

Psychiatrie pro praxi

2019

2^E

www.solen.cz | www.psychiatriepropraxi.cz | ISSN 1213-0508 | Ročník 20 | 2019

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

**Obrazovky v dětském věku: vliv na spánek, učení a pozornost.
Zásady pro zdravé způsoby užívání**

Rekurentní izolovaná spánková obrna

**Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů s Parkinsonovou nemocí
a lékové interakce**

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je indexován
v Bibliographia Medica
Čechoslovaca a v EMcare.



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Psychiatrie pro praxi.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Psychiatrie pro praxi

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Mgr. Michaela Slussareff, Ph.D.
**Obrazovky v dětském věku:
vliv na spánek, učení a pozornost.
Zásady pro zdravé způsoby užívání**
- 10** MUDr. Jitka Bušková, Ph.D., Mgr. Monika Kliková
Rekurentní izolovaná spánková obrna
- 16** MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár
**Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů
s Parkinsonovou nemocí a lékové interakce**

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...



Obrazovky v dětském věku: vliv na spánek, učení a pozornost. Zásady pro zdravé způsoby užívání

Mgr. Michaela Slussareff, Ph.D.

Ústav informačních studií a knihovnictví, Filozofická fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Článek se věnuje nejdůležitějším tématům v rámci otázky zdravého přístupu dětí k technologiím: 1. problematika modrého světla a jeho dopadu na dětský spánek, 2. používání obrazovek pro urychlení kognitivního vývoje a 3. rané vystavování obrazovkám a pozdější rozvoj ADD/ADHD. S ohledem na kritické milníky kognitivního vývoje diskutujeme nejvíce rizikovou skupinu, tedy děti ve věku 0 až 6 let. Text shrnuje hlavní poznatky z aktuálního zahraničního a tuzemského výzkumu, přiložen je i přehled zdravých zásad používání technologií u batolat a předškoláků.

Klíčová slova: technologie, dotykové aplikace, ADD/ADHD, učení, předškoláci, batolata.

Screens in Childhood: effects on sleep, learning and attention. Principles for healthy uses

The article focuses on the most important topics within the issue of healthy usage of technology in children: 1. blue light and its impact on childhood sleep, 2. the use of screens to accelerate cognitive development, and 3. the early screen exposure and later development of ADD/ADHD. With regard to the critical milestones of cognitive development, we discuss the most risky group, i.e. children aged 0 to 6 years. The text summarizes the main findings from current foreign and domestic research, and is accompanied by the basic guidelines of technology use in toddlers and preschool children.

Key words: technologies, touchscreen applications, ADD/ADHD, learning, preschoolers, toddlers.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Michaela Slussareff, Ph.D., michaela.slussareff@ff.cuni.cz
Ústav informačních studií a knihovnictví, Filozofická fakulta Univerzity Karlovy
U Kříže 8, 158 00 Praha 5 – Jinonice

Převzato z: Pediatr. praxi. 2019; 20(1): 19–23
Článek přijat redakcí: 17. 9. 2018
Článek přijat k publikaci: 4. 12. 2018



Úvod

Místo médií v dětském životě začala západní společnost řešit poměrně nedávno, zhruba od konce padesátých let, kdy se v domácnostech objevily první televize. V sedmdesátých letech pak průměrné dítě sledovalo televizní obrazovku od čtyř let. Od té doby se mnohé změnilo, na konci sedmdesátých let se objevily první pořady tvořené přímo pro děti, v devadesátých letech to byli světoznámí „Teletubbies“ – program pro děti mladší dvanácti měsíců. Na začátku 21. století pak televizní společnosti začaly zřizovat speciální kanály pro dětské diváky (1). Ve stejné době se začínáme setkávat s prvním interaktivním obsahem, jednoduchými hrami na mobilních telefonech a tabletech dostupných i pro ty nejmenší dětské ručičky. Od loňského roku je pro mobilní zařízení dostupná aplikace „Teletubbies Play Time,“ podle popisu tvůrců designovaná pro děti již od šesti měsíců. Většina tvůrců interaktivních her slibuje vzdělávací efekt, rychlejší verbální, či motorický vývoj a rozvoj rané digitální gramotnosti. Takových produktů jsou dnes na digitálním trhu tisíce, avšak jakákoliv externí kontrola jejich kvality a informační podpora rodičů chybí (2). V tomto kontextu se historie v mnohém opakuje, v roce 1996 začala být na anglicky mluvícím trhu dostupná série DVD „Baby Einstein“ určená pro děti již od šesti měsíců. „Baby Einstein“ měl děti učit základní slova a slovní spojení. O deset let později, když vědci experimentálně ověřovali skutečnou vzdělávací hodnotu tohoto programu, zjistili, že děti mezi 8 a 16 měsíci věku, které opakovaně sledovaly tento program, měly v porovnání s dětmi, které s ním nepřišly do styku, horší slovní zásobu (3).

Obecně světové výzkumy potvrzují, že do kontaktu s audiovizuálním obsahem se dnešní děti dostávají průměrně již od pěti měsíců jejich věku, často skrze mobilní technologie. Bohužel kvalitního in-

teraktivního obsahu určeného pro učení dětí existuje stále omezené množství. Stejně tak čeští odborníci nemají přístup k aktuálním vědeckým výsledkům, které by jim pomohly zajistit možnost kvalitního informování a podpory zdravého přístupu k technologiím u svých klientů. V rámci tohoto článku diskutujeme věkovou skupinu dětí 0 až 6 let a věnujeme se zde nejdůležitějším tématům, jež by měly být v tomto ohledu diskutovány:

1. problematika modrého světla a jeho dopad na dětský spánek,
2. používání obrazovek pro urychlení kognitivního vývoje,
3. rané vystavování obrazovkám a pozdější rozvoj ADD/ADHD. Tyto poznatky zasazujeme do kontextu českých rodičů na základě primárních dat z reprezentativního výzkumu v ČR.

Technologie a dětský spánek

Obrazovky, které dnes používáme, jsou umělým zdrojem tzv. modrého světla. Modré světlo se v přirozené podobě vyskytuje v přírodě, jde o krátké, vysokoenergetické vlnové délky slunečního záření (380–500 nm), mj. právě ty, které zbarvují denní oblohu domodra. V lidském těle toto záření reguluje cirkadiánní rytmus, krátkodobě pomáhá zvýšit bdělost, reakční čas a pocit pohody (4, 5). Na druhé straně obecně rozšířené nadužívání umělých zdrojů modrého světla vede k prokazatelně negativním vlivům, jako jsou poruchy cirkadiánního rytmu, makulární degenerace (AMD) a další oční vady (4, 6). Umělé zdroje modrého světla zahrnují elektronická zařízení, jako jsou mobilní telefony a přenosné počítače, stejně jako fluorescenční žárovky a LED světla.

U malých dětí je dlouhodobě vědecky sledována právě spojitost mezi nadměrnou expozicí umělému modrému světlu a narušenými cirkadiánními



rytmy. Cheung a kol. (7) potvrzuje, že denní používání dotykové obrazovky u kojenců a batolat (tato studie zahrnovala děti ve věku 6–36 měsíců) je spojeno s kratším, méně kvalitním spánkem a pozdějším usínáním. Zde podle autorů nejspíše hrají roli následující čtyři fenomény:

1. Elektronická média mohou přímo ubírat čas, který mají děti na spánek. To vede k pozdějšímu usínání a ke zkrácení doby nočního spánku.
2. Konzumovaný obsah médií může dítě psychicky a fyzicky nabudit, což obecně vede k horší schopnosti usnout.
3. Modré světlo, které obrazovky vyzařují, může potlačovat tvorbu melatoninu, který ovlivňuje kvalitu spánku.
4. Mohou být důležité i určité dědičné rysy, jako je emocionální labilita nebo hyperaktivita, vysoce související s rodinným prostředím. Vzhledem k tomu, že kojenci a batolata v takových rodinách mají spíše nepravidelný spánkový rytmus a častěji používají média, doba jejich spánku bývá kratší.

V souvislosti s kojenci je důležité připomenout, že dnešní rodiče často používají mobilní obrazovky v jejich bezprostřední blízkosti. Cirkadiánní rytmy se vyvíjejí přibližně do šesti měsíců věku dítěte, a tak je vhodné umělému modrému světlu kojence vystavovat minimálně, během nočních hodin pak pokud možno vůbec.

Technologie a urychlení kognitivního vývoje

Historicky rozsáhlý výzkum o dětském učení opakovaně prokazuje, že nejdůležitějším faktorem ve zdravém vývoji dítěte je pozitivní vztah mezi rodičem a dítětem. Dítě potřebuje plnohodnotné interakce, v rámci nichž rodiče a další pečovatelé citlivě reagují na jeho podněty a potřeby, a také

společné činnosti odpovídající jeho věku, pečující o rozvoj zvědavosti a učení (8, 9, 10). Tyto zkušenosti formují dispozice pro další kognitivní vývoj a pozdější úspěch ve školním prostředí (11).

Obrazovky jsou dnes přirozenou součástí dětského světa a mnoho rodičů, ale i odborníků věří v jejich edukační potenciál. Ten mnohé vědecké studie dokazují, ale poukazují na jeho limity (1, 3, 10, 12). Důležitým předpokladem pro učení je respektování kognitivních omezení daných vývojem a zráním. Děti do 2 až 2,5 let např. vykazují známky tzv. „video deficitu“, tedy mají problém propojit si dění v 2D světě na obrazovce s vlastní realitou. Např. pokud takové dítě sleduje na videu, jak byla schována jeho oblíbená hračka pod lavičku na zahradě před domem, nebude jí schopné najít. Pokud ale situaci sleduje přes okno, najde ji bez sebemenších problémů (13).

Podobné výsledky dokazuje i Christakis (1) u verbálního učení, kdy děti do 12 měsíců nebyly schopné verbálního učení zprostředkovaného obrazovkou. Na druhou stranu sledování vysoce kvalitních edukačních programů ve věku 3–5 let mělo pozitivní efekt na verbální a kognitivní schopnosti ve školním věku i později adolescentním. Mezi takové pořady můžeme řadit např. „Sezame, otevři se“ (v originále „Sesame street“) – v českém kontextu bychom mohli připodobnit např. programu „Kostičky“ – kde dospělý herec nebo herec v kostýmu přes obrazovku s dítětem „aktivně komunikuje“.

Americká pediatrická asociace (AAP) od roku 1999 doporučuje nevystavovat děti do 2 let jakémukoliv televiznímu, audiovizuálnímu nebo multimediálnímu obsahu (u dětí starších než dva roky pak doporučovala omezit takový čas na maximálně dvě hodiny denně). V roce 2013 AAP vznesla návrh, že děti do 2 let by mohly používat interaktivní zařízení ke vzdělávání. Toto stanovisko však otevřelo nesouhlasnou diskuzi odborní-



ků, kteří se problematikou zabývají. Poukazovali zejména na fakt, že zatím nemáme data z longitudinálních studií vylučující dlouhodobé negativní vlivy na dětský vývoj. I když aktuální studie potvrzují, že média disponující kvalitními interaktivními prvky jsou pro učení efektivnější, je třeba brát v potaz také realitu trhu s herními aplikacemi. Zde není nijak regulováno užívání přízviska vzdělávací, edukační apod., a tak nelze zaručit bezpečný design používaných aplikací.

