

Polypragmázie – neblahý fenomén nejen v gerontopsychiatrii

MUDr. Richard Krombholz, MUDr. Hana Drástová

Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

Farmakologická léčba ve vyšším věku má svá specifika a mezi nejčastější problematické situace u gerontopsychiatrických pacientů patří polypragmázie. U řady starších pacientů dochází k řetězení více somatických a psychických poruch, což přináší potřebu vyššího využívání farmakoterapie. Navíc ve stáří jsou nežádoucí lékové účinky a lékové interakce častější než v mladší populaci. Nejohroženější skupinou jsou právě polymorbidní starší pacienti. Dále je známa řada léčiv, která mají schopnost sekundárně psychiatrickou symptomatiku navodit v rámci svých nežádoucích účinků. Tyto stavy je potřeba aktivně vyhledávat a snažit se jim předcházet. Bezpečná a účelná farmakoterapie je jedním z důležitých indikátorů kvality zdravotní péče ve stáří.

Klíčová slova: polypragmázie, lékové interakce, nežádoucí účinky, polymorbidita.

Polypharmacy – an unfortunate phenomenon not only in psychotherapy

The pharmacological treatment in old age has its specifics and the polypharmacy belongs among the most common problematic situations in gerontopsychiatric patients. A number of older patients are experiencing the chaining of the multiple somatic and psychological disorders which creates a need of greater use of pharmacotherapy. Moreover, in old age, adverse drug effects and drug interactions are more frequent than in the younger population, the most endangered group are just the polymorbid old patients. Moreover, there is known a number of drugs that have the ability to induce the secondary psychiatric symptomatology within their side effects. Such conditions need to be actively searched for and it is necessary to prevent them. The safe and effective pharmacotherapy belongs to the one of the important indicators of the quality of health care in old age.

Key words: polypharmacy, drug interactions, adverse reactions, polymorbidity.

Interní Med. 2013; 15(8–9): 263–265

Mezi nejčastější nedostatky v předepisování léčiv starším pacientům patří tři základní situace

1) Nadužívání (Overprescribing), tj. nadměrné předepisování a užívání léků. Exaktní definice nadužívání léků a léčivých přípravků na základě doporučení či předpisu lékaře, nebo také polypragmázie, neexistuje. Může se jednat jak o stav, kdy pacient užívá příliš mnoho přípravků současně, nebo užívání přípravku trvá delší dobu, než je potřeba, případně užívá nadměrnou dávku léčivého přípravku, která nemá medicínské opodstatnění (3). Za polypragmázií bývá zpravidla označovaná situace, kdy pacient užívá více než 5 přípravků současně, jsou však autoři, kteří počet současně užívaných léků vymezují volněji mezi 2–6 (15, 16). V anglosaské literatuře se v definici polypragmázie uvádí stav, kdy je pacient léčen byť i jedním, ale neindikovaným léčivým přípravkem. Také se můžeme setkat s pojmy „Polyterapie“ a „Polyfarmacie“, kterými je zpravidla míněno indikované podávání většího množství léčivých přípravků současně. Je pravda, že u části zejména chronických polymorbidních pacientů se bez nutnosti podávat několik léčivých přípravků současně neobejdeme. Vedou nás k tomu mimo jiné i doporučené postupy léčby, kdy jejich rigidní respektování může vést k značné hypertrofii medikace. V těchto situacích asi nezby-

vá, než spoléhat na „zdravý rozum“ a v rámci lékové inventury zvážit, zda jsou všechny léčivé přípravky pro pacienta opravdu nezbytné (3).

