušen, ale studie byla ukončena na konci roku 2016. Enceniklin nenaplnil předpokládané výstupy a nebyl dostatečně účinný.

Antagonisté receptorů pro konečné produkty pokročilé glykace (rAGEs)

AGEs (advanced glycation end products) jsou konečnými produkty reakce mezi volnými aminoskupinami proteinů, lipidů a sacharidů. Tyto látky hrají roli v patogenezi chronických onemocnění včetně neurodegenerativních. Po vazbě na buněčné receptory AGEs vyvolávají sled reakcí, které mohou vést ke vzniku zánětu, v neuronech také zprostředkovávají toxicitu Aβ oligomerů. Azeliragon působí jako antagonist a rAGEs a byl původně vyvíjen k léčbě diabetické neuropatie. Od roku 2013 je azeliragon testován pro léčbu AD, v roce 2015 začala stále probíhající III. fáze klinických studií.

Léčiva interagující s mitochondriálními enzymy

V buňkách oligomery Aβ interagují s organelami, mitochondriálními proteiny a enzymy, konkrétně s enzymem amyloid beta vázající alkohol dehydrogenázou (ABAD, syn. HSD10). Z těchto důvodů je ovlivnění mitochondriálních funkcí dalším z přístupů léčby AD.

Frentizol, používaný jako imunosupresivum, byl identifikován jako inhibitor Aβ-ABAD interakce; jeho další deriváty a analoga jsou vyvíjeny a dále testovány. První syntetizované ABAD modulátory (ABAD-4a, ABAD-4b) vykazovaly protektivní účinky na mitochondriální funkce (18).



Neutrofiny

Snížené koncentrace neurotrofinu BDNF (brain derived neurotrophic factor) byly zjištěny v mozcích pacientů s AD (11). Přežití cholinergních neuronů závisí na NGF (nerve growth factor). Je popsána souvislost mezi dysbalancí NGF, aktivací amyloidogenní cesty a neurodegenerace u AD. Byla zkoušena genová terapie NGF, která byla i přes dobrou snášenlivost v roce 2015 zastavena pro neúčinnost testované látky.

Látky ovlivňující zánětlivé procesy

Jedna z hypotéz AD je založena na zánětlivých reakcích. Díky této hypotéze byla testována nesteroidní antiflogistika jako potenciální léčiva pro léčbu AD. Byl testován např. naproxen, lornoxikam a rofekoxib, u všech zmiňovaných látek byly klinické studie ukončeny bez pozitivních výsledků. Ibuprofen je zkoušen v kombinaci s kromolynem, momentálně ve III. fázi klinického testování.

Látky s různým mechanismem účinku

Nilvadipin je antagonistou kalciových kanálů a je registrován pro léčbu hypertenze. Kromě toho byly zjištěny jeho pozitivní účinky na kognici a probíhá III. fáze multicentrické studie u pacientů s lehkou a středně těžkou formou AD.

Statiny kromě snížení hladin cholesterolu vykazují pleiotropní účinky. Názory na účinky statinů u AD se různí, probíhající studie s atorvastatinem a simvastatinem jsou v současné době neaktivní.

Latrepirdin (Dimebon™) jako neselektivní antihistaminikum byl také testován, vykazoval řadu účinků, včetně neuroprotektivního efektu, vlivu na influx vápníku do buněk a mitochondriální funkce (11). Metaanalýza

hodnotící účinnost latrepirdinu však neprokázala pozitivní vliv na kognici.

Pozornost je rovněž věnována látkám s neuroprotektivními vlastnostmi; kandidátní molekuly pozitivně ovlivňují energetický metabolismus neuronů, mitochondriální funkce a mají antioxidační vlastnosti. Jsou používána nootropika, nicergolin, piracetam, omega-3 nenasycené mastné kyseliny, antioxidanty, koenzym Q10 a další doplňky stravy; jejich účinky na kognici jsou spekulativní a toto téma přesahuje rámec sdělení.

Závěr

Přehled shrnuje současný stav a perspektivy farmakoterapie AD. Ve výzkumu je asi 20 látek, které se dostaly do III. fáze klinických studií a jsou kandidátními molekulami pro léčbu AD. I přes značné snahy farmaceutického výzkumu nebyl od roku 2002 (registrace memantinu v Evropě) registrován nový přípravek určený k léčbě AD, více než 200 potencionálních léčiv skončilo v II. fázi klinických studií. Hlavním problémem nových látek je nutnost jejich přestupu přes hematoencefalickou bariéru, nedostatečná specifita vůči terapeutickým cílům a/nebo nedostatečná účinnost. Za neúspěchy stojí také špatný design některých studií, nedostatečný výzkum farmakodynamických vlastností testovaných látek a neznalost regulačních mechanismů terapeutických cílů. Toto jsou mj. důvody častých nežádoucích účinků, které komplikují snášenlivost nových látek.

Pro další výzkum je nutná lepší znalost patofyziologie AD, stále neznáme přesné mechanismy neurodegenerace AD. Výhledem do budoucnosti je komplexní přístup ve vývoji látek, cílem terapie přestává být pouze jeden protein. Nové látky mají ovlivňovat více patofyziologických procesů,



organely a jiné buněčné cíle. Hudbou budoucnosti (nyní spíše sci-fi) je kombinace léčiv s různým mechanismem účinku, zatím je možné kombinovat pouze inhibitor cholinesteráz a memantin.

LITERATURA

1. Kapogiannis D, Mattson MP. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2011; 10(2): 187–198.
2. Lipton SA. Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *J Alzheimers Dis*, 2004; 6(6 Suppl): S61–74.
3. Soukup O, et al. A resurrection of 7-MEOTA: a comparison with tacrine. *Curr Alzheimer Res*, 2013; 10(8): 893–906.
4. Korábečný J, et al. Synthesis and in vitro evaluation of N-(Bromobut-3-en-2-yl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amine as a cholinesterase inhibitor with regard to Alzheimer's disease treatment. *Molecules*, 2010; 15(12): 8804–8812.
5. Zhang HY. New insights into huperzine A for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sin*, 2012; 33(9): 1170–1175.
6. Hroudová J, et al. Progress in drug development for Alzheimer's disease: An overview in relation to mitochondrial energy metabolism. *Eur J Med Chem*, 2016; 121: 774–784.
7. Lu C, et al. A novel series of tacrine-selegiline hybrids with cholinesterase and monoamine oxidase inhibition activities for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*, 2013; 62: 745–753.
8. Zhou ZD, et al. The roles of amyloid precursor protein (APP) in neurogenesis: Implications to pathogenesis and therapy of Alzheimer disease. *Cell Adh Migr*, 2011; 5(4): 280–292.
9. Jiráček R, Nové postupy v biologické terapii demencí. *Psychiatrie pro praxi*, 2010; 11(4): 143–144.
10. Tarazi H, et al. Design, synthesis and SAR analysis of potent BACE1 inhibitors: Possible lead drug candidates for Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*, 2017; 125: 1213–1224.
11. Mangialasche F, et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*, 2010; 9(7): 702–716.
12. Panza F, et al. Is there still any hope for amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease? *Curr Opin Psychiatry*, 2014; 27(2): 128–137.
13. Sevigny J, et al. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 2016; 537(7618): 50–56.
14. Godyn J, et al. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacol Rep*, 2016; 68(1): 127–138.
15. Vališ M, Farmakoterapie demencí – pokroky v léčbě a aktuální doporučení. *Remedia*, 2013; 23(6): 396–399.
16. Boada M, et al. Treatment of Alzheimer disease using combination therapy with plasma exchange and haemapheresis with albumin and intravenous immunoglobulin: Rationale and treatment approach of the AMBAR (Alzheimer Management By Albumin Replacement) study. *Neurologia*, 2016; 31(7): 473–481.
17. Marcos B, et al. Signalling pathways associated with 5-HT₆ receptors: relevance for cognitive effects. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010; 13(6): 775–784.
18. Valasani KR, et al. Identification of human ABAD inhibitors for rescuing Abeta-mediated mitochondrial dysfunction. *Curr Alzheimer Res*, 2014; 11(2): 128–136.

Podpořeno programovými projekty Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-28616A a reg. č. 15-28967A a grantovými projekty Grantové agentury ČR s reg. č. 17-07585Y a reg. č. 17-05292S.



Meningokoková onemocnění a jejich prevence

Věra Pellantová

Centrum očkování a cestovní medicíny, Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta UK a FN v Hradci Králové

Článek je zaměřen na problematiku invazivního meningokokového onemocnění, rozebírá diagnostiku a léčbu, seznamuje s epidemiologickými souvislostmi a poukazuje na možnosti ochrany proti jedné z nejzávažnějších infekčních chorob.

Klíčová slova: invazivní meningokokové onemocnění, seps, meningitida, vakcinace.

Meningococcal diseases and their prevention

The article deals with the issue of invasive meningococcal disease, discussing the diagnosis and treatment, introducing the epidemiological associations, and highlighting the options of protection against one of the most serious infectious diseases.

Key words: invasive meningococcal disease, sepsis, meningitis, vaccination.

Úvod

Invazivní meningokokové onemocnění patří mezi závažné infekční nemoci, které způsobuje invazivní bakterie *Neisseria meningitis* známá také jako meningokok (1). Onemocnění nazýváme invazivní proto, že bakterie jsou masivně přenášeny krví do různých orgánů těla, kde působí rozsáhlá a vážná poškození. Výskyt této nemoci je celosvětový, ať již ve formě sporadických případů (Evropa) nebo epidemií (subsaharská Afrika). Na základě imunologické reaktivity kapsulárních polysacharidů doposud rozlišujeme

13 různých séro skupin *N. meningitidis* – A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W-135, X, Y a Z (1, 2). Naprostou většinu onemocnění vyvolává šest z nich (A, B, C, W-135, X a Y). V České republice se nejčastěji vyskytují skupiny B, C, W-135 a Y (1, 3).

Epidemiologie

Onemocnění mělo až do letošního roku v posledních 10 letech v České republice klesající trend. V roce 2015 bylo hlášeno v České republice celkem 48 invazivních meningokokových onemocnění (nemocnost 0,5/100 000

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Věra Pellantová, PellantovaV@lfhk.cuni.cz
Centrum očkování a cestovní medicíny, Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta UK
a Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 03 Hradec Králové

Převzato z: Med. praxi 2016; 13(5): 226–228
Článek přijat redakcí: 28. 6. 2016
Článek přijat k publikaci: 14. 7. 2016



obv.), z nichž 3 skončila úmrtím. Dvě úmrtí byla způsobena séroskupinou B a jedno séroskupinou W. Ve srovnání s předchozím rokem v roce 2015 procento onemocnění způsobených *N. meningitidis B* stoupl (z 57,1 % na 64,6 %) a procento onemocnění způsobených *N. meningitidis C* zůstalo prakticky stejné (20,8 % v roce 2015 a 21,4 % v roce 2014). Tři onemocnění byla způsobena séroskupinou W a jedno séroskupinou Y (4).