V aktuální experimentální studii např. Kirkorian (14) také potvrzuje, že určitý typ audiovizuálního obsahu je vhodný pro určité děti. Děti, které jsou neklidné a nedokáží odolat pokušení klikat na všechny ovládací prvky aplikací, nebudou schopny z interaktivních zařízení příliš profitovat. Pro ně bude vhodnější použití pasivních médií, jako je TV nebo video.

Technologie a ADD/ADHD

Ve společnosti převládá obecné přesvědčení, že používání technologií v dětském věku vede k poruchám pozornosti a hyperaktivitě. Zatím však takovou přímou spojitost světový výzkum nepotvrdil. Na jisté důležité nuance ale upozorňují Zimmermann a Christakis (15); v této studii děti do 3 let, které v laboratorním prostředí sledovaly pohádku s klasickou postavičkou Sponge Bob, jak se chová agresivně ke svému okolí, vykazovaly prvky agresivní hry v čase následujícím. Zdá se, že rolové modely, které děti skrze obrazovky získávají, mohou mít dalekosáhlé dopady na jejich chování a další v dětství se rozvíjející osobnostní charakteristiky.

Autoři stejné studie také vysledovali dlouhodobé spojitosti; děti nadměrně konzumující needukační, zábavný obsah měly větší předpoklady k rozvoji poruch pozornosti v následujících pěti letech. Šlo však opravdu o extrémní dobu konzumace v řádu několika hodin denně. Stejná studie také poukázala

na fakt, že pokud děti do 3 let sledují pouze vzdělávací pořady, tedy pořady s obsahem určeným pro děti, pomalým střihem a s minimem vizuálních efektů, nemá to na jejich pozornost žádný negativní vliv.

Situace v České republice

Na jaře 2018 provedla Filozofická fakulta Univerzity Karlovy ve spolupráci se společností Nielsen Admosphere v ČR výzkum na vzorku reprezentativní populace rodičů dětí ve věku 3 až 5 let (N = 229). Primární data napovídají, že průměrné české dítě v tomto věku sleduje obrazovky 1,5 hodiny denně, jde zejména o TV obsah nebo videa, tablet používá cca každé desáté dítě. Téměř tři čtvrtiny dětí (69 %) sledují obrazovky méně než 60 minut před spaním, 35 % dětí má televizi v dětském pokojíčku a ve více než čtvrtině domácností (29 %) běží televize většinou nebo stále, i když se na ní nikdo nedívá.

Diskuze

Současný výzkum v oblasti technologií a jejich dopadu na dětský vývoj se zaměřuje především na identifikaci prvků, jež mohou vést k fyziologickým a psychologickým rizikům, zejména na souvislost umělého modrého světla a narušených cirkadiánních rytmů, a dále interaktivních prvků a audiovizuálních obsahů prohlubujících problémy s pozorností.

V této souvislosti se zdá být modré světlo významným činitelem ve stále častější problematice nekvalitního spánku u dětí, který může vést k přidruženým fyzickým a psychologickým problémům. Přímou spojitost mezi konzumací obsahu z obrazovek a rozvojem problémů s pozorností studie zatím neprokazují, resp. pouze v případě oprav-

du extrémních hodnot stráveného času před obrazovkou (3 hodiny denně a více). Současný výzkum poukazuje spíše na potřebu hlubší analýzy samotného obsahu, jež může mít jak dlouhodobé negativní, tak pozitivní dopady na kognitivní rozvoj dětí. Mediální obsah by měl být vhodný dané věkové skupině a přizpůsobený zájmům daného dítěte. Odborníci, kteří se zabývají vzdělávacími možnostmi těchto technologií, začínají předkládat doporučení pro efektivní design pořadů a aplikací, který učení usnadňuje.

Závěr a doporučení pro zdravé používání obrazovek ve věku 0–6 let

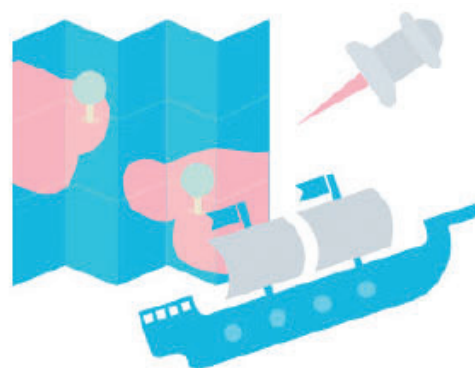
Níže předkládáme souhrn doporučení vycházejících z výzkumných závěrů a k nim infografiku (Obr. 1):

- Mezi technologie řadíme počítače, mobilní telefony, tablety, televizi. I televize zapnutá tzv. na pozadí prokazatelně limituje kvalitu a kvantitu rodičovské interakce, a také narušuje dětskou volnou hru.
- Dítě by nemělo obsah z obrazovky konzumovat 60 min. před spaním. Externí umělé modré světlo pak může negativně ovlivňovat i spící dítě.
- Děti do dvou let by neměly obrazovky sledovat vůbec. Ve věku 2–5 let pak maximálně jednu hodinu denně (později dvě).
- Audiovizuální obsah by měl být vždy vhodný pro danou věkovou kategorii. Nejvhodnější jsou programy, které obsahují jistou dávku interakce; kdy herec dítě vyzývá k aktivitě, nebo přímo kvalitní interaktivní aplikace. Dále by programy měly nabízet obsah a rolové modely hodné nápodoby. Imitace je jedním ze základních způsobů dětského učení.
- Technologie by neměly tvořit náhradu za rodičovskou interakci. Ta je nejdůležitějším elementem v dětském vývoji a učení. Pokud se zrovna

Obr. 1. Hlavní zásady zdravého používání technologií u dětí 0–6 let



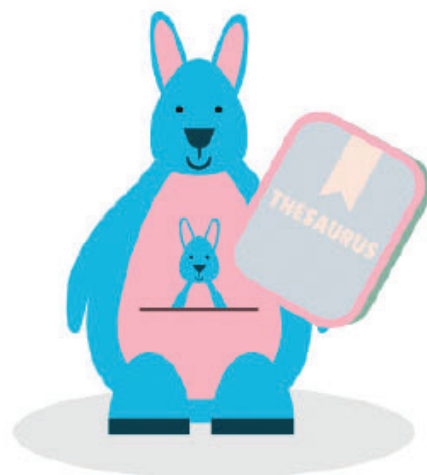
Nesnažte se dítě za každou cenu zabavit. Děti potřebují dostat příležitost naučit se, jak pracovat s nudou a vlastními emocemi.



Vybírejte obsah pro věkovou kategorii dítěte, nejlépe s interakcí a pozitivními modely k nápodobě.



Svým přístupem k technologiím jděte dětem příkladem. Učte děti technologie využívat jako nástroje, ne jen slepě konzumovat.



HRAJEMESICHYTRE.CZ

dítěti nemohou věnovat, rodiče by se neměli snažit za každou cenu jej zabavit (často právě technologiemi). Jde o důležité chvíle, ve kterých se dítě učí pracovat s vlastními emocemi a vůlí.

Poděkování:

Publikace vznikla v rámci programu UK Progres č. Q15 s názvem Životní dráhy, životní styly a kvalita života z pohledu individuální adaptace a vztahu aktérů a institucí.

LITERATURA

1. Christakis DA. The effects of infant media usage: what do we know and what should we learn? *Acta Paediatr.* 2008; 98(1): 8–16.
2. Garrison MM, Christakis DA. A Teacher in the Living Room? Educational Media for Babies, Toddlers and Preschoolers. A background report prepared for the Kaiser Family Foundation. Child Health Institute and Department of Pediatrics, University of Washington, and children's hospital and regional medical center. 2005.
3. Zimmerman FJ, Christakis DA, Meltzoff AN. Associations between media viewing and language development in children under age two years. *The Journal of Pediatrics* 2017; 151: 364–368.
4. Sotty C. The benefits and dangers of blue light. *Review of Optometry* 2013; 39.
5. Yuda E, Ogasawara H, Yoshida Y, Hayano J. Exposure to blue light during lunch break: effects on autonomic arousal and behavioral alertness. *Journal of Physiological Anthropology* 2017; 36: 30.
6. Renard G, Leid J. The dangers of blue light: True story! *Journal Francais D'ophtalmologie* 2016; 39(5): 483–488.
7. Cheung CHM, Bedford R, Saez De Urabain IR, Karmiloff-Smith A, Smith TJ. Daily touch-screen use in infants and toddlers is associated with reduced sleep and delayed sleep onset. *Scientific Reports* 2017; 7.
8. Landry SH, Smith KE, Swank PR. The importance of parenting during early childhood for school age development. *Developmental Neuropsychology* 2003; 24(2, 3): 559–590.



9. Bernier A, Carlson SM & Whipple N. From external regulation to self-regulation: Early parenting precursors of young children's executive functioning. *Child Development* 2010; 81: 326–339.

10. Lerner C, Barr R. Screen Sense: Setting the Record Straight Research-Based Guidelines for Screen Use for Children Under 3 Years Old. Early Learning Project at Georgetown University, Zero to Three report 2014.

11. Singer DG, Golinkoff RM, Hirsh-Pasek K. Play = learning: How play motivates and enhances children's cognitive and socioemotional growth. New York, NY: Oxford University Press, 2006.

12. Kirkorian HL, Pempek T, Choi K. The Role of Online Processing in Young Children's Learning

from Interactive and Noninteractive Digital Media. In: Barr R, Linebarger D. (eds) *Media Exposure During Infancy and Early Childhood*. Springer, Cham. 2017: 65–89.

13. Barr R, Wyss N. Reenactment of televised content by 2-year-olds: Toddlers use language learned from television to solve a difficult imitation problem. *Infant Behavior and Development* 2008; 31: 696–703.

14. Kirkorian HL. When and How Do Interactive Digital Media Help Children Connect What They See On and Off the Screen? *Child Development Perspectives* 2018.

15. Zimmerman FJ, Christakis DA. Associations between content types of early media exposure and subsequent attentional problems. *Pediatrics* 2007; 120(5): 986–992.