V gerontopsychiatrii se s polypragmázií setkáváme zejména u pacientů s rozsáhlejší somatickou polymorbiditou. Tato bývá často v přímé příčinné souvislosti i s psychiatrickými symptomy. Jedná se zejména o chronická interní onemocnění a jejich komplikace – hypertenzní nemoc, systémová ateroskleróza, metabolické poruchy a velmi častá bývají u těchto pacientů i chronická neurologická onemocnění (2). Svůj podíl na vzniku polypragmázie má i často nedostatečná komunikace mezi jednotlivými ošetřujícími specialisty a praktickým lékařem. Také je v běžné klinické praxi pro řadu lékařů obtížné orientovat se v záplavě nových a nových generik, často pod zcela zavádějícími názvy. Pro ilustraci uvádíme, že podle dostupných pramenů je v současnosti registrováno 23 přípravků obsahujících jako základní účinnou látku escitalopram, 29 přípravků se základní účinnou látkou donepezil, 25 přípravků se základní účinnou látkou quetiapin, 18 přípravků se základní účinnou látkou omeprazol... (14). Není potom výjimkou, že při pečlivé inventuře užívaných přípravků se zjistí, že pacient užívá tentýž lék duplicitně pod různými názvy a podobně. Situaci komplikuje i skutečnost, že řada přípravků je volně prodejných a pacienti, případně jejich

příbuzní, nemají vždy „potřebu“ o jejich užívání informovat ošetřujícího lékaře. Z psychiatrického hlediska jsou nejzávažnějšími důsledky nevhodné excesivní farmakoterapie kvalitativní poruchy vědomí charakteru delirií a farmakologicky navozené poruchy nálady (6). Dále připadají do úvahy sekundárně vyvolané kognitivní poruchy.

2) Podužívání (Underprescribing), tj. nedostatečná léčba. Zpravidla se setkáváme buď se situací, kdy je pacient léčen nízkou dávkou léčivého přípravku, tj. poddávkováním, případně mu přípravek, z něhož by mohl profitovat, není předepsán vůbec (3). V gerontopsychiatrii se s podužíváním setkáváme někdy u depresivních pacientů, kdy nejsou medikováni dostatečnou dávkou jinak správně nasazeného antidepresiva a u pacientů trpících demencemi. Zde je stále část pacientů léčená přípravky, o nichž je známo, že jejich vliv na zlepšení či stabilitu kognitivních funkcí je malý nebo žádný – typicky nootropika. Jedná se tedy vlastně o polypragmázií na úkor léčby odpovídající současným doporučeným postupů, tj. léčby kognitivity. Dále se můžeme setkat s podužíváním kupříkladu u pacientů trpících demencí, kteří trpí bolestmi nejrůznější etiologie. Dementní pacienti po operaci fraktury krčku femuru dostávali v některých sledováních až o polovinu nižší dávky analgetik

ve srovnání s pacienty stejně starými, kteří nejsou kognitivně deprivováni (12).

3) Nevhodné předepisování (Inappropriate prescribing). Zahrnuje situace, kdy je pacientovi vyššího věku podáváno potenciálně nevhodné léčivo. Nejčastěji se jedná o rizika nežádoucích účinků či závažných lékových interakcí, případně interakcí mezi léčivým přípravkem a vlastní nemocí. Jde zpravidla o léčivé přípravky, které bývají běžně podávány v mladším a středním věku bez rizika významnějších komplikací, avšak u pacientů starších 65 let se s ohledem na změny ve farmakodynamice a farmakokinetice stávají rizikovými. Jedná se také o situace, kdy je pacientovi předepisováno více „rizikových“ léčivých přípravků v kombinaci, což násobí pravděpodobnost výskytu vzniku nežádoucích účinků. Nebezpečí z podávání těchto léčivých přípravků často převyšuje potenciální užitek z léčby.

Koncept potenciálně nevhodných léčiv byl poprvé publikován v 90. letech 20. století v USA jako tzv. **Beersova kritéria**, později byl seznam léčiv rizikových ve stáří doplňován a novelizován (1991, 1997, 2003, 2012) (1, 3).

Tato kritéria definují tři základní situace nevhodného podávání léčiv ve stáří, a to:

- léčiva potenciálně nevhodná pro nízkou účinnost nebo zvýšené riziko lékových interakcí,
- léčiva nevhodná ve specifických indikacích,
- závažné lékové interakce, ke kterým může ve stáří docházet.