V lednu 2016 byl zaznamenán zvýšený počet úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění (IMO) – 8 případů a z toho byly 3 smrtelné. Počet úmrtí na IMO v lednu 2016 jednoznačně převyšuje situaci v lednu 2015, již nyní je počet úmrtí v roce 2016 stejný jako byl za celý rok 2015. U 15 onemocnění z prosince 2015 a ledna 2016 převládala séroskupina B, do séroskupiny C spadaly 4 případy, 1 případ má na svědomí séroskupina W (5).

Zdrojem nákazy je vždy člověk, a to buď nemocný, nebo bacilonosič. Meningokoky se přenášejí aerosolem, kapénkami nebo přímým kontaktem s kontaminovaným respiračním sekretem. Inkubační doba se pohybuje mezi 2 až 7 dny.

Meningokoky často kolonizují lidský nasopharynx, ale obvykle nezpůsobují invazivní onemocnění. Nosičství mezi dospělými se pohybuje mezi 5 až 11 %, mezi adolescenty pak až do 25 %, nosičství u menších dětí je podstatně nižší (2). Pokud se v nově vzniklém kolektivu shromáždí více než 20 % nosičů bakterie, zvyšuje se riziko vzplanutí onemocnění. Za rizikové považujeme hlavně skupinové akce provázené nadměrnou fyzickou aktivitou a stresem s následnou nadměrnou únavou – lyžařské kurzy, vícedenní školní výlety, tábory, internáty, brigády, diskotéky, sportovní akce apod. Větší počet onemocnění se vyskytuje v zimních měsících.

Meningokokové onemocnění může postihnout všechny věkové kategorie, nejčastěji jsou však postiženy děti mladší 2 let. Do věku 12 let se

onemocnění vyskytuje méně často, poté však má výskyt stoupající tendenci až do 18. roku, kdy počty nemocných zase klesají. Smrtnost na toto onemocnění se pohybuje okolo 10 % (1, 2).

Ve velkém riziku jsou pacienti po odstranění sleziny nebo s poruchou její funkce a pacienti s poruchou komplementu (2, 3).

Klinický obraz onemocnění

Invazivní meningokokové onemocnění se nejčastěji projevuje jako bakteriální meningitida (15 % případů) nebo sepse (25 % případů), případně jako kombinace obou (60 % případů) (2). Vzácně se pak setkáme s purulentní artritidou, perikarditidou, pleuritidou či endokarditidou (3). K rozvoji onemocnění dochází zpravidla z plného zdraví a bez rychlé léčby může pacient během několika hodin zemřít.

Na počátku sepse se objevují chřipkové příznaky s teplotou, bolestmi hlavy a svalů, při masivní infekci se záhy rozvíjí neklid a alterace vědomí. V případě sepse se na končetinách a na trupu objevují známky krvácení – petechie. Jedná se o zcela typický příznak, který v úvodu onemocnění může nezkušenému oku uniknout. V dalším průběhu progreduje tachykardie, tachypnoe, hypotenze, další krvácení v podobě sufuzí a celkový neklid, v horších případech dochází k rozvoji septického šoku s rozvojem diseminované intravaskulární koagulace a multiorgánového selhání.

V případě meningokokové meningitidy se setkáváme s teplotou, bolestmi hlavy, někdy poruchou vědomí, křečemi. V případě izolované meningitidy nenacházíme známky krvácení do kůže.

Nejčastěji se setkáme se smíšenou formou onemocnění (sepse s meningitidou), kdy se příznaky obou forem těžkého onemocnění kombinují.



Po prodělaném onemocnění se vyskytují následky v podobě například hluchoty, psychomotorické retardace, v případě rozsáhlého krvácení pak amputace prstů či dokonce končetin (1, 3).

Je třeba krátce připomenout, že meningokok může vyvolat i neinvazivní formy onemocnění – například zánět nosohltanu, kdy je průběh onemocnění zcela klasický a kultivační nález spíše překvapením.

Diagnostika

Včasná diagnostika invazivního meningokokového onemocnění má zásadní důležitost pro úspěšnou léčbu, proto musí být u dětí a mladých dospělých vyšetření kůže součástí klinického vyšetření u všech febrilních stavů (2). Laboratorně pak mimo běžného vyšetření krevního obrazu a markerů zánětu provádíme vyšetření koagulace. Cíleně stanovujeme meningokoka většinou z krve a z likvoru (případně z kloubního punktátu, sufuze atd.) mikroskopicky, pomocí latex-aglutinace, kultivačně nebo metodou PCR ideálně před nasazením antibiotické léčby (2, 3).

Léčba

Vzhledem k rychlému až dramatickému průběhu onemocnění musí jít léčba ruku v ruce s diagnostikou, optimálně by měla být léčba nasazena do jedné hodiny od stanovení podezření na meningokokovou infekci. První část léčení většinou probíhá již v přednemocniční péči, kdy jsou nemocnému v rámci prevozu do zdravotnického zařízení podána antibiotika (cefalosporiny 3. generace) a infuzní terapie, bývá odebrána hemokultura (2, 3). Nemocný s podezřením na meningokokovou infekci vyžaduje péči na specializovaném pracovišti s jednotkou intenzivní péče s monitoringem základních životních funkcí. Léčba sepse se odvíjí od stavu nemocného při

přijetí na lůžko, nicméně za nejdůležitější považujeme antibiotickou terapii (2, 3). V úvodu podáváme cefalosporiny 3. generace, v případě dobré citlivosti měníme v průběhu léčby na penicilin G (3). Antibiotická léčba septických stavů je zpravidla krátká, 7–10 dní. Současně je třeba zabránit rozvoji septického šoku, diseminované intravaskulární koagulaci a multiorgánovému selhání. Okamžitě zahajujeme intenzivní objemovou resuscitaci, v případě zhoršujícího se stavu i orgánovou podporu, případně s využitím eliminačních metod.

V případě meningitidy je rovněž antibiotická léčba základním prvkem léčení, antibiotika podáváme delší dobu než u septických stavů, většinou 10 dnů. Objemová resuscitace je pečlivě řízená s ohledem na možnost progresu mozkového edému, do terapie se k jeho prevenci a prevenci postižení sluchu po dobu prvních 2–4 dní přidávají kortikoidy. Další zmíněné metody intenzivní péče se zařazují na základě vývoje onemocnění v průběhu (2, 3).

Prevence a profylaxe meningokokových onemocnění

Invazivní onemocnění meningokokem podléhá okamžitému hlášení, po kterém následuje šetření hygienickou službou. Podle hygienických předpisů se zajišťují osoby v blízkém okolí, tzn. ti, kteří s pacientem byli v nedávné době v blízkém kontaktu (rodinní příslušníci, spolužáci z lyžařského výcviku, z kolejí, internátu, spolužák v lavici apod.). Těmto tzv. úzkým kontaktům (věk v tomto případě nerozhoduje) je nasazena antibiotická léčba, aby se předešlo možnému vypuknutí onemocnění (2, 3).

Očkování proti meningokokům

Očkování proti meningokokům spadá v České republice do kategorie nadstandardních očkování, je dobrovolné, až na výjimky hrazené klientem a je možno o něj požádat v Centrech pro očkování nebo u obvodního lékaře.



V současné době je na trhu více vakcín proti meningokokovému onemocnění. Nejčastěji používanou vakcínou je kombinovaná konjugovaná vakcína proti čtyřem séro skupinám A, C, W-135, Y. Očkování je možné od jednoho, respektive dvou let života dle druhu vakcíny. Tato vakcína je nabízena také cestovatelům do rizikových oblastí. Čtyřvalentní konjugovaná vakcína v současné době víceméně nahrazuje konjugovanou monovalentní vakcínu pouze proti séro skupině C. Nejnovější očkovací látkou proti meningokokům na trhu je rekombinantní čtyřkomponentní vakcína proti séro skupině B. Antigeny séro skupiny B se vyznačují velkou variabilitou, proto není možné zajistit ochranu proti všem z nich, je ale předpoklad 74% pokrytí proti meningokokům typu B, které patří v českých zemích mezi nejčastější původce meningokokových onemocnění (6).

Za ideální ochranu proti meningokokům je na základě uvedených informací považována kombinace tetra vakcíny proti meningokokům A, C, W, Y a vakcíny proti meningokokům B. Vzhledem k cenám vakcíny a obavám rodičů a mladých pacientů z možných vedlejších reakcí na očkování při zatížení povinnými či dalšími nadstandardními vakcínami není mnohdy takové očkování realizováno. Při konzultacích vždy hodnotíme individuální potřeby každého pacienta – věk, fyzická zátěž, účast na hromadných akcích, škola, cestování atd.

Podání obou očkovacích látek je doporučeno v odstupu minimálně 2 týdnů, je možné je podat současně, avšak do jiných míst, v naší ambulanci však většinou volíme odstup mezi vakcínami. Přeočkování je u konjugované tetra vakcíny A, C, W-135, Y doporučeno v pětiletých intervalech, u vhodnosti přeočkování vždy zohledňujeme věk primovakcinace (6, 7).

Při očkování proti meningokokům B se počet vakcín základního očkování a přeočkování řídí věkem pacienta (viz tabulka 1). U dětí s primovak-

cinací provedenou do 2 let je obecně doporučeno přeočkování, u osob starších 2 let interval přeočkování stanoven není (6, 8).

Očkování proti meningokokům je zejména doporučeno:

- dětem ve věku od 2 měsíců do 2 let proti séro skupině B nejlépe v průběhu prvního půl roku života
- dětem ve věku od 13 do 15 let
- adolescentům a mladým dospělým s ohledem na budoucí studia a životní styl (nástup na vysokou školu s ubytováním na kolejích, internátech, návštěvy hromadných sportovních či hudebních akcí)
- cestovatelům do rizikových oblastí
- pacientům s hyposplenismem nebo po splenektomií, pacientům s primárními nebo sekundárními imunodeficity nebo poruchou komplementu, pacientům po autologní a alogenní transplantaci kmenových hemopoetických buněk, osobám po prodělané bakteriální meningitidě a septikemii, pacientům po úrazech hlavy
- pacientům před zahájením léčby ekulizumabem
- osobám v profesionálním riziku nákazy (pracovníci JIP, záchranných složek atd.) (6)

Obecně tedy lze doporučit očkování dětem a mladistvým do 25, případně do 30 let věku, při zvažování všech individuálních potřeb i osobám starším. Očkování osob v těsném kontaktu s nemocným lze doporučit nejdříve po ukončení profylaktické antibiotické léčby, tj. za 10–14 dní. Aktuální doporučení k očkování a vakcinační strategii na základě dat surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice je možné vyhledat na stránkách České vakcinologické společnosti (6).