Rekurentní izolovaná spánková obrna

MUDr. Jitka Bušková, Ph.D., Mgr. Monika Kliková

Oddělení spánkové medicíny, Národní ústav duševního zdraví, Klecany

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Izolovaná spánková obrna se vyskytuje až u 7,6 % obecné populace, což jí řadí k častým spánkovým obtížím. Jako rekurentní izolovanou spánkovou obrnu (RISP) označujeme REM (rapid eye movement) vázanou parasomnii, která se opakovaně objevuje během přechodu spánku a bdění, tj. v průběhu usínání nebo probouzení. Jedná se o přechodnou ztrátu řeči a volní hybnosti postihující končetinové a trupové svalstvo, která bývá zejména zpočátku provázena intenzivním strachem. Tento tíživý prožitek může být umocněn současně přítomnými děsivými snovými představami, tzv. hypnagogickými/hypnopompickými halucinacemi. Patofyziologickým podkladem spánkové obrny je přetrvávání svalové atonie REM spánku do plné bdělosti. Současná spánková medicína nabízí psychoterapeutické i farmakologické možnosti léčby.

Klíčová slova: spánková obrna, hypnagogické halucinace, REM spánek, terapie.

Recurrent isolated sleep paralysis

Isolated sleep paralysis occurs in up to 7,6 % of general population, which makes it to be a common sleep disorder. Recurrent isolated sleep paralysis (RISP) means REM (rapid eye movement) related parasomnia, which occurs recurrently during the transition between sleep and wake that means during falling asleep or awakening. It is a transient loss of speech and voluntary movement that affects limbs and trunk muscles, which is especially at the beginning of the accompanied by an intensive fear. This burdensome experience can be elevated by accompanying fearful dreamy delusions, so called hypnagogic/hypnopompic hallucinations. Pathophysiological background of sleep paralysis is the continu-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jitka Bušková, jitka.buskova@nudz.cz
Oddělení spánkové medicíny, Národní ústav duševního zdraví,
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Topolová 748, 250 67 Klecany

Převzato z: Neurol. praxi 2019; 20(1): 54–56
Článek přijat redakcí: 1. 2. 2018
Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2018



ing muscle atonia of REM sleep that persists until the full awakening. Current sleep medicine offers psychoterapeutic as well as farmacological treatment options.

Key words: sleep paralysis, hypnagogic hallucinations, REM sleep, treatment.

Definice

Spánková obrna (SP) znamená přechodnou, téměř kompletní poruchu volní hybnosti a fonace, která je vázaná na přechod spánku a bdění. Dostavuje se nejčastěji při ranním vstávání, ale může být přítomna při večerním usínání, během nočních probouzení i během denního spánku (Cheyne et al., 1999). Zpravidla bývá spojena s nemožností pohybu hlavy, trupového svalstva a všech končetin, okulomotorika zůstává intaktní. Vědomí je plně zachováno, stejně jako respirace, ačkoliv dech může být nepravidelný. Postižený často udává intenzivní tlak nebo tíhu na hrudi až pocit dušení (Cheyne, 2010).

O izolované spánkové obrně hovoříme v případě, že SP není projevem jiného onemocnění, zejména narkolepsie. Rekurentní izolovanou spánkovou obrnu (RISP) definuje Mezinárodní klasifikace poruch spánku (ICSD-3) jako opakované epizody izolované spánkové obrny, které jsou asociovány s klinicky významným distresem (úzkostí a/nebo strachem z ulehnutí nebo spánku). Tato klinická významnost není blíže specifikována, stejně jako není stanovena minimální frekvence epizod. Pro klinickou praxi je však míra distresu a četnost epizod zásadní. Vycházíme proto z prací profesora Sharplesse (Sharpless et al., 2010), který definuje RISP jako klinicky významnou v případě, že došlo během posledních šesti měsíců k minimálně dvěma epizodám provázeným úzkostí nebo strachem. Úzkost a strach provázející usínání a spánek může na základě této definice zahrnovat: 1) mylná přesvědčení („trpím duševní poruchou“, „obrna jednoho dne neodezní a zůstanu ochrnutý“)

(Ramsawh et al., 2008); 2) vyhýbavé chování (porucha usínání, oddalování spánku, konzumace alkoholu k rychlému navození spánku, změny uspořádání ložnice) (Alvaro, 2005); 3) další negativní konsekvence (pocity studu, rozpaky, denní únava).

Klinické projevy

Epizody spánkové obrny trvají obvykle krátce, od několika sekund do 20 min., s průměrnou délkou trvání cca 6 min. (Hinton et al., 2005). SP končí spontánně nebo může být přerušena senzorickým stimulem (např. dotykem, oslovením nebo hlasitým akustickým podnětem). Zejména první epizody spánkové obrny bývají provázeny intenzivní úzkostí a strachem z usínání/spánku. Tento strach bývá často umocněn tzv. hypnagogickými/hypnopompickými halucinacemi, tj. velmi intenzivními, často multisenzorickými doprovodnými snovými představami, které bývají ve většině případů vnímány jako děsivé a ohrožující. Hypnagogické/hypnopompické halucinace během epizod spánkové obrny zažívá cca 25–75 % osob. Mohou mít charakter zrakových představ či sluchových, taktilních nebo vestibulárních vjemů (např. iluze pohybu okolí i vlastního těla, levitace, pozorování sebe sama zvnějšku). Častý je pocit přítomnosti cizí osoby v ložnici.

Kombinace kompletní poruchy volní hybnosti, nemožnosti používat hlasivky a děsivých snových představ dělá z epizod spánkové obrny velmi dramatický, nepříjemný zážitek a může být příčinou rozvoje chronické insomnie.



Prevalence

Spánková obrna se nejčastěji objevuje ve věku 14–17 let, s maximem výskytu ve 2. a 3. dekádě, ale je popsán časnější začátek i pozdní výskyt. Hong Kongská populační studie udává dva vrcholy výskytu SP, v adolescenci a po 60. roce věku (Wing et al., 1999). 7,6 % obecné populace zažilo alespoň jednu epizodu spánkové obrny v životě (Sharpless et Barber, 2011). Vyšší životní prevalence byla zjištěna u psychiatrických pacientů (31,9 %) a u studentů (28,3 %) (naše zkušenost z výuky a neformálních setkání se studenty ukazuje, že až 25–30 % auditoria zažilo spánkovou obrnu alespoň jedenkrát v životě). Ženy zažívají spánkovou obrnu mírně častěji než muži (Lišková et al., 2016). Kromě sporadických případů jsou popsány i rodinné formy RISP (Roth et al., 1968) s výskytem SP ve třech až čtyřech generacích s pravděpodobným maternálním typem dědičnosti.

Predisponující a precipitační faktory

Spánková deprivace a nepravidelný režim spánku a bdění jsou nejvýznamnějšími predisponujícími faktory spánkové obrny. SP se často vyskytuje u osob pracujících ve směnném provozu, dále při nedodržování pravidel spánkové hygieny včetně nadužívání alkoholu a kouření (Kotorii et al., 2001; Takeuchi et al., 2002; Shengli et al., 2011). Psychický stres byl rovněž některými autory popsán jako predisponující faktor SP (Bell et al., 1986). Spánková obrna se významně častěji objevuje v poloze na zádech (Cheyne, 2002).

Ačkoliv RISP je obecně asociována s psychiatrickými onemocněními (Sharpless et al., 2010), nejčastěji se vyskytuje v souvislosti s prožitými traumatickými událostmi a posttraumatickou stresovou poruchou (PTSD) (Ohayon et Shapiro, 2000; Sharpless et al., 2010; Young et al., 2013). S vy-

sokou frekvencí epizod spánkové obrny se rovněž setkáváme u pacientů s úzkostnou poruchou (generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha, sociální fobie) (Arikawa et al., 1999; Yeung et al., 2005; Simard et Nielsen, 2005; Otto et al., 2006). Kauzální souvislosti však nejsou dosud známy. Osobnostní charakteristiky pravděpodobně nehrají hlavní roli při výskytu spánkové obrny, nicméně vyšší výskyt SP je popsán v souvislosti s vyšším stupněm psychické a somatoformní disociace (McNelly et Clancy, 2005), s vyšší schopností imaginace (Spanos et al., 1995) a s akceptací parapsychologických jevů (Ramshaw et al., 2008).

Patofyziologie

Přesná příčina vzniku spánkové obrny není dosud známá. Spánková obrna nastává v důsledku přetrvávání svalové atonie, která je charakteristickým projevem REM spánku, do stavu bdělosti a je typickým příkladem tzv. disociace REM spánku, při které určité charakteristiky tohoto spánkového stadia perzistují při plné bdělosti. Pocit tíhy na hrudi je zřejmě dán paralýzou interkostálních svalů během REM spánku při nezměněné funkci bránice. Polysomnografické studie dokládají, že osoby s menší tolerancí k narušení spánku jsou náchylnější k výskytu spánkové obrny (Walther et Schulz, 2004).

Diagnostika

Diagnostika RISP je založena na strukturovaném pohovoru a/nebo dotaznících. Polysomnografické vyšetření ve spánkové laboratoři provádíme pouze při suspekci na narkolepsii (spolu s testem mnohočetné latence usnutí) a při netypických projevech SP. Není popsán charakteristický polysomnografický nálezn, který by byl přítomen mimo zachycené



SP epizody, ačkoliv noční spánek může vykazovat prodlouženou latenci usnutí a obecně vyšší fragmentaci spánku (Walther et Schulz, 2004). Výskyt hypnagogických/hypnopompických halucinací není podmínkou stanovení diagnózy RIS. Spánkovou obrnu je nezbytné posuzovat v kontextu možného psychiatrického onemocnění (First et al., 2014).

Diferenciální diagnostika

V rámci diferenciální diagnostiky je potřeba především vyloučit, že spánková obrna není součástí tzv. narkoleptické tetrády (imperativní spavost, kataplexie, spánková obrna a hypnagogické halucinace) a tedy příznakem narkolepsie. Kataplexie může představovat podobnou generalizovanou poruchu volní hybnosti, ale objevuje se při bdělosti a převážně v reakci na emoční podnět. Atonické epileptické záchvaty se objevují rovněž během bdělosti, zpravidla ale jako součást závažných epileptických syndromů (např. Lennox-Gastaut) a nejsou jejich jediným klinickým projevem, resp. jediným druhem záchvatů. Noční panické ataky bývají náhlé a děsivé, zatímco strach u SP je často sekundární k poruše volní hybnosti a halucinacím, nejsou provázené pocitem ochrnutí ani snovými představami. Halucinace při SP jsou na rozdíl od psychotických poruch striktně vázané na přechod spánku a bdění. Je ale rovněž nutné upozornit na to, že psychotická resp. přímo halucinatorní zkušenost je v obecné populaci poměrně běžná (McGrath et al., 2015).

Léčba

Na prvním místě stojíme před rozhodnutím, zda má být léčba zahájena. V naprosté většině případů plně postačí vysvětlení benigní povahy uvedených stavů a nejsou potřeba žádné diagnostické intervence. Řada

pacientů nevykazuje klinicky významnou míru stresu a/nebo narušení kvality života v důsledku epizod spánkové obrny.