Na základě Beersových kritérií můžeme léčiva ve vztahu k jejich vhodnosti či nevhodnosti podávání ve vyšším věku rozdělit v zásadě na tři skupiny (1, 3).

- Léčiva, která by pacientům ve vyšším věku neměla být podávána vůbec – kupříkladu starší antihypertenziva typu agonistů centrálních alfa2-adrenergických receptorů – clonidin, metyldopa, nebo barbituráty. Z psychofarmak byl nově mezi léčiva ve stáří nevhodná zařazen hydroxyzin pro jeho anticholinergní potenciál.
- Léčiva vhodná jen za určitých podmínek a ve zvláštních situacích – nesnášenlivost bezpečnějšího preparátu. Kupříkladu podávání nitrofurantoinu při léčbě močových infekcí je rizikové z hlediska možnosti nefrotoxicity a doporučuje se jej používat, jen pokud pacient nesnáší alternativní chemoterapeutika.
- Léčiva, která sice mají své opodstatnění, ale bývají nesprávně ordinována – kupříkladu starší antidepresiva, která jsou v nízkých dávkách indikována pro léčbu neuropatické bo-

lesti, ale v původní antidepresivní indikaci je jejich podávání starším pacientům rizikové.

V klinické praxi se u gerontopsychiatrických pacientů můžeme setkat jak s polypragmázií, tak s podužíváním i nevhodným předepisováním, případně jejich kombinací.

Pro ilustraci uvádíme krátkou kazuistiku pacienta hospitalizovaného letos na gerontopsychiatrickém lůžku Psychiatrické nemocnice Bohnice.

Pacient J. M., 67 let, přijatý do PL na doporučení RZS pro zmatenost a pády. Pacient se dosud léčil ambulantně psychiatricky pro organickou depresivní poruchu, dále v anamnéze extrapyramidový syndrom při M. Parkinson, případně onemocnění ze skupiny Parkinson plus, hypertenze II-III, porucha lipidového metabolismu, DM II. typu na dietě a PAD, chronický vertebrogenní algický syndrom, presbyopie, počínající katarakta. Ambulantně u pacienta bylo provedeno CT mozku, kde nález difúzní atrofie v kombinaci s převážně podkorovými ischemickými změnami.

V lékové anamnéze u pacienta při přijetí následující „soubor léčiv“: Leronex 25mg (clozapin) 1–0–2 tbl, Seroquel 200mg (quetiapin) 0–0–1 tbl, Welbutrin SR 150mg (bupropion) 1–0–1 tbl v 8 a 16 hodin, Argofan 150mg (venlafaxin) 1–1–0 tbl, Lyrica 150mg (pregabalin) 1–0–1 tbl, Vasocardin 50mg (metoprolol) 1–0–1 tbl, Mono Mack Depot 100mg (isosorbid mononitrat) 1–0–0 tbl, Siofor 850mg (metformin) 1–0–1 tbl, Torvacard 20 mg (atorvastatin) 0–0–2 tbl, Nakom Mite 125mg (levodopa, carbidopa) 2–2–2–2 tbl 6–10–14–16–20 hod, Lecardop SR 200 mg/50 mg (levodopa, carbidopa) 0–0–0–1tbl ve 23 hod, Milgamma (vitamin B) 1–0–1 tbl, Diclofenac DUO 75 mg (diclofenac) 1–0–1 tbl, Dorsiflex 200mg (mephenoaloxon) 1–0–1 tbl, Lozap 50 mg (losartan) 1–0–1 tbl, Atarax 25 mg (hydroxyzin) 1–1–1tbl, Recoxal 5 mg (meloxicam) 1–0–0tbl, Hypnogen (zolpidem) 1 tbl při nespavosti.

Celkem tedy pacient dle lékové anamnézy užíval 18 léčiv z minimálně 9 ATC skupin, v praxi reprezentujících nutnost užít až 38 tablet denně v pěti různých podávacích schématech.

Pacient byl při přijetí hypotenzní, opakovaně padal, dezorientovaný, halucinující, nespouprávacující. Pochopitelně se ukázalo, že léky doma užíval před přijetím zcela nesystematicky.