**Tab. 1.** Očkování vakcínou proti *N. meningitis B*

Věk	Základní očkování	Přeočkování
Věk 2–5 měsíců	tři dávky s odstupem minimálně 1 měsíce	jednou dávkou mezi 12. a 23. měsícem věku
Věk 6–11 měsíců	dvě dávky s odstupem minimálně 2 měsíců	jednou dávkou ve druhém roce života, nejdříve však za 2 měsíce od primovakcinace
Věk 12–23 měsíců	dvě dávky s odstupem minimálně 2 měsíců	jednou dávkou ve druhém až třetím roce života, s odstupem 12–23 měsíců od primovakcinace
Věk 2–10 let	dvě dávky s odstupem minimálně 2 měsíců	potřeba přeočkování není stanovena
Věk 13–15 let, adolescenti, dospělí	dvě dávky s odstupem minimálně 1 měsíce	potřeba přeočkování není stanovena

Závěr

Meningokokové onemocnění stále zůstává jedním z nejobávanějších infekčních onemocnění, kdy rychlá diagnostika a léčba rozhoduje o přežití pacienta. Všichni lékaři a zdravotní pracovníci prvního kontaktu by měli být s problematikou meningokokových infekcí seznámeni.

Aktuální epidemiologická situace byla v uplynulých letech příznivá, jistě také díky zavedenému očkování, ačkoli v závěru loňského a počátkem letošního roku došlo opět k vzestupu počtu fatálních případů onemocnění. Očkování proti meningokokům nabývá na významu zvláště u rizikových skupin populace.

LITERATURA

1. Rožnovský L. Meningokokové infekce. In: Beneš J a kol. Infekční lékařství. Praha: Galén 2009.
2. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management, Clinical guideline [online]. 2010–06–23. Dostupné na [www: <nice.org.uk/guidance/cg102>](http://www.nice.org.uk/guidance/cg102)
3. Plíšek S, Chlábek R, Kosina P, Boštíková V, Prášil P. Invazivní meningokoková onemocnění. Interní Med. 2011; 13(10): 391–393.
4. Křížová P, Musílek M, Vacková Z, Jandová Z, Kozáková J, Šebestová H. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2015. Informace z NRL a odborných pracovišť CEM. Zprávy z centra epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ, Praha) 2016; 25(3).
5. Křížová P, Musílek M, Jandová Z, Vacková Z, Šebestová, Kozáková J. Zvýšený počet úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění v lednu 2016. Zprávy z centra epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ, Praha) 2016; 25(1).
6. Doporučení České vakcinologické společnosti pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním [online], 2014–02–25. Dostupný na [www: <http://www.vakcinace.eu/doporučení-a-stanoviska>](http://www.vakcinace.eu/doporučení-a-stanoviska)
7. Introduction of a meningococcal ACWY immunisation programme for adolescents [online]. 2015–07–08. PHE publications gateway number: 2015172. Dostupné na [www: <www.gov.uk/phe>](http://www.gov.uk/phe)
8. Immunisation against meningococcal B for infants aged from two months [online]. 2015–07–03. PHE publications gateway number: 2015165. Dostupné na [www: <www.gov.uk/phe>](http://www.gov.uk/phe)



Revize farmakoterapie u polymorbidního geriatrického pacienta se zaměřením na rizika pádu a jejich řešení

Jan Vosátka¹, Simona Dvořáčková¹, Josef Malý^{1, 2}, Jozef Kolář¹

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

²Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Lékové problémy spojené s pády jsou jedním z hlavních problémů morbidity a mortality v seniorské populaci. Významně snižují kvalitu života pacientů a zvyšují náklady na následnou péči. Analýza těchto lékových problémů farmaceutem je nástroj k nalezení efektivní farmakoterapie a k minimalizaci všech nežádoucích okolností spojených s danou léčbou. Cílem tohoto sdělení bylo zrevidovat farmakoterapii u geriatrické pacientky ve zdravotnickém zařízení následné péče a upozornit na možné lékové problémy potencující vznik pádu a také na všechny ostatní s pádem přímo nesouvisející. Součástí práce bylo hledání možných řešení a případné provedení intervencí směřujících k maximalizaci účinku, minimalizaci rizik a podpoře adherence pacientky k upravené farmakoterapii.

Klíčová slova: senioři, lékové problémy, pády, polyfarmakoterapie.

The pharmacotherapy review in the polymorbid geriatric patient with focus on the risk of falls and its management

Drug-related problems connected with falls are one of the main problems of morbidity and mortality in geriatric patients. They significantly decrease quality of life and increase costs for additional health-care. The analysis of these drug-related problems by a pharmacist is a tool for seeking the effective pharmacotherapy and minimization of all adverse effects connected with a treatment. The goal of this statement was



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Jan Vosátka, vosatkaj@faf.cuni.cz
Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové
Akademika Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2017; 13(2e): e16–e24

Článek přijat redakcí: 8. 12. 2016

Článek přijat k publikaci: 31. 12. 2016



the revision of pharmacotherapy for geriatric patients in aftercare institution and to point out potential drug-related problems which increase the risk of falls and also other drug-related problems with no relation to the fall. The other part of the work was searching for possible solutions and eventually performing the interventions which lead to maximization of effect, risk-minimization and to support a patient's adherence to rational pharmacotherapy.

Key words: aged, drug-related problems, accidental falls, polypharmacotherapy.

Úvod

Lékové problémy jsou až u 20 % geriatrických pacientů důvodem k jejich hospitalizaci a vedou k mnoha polékovým komplikacím. Jednou z nich mohou být léčivy vyvolané pády (1), na kterých je založen rozbor následující kazuistiky.

Pády jsou jednou z častějších příčin vyšší míry morbidity a mortality v populaci seniorů. Každý rok upadne průměrně každý třetí senior starší 65 let a dokonce každý druhý starší 80 let (2). Následkem 20 až 30 % pádů jsou lehká nebo středně těžká poranění (např. tržné rány, zlomeniny, úrazy hlavy), která často vedou ke snížení soběstačnosti, předčasnému úmrtí a také k rozvoji strachu z opakovaného pádu (3, 4). Přibližně 87 % pádů končí právě zlomeninami, které obvykle vedou k rozvoji následných zdravotních komplikací. Ty většinou způsobí prodloužení doby hospitalizace, zvýšení mortality a v neposlední řadě také zvýšení nákladů spojených s hospitalizací a léčbou pacienta (5, 6).

Rizikové faktory vedoucí k pádům lze rozdělit do těchto skupin – vnitřní (např. slabost dolních končetin, svalová slabost, poruchy rovnováhy, funkční a kognitivní poruchy, zrakové poruchy), vnější (např. léčiva, užívání více rizikových léčiv současně) a ostatní faktory (např. nedostatečné osvětlení, špatné vybavení sociálních zařízení) (7). V seniorské populaci se obvykle

setkáváme s polyfarmakoterapií (8). Současným podáním čtyř a více léčiv, navíc spojených s rizikem pádu, je možnost jeho vzniku významně zvýšena (9). Geriatrickí pacienti jsou obecně mnohem citlivější k projevům nežádoucích účinků léčiv. S narůstajícím počtem užívaných léčiv, hlavně těch rizikových (např. léčiva ovlivňující kardiovaskulární a centrální nervový systém), společně s přidruženými komorbiditami vzrůstá také riziko pádu (10, 11).

Cílem tohoto sdělení bylo zrevidovat farmakoterapii u geriatrické pacientky ve zdravotnickém zařízení poskytujícím následnou léčebnou rehabilitační péči a upozornit na možné lékové problémy potencující vznik pádu a také na všechny ostatní s pádem přímo nesouvisející. Součástí práce bylo hledání možných řešení a případné provedení intervencí směřujících k maximalizaci účinku, minimalizaci rizik a podpoře adherence pacientky k upravené farmakoterapii.

Popis případu

Diskutován je případ pacientky ve věku 69 let, která byla hospitalizována ve zdravotnickém zařízení poskytujícím následnou léčebnou rehabilitační péči. Zveřejněny byly všechny údaje ze zdravotnické dokumentace, které byly autorům sdělení k dispozici.



Osobní anamnéza

V době pádu probíhala u pacientky rehabilitace po již prodělaném pádu s následky otevřené tříštivé zlomeniny distálního radia, tj. kosti vřetenní (r. 2015), a fraktury distálního humeru, tj. kosti pažní, s následnou spongioplastikou (r. 2015). Pacientka také v minulosti prodělala totální endoprotézu pravého (r. 1994) a levého (r. 2004) kolenního kloubu. V její anamnéze byl zaznamenán i dřívější pád, a sice v roce 2007, kdy došlo ke zlomenině pravé kosti stehenní a luxaci pravého ramene. Co se týče dalších muskuloskeletálních poruch, pacientka trpěla vertebrogenním algickým syndromem (VAS) krční a bederní páteře.

Od roku 2013 byla v rekonvalescenci po ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) s následky neúplné pravostranné hemiparézy. Dále byla diagnostikována ischemická choroba srdeční (ICHS) s projevem anginy pectoris a fibrilace síní (FIS), na základě které byl podáván od 10/2015 warfarin. Pacientka byla léčena pro diabetes mellitus 2. typu (DM2), který byl zatím kompenzován předepsanou dietou a metforminem, a byla u ní patrná i hyperlipoproteinémie (HLP). Byla jí také zjištěna lehká hyperurikémie a mírná hyperkalcémie na základě onemocnění příštítých tělísek. Dále trpěla občasnou nespavostí a depresivními epizodami.

Ostatní údaje z anamnézy

Lékovou anamnézu v den pádu sumarizuje tabulka 1. U pacientky nebyly dostupné údaje z rodinné, alergické a pracovně-sociální anamnézy.

Popis pádu

Pacientka při cestě na toaletu ztratila rovnováhu a upadla na zem. Událost se odehrála kolem druhé hodiny ranní v rámci pobytu v uvede-

ném zdravotnickém zařízení. Podle pacientky nedošlo k žádnému zranění ani bezvědomí, takže odmítla přivolat lékaře. Podlaha v pokoji a na toaletě byla v době pádu suchá. Pacientce byl bezprostředně po pádu změřen krevní tlak 141/90 mmHg, puls 86 tepů/min a hladina glykemie 7 mmol/l.

Rizikové faktory potencující vznik pádu

Mezi vnitřní rizikové faktory pro vznik pádu by v tomto konkrétním případě mohly být zařazeny tyto diagnózy: kardiovaskulární choroby, deprese, nespavost, DM2, onemocnění pohybového aparátu a obecně celková nestabilita vlivem komorbidit a věku pacientky. Diagnózy byly posouzeny jako rizikové na základě rešerše vycházející z odborné literatury.

Mezi vnější rizikové faktory pro vznik pádu lze zařadit i farmakoterapii. U pacientky byla jako potenciálně riziková stran pádu uvažována tato léčiva: Zaldiar (paracetamol, tramadol), Sanval (zolpidem), Elicea (escitalopram), Gopten (trandolapril), Digoxin (digoxin), Betaloc ZOK (metoprolol), Furorese (furosemid), Monotab SR (isosorbid-mononitrát) (12). Mezi rizikové faktory je nutno zařadit i polyfarmakoterapii (4 a více léčiv v anamnéze), která se objevuje i u diskutované pacientky (viz tab. 1).