Psychoterapeutická léčba

Psychoedukace a spánková hygiena

Samotné ujištění o benigní povaze stavů má pozitivní klinický efekt. Vzhledem k tomu, že nejčastější příčinou spánkové obrny je nekvalitní a/nebo fragmentovaný noční spánek, jednoduchá změna spánkových návyků může mít značný preventivní význam (uléhání a vstávání v pravidelnou dobu, dostatečná délka spánku, omezení konzumace alkoholu a kouření) (Edinger et Carney, 2008). Často se setkáváme s tím, že osoba se spánkovou obrnou zvyšuje konzumaci alkoholu ve snaze rychleji navodit spánek a zabránit tak nástupu spánkové obrny, nejedná se však o úspěšnou strategii, tato samoléčba naopak četnost SP epizod zvyšuje. Mezi další doporučení patří vyvarovat se polohy na zádech, neboť v této poloze se spánková obrna objevuje nejčastěji.

V některých případech je postižený schopen signalizovat partnerovi, že se nachází ve stavu obrny. Jsou zachovány pohyby očí, v některých případech akrální pohyby rukou nebo vokalizace (neartikulované zvuky, mručení). Partneři se naučí tyto signály rozpoznat a dotykem nebo hlasitým oslovením mohou pomoci epizodu spánkové obrny ukončit.

Léčba insomnie

Pokud pacient současně trpí chronickou insomnií, je na místě specifická kognitivně-behaviorální terapie této spánkové komorbiditity (Perlis et al., 2005).



Kognitivně-behaviorální terapie RISP

V roce 2016 byl publikován první komplexní manuál pro léčbu RISP pod názvem „Kognitivně behaviorální terapie izolované spánkové obrny“. Jedná se o krátkodobou psychoterapeutickou léčbu (obvykle pět sezení), která je zaměřena jednak na léčbu insomnie rozvíjející se v důsledku spánkové obrny, a jednak na nácvik předcházení a přerušování probíhajících epizod spánkové obrny (Sharpless et Grom, 2016). Tato KBT léčba zahrnuje pravidla spánkové hygieny, relaxační techniky, psychoterapeutické postupy včetně imaginativních metod k přerušení epizod, přístupy pro zacházení s halucinacemi a práci s katastrofickými myšlenkami. V témže roce byl publikován alternativní psychoterapeutický přístup, který klade větší důraz na využití meditace a relaxačních technik v léčbě RISP (Jalal, 2016). V České republice v současné době nabízí KBT spánkové obrny např. Oddělení spánkové medicíny NÚDZ, Klecany.

LITERATURA

1. Alvaro L. Hallucinations and pathological visual perceptions in Maupassant's fantastical short stories – a neurological approach. *J Hist Neurosci* 2005; 14: 100–115.
2. Arikawa H, Templer DI, Brown R, Cannon WG, Thomas-Dodson S. The structure and correlates of Kanshibari. *J Psychol* 1999; 133(4): 369–375.
3. Bell CC, Dixie-Bell DD, Thompson B. Further studies on the prevalence of isolated sleep paralysis in black subjects. *J Natl Med Assoc* 1986; 78(7): 649–659.
4. Duan J, Huang W, Zhou M, Li X, Cai W. Case report of adjunctive use of olanzapine with an antidepressant to treat sleep paralysis. *Shanghai Arch Psychiatry* 2013; 25: 322–324.
5. Edinger JD, Carney CE. Overcoming insomnia: a cognitive-behavioral therapy approach. New York: Oxford University Press; 2008.
6. First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL. Structured clinical interview for DSM-5 disorders: patient edition. New York: Biometrics Research Department; 2014.
7. Hinton DE, Pich V, Chhean D, Pollack MH. The ghost pushes you down: sleep paralysis-type panic attacks in a Khmer refugee population. *Transcult Psychiatry* 2005; 42(1): 46–77.

Farmakologická léčba

Stejně jako při zahajování psychoterapeutické léčby, bereme při nasazování léků v úvahu závažnost RISP, navíc nežádoucí účinky léků, včetně ně sedace a jejich cenu. V léčbě spánkové obrny se nejčastěji uplatňují tricyklická antidepresiva a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), jejichž účinek je zřejmě dán potlačením REM spánku a jejich efekt je často pouze parciální. Z tricyklických antidepresiv se nejčastěji používají clomipramin (25–50 mg/d) a imipramin (25–150 mg/d), které snižují počet epizod spánkové obrny (Sharpless, 2016). Ze skupiny SSRI (inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu) především fluoxetin (40–80 mg/d) (Koran a Raghavan, 1993). Ústup epizod SP byl popsán u olanzapinu (2,5 mg na noc) (Duan et al., 2013). Pozitivní efekt na spánkovou obrnu má rovněž oxybát sodný (Xyrem), který v dávce 3–9 g může vést k redukci spánkové obrny u pacientů s narkolepsií (U.S. Xyrem multicentric study group, 2002).

8. Cheyne JA, Newby-Clark IR, Rueffer SD. Relations among hypnagogic and hypnopompic experiences associated with sleep paralysis. *J Sleep Res* 1999; 8(4): 313–317.
9. Cheyne JA. Recurrent isolated sleep paralysis, in the parasomnias and other sleep related movement disorders. Ed. MJ Thorpy and G Plazzi. Published by Cambridge University Press, 2010: 142–152.
10. International Classification of Sleep Disorders, American Academy of Sleep Medicine, 3rd edition, Darien 2014.
11. Jalal B. How to make the ghosts in my bedroom disappear? Focused attention meditation combined with muscle relaxation (MR therapy) – a direct treatment intervention for sleep paralysis. *Front Psychol* 2016; 7: 28.
12. Koran LM, Raghavan S. Fluoxetine for isolated sleep paralysis. *Psychosomatics* 1993; 34(2): 184–187.
13. Kotorii T, Kotorii T, Uchimura N, Hashizume Y, Shirakawa S, Satomura T, Tanaka J, Nakazawa Y, Maeda H. Questionnaire relating to sleep paralysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55(3): 265–266.



14. Lišková M, Janečková D, Klůzová Kráčmarová L, Mladá K, Bušková J. The occurrence and predictive factors of sleep paralysis in university students. *Neuropsych Dis Treat* 2016; 12: 2957–2962.
15. McNally RJ, Clancy SA. Sleep paralysis, sexual abuse, and space alien abduction. *Transcult Psychiatry* 2005; 42(1): 113–122.
16. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, Cadas-deAlmeida P, Chiu WT, de Jonge P, Fayyad J, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Hu C, Kovess-Masfety V, Lepine JP, Lim CC, Mora ME, Navarro-Mateu F, Ochoa S, Sampson N, Scott K, Viana MC, Kessler C. Psychotic experiences in the general population: a cross-national analysis based on 31,261 respondents from 18 countries. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(7): 697–705.
17. Ohayon MM, Shapiro CM. Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population. *Compr Psychiatry* 2000; 41(6): 469–478.
18. Otto MW, Simon NM, Powers M, Hinton D, Zalta AK, Pollack MH. Rates of isolated sleep paralysis in outpatients with anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2006; 20(5): 687–693.
19. Perlis ML, Jungquist C, Smith MT, Posner D. Cognitive behavioral treatment of insomnia a session-by-session guide. New York, NY: Springer Science + Business Media, LLC; 2005.
20. Ramsawh HJ, Raffa SD, White KS, Barlow DH. Risk factors for isolated sleep paralysis in an African American sample: a preliminary study. *Behav Ther* 2008; 39(4): 386–397.
21. Roth B, Bruhova S, Berkova L. Familial sleep paralysis. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1968; 102: 321–330.
22. Sharpless BA, Barber JP. Lifetime prevalence rates of sleep paralysis: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2011; 15(5): 311–315.
23. Sharpless BA, McCarthy KS, Chambless DL, Milrod BL, Khalsa SR, Barber JP. Isolated sleep paralysis and fearful isolated sleep paralysis in outpatients with panic attacks. *J Clin Psychol* 2010; 66(12): 1292–1306.
24. Sharpless BA, Grom JL. Isolated sleep paralysis: fear, prevention, and disruption. *Behav Sleep Med* 2016; 14(2): 134–139.
25. Sharpless BA. A clinician's guide to recurrent isolated sleep paralysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 1761–67.
26. Shengli M, Wu T, Pi G. Sleep paralysis in Chinese adolescents: a representative survey. *Sleep Biol Rhythms* 2014; 12: 46–52.
27. Simard V, Nielsen TA. Sleep paralysis-associated sensed presence as a possible manifestation of social anxiety. *Dreaming* 2005; 15(4): 245–260.
28. Spanos NP, McNulty SA, DuBreuil SC, Pires M. The frequency and correlates of sleep paralysis in a university sample. *J Res Pers* 1995; 29(3): 285–305.
29. Takeuchi T, Fukuda K, Sasaki Y, Inugami M, Murphy TI. Factors related to the occurrence of isolated sleep paralysis elicited during a multi-phasic sleep-wake schedule. *Sleep* 2002; 25(1): 89–96.
30. The U.S. Xyrem Multicenter Study Group. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002; 25(1): 42–49.
31. Walter BW, Schulz H. Recurrent isolated sleep paralysis: polysomnographic and clinical findings. *Somnologie-Schlafforschung und Schlafmedizin* 2004; 8: 53–60.
32. Wing YK, Chiu H, Leung T, Ng J. Sleep paralysis in the elderly. *J Sleep Res* 1999; 8: 151–155.
33. Yeung A, Xu Y, Chang DF. Prevalence and illness beliefs of sleep paralysis among Chinese psychiatric patients in China and the United States. *Transcult Psychiatry* 2005; 42(1): 135–143.
34. Young E, Xiong S, Finn L, Young T. Unique sleep disorders profile of a population-based sample of 747 Hmong immigrants in Wisconsin. *Soc Sci Med* 2013; 79: 57–65.



Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů s Parkinsonovou nemocí a lékové interakce

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Pacienti s Parkinsonovou nemocí (PN), která je častou neurodegenerativní poruchou, trpí nejen poruchami hybnosti, ale též duševními poruchami, včetně poruch chování a psychózou. Tyto poruchy jsou těsně spojeny s dopaminergní léčbou PN. I když příznaky těchto poruch jsou známy, řada pacientů pravděpodobně není včas diagnostikována. Dalším problémem jsou lékové interakce, neboť pacienti s PN jsou léčeni pro přidružená onemocnění obvykle jinými lékaři, kteří si nemusejí být vždy vědomi lékových interakcí antiparkinsonik nebo antipsychotik s jinými běžně předepisovanými léky. Tento článek seznamuje lékařskou veřejnost s těmito problémy a ukazuje možná řešení.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, antiparkinsonika, antipsychotika, lékové interakce, quetiapin.