Jako základní příjmová diagnóza stanoveno Delirium (F051), dále Organická depresivní porucha (F063), z dalších dg M. Parkinson, Smíšená demence v.s. + další somatické diagnózy. Byla provedena redukce a racionalizace výrazně hypertrofované medikace, po dohodě s neurologem byla postupně snížena dávka levodopy téměř o polovinu, aniž by došlo k významnějšímu zhor-

šení extrapyramidových příznaků či hybnosti. Byla ponechána jen menší dávka quetiapinu navečer, z antidepresiv ponechána monoterapie venlafaxinem. Dále ponechána léčba diabetu. Zcela vysazeny nesteroidní antirevmatika, racionalizována antihypertenze a kardiiovaskulární léčba.

Po čtyřměsíční hospitalizaci je pacient chodící, bez klinicky závažnější deprese, kognitivně na hranici minimálního kognitivního deficitu a mírné demence, kardiopulmonálně kompenzován, diabetes stabilní. Užívá 7 léčivých přípravků včetně antiparkinsonik, celkem 13 tablet denně. Je tedy zřejmé, že více než polovina extrémně hypertrofované medikace pacientovi nebyla k užtku, naopak se valnou měrou podílela na závažné dekompenzaci stavu. Pokud bylo možné zjistit, extrémní polypragmázie vznikla jednak nedostatečnou komunikací a koordinací jednotlivých ošetřujících specialistů a částečně jako důsledek tzv. „preskripční kaskády“, kdy na zhoršení stavu v důsledku nežádoucího účinku jednoho léčiva nebylo reagováno jeho snížením či vysazením, ale naopak přidáním dalšího (3).

Uvedená kazuistika, jakkoliv představuje spíše extrémní příklad polypragmázie a jejich možných důsledků, ilustruje nebezpečnost tohoto fenoménu. Podobné případy nejsou v klinické praxi vzácné. Důležitá je i okolnost, že řada sekundárně vyvolaných psychických poruch je způsobena léky, které primárně ordinují lékaři – nepsychoiatri. Z vlastní zkušenosti víme, že vůbec není vzácná situace, kdy starší pacient v prvokontaktu s psychiatrem, ať už v ambulanci či v nemocnici, není schopen validně sdělit svoji lékovou anamnézu. Typická je odpověď ve smyslu: „Beru asi paterý prášky. Takové malé bílé a takové větší žluté...“ (6).

Jak bylo uvedeno výše, nejčastějšími a nejzávažnějšími komplikacemi polypragmázie u pacientů vyššího věku jsou kvalitativní poruchy vědomí, poruchy nálady a farmakologicky navozené kognitivní poruchy (6, 13).

Kvalitativní poruchy vědomí

Jedná se o častý důvod nutnosti psychiatrické intervence u starších pacientů. Etiologie bývá multifaktoriální. Z farmak se jedná nejčastěji o léky s anticholinergními účinky, zejména antiparkinsonika. Rizikovým léčivým přípravkem je jak základní L-dopa, tak i další dopaminoví agonisté – amantadin, lysurid či tergurid či biperiden. Z dalších látek potom centrální parasimpatolytika, starší antidepresiva – tricyklická, analgetika 0 anodyna, benzodiazepiny. Rizikové je také podávání starších klasických antipsychotik – chlorprothixen, zuklopentixol

a dalších. Nově byl mezi rizikové léčivé přípravky z tohoto hlediska zařazen pro anticholinergní nežádoucí účinky hydroxyzin. Rovněž podávání digitalis v dávkách větších než 0,125 mg denně je považováno za rizikové (1, 2, 4, 14).

Afektivní poruchy

V současnosti je možná souvislost mezi depresivní poruchou a nežádoucím účinkem léčivého přípravku popisována u více než stovky účinných látek, jednoznačně kauzální vztah je však prokázán jen u části z nich.

