

Nežádoucí účinky vyvolané psychofarmaky

Jiří Raboch

Anxiolytika a hypnotika

Popis a charakteristika

Anxiolytika a hypnotika především ve formě **benzodiazepinů (BZD)** patří k nejčastěji užívaným lékům u nás (ročně je v ČR předepsáno asi 4 miliony balení). Jejich hlavním mechanismem působení je ovlivnění BZD-receptorů v nervovém systému. Potlačují úzkost i strach, navozují útlum a spánek a mají též účinky antikonvulzivní a myorelaxační. Sedativní účinek BZD je někdy nežádoucí (denní **somnolence**). Narušení psychomotorických funkcí je známou skutečností především v prvních týdnech léčby anxiolytiky. Je proto třeba pacientům doporučit, aby se v tomto období vyhnuli řízení motorových vozidel, používání jiných potenciálně nebezpečných zařízení a tělesných aktivit (např. práce ve výškách).

Při dlouhodobějším (více týdnů) a pravidelném podávání vyšších dávek BZD může dojít k rozvoji **tolerance** k jejich účinkům (pacient si sám zvyšuje denní dávku léku) a k vytvoření fyzické **závislosti**. Když se náhle přeruší konzumace léku, objeví se **odvykací syndrom**, který se projevuje tachykardií, zvýšením krevního tlaku, svalovými křečemi, nespavostí, panickými atakami. Byly ale popsány i psychotické stavy s halucinacemi, zmateností a v nejtěžších případech hyperpyrexie, epileptické záchvaty a dokonce i úmrtí. Tzv. „rebound“ úzkost a nespavost mají vyšší intenzitu než stejné obtíže, pro které byla léčba zahájena. Základním principem vysazování benzodiazepinů po jejich delším užívání je proto velmi postupné snižování jejich dávky.

Podání BZD, především krátkodobě působících nitrožilní cestou může vyvolat **anterográdní amnézii**. Ta může být sice někdy žádoucí (např. při premedikaci chirurgického nebo jiného invazivního zákroku), avšak většinou je považována za komplikaci léčby. Amnézie se dostavuje v prvních hodinách po podání vyšších dávek léku, a to i opakovaně.

Existují ojedinělé kazuistiky popisující **paradoxní reakce** na podání BZD ve formě poruch chování s impulzivitou a agresivitou. Zdá se, že tato komplikace je pravděpodobnější u osob, které se již v minulosti takto chovali.

O nové skupině **Z-hypnotik** (např. zolpidem - Hypnogen) se někdy tvrdí, že jejich potenciál vyvolávat tyto nežádoucí jevy je oproti benzodiazepinům nižší. I při léčbě těmito moderními hypnotiky se však může vyskytnout již zmíněná anterográdní amnézie. V každém případě je třeba se vyvarovat současné konzumace alkoholu.

Akutní intoxikace

BZD jsou relativně bezpečné při **předávkování**. Dochází k sedaci, spavosti, zpomalení psychomotorického tempa, svalové slabosti, dvojitému vidění, závratím, naucei, zmatenosti. Fatální zakončení se však dostaví pouze tehdy, když došlo k požití i jiných, centrálně tlumivých látek, jako je např. alkohol.

Léčba

V závažnějších případech se doporučuje výplach žaludku do 4 hod. po požití BZD, živočišné uhlí, zajištění průchodnosti dýchacích cest, infuze tekutin. Při k útlumu dýchacího centra máme k dispozici BZD antagonistu – flumazenil. Jeho intravenózní podání spolehlivě odstraní příznaky intoxikace (Anexate inj. sol. 0,2 mg i.v., v intervalu 60 vteřin možno opakovat dávky a 0,1 mg dle klinického stavu do celkové dávky 1,0 mg), může však vyvolat tachykardii a zvýšení intrakraniálního tlaku.

Antidepressiva

Popis a charakteristika

Antidepressiva mají široké klinické použití. Jejich primární indikací je patologická depresivní nálada, jsou účinné i při léčbě fobií, úzkosti, poruch spánku, nechutenství, sníženého psychomotorického tempa, některých psychosomatických obtíží, bulimie, odvykacích příznaků při tabakismu nebo premenstruální tenze.

Specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI - Specific Serotonin Reuptake Inhibitors) jsou nejčastěji předepisovanými antidepressivy v klinické praxi. Na rozdíl od klasických antidepressiv nemají závažné vedlejší účinky na kardiovaskulární aparát a centrální systém, jsou bezpečnější při předávkování.

Častými mírnými vedlejšími účinky jsou nauzea, průjem, bolesti hlavy, nespavost, úzkostnost. Tyto příznaky se dostavují obvykle na počátku léčby a v jejím dalším průběhu většinou spontánně mizí. Například bolesti hlavy mohou být zpočátku zhoršeny, avšak je prokázáno, že delší léčba SSRI vede k ústupu migrény. Zvýšenou anxiétu nebo poruchy spánku můžeme zvládnout krátkodobou ordinací benzodiazepinů.

SSRI zasahují nepříznivě do **pohlavního života** léčených. Stížnosti na snížené libido, anorgasmii nebo opožděnou ejakulaci jsou poměrně časté a mohou vést k narušení spolupráce pacienta v léčbě. V těchto případech konzultujeme specialistu.

Při náhlém vysazení SSRI, především těch s krátkým poločasem vylučování (např. paroxetin) po delší léčbě nebo při vynechání pravidelné dávky byl opakovaně zaznamenán tzv. **syndrom z vysazení**. Mezi jeho typické symptomy patří závratě, bolesti hlavy, nauzea, průjem, nespavost a iritabilita. Opětovné nasazení léků vede k ústupu obtíží. Proto

v případech, kdy je možné úspěšnou léčbu ukončit, se doporučuje antidepresivum vysazovat velmi postupně.

Akutní intoxikace

Život ohrožujícím stavem je tzv. **serotoninový syndrom**, který se rozvíjí při excesivní aktivitě centrálního 5HT systému. Může být způsoben nevhodným podáváním více preparátů se serotoninergní aktivitou, jako je např. kombinace SSRI s kokainem nebo extází, nebo při předávkování antidepresivem včetně úmyslné intoxikace. Projevuje se tachykardií, nauzeou, břišními křečemi, neklidem, zarudnutím, pocením, třesem, zmateností, myoklonickými záškuby. V pokročilejších stádiích se dostaví horečka, zvýšené svalové napětí, porucha vědomí, dochází k rhabdomyolýze, renálnímu selhání a dokonce ke smrti.

Léčba

Je nutno okamžitě vysadit serotoninergní preparáty, do 1 hodiny po intoxikaci podat živočišné uhlí a zahájit další neodkladné léčení. Léčba je symptomatická včetně aplikace studených zábalů. Křeče se zvládají podáním benzodiazepinů (Diazepam 10 mg pomalu i.v.). Za lék působící antiserotoninergně je považován cyproheptadin podávaný po 2 – 4 hodinách do celkové dávky 20 mg. Pokud se objeví známky rhabdomyolýzy, je třeba alkalizovat moč a indikovat forsírovanou výměnu tělesných tekutin. Podává se bikarbonát k dosažení pH moči vyšší než 7. V případě hrozícího selhání ledvin je vhodné zvážit hemodialýzu.

Klasická, tricyklická antidepresiva (TCA) mohou negativně ovlivnit krevní tlak, srdeční puls a rytmus. Ortostatická hypotenze, častá především u starších pacientů, může způsobit vážná poranění. Tento jev není závislý na dávce, proto její snižování nemá žádoucí efekt. Častá tachykardie je spíše subjektivně nepříjemná než klinicky závažná. Zpomalení nitrosrdečního přenosu vzruchů způsobuje prodloužení PQ a QRS intervalů. Negativní periferní anticholinergní účinky (sucho v ústech, retence moče, sexuální dysfunkce) je možno někdy zvládnout podáním bethanecholu. U pacientů s hypertrofií prostaty, glaukomem s uzavřeným úhlem nebo výraznějšími kognitivními poruchami bychom měli zvolit modernější antidepresiva, abychom nevyvolali anticholinergní delirium.