Antiparkinsonian drugs, mental disorders in patients with Parkinson's disease and drug-drug interactions

Patients with Parkinson's disease (PN), a common neurodegenerative disorder, suffer not only from movement disorder, but also from mental disorders including behavioral disorders and psychosis. These disorders are closely related to dopaminergic treatment of PN. Despite knowledge of the clinical features of these disorders, many patients may not be diagnosed in time. Another issue are drug-drug interactions, because patients with PN are treated for associated diseases usually by other physicians, who may not always be aware, that the antiparkinsonian or antipsychotic drugs interact with other commonly prescribed drugs. This article introduces the medical public to these problems and shows possible solutions.

Key words: Parkinson's disease, antiparkinsonian drugs, antipsychotics, drug interactions, quetiapine.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Michal Prokeš, Prokes@drugagency.cz
DrugAgency, a.s., Praha
Klokotská 833/1a, 142 00, Praha 4

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2018; 32(2): 13–19
Článek přijat redakcí: 31. 1. 2018
Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2018



Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění, které postihuje extrapyramidové složky regulace hybnosti. PN je příčinou parkinsonského syndromu až v 80 % případů, zbylých 20 % má sekundární etiologii nebo se jedná o jiné neurodegenerativní onemocnění CNS (1). PN se projevuje svalovou rigiditou, klidovým třesem, bradykinezi a v pozdějších stadiích i posturální instabilitou. Hlavním podkladem poškození CNS je degenerace dopaminergních buněk v pars compacta substantiae nigrae s následným deficitem dopaminu ve striatu, což zapříčiňuje základní poruchu hybnosti. Uvádí se, že PN postihuje 1 % obyvatel nad 60 let (2), na základě údajů o počtu obyvatel podle věku dle Českého statistického úřadu by tedy v ČR mělo být zhruba 25 000 pacientů s touto nemocí. Diagnózu PN sice provádí neurolog a vede i terapii tohoto onemocnění, člověk s PN však obvykle trpí i jinými nemocemi, a tak se často obrací na svého praktického lékaře nebo na lékaře jiných oborů, kteří mu předepisují léky pro ostatní „přidružené“ choroby. Tento článek by měl těmto lékařům připomenout charakteristiky onemocnění PN, upozornit je na psychiatrickou problematiku PN a seznámit je s problematikou léků, které pacient pro PN užívá, včetně jejich lékových interakcí a nežádoucích účinků.

Současné způsoby terapie Parkinsonovy nemoci (PN)

Strategie léčby časného stadia PN (3) spočívá v podávání agonistů dopaminu (což umožní oddálit nasazení L-dopy), nebo L-dopy s inhibítozem dekarboxylázy. U lehčích forem PN lze vystačit s monoterapií amantadinem nebo selegilinem, anticholinergika jsou vhodná v případě, že dominujícím příznakem je třes. Prvých 3–5 let léčby L-dopou

pacient prožívá tzv. „honey-moon“ (líbánky) s L-dopou (2), kdy má z léčby maximální užitek obvykle bez nežádoucích projevů. Postupně s progresí choroby je však nutné dávky L-dopy stále zvyšovat nebo přidávat léčiva s dalších skupin, především inhibitory COMT. U některých pacientů dochází ke zkracování účinku jednotlivých dávek L-dopy, což může vyústit ve více či méně pravidelné střídání stavu dobré hybnosti (ON, neboli „zapnuto“) a špatné hybnosti (OFF, neboli „vypnuto“). V době „ON“ stavu je účinek L-dopy dostatečný nebo i nadměrný, což může způsobit dyskineze. Dyskineze jsou mimovolní, hyperkinetické pohyby choreatického charakteru zejména periorálních svalů, akrálních částí končetin, šíje a trupového svalstva. V době „OFF“ je účinek L-dopy nedostatečný a pacient „ztuhne“, typicky před další dávkou L-dopy. V pozdním stadiu léčby narůstá posturální instabilita pacienta, která vede k pádům, dále též náhlé zamrznutí na místě a porucha iniciace chůze nebo jiné činnosti. Část pacientů trpí psychiatrickými a jinými nemotorickými symptomy.

Antiparkinsonika a jejich lékové interakce

Pro PN má zvláštní význam účinek dopaminu (vytvářeného v neuronech substantia nigra) na D2 receptory a účinek acetylcholinu (vytvářeného v interneuronech v corpus striatum) na muskarinové receptory. V průběhu PN se s degenerací dopaminergních buněk snižuje aktivace D2 receptorů a převažuje pak cholinergní působení acetylcholinu. Účinek většiny léků užívaných v terapii PN spočívá ve zvýšení aktivity dopaminergního systému, pouze v případě biperidenu a procykolidinu se využívá jejich anticholinergní působení. Přehled antiparkinsonik je uveden v tabulce 1.

Tab. 1 Současná farmaka užívaná v běžné praxi k léčbě Parkinsonovy nemoci (PN) obchodovaná v ČR

Působení na:	Léková skupina	Léčivá látka	Názvy přípravků*
Dopaminergní systém	Prekurzor dopaminu: L-dopa a inhibitor dekarboxylázy	Levodopa (L-dopa) a inhibitor dekarboxylázy	Isicom, Madopar, Nakom a další
	Agonisté dopaminových receptorů	Ropinirol, pramipexol, rotigotin	Requip-Modutab, Rolpryna, Ropinirol (+ název firmy); Mirapexin, Oprymea, Glepark, Calmonal a další; Neupro
	Léky inhibující odbourávání dopaminu – inhibitory MAO-B	Selegilin	Jumex
	Léky inhibující odbourávání dopaminu – inhibitory COMT	Entakapon, tolkapon	Comtan, Tasmar
Cholinergní systém	Anticholinergika	Biperiden, procyklidin	Akineton, Kemadrin
Excitační aminokyseliny	Amantadin		Viregyt-K, PK-Merz
Složené přípravky	L-dopa a inhibitor dekarboxylázy a inhibitor COMT		Stalevo, Corbilita, Stacapolo a další

* Pokud je na trhu více léčivých přípravků, byly vybrány ty s největší spotřebou v roce 2016

Levodopa a inhibitor dekarboxylázy

Při deficitu dopaminu v určitých oblastech CNS nelze jako substituční lék podávat samotný dopamin, protože ten neproniká do CNS. Proto se podává levodopa (L-dopa), která se v organismu v různých tkáních mění na dopamin dekarboxylací. Zpočátku se podávala L-dopa samotná, značná část dávky se však v těle přeměnila na dopamin mimo CNS, což vedlo ke značným nežádoucím účinkům postihující oběhový a zažívací systém. Tyto účinky byly pro terapii L-dopou limitující: poruchy srdečního rytmu, bušení srdce, ortostatická hypotenze či hypertenze, nechutenství, nevolnost, zvracení a průjmy. Proto se dnes podává L-dopa výhradně s inhibitorem dekarboxylázy (s karbidopou

nebo benserazidem), který brání metabolizaci L-dopy dekarboxylací na dopamin mimo CNS. Tím se snížila potřeba podávat vysoké dávky L-dopy a zároveň klesla intenzita systémových nežádoucích účinků L-dopy (respektive dopaminu). I tak se zmíněné nežádoucí účinky mohou vyskytovat a L-dopa může u pacientů s glaukomem úzkého úhlu vyvolat záchvat glaukomu, nezřídka se vyskytují i psychické poruchy.

L-dopa výrazně interaguje s antipsychotiky, neboť jejich vzájemný mechanismus účinku na D2 receptory je protichůdný (viz níže). Ojedinelé kazuistiky napovídají, že psychotické příznaky při podávání L-dopy mohou být vzácně potencovány i antidepresivy, např. paroxetin (4), mirtazapin (5) nebo fluoxetin (6), proto je třeba pacienty



sledovat. Účinky levodopy zvyšují agonisté dopaminových receptorů, inhibitory MAO i inhibitory COMT (všechny totiž vedou ke zvýšení dopaminergního působení), čehož se s výhodou užívá při léčbě PN. Byly popsány dvě kazuistiky pacientů užívajících L-dopu, u nichž nasazení imipraminu, respektive amitriptylinu (7) vyvolalo příznaky podobné serotoninovému syndromu (psychická agitovanost, tachykardie, zvýšení TK, třes prstů a generalizovaná rigidita svalů), který by se mohl objevit i při užívání SSRI. V jedné studii spiramycin snížil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací levodopy o 57 %. Levodopa i dopaminergní agonisté a metoklopramid mají vzájemně antagonistický účinek, proto je současné podávání metoklopramidu s uvedenými látkami kontraindikované.

Agonisté dopaminových receptorů

Pramipexol, ropinirol a rotigotin působí přímo na receptory D2, méně na další receptorové subtypy. Nasazení agonistů dopaminových receptorů v úvodu léčby oddaluje rozvoj pozdních hybných komplikací, především abnormálních mimovolných pohybů (dyskinéz). Tyto léky mají podobné nežádoucí účinky na kardiovaskulární a zažívací systém jako L-dopa (viz výše). Zajímavé je, že ropinirol je metabolizován prostřednictvím CYP1A2 (jeden z isoenzymů cytochromu P450), jehož aktivita je indukována kouřením. Pokud pacient užívající ropinirol přestane kouřit, lze očekávat, že během několika dnů budou plazmatické koncentrace ropinirolu narůstat, proto je třeba pacienta sledovat a dávku ropinirolu případně upravit. Současné podávání metoklopramidu, který působí antagonisticky na D2 receptorech, je kontraindikované (viz výše). Ropinirol může zvýšit účinek warfarinu.

Inhibitory MAO

Selegilin i rasagilin (který však není v ČR na trhu) jsou selektivními inhibitory monoaminoxidázy typu B (MAO-B), které zvyšují koncentraci dopaminu v CNS inhibicí jeho odbourávání. S výhodou se podávají v časných stádiích PN, ale i v kombinaci s jinými antiparkinsoniky. Nevýhodou těchto léků je, že mohou přispět ke vzniku serotoninového syndromu, který může pacienta ohrozit na životě. Proto je jejich kombinace s jinými serotoninergními léky potenciálně riziková: typicky se jedná o antidepresiva typu SSRI, tricyklická antidepresiva, venlafaxin, bupropion, duloxetin a vortioxetin a v neméně míře i analgetika tramadol a pethidin a antitusikum dextromethorfan. Nesmí se podávat se sympatomimetiky a s jinými inhibitory MAO, jako je antidepresivum moklobemid (Aurorix) nebo antibiotikum linezolid (např. Zyvoxid). Slabými inhibitory MAO jsou též třezalka tečkovaná a rozchodnice růžová, kterou někteří pacienti s PN užívají. Dlouhodobé podávání selegilinu může působit kardiovaskulární i psychotické komplikace, což může souviset s tím, že se selegilin částečně biotransformuje na amfetamin a methamfetamin (návykové látky). Omeprazol (a zřejmě i ostatní inhibitory protonové pumpy) zvyšují plochu pod křivkou plazmatických koncentrací moklobemidu a zároveň moklobemid zvyšuje plazmatické koncentrace omeprazolu (8, 9). Karbamazepin snižuje plazmatické koncentrace moklobemidu, ale kyselina valproová nikoliv (10). Podávání methylfenidátu s moklobemidem je kontraindikované pro možnost zvýšení krevního tlaku.