Nejvíce vyjádřený depresogenní potenciál mají následující skupiny léčiv (6, 8, 14):

- antihypertenziva a kardiovaskulární léčiva
- hormonální kontraceptiva a substituční přípravky
- kortikosteroidy
- antiparkinsonika
- analgetika
- benzodiazepiny
- antiulcerosa
- protinádorová léčiva
- některá antibiotika

Antihypertenziva a kardiovaskulární léčiva

Z antihypertenziv kromě již nepoužívaného reserpinu Beersova kritéria uvádějí jako léčivo nevhodné ve stáří metyldopu. Rovněž jsou rizikové betablokátory, některé starší blokátory kalciových kanálů a digitalis (zmatenost, poruchy nálady a zrakové poruchy – žluté vidění a zrakové pseudohalucinace). Beersova kritéria varují před podáváním dávek vyšších než 0,125 mg denně s výjimkou antiarytmických indikací (1, 6, 14).

Hormonální kontraceptiva a hormonální substituční přípravky

Farmakologicky navozená deprese bývala uváděna jako častý nežádoucí účinek používání hormonální antikoncepce – až u 1/3 žen. Moderní antikoncepční přípravky s nižším podílem hormonální komponenty jsou těmito nežádoucími účinky zatíženy méně. Podobné nežádoucí účinky mohou vyvolávat i hormonální substituční přípravky určené pro ženy v menopauze (6).

Kortikosteroidy

V průměru vyvolávají depresi jako nežádoucí účinek léčby asi u 6% léčených. Riziko vzniku deprese je však velmi závislé na dávce a její roli hraje i doba podávání. Zlomová hodnota je asi 60 mg prednisonu, respektive jeho ekvivalentu denně. U dávek pod 40 mg prednisonu je in-

cidence deprese zhruba 2% léčených, u dávek nad 60 mg pro die je to až 20% léčených (6, 7, 14).

Antiparkinsonika

Léčba atiparkinsoniky je provázena rizikem řady možných nežádoucích účinků, nejzávažnější jsou z hlediska psychiatra rozvoj deliria, halucinace a depresivní symptomatika.

L-dopa, jako základní látka v terapii Parkinsonovy choroby, je schopna vyvolávat deprese asi u 10% léčených. Výskyt depresí vyvolaných L-dopou stoupá s dávkou a trváním léčby (6, 10, 14).

Analgetika

Depresogenní potenciál je kromě anodyn popisován u diclofenacu, indomethacinu, ibuprofenu i některých dalších. Indomethacin je v Beersových kritériích uváděn jako léčivo ve stáří rizikové a nevhodné. Dysforie, úzkostné prožitky a zmatenost můžeme pozorovat i u části pacientů léčených tramadolem (6, 12).

Benzodiazepiny

Jistý depresogenní potenciál byl popsán u všech benzodiazepinů. Riziko deprese vyvolané benzodiazepiny je úměrné dávce, za hraniční je považována dávka 40 mg diazepam pro die respektive ekvipotentní dávka jiných benzodiazepinů.

Deprese navozené benzodiazepiny se většinou projevují poruchami pozornosti, obavami, sníženým sebehodnocením a výskytem suicidálních myšlenek (4, 6, 9).

Za rizikové a nevhodné ve stáří jsou dle Beersových kritérií považovány jak vysoké dávky krátkodobě působících BZD – lorazepam nad 3 mg, oxazepam nad 60 mg, alprazolam nad 2 mg, triazolam nad 0,25 mg, tak i dlouhodobě působící BZD – chlórdiazepoxid, diazepam, klonazepam (1, 3).

Antiulcerosa

Rizikem psychotropních nežádoucích účinků jsou zatíženy zejména starší léčiva ze skupiny H₂ blokátorů – cimetidin, ranitidin. Cimetidin je dle Beersových kritérií látka ve stáří nevhodná (6, 7).

Antibiotika

Možnost deprese jako možného nežádoucího účinku je popisována u penicilinových a tetracyklinových antibiotik (6).

