

# Nežádoucí účinky antipsychotické léčby

prof. RNDr. Ludmila Kameníková, DrSc.<sup>1</sup>, Mgr. Jan Pomykacz<sup>2</sup>, prof. Dr. Hassan Farghali, DrSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LF UK a VFN, Farmakologický ústav, Praha

<sup>2</sup>Psychiatrická nemocnice Bohnice, ústavní lékárna, Praha

Závažným problémem dlouhodobé terapie antipsychotickými látkami bývá výskyt mnohočetných nežádoucích účinků. Z výčtu jednotlivých nežádoucích účinků plyne velká zodpovědnost lékařů psychiatrů za správný výběr antipsychotické látky dle celkového posouzení fyzického a duševního stavu pacienta při zvážení benefitu/rizika dané farmakoterapie.

**Klíčová slova:** antipsychotika, nežádoucí účinky, extrapyramidové symptomy.

## Adverse effects of antipsychotic treatment

The long term use of antipsychotics with several adverse effects is addressed. The article enumerates these adverse effects to emphasize the importance of thorough treatment according to the overall physical and psychic conditions of the patient with the assessment of benefit/risk ratio of the given agent.

**Key words:** antipsychotics, adverse effects, extrapyramidal symptoms.

Psychiatr. praxi 2015; 16(2): 56–59

## Úvod

Zavedení první syntetické antipsychotické látky (chlorpromazinu v roce 1952) způsobilo velké změny v terapii psychóz. Hlavní využití antipsychotik je zaměřeno především na léčbu schizofrenie a akutních behaviorálních stavů. Kromě toho se využívají k léčbě antisociálního chování, motorických tiků, nepoddajných škytavek a k doplnění terapie u psychických depresí, bipolárních poruch a mánie. V klinických studiích bylo prokázáno, že zavedení antipsychotik do terapie podstatně snížilo počet hospitalizovaných, navrátilo pacienty do normálního života a zvýšilo jejich důstojnost.

Koncem 80. let došlo k uplatnění antipsychotických látek 2. generace s méně zaznamenanými extrapyramidálními symptomy (1). Přes dvě dekády klinického užívání antipsychotik 2. generace se uvádělo, že jsou efektivnější a dokonce bezpečnější než látky 1. generace (2). Později provedenými studiemi (3, 4) se nepotvrdila žádná preference mezi oběma skupinami, neboť každá skupina vykazuje v klinické praxi výhody i nevýhody (5). Výběr vhodných antipsychotik závisí na náchylnosti jednotlivce

k nežádoucím účinkům a vhodným výběrem by se mělo jim předejít. I když uplynulo již šest desítek let od zavedení prvního neuroleptika do terapie a máme k dispozici řadu látek 1. a 2. generace antipsychotik, stále se řeší problematika mnoha nežádoucích účinků, vyskytujících se v průběhu téměř vždy dlouhodobé terapie.

## Základní antipsychotické látky

Skupina typických antipsychotických látek 1. generace není jednotná ve svých účincích.

**Tabulka 1.** Účinnost a vybrané nežádoucí efekty antipsychotických látek (uvedeno dle 7)

| Léčivo        | Poměr D <sub>2</sub> /5-HT <sub>2</sub> | Klinická potence | Extrapyramid. symptomy | Sedace -efekt | Hypotenzivní efekty |
|---------------|-----------------------------------------|------------------|------------------------|---------------|---------------------|
| Chlorpromazin | vysoký                                  | nízká            | střední                | vysoká        | vysoká              |
| Flufenazin    | vysoký                                  | vysoká           | vysoká                 | nízká         | velmi nízká         |
| Haloperidol   | střední                                 | vysoká           | velmi vysoká           | nízká         | velmi nízká         |
| Thiothixen    | velmi vysoký                            | vysoká           | střední                | střední       | střední             |
| Clozapin      | velmi nízký                             | střední          | velmi nízká            | nízká         | střední             |
| Risperidon    | velmi nízký                             | vysoká           | nízká                  | nízká         | nízká               |
| Olanzapin     | nízký                                   | vysoká           | velmi nízká            | střední       | nízká               |
| Quetiapin     | nízký                                   | nízká            | velmi nízká            | střední       | nízká až střední    |
| Ziprasidon    | nízký                                   | střední          | velmi nízká            | nízká         | velmi nízká         |
| Aripiprazol   | střední                                 | vysoká           | velmi nízká            | velmi nízká   | nízká               |
| Sulpirid      | nízký                                   | nízká            | velmi nízká            | nízká         | nízká               |

Látky jedné podskupiny (chlorpromazin, levomepromazin, thioridazin, chlorprothixen) vykazují výraznější sedativní a hypnotický účinek s menším výskytem extrapyramidových nežádoucích reakcí. Incizivní antipsychotika (flufenazin, flupenthixol, haloperidol) mají naopak slabší hypnosedativní působení a častější výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků.