Inhibitory COMT

Tolkaapon a entakapon jsou selektivní inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT), které zvyšují koncentraci dopaminu v CNS tím,



že inhibují jeho odbourávání. Jejich podávání přispívá ke stabilizaci plazmatických koncentrací L-dopy a jejích účinků, což přispívá ke zkracování „off“ period, během kterých je hybnost pacientů výrazně snížena. Inhibitory COMT se podávají vždy s L-dopou. Nevýhodou tolkaponu je jeho potenciální hepatotoxické působení, proto je třeba pravidelně sledovat hodnoty ALT a/nebo AST, zejména v prvních 6 měsících od jeho nasazení. Entakapon je inhibitor CYP2C9, na kterém je metabolizován warfarin, proto u warfarinizovaných pacientů po zahájení léčby entakaponem je třeba častěji monitorovat INR. Nelze vyloučit, že stoupají plazmatické koncentrace i jiných léků, které jsou substráty CYP2C9, jako jsou deriváty sulfonylurey, antagonisté angiotenzinu II (např. losartan, kandesartan a další), nesteroidní antiflogistika a tricyklická antidepresiva; klinický význam těchto interakcí však dosud nebyl stanoven.

Amantadin

Přesný mechanismus účinku na PN není znám, zřejmě se na něm podílí inhibice glutamátových receptorů subtypu NMDA. Kromě toho je antivirotikem účinným proti chřipkovému viru A. Amantadin je vhodné podávat v časných stadiích PN, ale údajně účinkuje jen u malé části nemocných (3). Lze jej podávat i v kombinacích s jinými antiparkinsoniky, což ale může vést k výskytu psychotických poruch. Amantadin má též anticholinergní účinky, neměl by se podávat pacientům s neléčeným glaukomem s uzavřeným úhlem. Současné podávání s jinými anticholinergiky může umocnit nežádoucí účinky anticholinergního typu.

Anticholinergika

Anticholinergika vyrovňávají nerovnováhu mezi neurotransmitery v bazálních gangliích, respektive převahu acetylcholinergní inervace

nad insuficientní dopaminergní aktivitou. Jejich žádoucí účinek je nevelký. Navíc jejich anticholinergní působení vyvolává příslušné nežádoucí účinky, a to jak na periférii (sucho v ústech, porucha peristaltiky, retence moči, zvýšení nitroočního tlaku), tak i v CNS (deliria a postupně vznik demence). Jsou proto kontraindikována u starších pacientů a u pacientů s deteriorací kognitivních funkcí a nemají se podávat pacientům s neléčeným glaukomem s uzavřeným úhlem. Současné podávání s jinými anticholinergiky může umocnit nežádoucí účinky anticholinergního typu.

Praktický lékař sám může na úhradu pojišťoven předepisovat přípravky obsahující levodopu s karbidopou (ale nikoliv v kombinaci s entakaponem), dále anticholinergika biperiden (Akineton) a procyklidin (Kemadrin), ostatní antiparkinsonika mají omezení „L“ (delegovatelné) nebo „E“ (nedelegovatelné).

Psychické poruchy u Parkinsonovy nemoci

Deprese u PN

Deprese se dostavuje téměř u poloviny ze všech pacientů s PN, většinou se však nejedná o těžkou depresi, jak uvádí Marsh, 2013 (11). Některé ze symptomů deprese se překrývají s příznaky PN, proto nemusí být jednoduché depresi správně rozeznat. Farmakoterapie je indikována, pokud symptomy deprese přetrvávají a pokud přispívají k utrpení pacienta nebo snižují jeho schopnosti ve smyslu provádění aktivit denního života, rehabilitovat, atd. Marsh uvádí, že v zásadě všechna běžně užívaná antidepresiva jsou pacienty s PN tolerována a jsou účinná, doporučují se SSRI (fluoxetin,



paroxetin, citalopram, escitalopram a fluvoxamin) a také SNRI (např. venlafaxin, jehož úhrada je vázána na odbornost neurologa nebo psychiatra s možností delegace jiným lékařům). Pacienty je třeba klinicky sledovat, neboť se ojediněle vyskytly lékové interakce antidepresiv s některými antiparkinsoniky (viz výše) a také antipsychotiky (viz níže).

Poruchy chování u PN

Z výše uvedeného je patrné, že většina antiparkinsonik včetně L-dopy buď zvyšuje hladinu dopaminu, nebo působí přímo na dopaminové receptory D2. Tyto léky jsou podávány za účelem „doplnění“ deficitu dopaminu, ale tento deficit existuje pouze v určitých oblastech mozku. Léčbou tak fakticky vytváříme nadbytek dopaminu v ostatních oblastech (respektive zvyšujeme aktivaci dopaminových receptorů D2), a to může způsobit určité problémy jako jsou poruchy chování nebo psychotické stavy (viz níže).

Syndrom dopaminové dysregulace

Pacienti s tímto syndromem kompulzivně nadužívají dopaminergní medikaci (nad úroveň, kterou potřebují k ovlivnění poruchy hybnosti), což má některé rysy závislosti na psychostimulanciích, jak udává Rektorová, 2009 (2) i Beaulieu-Boire et al, 2015 (12). Předávkování dopaminergní medikací může způsobit hypománii i panickou psychózu. Snížení dávky nebo vysazení dopaminergní léčby může vyvolat syndrom odnětí návykové látky.

Další projevy

Dalšími projevy kompulzivního chování jsou hypersexualita, patologická „žravost“, patologické hráčství nebo nakupování. Další poruchou

je „punding“, což je nutkavé chování spočívající v provádění stereotypní psychomotorické aktivity, která nevede k žádnému specifickému cíli. Pacient neustále přerovnává věci v poličce, boty v botníku atd. Aktivita trvá i několik hodin denně. Rektorová, 2009 (2) udává, že prevalence této poruchy je až 14 %.

Psychóza u PN

Psychóza je definovaná jako porucha percepce a myšlení a obvykle zahrnuje halucinace, iluze, paranoidní symptomy a agitovanost (2). Psychotické projevy lze u PN klasifikovat jako symptomatickou duševní poruchu vznikající následkem onemocnění, poškození nebo dysfunkce mozku, nebo následkem somatického onemocnění. Mezi vyvolávající mechanismy zřejmě patří zvýšená stimulace dopaminergních a serotoninergních receptorů. Rozlišují se dva klasické obrazy:

- organická halucinóza, kdy se halucinace objeví izolovaně při jasném vědomí a nedotčeném náhledu na chorobnost vjemů
- organický syndrom s bludy, kdy pacient ztrácí náhled, pacienty nelze od jejich přesvědčení odklonit

Kromě toho se s psychotickými projevy u PN můžeme setkat v rámci deliria. V tomto případě je vždy nutné ovlivnit spouštěcí faktory, které vedly k delirantnímu stavu (somatogenní, například infekce, nebo lékové).

Nejčastějším psychotickým projevem u PN jsou halucinace (2, 12), a to zpravidla zrakové. Tento stav lze pozorovat u 20–40 % pacientů s převážně pokročilou PN. Obvykle mu předcházejí barevné živé sny a noční můry. Halucinace jsou obvykle dobře formované, detailní a zahrnují obrazy známých i neznámých osob, zvířat nebo objektů. Bývají stereotypní, stále se opakují

Tab. 2. Diagnostický a léčebný postup u psychózy při PN (podle Rektorová, 2009)

Ovlivnění spouštěcích faktorů (vždy v případě delirantních stavů!)
pátrat po infekci a léčit ji (plicní, močové, aj., cave skrytá sepse)
úprava parametrů vnitřního prostředí (ionty, voda), pátrat po skryté dekompenzaci kardiovaskulárního onemocnění
terapie poruch spánku
Snížení polypragmzie
sedativa, anxiolytika, antidepresiva s antimuskarinovým účinkem (tricyklická)
Snížení dávek antiparkinsonik
v případě nutnosti monoterapie levodopou v nízké dávce
Terapie atypickými antipsychotiky
Terapie inhibitory acetylcholinesterázy u pacientů s demencí*
* v současné době (rok 2018) je pro diagnózu demence při PN registrován pouze rivastigmin

tytéž obrazy. Friedman, 2013 (13) zdůrazňuje, že řada pacientů s psychózou u PN má pouze „menší halucinace“, kdy na okraji zorného pole „zpozorují“ určitý přechodný fenomén, například stín utíkajícího zvířete (psa, kočky), nebo neurčité barevné záblesky. Jindy má pacient silný pocit, že nablízku je ukryta nebo že za ním stojí jiná osoba nebo zvíře. Na rozdíl od paranoidních poruch pacient nemá strach, že by byl napaden neviditelným nepřítelem. Třetím typem „menších halucinací“ jsou iluze, například kdy místo požárního hydrantu vidí muže se psem, nebo v obrázku květin zahlédne obličej. Takové omyly se mohou přihodit i normálním lidem bez psychózy, ale u pacienta s psycho-

tickým onemocněním u PN se takové příhody vyskytují častěji a pacient je rozpoznává jako zřetelně abnormální (přitom nemá obavy z halucinací, ale o své duševní zdraví, když „vidí“ takové věci). Zrakové halucinace nebo iluze trvají zpravidla krátce, od několika sekund až po několik minut. U menší části pacientů s PN (cca 10 %) se mohou vyskytnout i sluchové halucinace. Na rozdíl od schizofrenie halucinace u PN nemívají emoční obsah (ať se jedná o halucinace zrakové nebo sluchové). Bludy provází psychózu u PN méně často, frekvence se udává mezi 5 % a 15 % pacientů s PN. Mají charakter bludné žárlivosti, nebo se jedná o paranoidní bludy (pacienti mají pocit, že s nimi v jejich bytě bydlí cizí lidé, že jim kradou věci atd.).

Psychóza se vyskytuje spíše u starších pacientů s delší anamnézou PN a u pokročilých forem pohybového postižení. Bývá spojována s demencí, kognitivní dysfunkcí, depresí, apatií a autonomní dysfunkcí (12). Ačkoliv se na jejím vzniku může podílet jakýkoli lék ze skupiny antiparkinsonik, vždy je třeba pátrat po vyvolávajícím momentu, který může být somatického charakteru. Diagnostický a léčebný postup při výskytu projevů psychózy u PN je znázorněn v tabulce 2.

Beaulieu-Boire et al (12) doporučují vysazovat antiparkinsonika v následujícím pořadí: anticholinergika, amantadin, agonisté dopaminu, inhibitory MAO-B a teprve poté snižovat dávky L-dopy.