Zmíněné diagnózy a jejich léková kompenzace možná vedly k různým nežádoucím událostem zapříčiňujícím pád. Ovlivněním kardiovaskulárního systému mohlo dojít k synkopě nebo ortostatické hypotenzi (OH). Deprese a nespavost mohly mít podíl na snížené vigilitě pacientky, stejně jako léčiva indikovaná k jejich terapii. Nesprávně kompenzovaný DM2 může být příčinou vzniku hypoglykemie, hyperglykemie a laktátové acidózy (metformin). Na základě opakovaných pádů a již uvedených muskuloskeletálních poruch mohlo být pro pacientku obtížnější udržet rovnováhu.



Z ostatních rizikových faktorů je zde možné zmínit některé vlivy okolního prostředí. Bylo možné vyloučit uklouznutí, protože podlaha v době pádu nebyla vlhká. Nebyly však dostupné informace o osvětlení místnosti v době pádu, kvalitě obuvi nebo používaných zdravotnických pomůckách atd.

Zhodnocení farmaceutem

Na základě revize výše uvedené medikace se u pacientky nenachází žádná významná interakce, která by měla být farmaceutem upravena nebo změněna. Hlavní intervencí zde bude spíše úprava dávek léčiv a optimalizování farmakoterapie podle explicitních a implicitních kritérií (13).

V první řadě by bylo vhodné zamyslet se nad současným podáním Monotabu SR (isosorbid-mononitrát) společně s Corvatonem Forte (molsidomin), kdy se značně zvyšuje možnost projevení OH. Kombinace isosorbid-mononitrátu a molsidominu je sice uvedena v doporučených postupech léčby ICHS, a i když pacientka užívá poměrně nízké dávky, individuální riziko OH by nemělo být opomenuto (14). Krevní tlak pacientky byl měřen bezprostředně po pádu a jeho hodnota (141/90 mmHg) byla v mezích normy pro tuto věkovou skupinu. Mohlo se však jednat o popádový stres, který ovlivnil naměřené hodnoty tlaku falešně pozitivně (15).

Pacientka také trpí bolestí, která vychází z nedávno prodělaného pádu a patrně i z chronického VAS. Je léčena Zaldialem (paracetamol, tramadol) v dávkách 1–4 tablety denně dle intenzity obtíží. Podání tohoto přípravku se zdá být zcela racionální a není ani dosaženo maximálních denních dávek. Avšak vzhledem k opakovanému pádu a seniorskému věku by bylo vhodné zvážit doplnění terapie bolesti ještě jiným analgetikem (např. metamizol) místo navyšování dávek tramadolu. Případným řešením by mohlo být i zvýšení dávky paracetamolu s možností redukce dávek tramadolu.

Tab. 1. Léková anamnéza pacientky

Zaldiar 325/37,5 mg	při bolesti 1 tableta; max. 4x denně	paracetamol, tramadol
Sanval 10 mg	při nespavosti 0,5–1 tableta	zolpidem
Warfarin 5 mg	Po, St, Pá, So: 0–0,5–0; Út, Čt, Ne: 0–1–0	warfarin
Siofor 500 mg	1–0–0	metformin
Nolpaza 20 mg	1–0–0	pantoprazol
Corvaton forte 4 mg	0–0–1	molsidomin
Elicea 10 mg	1–0–1	escitalopram
Gopten 4 mg	0,5–0–0	trandolapril
Furorese 125 mg	0,5–0,5–0	furosemid
Verospiron 25 mg	0–1–0	spironolakton
Monotab SR 100 mg	0,5–0–0	isosorbid-mononitrát
Digoxin 0,125 mg	1–0–0	digoxin
Betaloc ZOK 100 mg	1,5–0–1	metoprolol

Častým nežádoucím účinkem tramadolu je závrať či bolest hlavy, které nejsou v případě této pacientky žádoucí. Užíváním tramadolu může také dojít k celkovému útlumu, který není možné vyloučit na základě blíže nespecifikovaného dávkování. Tomu odpovídá i fakt, že pacientka upadla v časných ranních hodinách (16, 17).

Terapie nespavosti je řešena občasným podáním Sanvalu (zolpidem) v dávce 0,5–1 tableta na noc. U pacientů starších 65 let je doporučováno dávky hypnotik redukovat na polovinu proti běžné populaci, a to kvůli sni-



ženým metabolickým funkcím, kdy dochází k poklesu funkce cytochromu P450 až o 30 % oproti mladší populaci (18–20). Na základě těchto změn dochází ve stáří často k prodloužení účinku, případně až k projevům toxicity léčiv závislých na této metabolické cestě, a zvyšuje se tak např. riziko reziduální sedace v ranních hodinách. V kombinaci s dalšími tlumivými látkami (např. tramadol) pak dochází k potenciaci účinku způsobujícího snížení vigility pacienta, u kterého tím vzrůstá riziko pádu.

Z dostupných informací není zcela zřejmé, zda nespavost vychází z depresivních poruch, pro které pacientka užívá Eliceu (escitalopram), nebo např. z nedostatečně kompenzované bolesti. Obecně platí, že léčba hypnotiky (benzodiazepinového i nebenzodiazepinového typu) nemá přesáhnout čtyři týdny. Cestou k vyřešení dvou problémů najednou by bylo podávání antidepresiva se sedativním účinkem, např. mirtazapinu nebo trazodonu. Výběr mezi těmito dvěma léčivy není zcela jednoduchý. Prvním důvodem je nežádoucí vliv mirtazapinu na tělesnou hmotnost, který je nutno mít na paměti zvláště u pacientky s HLP a DM2. Podáním trazodonu je potencováno nebezpečí OH či nauzey, a také není vhodný u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními (anticholinergní účinky; riziko prodloužení QT intervalu – viz dále). V obou případech je nutné myslet na úpravu dávek vzhledem k věku a nezbytnost postupné titrace dávky, dokud není dosaženo uspokojivého účinku (21). Obě zmíněná antidepresiva nejsou vzhledem k aktuálnímu stavu pacientky ideální, ale to není ani dosavadní léčba. Přesto se jeví použití sedativního antidepresiva racionálněji než dlouhodobé užívání hypnotik spolu s jiným antidepresivem, zvláště pokud budou případné nežádoucí účinky po změně farmakoterapie monitorovány nebo bude kladen důraz na jejich prevenci.

Jak již bylo zmíněno, depresivní epizody jsou zde kompenzovány přípravkem Elicea (escitalopram), a to v maximální možné dávce (20 mg denně). V geriatrické populaci je doporučeno dávku redukovat na polovinu ze stejného důvodu jako v případě hypnotik. Při podávání antidepresiv ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI – Selective Serotonine Re-uptake Inhibitors) může dojít k rozvoji tzv. syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH – Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion), zvláště při kombinaci s léčivy ovlivňujícími natremii (v tomto případě s diuretiky). Tento stav se vyznačuje zvýšenou sekrecí vazopresinu, která není závislá na osmolalitě plazmy, a dochází tak k nadměrným ztrátám sodíku (22). Projevy hyponatremie provází bolesti hlavy, deprese a nejistá chůze se zvýšeným rizikem pádu. Proto je třeba pravidelně sledovat plazmatické hladiny sodíku, jehož hodnoty nejsou v dokumentaci této pacientky dostupné.

Dalším rizikovým nežádoucím účinkem SSRI může být prodloužení QT intervalu s možností vyvolání poruch srdečního rytmu typu Torsade de Pointes. Tento závažný efekt je zcela závislý na podané dávce rizikových antidepresiv. Mezi nejrizikovější antidepresiva patří citalopram a escitalopram (23). Nebezpečí poruch srdečního rytmu může být potencováno mnoha dalšími faktory. Mezi takové řadíme např. věk nad 68 let, ženské pohlaví, užívání kličkových diuretik, hypokalemii, srdeční selhání, užívání dalších léčiv prodlužujících QT interval atd. (24). Většina těchto faktorů a mnohé další (FIS) se přímo vztahují k této pacientce. Jak již bylo uvedeno, s problematikou arytmií souvisí i hladina plazmatické koncentrace draslíku, hlavně případná hypokalemie, která navíc zvyšuje riziko toxických projevů užívaného digoxinu (optimální prevencí je terapeutické monitorování hladin digoxinu). Tato pacientka současně užívá



léčiva ovlivňující kalemii, jako jsou Verospiron (spironolakton), Furorese (furosemid) a Gopten (trandolapril). Kombinací digoxinu a metoprololu může pak dojít až k atrioventrikulárním blokům, na které je třeba ve spojitosti s poruchami rytmu rovněž upozornit. U pacientky se také projevila mírná hyperkalcemie, která se při dekompenzaci může podílet na rozvoji nebo zhoršení srdečních onemocnění. S ohledem na výše zmíněná léčiva a diagnózy by bylo vhodné provést EKG vyšetření k vyloučení poruch rytmu. Dále by bylo možné u pacientky využít 24hodinového monitoringu k vyloučení EKG změn (Holterovské monitorování). Naměřený srdeční puls (86 tepů/min) bezprostředně po pádu však spíše dementuje vliv léčiv na převodní systém srdeční.

Při kombinaci léčiv ovlivňujících hladiny serotoninu (zde SSRI) s tramadolem hrozí možnost rozvoje serotoninového syndromu. Z doložené dokumentace však není jasné, jak často pacientka tramadol užívá a jak často dosahuje maximální stanovené denní dávky. Minimalizací rizika by bylo sledování varovných příznaků tohoto stavu, jako jsou např. třesavka, pocení, bolest hlavy, nauzea a další.

U pacientky by byla z hlediska správné manipulace s některými lékovými formami vhodná úprava u následujících léčivých přípravků. Např. přípravek Betaloc ZOK (metoprolol) není vzhledem k současnému dávkování (1,5–0–1) užíván zcela racionálně. Dle SPC tohoto přípravku je obvykle doporučováno užívat přípravek v jedné denní dávce, nejlépe ráno. Dvoudávkový denní režim není díky retardované lékové formě nutný a může též snížit adherenci pacientky k léčbě. Navíc půlení tablet Betaloc ZOK 100 mg by mělo sloužit pouze k usnadnění polykání, nikoliv k rozdělení dávek. Doporučována je v těchto indikacích navíc obvykle dávka do 200 mg/den. Půlení tobolek přípravku Gopten 4 mg (trandolapril) není dle SPC možné a bylo by žádoucí

zaměnit ho za dostupný léčivý přípravek v síle 2 mg. Dělení lékových forem je obecně problém, jednak z pohledu pacienta, kdy nelze vyloučit snížení adherence, např. díky zhoršené manuální zručnosti u seniorů, tak na úrovni zdravotnického zařízení, kde může docházet k pochybením v jištění jakosti a bezpečnosti léčiv (např. nebezpečí záměn, ohrožení stability léčivých látek atd.). Půlení lékových forem také přináší další povinnosti zdravotnickému personálu (označování a uchovávání zbytků léčiv, čištění půliček tablet atd.).