Látky 2. generace, tzv. atypická antipsychotika (amisulprid, aripiprazol, clozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, sertindol, sulpirid, ziprasidon), s nižším výskytem extrapyramidových symptomů lze terapeuticky využít vůči pozitivním psychotickým příznakům, jako jsou halucinace, bludy, dezorganizace myšlení, agresivita, agitovanost, a také vůči negativním psychotickým příznakům, jako je autismus, hypobulie, emoční a afektivní opoštělost. Příznivě mohou ovlivnit i depresivní a kognitivní schizofrenní symptomatiku. Z pohledu klinické praxe je účinnost

antipsychotik 2. generace zhruba stejná. Vždy je však nutno zvažovat kromě ovlivnění cílových příznaků zejména profil nežádoucích účinků daného léku, aby poměr mezi benefitem a rizikem léčby byl co nejvyšší (6).

Tabulka 1 uvádí některá používaná antipsychotika obou generací, jejich účinnost a tři nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky a také poměr afinity látek vůči D<sub>2</sub> receptorům k afinitě látek pro 5-HT<sub>2A</sub> receptory (7).

Nežádoucí účinky, které se v průběhu léčby antipsychotiky objeví, mohou být predikovatelné nebo nepredikovatelné. Predikovatelné vyplývají z farmakodynamických účinků látky, např. ze spektra ovlivnění receptorů (tabulka 2). Nepredikovatelné nežádoucí účinky, tzv. idiosynkratické, se vyskytují vzácně – méně než u 1 % léčených pacientů.

Z tabulky 2, která uvádí receptorový profil dvou generací antipsychotik (8), vyplývá

**Tabulka 2.** Receptorový profil dvou generací antipsychotik (8)

| Receptor                       | D <sub>1</sub> | D <sub>2</sub> | α <sub>1</sub> | H <sub>1</sub> | M <sub>1</sub> | 5-HT <sub>2A</sub> |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| <b>Klasická antipsychotika</b> |                |                |                |                |                |                    |
| chlorpromazin                  | +              | +++            | +++            | ++             | +              | ++                 |
| haloperidol                    | +              | +++            | +++            | -              | -              | +                  |
| flupentixol                    | +              | +++            |                | +++            | -              | +                  |
| <b>Atypická antipsychotika</b> |                |                |                |                |                |                    |
| clozapin                       | +              | +              | ++             | ++             | ++             | ++                 |
| sulpirid                       | -              | ++             | -              | -              | -              | -                  |
| sertindol                      | +              | ++             | ++             | +              | -              | +++                |
| risperidon                     | +              | ++             | ++             | ++             | -              | +++                |
| quetiapin                      | -              | +              | ++             | +              | +              | +                  |
| aripiprazol                    | -              | +++            | +              | +              | -              | ++                 |
| ziprasidon                     | +              | ++             | ++             | +              | -              | +++                |

rozličná síla vazebnosti jednotlivých antipsychotických látek k různým receptorům, jež odpovídají za komplexní výsledný účinek. Rozlišování mezi typickými a atypickými antipsychotiky není dle vazby k receptorům zcela jasně definováno a spočívá na receptorovém profilu, výskytu extrapyramidálních nežádoucích efektů (méně u atypických látek) a účinnosti vůči negativním symptomům. Antipsychotika 1. generace blokují především postsynaptické dopaminové D<sub>2</sub> receptory a další receptorové systémy. Ve výsledku se to projevuje nežádoucími efekty, jako je sedace, psychomotorický útlum. Blokáda muskarinových cholinergních receptorů vede k obstipaci, k narušení kognitivních funkcí a může vést ke kardiotoxicitě, blokáda alfa-synaptických receptorů ke kolapsům. Antipsychotika 2. generace vyvolávají méně extrapyramidových účinků díky větší selektivitě v obsazování dopaminových receptorů. Minimálně blokují dopaminové receptory v nigrostriatálním systému, který zodpovídá za motorické funkce. Vazba na dopaminový receptor D<sub>2</sub> je slabší než u antipsychotik 1. generace.