Akutní intoxikace

TCA jsou nebezpečná při **předávkování** (požití 15-denní zásoby léku je u většiny pacientů letální!). Hlavní komplikace jsou centrální a kardiovaskulární (blokádá sodíkového kanálu vedoucí k srdeční zástavě). Jedná se o život ohrožující stav vyžadující sledování vitálních funkcí a intenzivní léčbu. Může dojít k anticholinergnímu deliriu či epileptickým záchvatům. Postižení mají suché sliznice, horkou kůži, mydriázu, tachykardii a vyhaslou střevní peristaltiku.

Léčba

Krátce po intoxikaci je vhodné podat živočišné uhlí. Bikarbonát pomáhá zvrátit metabolickou acidózu a působí kardioprotektivně. Je možné podat 1-2 mg fyzostigminu velmi pomalu nitrosvalově nebo nitrožilně, abychom nevyvolali polární cholinergní krizi (nauzea, zvracení, bradykardie). Případné epileptické záchvaty je třeba zvládnout standardním způsobem (např. intravenózním podáním 10 mg Diazepamu, pozor ale na kombinované intoxikace alkoholem a benzodiazepiny!). Antiarytmikem volby je fenytoin. Při hypotenzi je třeba dodat dostatečné množství tekutin.

Neuroleptika (antipsychotika)

Popis a charakteristika

Antipsychotika působí proti pozitivním (halucinace, bludy, psychomotorický neklid), negativním (apatie, abulie, anhedonie, oploštělé emoce) i kognitivním (disorganizace myšlení) příznakům schizofrenie a ostatních psychotických onemocnění. **Antipsychotika** působí především centrální blokadou D2 receptorů, ale blokují i další, především dopaminergní i serotoninergní receptory.

Ospalost, únava, letargie se vyskytují na začátku podávání většiny neuroleptik. Tento nežádoucí účinek není závislý pouze na dávce neuroleptika, ale také na vnímavosti a zdravotním stavu pacienta. (zvýšená citlivost dětí, adolescentů a pacientů s organickým psychosyndromem). Tyto nežádoucí účinky mizí při uvedeném dávkování do 2-3 týdnů, event. je nutné dávku mírně snížit. Anticholinergní účinky neuroleptik mohou způsobit rozostřené vidění, sucho v ústech, retenci moči, zácpu či bolesti žaludku.

Nežádoucí **extrapyramidové účinky** se projevují různým způsobem. **Akutní dystonická reakce** je charakteristická náhlou kontrakcí svalů nebo svalových skupin. Často se tyto příznaky týkají hlavy a krku. Hlava se otáčí do strany nebo se zaklání. Mohou se objevit grimasy v obličeji, poruchy chůze apod. Tyto příznaky často upraví spontánně.

Akatizie se projevuje drobnými krůčky, motorickým neklidem, úzkostí, někdy i nápadnou motorickou agitovaností.

Některé projevy se podobají Parkinsonově chorobě: klidový tremor, pohyby jakoby při otáčení kuličky mezi prsty, ztuhlost při volných pohybech, maskovitý obličej, pomalá monotónní řeč, mikrografie, šouravá chůze. Symptomy se nejčastěji projevují v prvních třech měsících terapie. V léčbě extrapyramidových vedlejších účinků se používají antiparkinsonika, např. amantadin nebo benztropin.

Clozapin, ale i jiná antipsychotika (chlopromazin, olanzapin) jsou potenciálně **hematotoxická**, mohou indukovat agranulocytózu.

Intrahepatální **obstrukční ikterus** se při léčbě neuroleptiky (nejčastěji chlopromazinem) objevuje v prvním měsíci léčení. Alkalická fosfatáza, bromsulfoftaleinový retenční test a sérový konjugovaný bilirubin jsou zvýšené. Častější jsou zvýšené hodnoty jaterních testů než klinické projevy ikteru. Tyto abnormality jsou nejčastěji pouze přechodné.