Jak již bylo zmíněno, pacientce byl diagnostikován DM2, který pravděpodobně neměl přímou spojitost s popisovaným pádem. Skutečnost, že bezprostředně po pádu byla naměřena glykemie 7 mmol/l, vylučuje hypoglykemii jako jeden z rizikových faktorů, a naznačuje spíše mírnou hyperglykemii. Prozatím byl DM2 kompenzován dietou v kombinaci se Sioforem (metformin) v dávce 500 mg jedenkrát denně. Pokud by se jednalo o dlouhodoběji zvýšenou glykemii, bylo by pravděpodobně doporučeno navýšení dávek metforminu, případně doplnění léčby jinými antidiabetiky.

Důležité je upozornit i na popádkové komplikace (např. zlomeniny, krvácení) a jejich důsledky. Obecně je známo, že vlivem stáří dochází k úbytku kostní hmoty, zvláště u postmenopauzálních žen. V několika případech byl navíc sledován zvýšený úbytek kostní hmoty při podávání SSRI (25). Suplementace vitamínem D a vápníkem by mohla být racionální u seniorů s opakovaným pádem v anamnéze (26). O stavu kostní denzity pacientky však nemáme dostatečné informace a z anamnestických údajů je patrné pouze to, že může být porušena homeostáza vápníku vlivem onemocnění příštítých tělísek. Vzhledem k opakovaným zlomeninám nelze vyloučit osteoporotické změny. Proto je nutné provést denzitometrické vyšetření a stanovení hladin vitamínu D, vápníku a parathormonu a na základě výsledků pak doporučit odpovídající intervence.



Při užívání antikoagulačních léčiv vzrůstá nebezpečí popádových krvácivých komplikací (27). Zvýšené riziko pádu sice není důvodem k ukončení antikoagulační terapie, ale důležitou roli zde hraje důsledná edukace pacientky a jejího okolí. Pacientka navíc užívá i jiná léčiva, která mohou krvácivé stavy stupňovat (např. escitalopram).

Jako nedostatek ve farmakoterapii pacientky vnímáme chybějící terapii statinem, která je indikovaná v sekundární prevenci ICHS. Přestože není znám kompletní lipidogram, domníváme se, že s ohledem na osobní anamnézu pacientky (ICHS, metabolická onemocnění – HLP, DM2) by měl být podáván statin nebo jiná terapeutická alternativa při jeho kontraindikaci (14).

Z hlediska sekundární prevence ICHS by měla být nasazena i antiagregační léčba. Pacientka byla v rekonvalescenci po iCMP, diagnostikována jí byla také FIS a pravděpodobně trpí i chronickým srdečním selháním (viz dále). Obecně nelze říci, zda je nasazení antiagregancí v daném případě racionální (pacientka užívá současně antikoagulační léčbu), vždy musí být vyvážen poměr rizik/benefitů léčby, zde konkrétně nebezpečí trombotických a krvácivých stavů. Podle škály CHA₂DS₂Vasc bylo u této pacientky dosaženo hodnoty 8, nachází se tedy ve velmi vysokém riziku tromboembolické příhody. Současně je však na základě stratifikace HAS-BLED také ve zvýšeném riziku krvácení (hodnota 4). Antikoagulační terapie jako „monoterapie“ byla tedy pravděpodobně zvolena racionálně (28, 29).

Dalším častým problémem bývá samotná zdravotnická dokumentace. Neúplné nebo chybné informace o pacientovi jsou závažnými nesrovnalostmi, které vznikají na různých úrovních při pobytu pacienta ve zdravotnickém zařízení. S touto realitou se můžeme setkat i v případě naší pacientky, u které lze ze zvolené farmakoterapie usuzovat

na přítomné chronické srdeční selhání. V dokumentaci však není tato diagnóza uvedena a můžeme ji např. pouze odhadovat z užívaného Verospironu (spironolakton) a Furorese (furosemid). Naopak v anamnéze je uvedena hyperurikemie. K dispozici však nejsou ani aktuální hladiny kyseliny močové, ani není podávána hypourikemická léčba.

Pro racionální úpravu terapie je nezbytná aktuální znalost biochemických a fyzikálních vyšetření. Mimo již jmenovaných by se jednalo o plazmatické hladiny sodíku, draslíku, chloridů, kreatininu, močoviny, o osmolalitu séra nebo odhad glomerulární filtrace.

Závěr

Riziko vzniku pádu je v seniorské populaci závažným problémem, při kterém dochází k prodloužení hospitalizací a ke zvýšení nákladů na další zdravotnickou péči. Programy pro prevenci pádů, které v dnešní době fungují v mnoha zdravotnických zařízeních, jsou dobrým nástrojem k eliminaci těchto nežádoucích událostí. V případě prezentované kazistiky lze usoudit, že jak dlouhodobě užívaná farmakoterapie, tak některé přidružené komorbidity mohly mít u pacientky vliv na opakované pády a jejich následné komplikace. Důležitou roli při identifikaci a řešení lékových problémů a rizikových faktorů pádů může sehrát zapojení farmaceuta do multidisciplinárního týmu zdravotníků pečujících o pacienty ve zdravotnických zařízeních. K podpoře racionální farmakoterapie by mohla přispět správná interpretace explicitních a implicitních kritérií zaměřených na racionalitu podávání léčiv ve stáří. Je zřejmé, že všechny rizikové faktory nelze odstranit, lze ale jejich počet významně redukovat a tím odvrátit případné snížení kvality života a zvýšit bezpečnost geriatrických pacientů. Strategie zaměřující se na prevenci pádů by měly vést převážně k úpravě



potenciálně ovlivnitelných rizikových faktorů (např. problémy vizu, OH, polyfarmakoterapie, neracionální preskripce atd.), a dále také k edukaci pacienta o možných nežádoucích účincích užívané farmakoterapie (např. hypotenze, hypoglykemie, snížení vigility atd.).

Na základě výše zmíněných intervencí byla farmaceutem navržena úprava dávkového schématu analgetické terapie a změna v léčbě insomnie a deprese. Také bylo komentováno nevhodné zacházení s lékovými formami některých léčiv. Doporučeno bylo doplnění terapie o hypolipidemikum, provedení výše uvedených vyšetření a monitoring některých závažných

nežádoucích účinků. Také bylo doporučeno provést kontrolu úplnosti zdravotnické dokumentace s cílem doplnit chybějící údaje.

S uvedenými doporučení byl ošetřující lékař seznámen. Z důvodu nemožnosti provedení některých navrhovaných vyšetření nebyla prozatím všechna doporučení přijata.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 417).

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-33463A.

LITERATURA

1. Červený R, Topinková E. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. Praha 2014, 1–29.
2. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. The New England journal of medicine. 1988; 319(26): 1701–1707.
3. Sterling DA, O'Connor JA, Bonadies J. Geriatric falls: injury severity is high and disproportionate to mechanism. The Journal of trauma. 2001; 50(1): 116–119.
4. Vellas BJ, Wayne SJ, Romero LJ, Baumgartner RN, Garry PJ. Fear of falling and restriction of mobility in elderly fallers. Age and ageing. 1997; 26(3): 189–193.
5. Fife D, Barancik JI. Northeastern Ohio Trauma Study III: incidence of fractures. Annals of emergency medicine. 1985; 14(3): 244–248.
6. Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, et al. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older: a population-based study. BMC musculoskeletal disorders. 2011; 12: 105.
7. American Geriatrics Society, Geriatrics Society, American Academy Of Orthopaedic Surgeons Panel On Falls. Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons. Journal of the American Geriatrics Society. 2001; 49(5): 664–672.
8. Nickel CH, Ruedinger JM, Messmer AS, Maile S, Peng A, Bodmer M, et al. Drug-related emergency department visits by elderly patients presenting with non-specific complaints. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine. 2013; 21(15): 1–9.
9. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Polypharmacy and falls in older people: Balancing evidence-based medicine against falls risk. Postgraduate medicine. 2015; 127(3): 330–337.
10. Shuto H, Imakyure O, Matsumoto J, Egawa T, Jiang Y, Hirakawa M, et al. Medication use as a risk factor for inpatient falls in an acute care hospital: a case-crossover study. British Journal of Clinical Pharmacology. 2010; 69(5): 535–542.
11. Callisaya ML, Sharman JE, Close J, Lord SR, Srikanth VK. Greater daily defined dose of antihypertensive medication increases the risk of falls in older people—a population-based study. J Am Geriatr Soc. 2014; 62(8): 1527–1533.
12. Bloch F, Thibaud M, Tournoux-Facon C, Breque C, Rigaud AS, Dugue B, et al. Estimation of the risk factors for falls in the elderly: can meta-analysis provide a valid answer? Geriatrics & gerontology international. 2013; 13(2): 250–263.
13. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská-Kubešová H. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Klin Farmakol Farm. 2013; 27: 18–28.
14. Hradec J, Býma S. Ischemická choroba srdeční. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. 2013(21): 1–21.
15. Kulkarni S, O'Farrell I, Erasi M, Kochar MS. Stress and hypertension. WMJ: official publication of the State Medical Society of Wisconsin. 1998; 97(11): 34–38.
16. Fine PG. Treatment guidelines for the pharmacological management of pain in older persons. Pain medicine (Malden, Mass). 2012; 13(Suppl 2): S57–66.
17. Svítek M. Léčba akutní bolesti v urologii. Urol praxi, 2011. 2011; 12(6): 349–355.
18. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1997; 61(3): 331–339.



19. Allain H, Bentué-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A. Postural Instability and Consequent Falls and Hip Fractures Associated with Use of Hypnotics in the Elderly. *Drugs Aging*. 2005; 22(9): 749–765.
20. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental gerontology*. 2003; 38(8): 843–853.
21. Fujáková M, Kopeček M. Antidepressiva – od teorie ke klinické praxi. *Klinická farmacie a farmakologie*. 2012(26): 29–37.
22. Coveyou JA, Jackson CW. Hyponatremia Associated with Escitalopram. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(1): 94–95.
23. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ : British Medical Journal*. 2013(346): 1–11.
24. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013; 6(4): 479–487.
25. Ak E, Bulut SD, Bulut S, Akdağ HA, Öter GB, Kaya H, et al. Evaluation of the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: an observational cross-sectional study. *Osteoporos Int*. 2015; 26: 273–279.
26. Luk JK, Chan TY, Chan DK. Falls prevention in the elderly: translating evidence into practice. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*. 2015; 21(2): 165–171.
27. Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *The Annals of pharmacotherapy*. 2008; 42(4): 523–532.
28. Heinc P, Vindiš D. Strategie antikoagulační a antiagregační léčby u kardiologicky nemocných. *Interní medicína*. 2011; 13(1): 24–27.
29. Laňková J, Malý J. Antitrombotická prevence a léčba v primární péči. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. 2013: 1–17.