Z velkého počtu účinných antipsychotických látek s odlišným mechanismem účinku vyplývá, že se terapie psychických poruch stává pro klinického pracovníka velkým uměním podloženým odbornými znalostmi, praktickými zkušenostmi, řešením případných nežádoucích účinků a také vzájemnou adherencí vybudovanou s pacientem.

### Nežádoucí účinky antipsychotik

Před začátkem léčby antipsychotiky je nutné přesně odlišit modifikovatelné příčiny změn chování pacienta a zvážit rovnováhu mezi benefitem a rizikem aplikovaného léči-

va (9, 10). Antipsychotika jsou předepisována pacientům v celé populační věkové šíři. Avšak problematika nežádoucích účinků antipsychotik bývá nejzávažnější především u starší populace, u níž lze předpokládat multimorbiditu spojenou s polyterapií. Kromě toho je nutno počítat i s dalšími faktory. Např. u pacientů s demencí v zařízeních dlouhodobé péče je důležitá potřeba komplexního přístupu k řešení behaviorálních a psychologických symptomů demence včetně vhodných psychosociálních přístupů (11). Neuvážená a zcela rutinní preskripce antipsychotik bývá velmi špatným řešením daného zdravotního problému. U pacientů s demencí se často vyskytují poruchy chování, které jsou označovány jako behaviorální a psychologické příznaky s velmi širokým spektrem úzkostných stavů, depresí, halucinací, agitovanosti nebo apatií, bludů aj. Úspěch psychofarmakoterapie bývá sporný také u pacientů s depresí pro řadu nežádoucích účinků.

Antipsychotika bývají předepisována v seniorské populaci i v domácím prostředí, a to více než z 10 %. V roce 2013 bylo zjištěno (12), že 39 % pacientů v USA, kteří jsou v ústavě s dlouhodobou péčí, jsou nevhodně předepisována antipsychotika, aniž by pacienti vykazovali vhodnou klinickou indikaci pro tuto léčbu.

Nežádoucí účinky po antipsychotikách jsou závažným problémem dlouhodobé terapie. Volba antipsychotika by měla být vždy individualizovaná, stejně i dávkování léčiva. Obvykle se začíná s nízkou dávkou, očekávaný účinek léčby nastupuje pomalu v průběhu 3–4 týdnů. Ani po této době však není možné hodnotit účinnost či neúčinnost dané antipsychotické látky, mnohdy to lze až po 6 týdnech (13).

## Cerebrovaskulární a kardiovaskulární příhody

Antipsychotické látky vykazují zvýšené riziko cerebrovaskulárních příhod. Bylo zjištěno, že riziko mozkových mrtvic nebo dočasných ischemických záchvatů je dvakrát větší (14) u pacientů s demencí, kteří užívali antipsychotika, než u pacientů bez demence užívajících dlouhodobě rovněž antipsychotika. Nebezpečí spojené s výskytem cerebrovaskulárních příhod se zdálo být nejvyšší během prvního týdne léčby a zmenšovalo se po 3 měsících (15).

Podle retrospektivních studií (16, 17) byla nejvyšší mortalita na základě kardiovaskulárních příhod a plicních infekcí zjištěna u risperidonu ve srovnání s olanzapinem a quetiapinem. Podle údajů společnosti Agency for Healthcare Research and Quality bylo v USA zjištěno 1 úmrtí na 100 pacientů s výše uvedenými symptomy po podávání atypických antipsychotických látek v 10týdenním období.

Antipsychotika mohou vést k prodloužení depolarizační fáze akčního potenciálu srdečních myocytů, což se odrazí v prodlouženém QT intervalu. Výrazný proarytmogenní účinek byl prokázán u thioridazinu. Ze studie, která byla provedena na skupině psychiatrických pacientů léčených atypickými antipsychotiky, vyplynulo, že prolongace QT intervalu byla nízká (18). Přesto nelze tento nežádoucí účinek antipsychotik literárně dobře popsany podceňovat, neboť srdeční arytmie představují velkou komplikaci léčby. Nejvýraznější byl tento efekt závislý na dávce pozorován u thioridazinu a u ziprasidonu (19). Přípravky thioridazinu byly staženy z našeho farmaceutického trhu. Výskyt náhlé srdeční smrti byl téměř dvojnásobně vyšší u antipsychotiky léčených pacientů, než je obecné zjištění výskytu úmrtí u celé populace (20).