Farmakologicky navozené mánie

Prakticky nejsou studie zkoumající manické epizody organického původu u somaticky nemocných. Při zpětném zkoumání dat u starších psychiatricky vyšetřených somaticky nemocných s manickými příznaky se ukazuje,

že až na 80% stavů je organicky podmíněných, z toho část nevhodnou farmakoterapií. Pro organické bipolární poruchy je dat ještě méně.

Manické stavy navozené jako nežádoucí účinek léčiva mohou být vyvolány řadou látek (4, 13).

Patří mezi ně kupříkladu:

Benzodiazepiny – nejčastěji alprazolam, lorazepam. Nebenzodiazepinová anxiolytika – buspiron. Některá antituberkulotika – iproniazid. Kortikosteroidy – nasazení i vysazení.

Antiemetika a prokinetika – metoclopramid. Thyreoidální hormony. Z ostatních látek alkohol (4, 7, 13).

Farmakologicky navozené kognitivní poruchy

Sekundární kognitivní poruchy na podkladě neurotoxicity jsou nejčastěji způsobené alkoholem a nadužíváním benzodiazepinů. Literárně je uváděno, že až u 20% všech demencí se spolupodílí abúzus alkoholu (4, 5, 9, 11).

Benzodiazepiny navozené kognitivní poruchy – tzv. benzodiazepinové pseudodemence se projevují poruchami výbavnosti, vstřípivosti, pozornosti a poruchami verbální fluence. V praxi nápadně vážně schopnost zapamatovat si nové paměťové obsahy. Riziko vzniku stoupá s dávkou a dobou nadužívání (6).

Závěr

Polypragmázie je jedním z nešvarů dnešní medicíny a především u starších pacientů může mít závažné důsledky. Z psychiatrického pohledu nevhodné kombinace léčiv mohou způsobit duševní poruchy, které často významně ovlivňují celkovou prognózu vývoje stavu pacienta. Mezi nezávažnější patří kvalitativní poruchy vědomí charakteru deliria, z dalších potom farmakologicky navozené poruchy nálady a kognitivních funkcí. V současnosti existují sofistikovaná a obecně respektovaná doporučení, kterých léčivých přípravků a látkám se ve stáří zcela vyvarovat a u kterých je potřeba být opatrný. Povědomost o těchto doporučeních by měli mít nejenom psychiatři.

Literatura

1. The AGS. 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60(4).
2. Bouček J, Pidman V. Psychofarmaka v medicíně, Grada Publishing 2005.
3. Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty, Re-media 2005; 15: 4–5.
4. Herman E, Praško J, Seifertová D, et al. Konziliární psychiatrie, Medical Tribune CZ, Galén 2007.
5. Höschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie, Tigris, 2002.

6. Krombholz R. Farmakologicky navozené deprese, Psychiat. pro praxi 2008 9(5).
7. Marek J, a kolektiv. Farmakoterapie vnitřních nemocí, Grada Publishing 1998.
8. Pidrman V. Deprese seniorů, Maxdorf 2003.
9. Plevová J, Bolelouchý Z. Psychofarmakoterapie vyššího věku, Grada Publishing, 2000.
10. Raboch J, Jiráček R, Paclt I. Psychofarmakologie pro praxi, Triton 2007.
11. Raboch J, Pavlovský P. Psychiatrie, Triton, 2003.
12. Rokyta R, Kršák M, Kozák J, Bolest, Tigris, 2006.
13. Seifertová D, Praško J, Höschl C. Postupy v léčbě psychických poruch, Academia Medica Pragensis, 2004.

14. Suchopár J, a kolektiv. Remedia compendium, Panax Co, spol.s.r.o. 1999.
15. Suchopár J, Prokeš M. Polypragmatie a lékové interakce, Vnitř.Lék., 2011; 57(9).
16. Suchý D, Hromádka M. Příspěvek k problematice geriatrické farmakoterapie, Praktické lékařství 2011; 7(3).

*Převzato a upraveno a upraveno z Psychiatr.
praxi 2013; 14(3): 112–115.*

MUDr. Richard Krombholz

Psychiatrická nemocnice Bohnice

Ústavní 91, Praha

richard.krombholz@plbohnice.cz