Racionální využití psychofarmak v onkologii – vybrané indikace, interakce, tipy pro praxi

Jana Gregorová^{1, 2}, Petra Holečková^{3, 4}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

³Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁴1. lékařská fakulta UK, Praha

Mezi indikace psychofarmak v onkologii patří mimo jiné chemoterapií indukovaná neuropatie, deliria, nauzea, emeze a ovlivnění chuti k jídlu. Psychofarmaka jsou v těchto indikacích často používána „off label“ a je třeba při jejich ordinaci pacientům věnovat pozornost i této problematice. Hladiny některých psychofarmak mohou být ovlivněny řadou současně užívaných léčiv v důsledku farmakokinetických lékových interakcí. Dexametazon, fenytoin a karbamazepin bývají častou komedikací u výše zmiňovaných indikací, patří mezi významné enzymové induktory a mohou vést ke snížení efektu podávaných psychofarmak. Kombinace psychofarmak přináší i zvýšené riziko farmakodynamických lékových interakcí.

Klíčová slova: psychofarmaka, onkologie, lékové interakce.

Rational use of psychotropic drugs in oncology – selected indications, interactions, tips for practice

Indications psychotropic drugs in oncology include also chemotherapy-induced neuropathy, delirium, nausea, emesis and affect appetite. Psychotropic drugs are often used "off label" and should be used in patients to attention. Levels of some of psychotropic drugs may be affected

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jana Gregorová, jana.gregorova@bulovka.cz
Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Budínova 67/2, 180 81 Praha 8

Převzato z: Onkologie 2017; 11(1): 29–33
Článek přijat redakcí: 21. 11. 2016
Článek přijat k publikaci: 9. 1. 2017



by a number of concomitantly administered drugs due to pharmacokinetic drug interactions. Dexamethasone, phenytoin, and carbamazepine are often the co-medication with the above-mentioned indications, among the important enzyme inducers and may reduce the effect of psychotropic drugs. Combinations of psychotropics potentially increased risk of pharmacodynamic drug interactions.

Key words: psychotropic drugs, oncology, drug interaction.

Úvod

V medikacích onkologických pacientů se stále častěji objevují psychofarmaka a jejich kombinace, důvodem je to, že jsou tato léčiva používána nejen v terapii úzkosti a deprese, ale také v řadě dalších indikací, které souvisejí buď s důsledky vlastního onkologického onemocnění, nebo s důsledky jeho léčby. V článku bude věnována pozornost racionálnímu použití psychofarmak pouze u vybraných indikací, kterými jsou – chemoterapií indukovaná neuropatie, delirium, nauzea, emeze a ovlivnění chuti k jídlu. V těchto indikacích jsou psychofarmaka často používána „off-label“ a při jejich ordinaci je třeba věnovat pozornost i této problematice.

Psychofarmaka ovlivňují řadu receptorů, mediátorů a následně intracelulárních drah, proto mají relativně velký potenciál k farmakodynamickým lékovým interakcím. Kromě toho se jednotlivá léčiva mezi sebou liší potenciálem k farmakokinetickým lékovým interakcím, kdy v důsledku ovlivnění aktivity enzymů, které jsou zapojeny do metabolismu psychofarmak, může dojít ke zvýšení nebo naopak snížení jejich účinku. Riziko lékových interakcí a jejich nepříznivého dopadu na pacienta vzrůstá, pokud jsou psychofarmaka kombinována navzájem nebo s další medikací. Celkový přehled možných lékových interakcí psychofarmak s další farmakoterapií používanou v onkologii je nad rámec tohoto článku. Bude podtržen do-

pad podávání enzymových induktorů, které bývají často v medikacích u onkologických pacientů a ve výše zmíněných indikacích, na účinek některých psychofarmak.

Vybrané indikace psychofarmak v onkologii

1. Chemoterapií indukovaná neuropatie (CIPN)

V současné době nelze na základě nedostatku kvalitních důkazů vytvořit doporučené postupy pro podávání tricyklických antidepresiv, gabapentinu a pregabalinu u CIPN. Nicméně vzhledem k prokázané účinnosti těchto léků u jiných neuropatických bolestivých stavů lze u pacientů trpících CIPN použít. **Dostupné údaje podporují doporučení pro léčbu duloxetinem u pacientů s CIPN** (1). Důležité je průběžné přehodnocování efektu této terapie. V tabulce 1 jsou pro přehled uvedena léčiva, která se v terapii neuropatické bolesti v ČR používají, a jejich schválené indikace dle souhrnu údajů o přípravku (SPC).

2. Delirium

Delirium je porucha vznikající jako nespecifická odpověď na různé noxy somatického a intoxikačního charakteru, základním rysem je kvalitativní porucha vědomí. Mezi rizikové faktory patří demence,

**Tab. 1.** Léčiva a jejich indikace k terapii neuropatické bolesti dle SPC

Léčivo	Indikace dle SPC
Imipramin	při léčbě určitých typů chronické bolesti
Dosulepin	potenciace analgeticky působících léků u chronických bolestí nejrůznější etiologie
Amitriptylin	nemá indikaci
Venlafaxin	nemá indikaci
Duloxetin	léčba diabetické periferní neuropatické bolesti
Gabapentin	periferní neuropatická bolest, jako je bolestivá diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie
Pregabalin	je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti

SPC – souhrn údajů o přípravku

vysazení alkoholu, benzodiazepinů a některých dalších léků, změny v dávkování léčiv, předávkování léčivy i např. v důsledku poruchy eliminace léčiv z organismu, dehydratace, sepse, septický šok, dysbalance vnitřního prostředí, bolest atd. V tabulce 2 jsou uvedena antipsychotika a jejich dávkování v terapii delirií, vedlejší nežádoucí účinky, na které upozorňuje Breitbart a kol. (2) při jejich akutním podání v této indikaci, a způsob podání (2). V tabulce 3 jsou pak pro přehled shrnuty indikace antipsychotik dle SPC („label use“) u poruch chování kromě psychóz a bipolárních poruch.

Haloperidol zůstává zlatým standardem v terapii delirií (2), viz tabulka 2. Jeho působení je hlavně na dopaminových receptorech, ke kterým má velkou afinitu, má dlouhý biologický poločas, k dispozici je řada lékových forem – tablety, kapky, injekce, které umožňují různé

způsoby podání – perorální, intramuskulární, ale také subkutánní a intravenózní, poslední dva uvedené způsoby patří mezi tzv. „off-label use“. Je doporučována monitorace EKG, pokud je haloperidol podáván v dávkách > 5–10 mg, pokud se jedná o pacienta se základním nestabilním kardiálním onemocněním, o pacienta s elektrolytovými poruchami vnitřního prostředí, s další medikací, která může prodloužit QTc interval, o křehkého geriatrického pacienta a pokud je haloperidol podáván intravenózně.

Haloperidol, risperidon, olanzapin a kvetiapin jsou stejně efektivní a bezpečné v terapii deliria (3). U pacientů ≥ 75 let nebo tam, kde delirium nasedá na demenci, mohou mít léčiva s anticholinergními účinky – olanzapin (3), ale také levomepromazin nebo benzodiazepiny horší výsledky.

Tiaprid působí antagonisticky na dopaminových receptorech, v nízkých dávkách je jeho působení spíše anxiolytické, podobně jako u sulpiridu a amisulpridu, což je důsledkem ovlivnění presynaptických D2 autoreceptorů, ve vyšším dávkování se používá pro léčbu poruch chování a deliria. Má krátký poločas a vylučuje se renálně v nezměněné formě, je třeba počítat s kumulací u renální insuficience.

Benzodiazepiny jsou první volbou u deliria, které vzniklo v důsledku odnětí alkoholu nebo benzodiazepinů.

3. Nausea, emeze

Antipsychotika mají velký potenciál příznivě ovlivňovat nauzeu a zvracení u pacientů v onkologii (4), viz tabulka 4.

Nausea a zvracení jsou koordinovány: 1) vlákny vagovými – významná serotoninergní transmise přes 5-HT₃ receptory, a splachnicovými – inervace orgánů dutiny břišní, 2) vlákny vestibulárního systému

**Tab. 2.** Antipsychotika a jejich použití v terapii deliria, zpracováno dle Breitbart et al. (2)

Antipsychotika typická	Dávkování	Způsob podání	Vedlejší účinky	Poznámka
Haloperidol	0,5–2 mg každé 2–12 hod	p. o. i. v. i. m. s. c.	extrapyramidové; prodloužení QTc intervalu	zůstává zlatým standardem terapie deliria; u agitovaných pacientů lze kombinovat s benzodiazepiny
Antipsychotika atypická	Dávkování	Způsob podání	Vedlejší účinky	Poznámka
Olanzapin	2,5–5 mg každých 12–24 hod	p. o. i. m.	sedace	vyšší věk, delirium nasedající na demenci, hypoaktivní forma deliria – horší odpověď na terapii olanzapinem
Risperidon	0,25–1 mg každých 12–24 hod	p. o.	extrapyramidové při dávkování > 6 mg/den; ortostatická hypotenze	–
Kvetiapin	12,5–100 mg každých 12–24 hod	p. o.	sedace; ortostatická hypotenze	může být výhodný u pacientů s poruchami spánkového cyklu
Ziprasidon	10–40 mg každých 12–24 hod	p. o. i. m.	prodloužení QTc intervalu	–
Aripiprazol	5–30 mg každých 24 hod	p. o. i. m.	akatie	limitované množství informací; možný profit u hypoaktivních forem deliria

l. m. – intramuskulární; i. v. – intravenózní; p. o. – perorální; s. c. – subkutánní

s bohatou přítomností H1 a M1 receptorů, 3) chemorecepční spouštěcí oblastí (area postrema), kde je bohaté zastoupení opioidních, serotoninových a dopaminových receptorů, a 4) centrem pro zvracení, viz Obr. 1 (5).

Studie u 42 pacientů s nádorovým onemocněním léčených perorálním nebo podkožním **haloperidolem** pro nevolnost nesouvisející s chemoterapií prokázala velké procento (74 %) pozitivní odpovědi na terapii (6).

Typické výchozí dávky v terapii nevolnosti jsou 0,5 mg každé 4–6 hodin intravenózně nebo subkutánně, haloperidol lze také podávat jako kontinuální infuzi 5–20 mg během 24 hodin (7), s respektováním „off-label“ postupu, viz tabulka 5.

Při nedostatečném efektu haloperidolu lze využít antipsychotika, která ovlivňují více receptorů, jako je například **levomepromazin, chlorprothixen nebo olanzapin**.