U některých neuroleptik může dojít k ovlivnění **srdečního převodního systému** jak v monoterapii tak v kombinaci s jinými léky prodlužující nitrosrdeční přenos vzruchů. Prodloužení QT intervalu je více pravděpodobné v případě např. haloperidolu či intravenosního podání jakéhokoliv antipsychotika. Byly popsány vzácné případy fatální komorové arytmie. Kontroly EKG jsou součástí dlouhodobé antipsychotické terapie.

Kožní komplikace nejsou u pacientů léčených neuroleptiky příliš časté. Mohou se objevit alergické exantémy, edémy jazyka a krku a zejména fotosenzivita po neuroleptících nejčastěji po chlorpromazinu (slunění pacientů).

Neuroleptika někdy zvyšují produkci **prolaktinu**, což způsobuje galaktoreu, gynekomastii, snížení libida a ovlivnění fertility. Řešením této nepříjemné situace je především přechod na takové léky, které hyperprolaktinemii nezvyšují, jako např. clozapin nebo ziprasidon.

Tardivní dyskinesy jsou bezděčné choreatoidní pohyby obličeje, trupu a končetin. Vyskytují se při delším podávání antidopaminergních preparátů. Jejich ovlivnění je obtížné.

Antipsychotika mohou mít celou řadu nepříznivých **metabolických efektů**. Způsobují dyslipidemii, hyperglykémii, narušují glukosovou toleranci, navozují ketoacidosu, zvyšují riziko rozvoje obezity, metabolického syndromu. Řešení těchto komplikací je komplexní a dlouhodobé.

Epileptické záchvaty byly popsány v průběhu léčby především chlopromazinem a clozapinem, event. i u dalších neuroleptik.

Maligní neuroleptický syndrom je vzácná, ale vážná, život ohrožující komplikace. Může objevit již po jedné dávce, avšak většinou začíná do dvou týdnů po začátku neuroleptické léčby anebo po zvýšení dávkování. Muži a mladí jedinci jsou postiženi nejčastěji. Objevují se následující symptomy: svalová rigidita, poruchy vědomí, stupor, katatonie, hyperpyrexie, labilní puls a tlak a někdy i myoglobinémie. U většiny pacientů se zvyšuje kreatinfosfokináza. Neuroleptický maligní syndrom může perzistovat více než 2 týdny po přerušení léčby a může mít letální zakončení.

Léčba

Je nutno ihned přerušit podávání antipsychotik, pacienta dostatečně zavodnit, aplikovat studené zábaly, podávat antipyretika, bromokryptin (antidopaminergní látka v dávce 7,5 – 60 mg pro die) a dantrolen (antidotum při maligní hypertermii v infuzi do celkové dávky 10mg/kg t.hm.).

Intoxikace antipsychotiky se objevuje až po velmi vysokých dávkách, např. 5 - 10 g chlorpromazinu. Projevuje se sedací, hypersalivací, jindy suchostí sliznic, tachykardií, arytmiemi, prodloužením QT intervalu, hypotenzí, dystoniemi, epileptickými záchvaty, poruchami vědomí. Jedná se o život ohrožující stav, v rámci kterého může dojít k fatálnímu zakončení oběhovým selháním nebo zástavou dechu.

Terapie je obtížná, neexistují specifická antidota. Do 4 hod. po intoxikace je vhodný výplach žaludku, podání živočišného uhlí. Standardním způsobem je třeba dbát o základní tělesné funkce. Ke zvažení je hemodialýza na specializovaném oddělení.

Použitá literatura

- Dušek, K., Večeřová-Procházková, A. První pomoc v psychiatrii. Praha, Grada 2006, s. 170.
- Marangell, L.B., Martinez, J.M. Concise Guide to Psychopharmacology. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2006. s. 238.
- Raboch, J., Jiráček, R., Paclt, I. Psychofarmakologie pro praxi. Praha, Triton, 2005. s. 167.
- Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista Ch. Manual of Clinical Psychopharmacology. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2010. s. 654.
- Taylor, D., Paton, C., Kapur, S.: Prescribing Guidelines. Informa Healthcare, Boca Raton, 2009. s. 533.