Antipsychotika a léčba psychózy u PN

Rozdělení antipsychotik je uvedeno v tabulce 3. Úvodem je třeba upozornit, že hlavní mechanismus účinku klasických antipsychotik (neuroleptik) je blokáda postsynaptických dopaminových receptorů D2 a D3. To znamená, že klasická antipsychotika (a bohužel i řada atypických) působí opačně než L-dopa a většina ostatních antiparkinsonik, proto se

Tab. 3. Antipsychotika (zpracováno podle Anders 2009 (20))

Třída	Typ	Látka	Názvy léčivých přípravků	Omezení*
Klasická antipsychotika (neuroleptika)	Sedativní	chlorpromazin	Plegomazin inj.	-
		levomepromazin	Tisercin	-
		chlorprothixen	Chlorprothixen Léčiva	-
		zuklopentixol	Cisordinol	-
		flupentixol	Fluanxol	-
	Incizivní	haloperidol	Haloperidol Richter	-
		melperon	Buronil	-
		flufenazin	Afluditen inj.	-
Atypická antipsychotika	Selektivní antagonisté na dopaminových receptorech	sulpirid	Dogmatil, Prosulpin, Sulpirol	některé L
		amisulprid	Amisulprid Mylan, Aktiprol, Amlia aj.	některé L
		tiaprid*	Tiapridal, Tiapra, Tiapralan aj.	-
	Antagonisté na serotoninových a dopaminových receptorech	risperidon	Risperidon (+ název firmy), Risperdal, Medorisper aj.	L
		paliperidon	Invega, Xeplion inj.	E nebo L
		ziprasidon	Zeldox, Zypsilan	E
		sertindol	Serdolect	E
	Multireceptoroví antagonisté	klozapin	Leponex, Clozapin Desitin	L
		olanzapin	Olanzapin (+ název firmy), Zyprexa aj.	L
		quetiapin	Quetiapin (+ název firmy), Kventiax, Derin aj.	E nebo L
		zotepin	Zoleptil	E
	Dopaminergní stabilizátory	aripiprazol	Abilify, aripiprazol (+ název firmy) aj.	E

* Omezení preskripční, respektive omezení na odbornost lékaře při preskripci na úhradu pojišťovnou. Pokud je uveden příznak „L“, specialista může preskripci delegovat na jiné lékaře (např. praktické), příznak „E“ takovou delegaci zakazuje.



klasická antipsychotika pacientům s PN nemají podávat (odkazy 1, 2, 12). Kazuistika autorů Lucca et al, 2015 (14) ukazuje, jak pokusy o takovou léčbu začínají a končí: žena ve věku 60 let s hmotností 52 kg tři roky bez problémů užívala kombinaci levodopa/karbidopa 300/30 mg denně a trihexyfenidyl 3 mg denně (anticholinergikum). Protože si stěžovala na bolesti hlavy a poruchy spánku, lékař ji předepsal haloperidol. Vzápětí došlo ke zhoršení parkinsonismu, musela být hospitalizována. Byla zjištěna těžká rigidita, excesivní slinění, samovolné pohyby horních a dolních končetin. Haloperidol byl vysazen, dávky levodopy byly sníženy na úroveň 200/20 mg denně a trihexyfenidylu na 2 mg denně. Osm dní poté došlo k výraznému ústupu výše popsaných symptomů, o tři dny poté byla pacientka propuštěna do domácího ošetřování.

Bohužel **ani podávání většiny atypických antipsychotik nebývá dobře tolerováno**. Beaulieu-Boire et al, 2015 (12) nedoporučují podávat pacientům s PN risperidon, olanzapin, ziprasidon ani aripiprazol, kvůli zhoršení poruchy hybnosti. V přehledové práci Fernandez et al, 2003 (15) autoři shrnují výsledky sedmi malých studií, ve kterých byl zkoumán přínos a rizika podávání **risperidonu** pacientům s PN, u nichž došlo k rozvoji psychózy. V některých z uvedených studií (s 9 pacienty, respektive se 17 pacienty s PN) byly výsledky léčby dobré a pacienti risperidon vcelku tolerovali, ale v jiné studii u 5 ze 6 pacientů bylo nutno risperidon vysadit pro netolerovatelné zhoršení parkinsonismu. Ještě horší výsledky přinesla studie autorů Breier et al, 2002 (16), ve které u 160 pacientů s PN léčených levodopou a s psychózou byl sledován vliv podávání **olanzapinu** nebo placebo na potlačení příznaků psychózy. Po 4 týdnech sice bylo pozorováno určité zlepšení příznaků psychózy, ale k tomu došlo i ve větvi s placebem. Ve větvi s olanzapinem došlo k výraznému zhoršení motorických schopností

pacientů ve smyslu poklesu UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) celkově, v motorické oblasti i v oblastech denní aktivity (Activities of Daily Living Scales).

Tiaprid (např. Tiapridal) je lék, který u nás bývá relativně často předepisován pro léčbu poruch chování ve stáří. Takové podávání tiapridu má být krátkodobé, jak vysloveně uvádí jeho výrobce (17). Zvyšuje mortalitu u pacientů s demencí a prodlužuje interval QT. Výrobce tiapridu upozorňuje, že **tiaprid by neměl být podáván u pacientů s PN**. Zhoršení příznaků PN u 15 ze 16 pacientů v jedné studii prokázali Lees et al, 1979 (18). Miyasaka et al, 1996 (19) popsali kazuistiku 78letého muže dlouhodobě užívajícího kombinaci levodopa/karbidopa pro Parkinsonovu chorobu. Poté se dostavily halucinace, nasazen byl tiaprid 25 mg denně, což způsobilo výraznou poruchu motorických funkcí a jednoho rána byl pacient nalezen mrtev, příčinou smrti bylo zadušení se aspirovanou potravou.

Antipsychotika doporučovaná u PN

Nejlepší důkazy dobré tolerance a účinnosti existují pro **klozapin**. Ve studii autorů Parkinson Study Group, 1999 (21) u 60 pacientů průměrného věku 72 let s Parkinsonovou chorobou léčených levodopou, u nichž došlo k rozvoji psychózy způsobené léky, byly nejprve sníženy dávky L-dopy na nejnižší tolerovanou úroveň a s dostatečným odstupem bylo započato podávání klozapinu v počáteční dávce 6,25 mg denně nebo placebo. Klozapin, respektive placebo, byly podávány po dobu 4 týdnů, průměrná denní dávka klozapinu na konci studie činila 24,7 mg denně. Klozapin výrazně zmírnil příznaky psychózy, aniž by zhoršil symptomy Parkinsonovy nemoci, a dokonce zmírnil i stupeň tremoru. Také další studie přinesly podobně příznivé výsledky. Je však třeba upozornit na



možný vznik agranulocytózy, která je vzácným, ale potenciálně fatálním nežádoucím účinkem klozapinu (22). Klozapin též může vyvolat myokarditidu, a to zejména v prvních dvou měsících léčby, vzácně byly hlášeny fatální případy kardiomyopatie.

V současné době je preferovaným lékem první volby u psychotických poruch u Parkinsonovy choroby **quetiapin** (2). Důvodem je průkaz dobré tolerance tohoto léku u pacientů s PN a zkušenosti z klinických studií i z praxe. Ani tuto léčbu však nemusí všichni pacienti s PN snášet a ani žádoucí zklidnění příznaků psychózy se nemusí vždy dostavit, jak vyplývá z následujícího sdělení: V přehledové práci Fernandez et al, 2003 (15) byly retrospektivně zjišťovány výsledky několika malých studií, ve kterých byli pacienti s PN a psychózou léčeni u psychózy quetiapinem. Celkem se jednalo o 106 pacientů léčených levodopou, průměrná doba sledování činila 15 měsíců. Průměrné dávky quetiapinu činily 60 mg denně, průměrné dávky levodopy 415 mg denně. Příznaky psychózy zcela vymizely u 35 % pacientů a byly zmírněny u 47 % pacientů, avšak u 18 % pacientů byl výsledek léčby neuspokojivý. Celkem 28 pacientů (26 %) léčbu quetiapinem ukončilo, a to z důvodů nedostatečné odpovědi (19 pacientů), zhoršení motorických funkcí (10 pacientů), z důvodů sedace, zmatenosti, hypotenze nebo vyrážky (8 pacientů). Celkem u 35 pacientů došlo k určitému zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby, změny však byly většinou mírného charakteru. Z toho vyplývá, že při neúspěchu quetiapinu musí lékař-specialista pro konkrétního pacienta pečlivě vybírat z řady dalších atypických antipsychotik, kterým může být nejspíše klozapin nebo v některých případech snad i risperidon, ziprasidon či jiné léčivo. Je zajímavé, že někteří pacienti tolerují i melperon (který však byl ve dvou ze tří studií shledán neúčinným).

Lékové interakce quetiapinu

S pacienty užívajícími quetiapin se v běžné praxi setkáváme často, jedná se o druhé nejčastěji předepisované antipsychotikum v ČR. Proto je třeba připomenout, že tento lék má četné lékové interakce, z nichž některé jsou kontraindikované. Databáze lékových interakcí DrugAgency (23) identifikovala 76 interakcí quetiapinu síly 3 až 6 (tedy klinicky závažných).

Quetiapin je metabolizován na CYP3A4, což je jeden z izoenzymů cytochromu P450. Bylo zjištěno, že jiný silný **inhibitor CYP3A4** zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací quetiapinu 5 až 8krát. Proto výrobce quetiapinu (24) považuje jeho podávání s inhibitory CYP3A4 za kontraindikované, a to včetně klarithromycinu a azolových antimykotik, a vyhnout bychom se měli též kombinaci quetiapinu se středně silnými inhibitory CYP3A4. Naopak **induktory CYP3A4** urychlují metabolizaci quetiapinu a výrazně snižují jeho plazmatické koncentrace, což může způsobit neúčinnost takové léčby. Pokud by byla taková kombinace nezbytná, je třeba dávky léku pečlivě vytitrovat a pacienty sledovat. Tabulka 4 uvádí běžně užívané léky, které ovlivňují plazmatické koncentrace quetiapinu.