**Tab. 3.** Indikace antipsychotik dle SPC u poruch chování (nejsou uvedeny psychózy a bipolární poruchy)

Antipsychotikum	Indikace dle SPC; „label use“
Haloperidol	Mentální a behaviorální poruchy, jako je agresivita, hyperaktivita, sebepoškozování u mentálně retardovaných osob a u osob s organickým poškozením mozku; jako doplněk ke krátkodobé léčbě středně těžké až těžké psychomotorické agitovanosti, excitace, násilného nebo nebezpečného impulzivního chování (tablety, injekce, kapky). Neklid a agitovanost u starších osob (tablety, kapky).
Chlorprothixen	Závažné poruchy chování spojené s agresivitou a vzrušeností, úzkostí a napětím; neklid při organických mozkových lézích; některé stavy chronické úzkosti a psychické tenze; nespavost nereagující na běžnou léčbu, zvláště jestliže se pacient probouzí příliš brzo a pak nemůže usnout (tablety).
Melperon	Abstinenční příznaky při alkoholismu; poruchy chování způsobené mentální retardací; úzkostné neurózy s příznaky vzrušenosti, neklidu a napětí; stavy zmatenosti, úzkosti, vzrušenosti, nočního neklidu a poruchy spánku, zvláště u starších pacientů (tablety).
Tiaprid	Krátkodobá léčba poruch chování ve stáří nebo při chronickém abúzu alkoholu (tablety, kapky, injekce).
Risperidon	Krátkodobá léčba (do 6 týdnů) přetrvávající agrese u pacientů se středně závažnou až závažnou Alzheimerovou demencí, kteří neodpovídají na nefarmakologické postupy a u kterých hrozí riziko sebepoškozování nebo poškození ostatních (tablety, kapky).

SPC – souhrn údajů o přípravku

Olanzapin byl účinný v profylaxi akutní i opožděné nauzey a emeze indukované chemoterapií (CINV), nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v porovnání s aprepitantem, i když nauzea byla významně lépe kontrolována olanzapinem (8). Americká společnost klinické onkologie (ASCO) doporučuje olanzapin jako doplňkové léčivo pro pacienty, u kterých se objevuje nevolnost a zvracení navzdory optimální antiemetické profylaxi. Toto doporučení je podporováno studií, kde olanzapin vykazoval vyšší účinnost ve srovnání s metoklopramidem pro léčbu průlomové CINV (9).

U pacientů s parkinsonským syndromem lze volit taková léčiva, která mají minimální vliv na dopaminové receptory, např. itoprid, domperidon, promethazin nebo hydroxyzin.

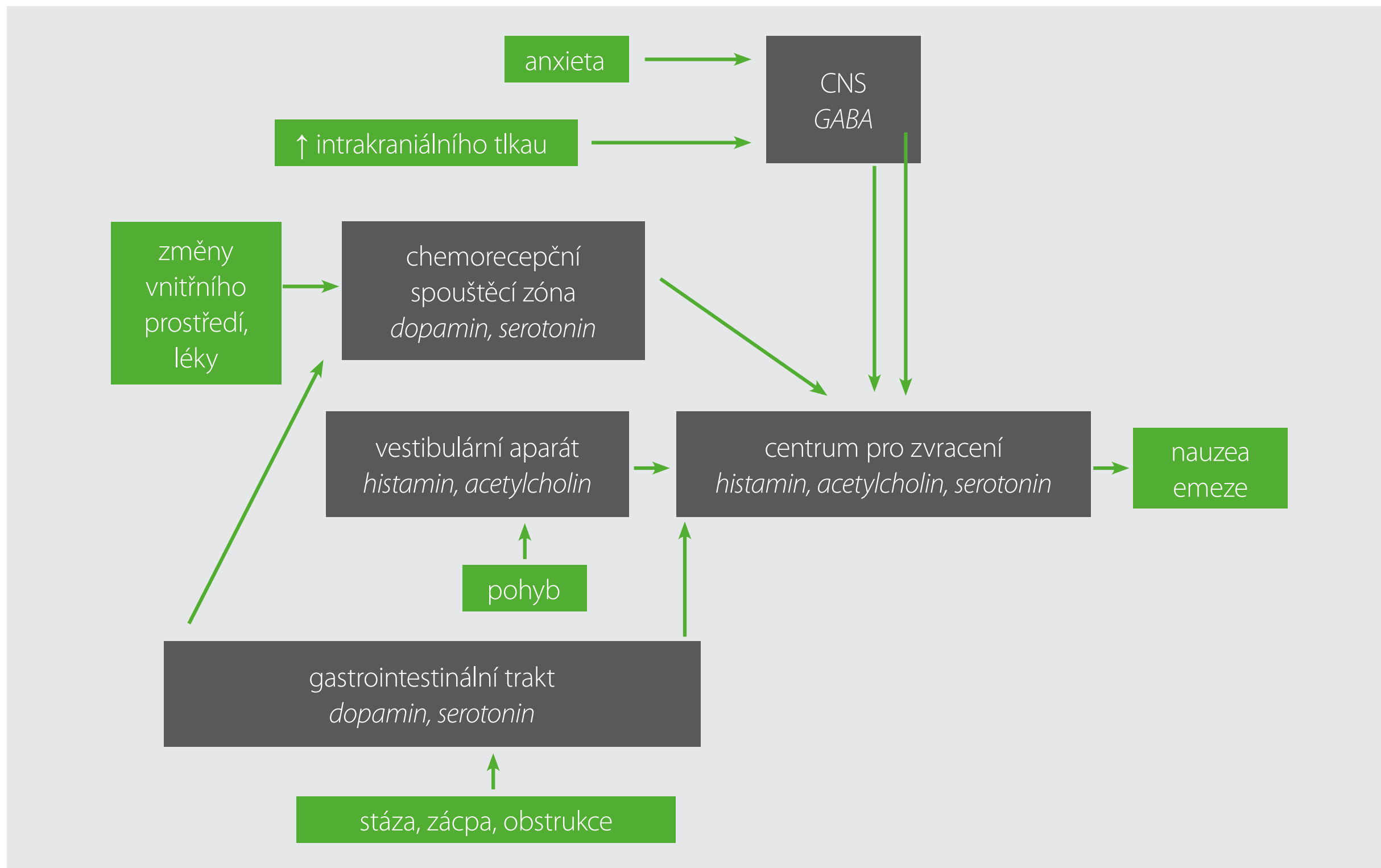
Za příznivým efektem **benzodiazepinů** v profylaxi nauzey a emeze stojí hlavně snížení anxiety, viz Obr. 1.

Tab. 4. Místo antipsychotik ve farmakoterapii nauzey a emeze – paliativní péče v onkologii (4)

Farmakoterapie nauzey a emeze – paliativní péče v onkologii			
Volba antiemetika	Příčina → CNS	Obstrukce GIT → ne	Obstrukce GIT → ano
1.	dexamethason	metoklopramid	haloperidol
2.		haloperidol	dexamethason
3.		olanzapin	oktreotid
4.		setrony	olanzapin
5.		chlorprothixen, levomepromazin	

GIT – gastrointestinální trakt; CNS – centrální nervový systém

Obr. 1. Příčiny nauzey a emeze (5)



Tab. 5. Antiemetika, lékové formy a způsob podání

„Label use“, účinná látka a léková forma (v závorce způsob podání)			
Haloperidol inj. (i. m.)	Thiethylperazin tbl. (p. o.), supp. (p. r.), inj. (i. m., i. v.)	Promethazin tbl. (p. o.)	
„Off-label use“, účinná látka, léková forma (v závorce způsob podání)			
Haloperidol tbl., gtt (p. o.), inj. (s. c., i. v.)	Olanzapin tbl. (p. o.) tbl. (dispergovatelné v ústech), inj. (i. m.)	Chlorprothixen tbl. (p. o.)	Levomepromazin tbl. (p. o.), inj. (i. m., i. v.)
Gtt. – kapky; inj. – injekce; i. m. – intramuskulární; i. v. – intravenózní; p. o. – perorální; p. r. – rektální; s. c. – subkutánní; supp. – čípek; tbl. – tableta			

4. Ovlivnění chuti k jídlu

Chuť k jídlu ovlivňují – zvyšují hlavně psychofarmaka, která interagují se serotonergními 5-HT_{2C} receptory, což jsou z antipsychotik – **olanzapin, risperidon a haloperidol**, a z antidepresiv – mianserin, **mirtazapin** a amitriptylin (10). Při nasazování léčiva z důvodu ovlivnění – zvýšení chuti k jídlu je třeba zhodnotit stávající medikaci pacienta, abychom předešli duplicitám a farmakodynamickým lékovým interakcím.

Vybrané lékové interakce a jejich důsledky

Spektrum léčiv používaných v onkologii s velkým potenciálem k lékovým interakcím narůstá, patří sem sunitinib, pazopanib, everolimus, enzalutamid atd. Každý pacient by měl mít před nasazením této léčby zhodnocenu stávající medikaci z hlediska lékových interakcí. Stejně by měly být vyhodnocovány lékové interakce v případě, kdy k zavedené onkologické medikaci jsou přidávána nová léčiva, tedy i psychofarmaka. Níže bude upozorněno pouze na tři vybrané oblasti.

1. Kombinace psychofarmak s enzymovými induktory

Dexamethason, fenytoin a karbamazepin jsou u onkologických pacientů indikovány např. u neuropatické bolesti, u edémů a při epileptických projevech, doprovázejících mozkové nádory a metastázy, patří mezi významné induktory enzymů, které se podílejí na metabolismu řady látek. Po jejich přidání do medikace může dojít během 10–14 dní ke snížení účinku některých léčiv, potenciál k farmakokinetickým interakcím s antidepresivy a antipsychotiky ukazuje tabulka 6 a 7.

2. Serotoninový syndrom

Výskyt serotoninového syndromu je v klinické praxi na jednu stranu přeceňován, na druhou stranu je v některých případech přehlížen, zvláště pokud jsou jeho projevy mírné.

Řada léčiv a dalších látek má potenciál vyvolat serotoninový syndrom, zvláště při jejich předávkování nebo při jejich vzájemných kombinacích. V tabulce 8 je uveden ilustrační příklad medikace, která vedla k projevům serotoninového syndromu, který nebyl dlouho rozpoznán.

**Tab. 6.** Potenciál k lékovým interakcím dexamethasonu, fenytoinu a karbamazepinu s léčivy ze skupiny antidepresiv (11)

Antidepresivum	Cytochrom P450	Vliv dexamethasonu, fenytoinu a karbamazepinu na účinek antidepresiva
Nortriptylin	substrát 2D6	?
Imipramin	substrát 2C19, 2D6, 3A4	?
Dosulepin	?	?
Amitriptylin	substrát 3A4, 2C19	snížení účinku antidepresiva potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Venlafaxin	–	klinicky významné lékové interakce nejsou pravděpodobné
Duloxetin	substrát 2D6	?
Trazodon	substrát 3A4	snížení účinku antidepresiva potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Mirtazapin	substrát 1A2, 3A4, 2D6	snížení účinku antidepresiva potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Mianserin	substrát 1A2, 2D6	?
Citalopram	–	klinicky významné lékové interakce nejsou pravděpodobné
Sertralin	substrát 2C19 inhibitor 2D6	snížení účinku antidepresiva potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Paroxetin	substrát 2D6 inhibitor 2D6	?
Fluoxetin	substrát 2D6 inhibitor 2D6	?

Mechanismus zvýšení účinku serotoninu v organismu je různý: 1) blokáda zpětného vychytávání serotoninu; 2) inhibice jeho metabolismu; 3) zvýšený výdej serotoninu; 4) agonismus na serotoninových receptorech, viz tabulka 9. V důsledku serotoninového syndromu dochází k poškození duševních funkcí, nestabilitě vegetativních funkcí a neuromuskulární

hyperaktivitě, což se projevuje komplexem symptomů: zmateností, agitovaností, anxiétou, deliriem a halucinacemi, v těžkých případech útlumem až komatem, hypertermií, pocením, tachykardií, hypertenzí nebo naopak hypotenzí, zčervenáním obličeje a průjmem, myoklony, hyperreflexií, svalovou rigiditou a svalovým třesem. Při výskytu výše

**Tab. 7.** Potenciál k lékovým interakcím dexamethasonu, fenytoinu a karbamazepinu s léčivy ze skupiny antipsychotik (11, 12)

Antipsychotikum	Enzymy cytochromu P450	Vliv dexamethasonu, fenytoinu a karbamazepinu na účinek antipsychotika
Levomepromazin	substrát 1A2, 3A4	snížení účinku antipsychotika potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Chlorprothixen	?	?
Haloperidol	substrát 2D6, 3A4 inhibitor 2D6	snížení účinku antipsychotika potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Melperon	inhibitor 2D6	?
Tiaprid	nemetabolizuje se	klinicky významné lékové interakce nejsou pravděpodobné
Risperidon	substrát 2D6, 3A4	snížení účinku antipsychotika potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Olanzapin	substrát 1A2, 2D6	?
Kvetiapin	substrát 3A4	snížení účinku antipsychotika potenciál ke klinicky významné lékové interakci

Tab. 8. Příklad medikace s velkým potenciálem vyvolat příznaky serotoninového syndromu

Fentanyl 50 µg/24 hod za 72 hod; gabapentin 600 mg 1–1–1 (až na 3 g/d); venlafaxin 150 mg 1–1–0; amitriptylin 25 mg 0–0–1–1; alprazolam 1 mg při anxietě; zolpidem 10 mg 0–0–0–1; sumatriptan 100 mg – některé dny vyšší dávky až 3–4 tablety; ibuprofen 400 mg

uvedených příznaků je třeba přehodnotit a případně upravit medikaci pacienta.

3. Kombinace léčiv s noradrenergním efektem

Duloxetin a venlafaxin jsou léčiva s noradrenergním efektem, také amitriptylin a nortriptylin působí na noradrenergní transportéry.

Mianserin a mirtazapin ovlivňují presynaptické α₂-receptory a zvyšují vyplavování noradrenalinu. Hladiny noradrenalinu zvyšuje i opioidní analgetikum – tapentadol. Při nasazování nového léčiva v indikaci neuropatické bolesti je třeba zhodnotit stávající medikaci pacienta tak, abychom předešli zbytečným kombinacím s duplicitním farmakodynamickým efektem.

Závěr

Racionální použití psychofarmak může u onkologických pacientů pomoci zmírnit řadu symptomů, které doprovázejí onkologické onemocnění nebo jeho léčbu. Podmínkou racionálního využití širokého potenciálu psychofarmak v nepsychiatrických indikacích je jednak

**Tab. 9.** Léčiva a látky s potenciálem vyvolat serotoninový syndrom

Mechanismus účinku: inhibice zpětného vychytávání serotoninu
Fluoxetin, paroxetin, sertralin, citalopram, fluvoxamin Venlafaxin, duloxetin Amitriptylin, nortriptylin, klomipramin, imipramin Trazodon Fentanyl, dextromethorfan Kokain Třezalka tečkovaná Tramadol Metadon MDMA (extáze)
Mechanismus účinku: inhibice metabolismu serotoninu
Linezolid Selegilin
Mechanismus účinku: zvýšené uvolňování serotoninu
Amfetaminy L-dopa MDMA (extáze) Ethanol Kokain Lithium
Mechanismus účinku: agonismus na serotoninových receptorech
Buspiron Tryptany Valproová kyselina, karbamazepin Fentanyl LSD
<i>MDMA – 3,4-methylenedioxy-N-methylamfetamin; LSD – diethylamid kyseliny lysergové</i>

znalost jejich farmakologických vlastností a jednak průběžné přehodnocování efektu této medikace.

LITERATURA

1. Hershman DL, Lacchetti CH, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2014; 32: 1941–1967.
2. Breitbart W, Alici Y. Evidence-Based Treatment of Delirium in Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2012; 30: 1206–1214.
3. Yoon HJ, Park KM, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. BMC Psychiatry. 2013; 13: 240.
4. Gordon P, LeGrand SB, et al. Nausea and vomiting in advanced cancer. European Journal of Pharmacology 2014; 722: 187–191.
5. Glare P, Miller J, Nikolova T, et al. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. Clinical Interventions in Aging. 2011; 6: 243–259.
6. Hardy JR, O'Shea A, et al. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. J Pain Symptom Manage. 2010; 40(1): 111–116.
7. Prommer E. Role of haloperidol in palliative medicine: an update. Am J Hosp Palliat Care. 2012; 29(4): 295–301.
8. Navari RM, Gray SE, et al. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. J Support Oncol. 2011; 9(5): 188–195.
9. Navari RM, Nagy CK, et al. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer. 2013; 21(6): 1655–1663.
10. Fujáková M, Kopeček M. Antidepresiva – od teorie ke klinické praxi. Klin Farmakol Farm 2012; 26(1): 29–37.
11. Prokeš M, Suchopár J. Lékové interakce v psychiatrii – teorie a praxe. Psychiatrie pro praxi. 2015; 16(2): 51–56.
12. Wojcikowski J, Basinska A, et al. The influence of amitriptyline and carbamazepine on levomepromazine metabolism in human liver: An in vitro study. Pharmacological Reports. 2014; 66: 1122–1126.



Praktické lékárenství

Ročník 13, 2017, číslo 2e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.,
prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
PharmDr. Přemysl Černý,
PharmDr. Martina Lisá, Ph.D.,
PharmDr. Josef Malý, Ph.D.,
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,
prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
PharmDr. Marie Zajícová

Poradní sbor:

prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.,
doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.,
prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.,
RNDr. Jana Kotlářová, Ph.D.,
prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.,
prof. RNDr. PhMr. Dr. h. c. Jan Solich, CSc.,
prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,
RNDr. Věra Myslivcová,
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová

Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP



Vydavatel: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

IČ: 25553933

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová,
dostalova@solen.cz, tel. 582 330 438

Grafická úprava a sazba: Aneta Mikulíková, mikulikova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 855

Předplatné:

Cena předplatného za 4 čísla
na rok 2017 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Čechoslovaca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v ČR.

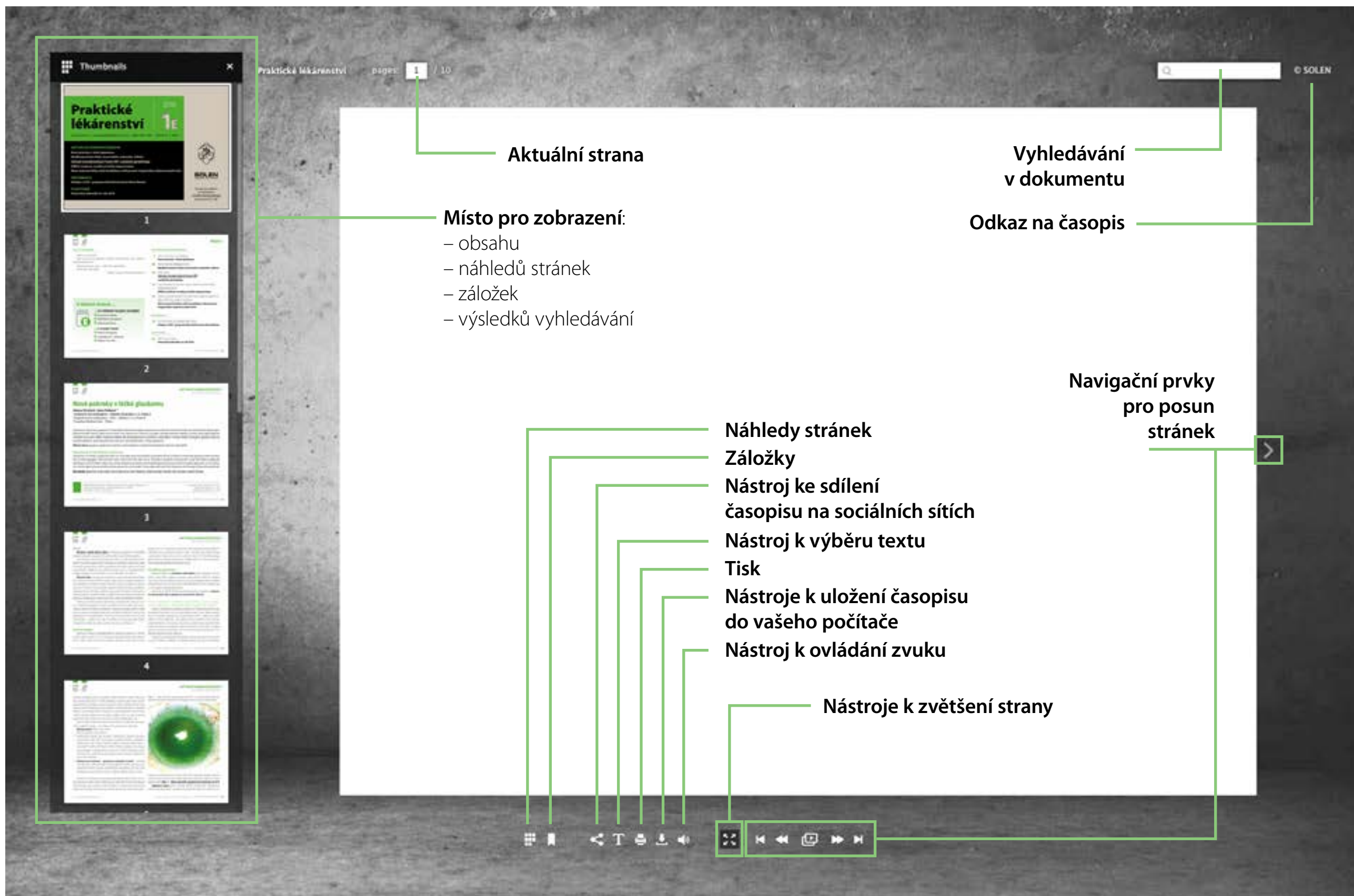
Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat.
Na otištění rukopisu není právní nárok.**





www.praktickelekarenstvi.cz