Dalším problémem je, že **quetiapin prodlužuje interval QT**, a že u rizikových osob může způsobit arytmiu torsade de pointes (TdP), což potvrzují CredibleMeds®, které jsou referenčním standardem v této oblasti (23). Výrobce quetiapinu (24) doporučuje opatrnost při předepisování quetiapinu s léčivy, která prodlužují QT interval, nebo s neuroleptiky, zvláště u starších lidí, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QT, městnavým srdečním selháním, hypertrofií myokardu, hypokalemií nebo hypomagnezemií. Opatrnosti je

Tab. 4. Běžně užívané léky, které významně ovlivňují plazmatické koncentrace quetiapinu

Silné inhibitory CYP3A4	klarithromycin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol	↑ plazmatických koncentrací více než 5krát
Středně silné inhibitory CYP3A4	verapamil, diltiazem, dronedaron, flukonazol, grapefruitová šťáva, ciprofloxacin	↑ plazmatických koncentrací 2–5krát
Induktory CYP3A4	karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, dexamethason, třezalka tečkovaná a některá další fytofarmaka*	↓ plazmatických koncentrací

*Ukazuje se, že k fytofarmakům silně indukujícím CYP3A4 patří též šalvěj červenokořená, čajovec kapský a ostružiník sladký (22)

též zapotřebí, když se quetiapin podává současně s léčivem, která mění elektrolytovou rovnováhu. U pacientů užívajících quetiapin nebo jiné léky prodlužující interval QT (25) se před nasazením dalšího takového léku doporučuje zkontrolovat EKG a zjistit plazmatické koncentrace kalia a magnézia, a tatáž vyšetření zopakovat cca za 5 dní po nasazení dalšího QT léku. Pacienty i jejich pečovatele je třeba upozornit, aby hlásili symptomy případné arytmie, k nimž patří krátká bezvědomí nebo stavy neurčitých závratí a pády. Léky prodlužující interval QT,

u nichž byla prokázána potenciálně fatální arytmie torsade de pointes (TdP), jsou antiarytmika amiodaron (např. Cordarone), dronedaron, sotalol, domperidon, ondansetron, z antibiotik makrolidy a fluorochinolony, haloperidol, levomepromazin a chlorpromazin, z antidepresiv citalopram a escitalopram. Přispět k arytmii TdP mohou mnohé další léky, problematika je blíže vysvětlena v článku Prokeš et al, 2014 (26), rizikem pro takové pacienty je hypokalemie.

Dále je třeba upozornit, že quetiapin může zvýšit účinky warfarinu. Bylo popsáno několik případů, kde zahájení podávání quetiapinu vedlo ke zvýšení INR a/nebo ke krvácivým příhodám.

Antibiotická léčba a pacient s PN léčený quetiapinem

Z makrolidových antibiotik lze u pacientů s PN léčených L-dopou a quetiapinem podávat pouze azithromycin a roxithromycin. **Klarithromycin** (Clarithromycin-Teva, Fromilid, Klacid) je jednoznačně **kontraindikován** a spiramycin snižuje plazmatické koncentrace levodopy přibližně na polovinu. Azithromycin a roxithromycin jsou slabé inhibitory CYP3A4 a tak lze předpokládat, že zvýšení koncentrací quetiapinu bude pouze v řádu maximálně desítek procent. Bohužel se ukazuje, že všechna makrolidová a fluorochinolonová antibiotika podobně jako quetiapin prodlužují interval QT, současné podání by zvýšilo riziko arytmie torsade de pointes. Proto lze doporučit, aby v případě nezbytnosti antibiotické léčby byla přednostně volena antibiotika z jiné skupiny a nikoliv makrolidy nebo fluorochinolony. Je třeba připomenout, že ani makrolidy, ani fluorochinolony nepatří mezi léky první volby u respiračních ani močových infekcí, takže by v praxi neměly vznikat vážné problémy.



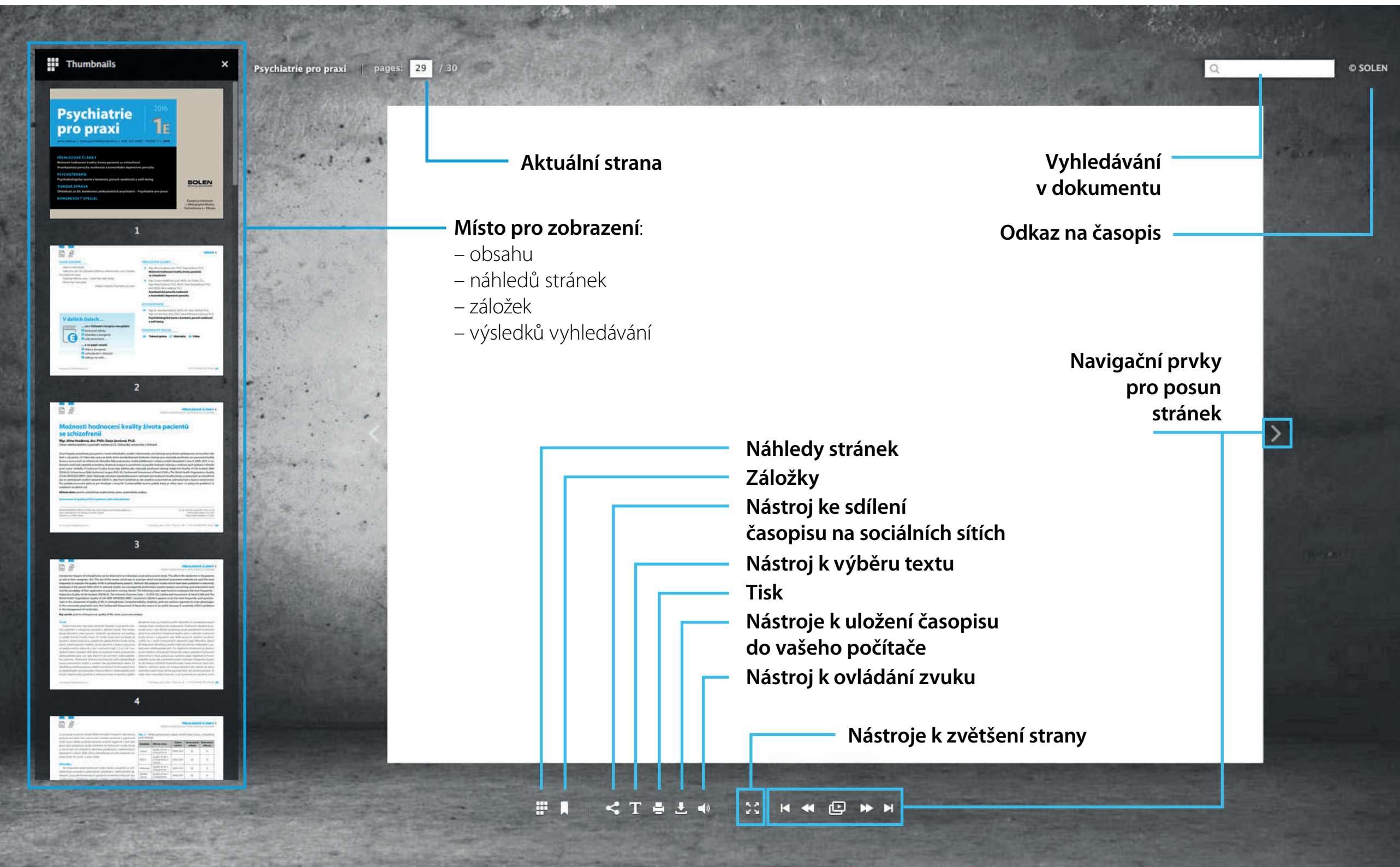
Závěr

Pacienti s Parkinsonovou nemocí jsou zpravidla starší pacienti, kteří většinou trpí dalšími nemocemi, a kteří jsou v péči nejen neurologů, ale též praktických lékařů, internistů a dalších odborníků. Tito by měli vědět o možnosti vzniku psychotických příznaků a včas pacienty odeslat k příslušnému specialistovi. Podrobnější popis jiných komplikací Parkinsonovy nemoci bohužel přesahuje rozsah tohoto článku, proto

doporučujeme prostudovat vynikající sdělení MUDr. Václava Dostála Pozdní komplikace Parkinsonovy choroby (27). Dále doporučujeme, aby všichni lékaři, kteří předepisují léky pacientům, kteří jsou též léčeni pro PN, brali v úvahu lékové interakce jak s užívanými antiparkinsoniky, tak eventuálně i s antipsychotiky předepsanými k léčbě psychotického onemocnění a zejména aby pacientům s quetiapinem nepředepisovali klarithromycin.

LITERATURA

1. Masopust J, Vališ M. Psychofarmakoterapie psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi* 2004; 3: 155–159.
2. Rektorová I. Současné možnosti diagnostiky a terapie Parkinsonovy nemoci. *Neurologia pre prax* 2009; 10 (Supl.2): 5–36.
3. Kraus J. Antiparkinsonika. In: *Remedia Compendium*, 2009; čtvrté vydání, 207–220.
4. Freijzer PL, Brenminkmeijer JH. Hallucinations caused by paroxetine taken together with a levodopa-carbidopa preparation. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(12): 574–575.
5. Norman C, Hesslinger B, Frauenknecht S, et al. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 263–265.
6. Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J Clin Psychiatry* 1992; 53(8): 278–282.
7. Edwards M. Adverse interaction of levodopa with tricyclic antidepressants. *Practitioner* 1982; 226: 1447–1449.
8. Yu K-S, Yim DS, Cho JY, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 266–273.
9. Cho J-Y, Yu KS, Jang IJ, et al. Omeprazole hydroxylation is inhibited by a single dose of moclobemide in homozygotic EM genotype for CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 393–397.
10. Ignjatović AR, Miljković B, Todorović D, et al. Moclobemide monotherapy vs. combined therapy with valproic acid or carbamazepine in depressive patients: a pharmacokinetic interactions study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(2): 199–208.
11. Marsh L. Depression in Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(12): 409. doi: 10.1007/s11910-013-0409-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878671/pdf/nihms785730.pdf>
12. Beaulieu-Boire I, Lang AE. Behavioral effects of levodopa. *Mov Disord* 2015; 30(1): 90–102.
13. Friedman JH. *Behavioral Neurology* 2013; 27(4): 469–477.
14. Lucca JM, et al. An adverse drug interaction of haloperidol with levodopa. *Indian J Psychol Med* 2015; 37(2): 220–222.
15. Fernandez HH, et al. Treatment of psychosis in Parkinson's Disease. *Drug Saf* 2003; 26: 643–659.
16. Breier A, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 438–445.
17. SPC: Tiapridal® (tiaprid), sanofi-aventis, 11/2016 http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=44133
18. Lees AJ, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 380–383.
19. Miyasaka H, et al. A 78-year-old man with young onset parkinsonism and sudden death. *No To Shinkei* 1996; 48: 487–495.
20. Anders M. Antipsychotika, in: *Remedia Compendium*, 2009; čtvrté vydání, 268–287.
21. Parkinson Study Group: Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757–763.
22. SPC: Leponex® (klozapin), BGP Products, 3/2017 (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>)
23. Databáze lékových interakcí DrugAgency (dříve Infopharm), verze z října 2017.
24. SPC: Kventiax® (quetiapin), Krka, 2/2017 (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>)
25. Woosley RL, Heise CW, Romero KA (www.CredibleMeds.org), QTdrugs List, [18. 5. 2017], AZCERT, Inc., 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755, USA
26. Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. *Med. praxi* 2014; 11 (1): 34–39.
27. Dostál V. Pozdní komplikace Parkinsonovy choroby. *Neurologie pro praxi* 2013; 14(1): 28–32.





www.psychiatriepropraxi.cz