### Sedativní účinek

Útlum je predikovatelným nežádoucím efektem terapie antipsychotiky. Sedace je závislá na dávce, a je-li stálá, bývá obvykle příčinou velmi nízké compliance pacientů. Somnolenci, různě velkou u jednotlivých antipsychotik obou generací (21), je možno zmírnit snížením dávky nebo změnou na večerní dávku, popř. přesunem na méně sedativní medikaci. Po antipsychotické léčbě u pacientů s organickým poškozením mozku dochází ke snížení záchvatového prahu, což se nejvíce projevilo u nízkopotenčních antipsychotik první generace a také u clozapinu, zvláště ve vyšších dávkách (22). Z toho důvodu by depotní antipsychotika neměla být užívána u pacientů s epilepsií, neboť nelze rychle snížit jejich plazmatickou hladinu.

## Extrapyramidové symptomy

jsou nežádoucí účinky predikovatelné. Jejich rozdělení na akutní a tardivní je uvedeno v tabulce 3.

Akutní extrapyramidové poruchy jsou reverzibilní, mizí po snížení dávky nebo po aplikaci anticholinergního antiparkinsonika. Tardivní či pozdní extrapyramidové symptomy jsou však ireverzibilní. Jejich léčba je nesnadná a použití antiparkinsonik může tento stav ještě zhoršit. Výskyt symptomů bývá nejvyšší u stárnoucí populace. V jedné studii (14) se uvádí, že po olanzapinu šlo o jeden případ z 10 pacientů, u risperidonu 1 případ z každých 20 pacientů. Tyto symptomy působí pacientům četné problémy, jako stavy zármutku, úzkostného ponížení, vedou také ke snížení adherence.

Nejvyšší výskyt extrapyramidových symptomů byl zaznamenán při vyšších dávkách haloperidolu; méně častěji se objevily tyto symptomy u typických antipsychotik se slabší dopaminergní bloádou. Z meta-analýz, porovnávajících antipsychotika. 2. generace s haloperidolem, se prokázalo, že léčba látkami 2. generace byla spojena s daleko menším výskytem extrapyramidových symptomů (21). V dalších studiích nebyl tento výsledek jednoznačně potvrzen (3, 4, 23).

Parkinsonismus, patří do skupiny reverzibilních extrapyramidových symptomů, se projevuje zejména třesem rukou a paží, nehybností paží a ramenou, bradykinezi, akinezi, hypersalivací a dalšími zvláštními pohyby, např. fenoménem „ozubeného kola“. Nejdůležitější je stanovení správné diagnózy, neboť některé symptomy se podobají stavům deprese, dokonce připomínají negativní symptomy schizofrenie.

Při léčbě akutní akatizie (stav subjektivně popisovaný jako vnitřní ztráta klidu) je velmi důležité (24) rozlišit a oddělit akutní akatizii od psychiatrické úzkosti a vzrušení a podle toho volit nejen redukci dávky, ale i jiné postupy.

Dalším dobře popsáním extrapyramidovým symptomem je akutní dystonie, projevující se spastickými svalovými kontrakcemi obvykle v oblasti šíje, obličeje. Všechny reakce jsou nepříjemné, trapné a život ohrožující, nejsou-li správně léčeny. Terapeutický zásah často vyžaduje intravenózní nebo intramuskulární aplikaci anticholinergních látek.

Tardivní dyskineze patří k pozdním nežádoucím účinkům léčby antipsychotiky (viz tabulka 3). Příznaky této poruchy nemizí ani po přerušení medikace. Mimovolní výrazné pohyby především v oblasti obličeje jsou spasmy prováděné bez vědomí pacienta. Jak bylo zjištěno (25), nejvýraznější jsou tyto pohyby při probouzení, sla-

běji se projevují během relaxace a mizí během spánku. K rizikovým faktorům patří vysoké dávky typických antipsychotik, vyšší věk aj. Dlouholetá snaha spojená s léčbou tardivní dyskineze obvykle začínala výměnou původního léčiva za jiné s nižším rizikem, žel, kladné výsledky byly nedostatečně prokazatelné, i když došlo ke snížení řady symptomů podle některých studií (26, 27).

## Orthostatická hypotenze

Orthostatická či posturální hypotenze bývá doprovodným účinkem antipsychotické terapie zejména u nízkopotenčních látek 1. generace a po podání clozapinu. V případě rychlého nástupu léčby byla tato hypotenze zaznamenána také u risperidonu a quetiapinu (21). K výraznějšímu efektu dochází u starších osob, kdy se zvyšuje riziko úrazů, nebo u osob s kardiovaskulárním onemocněním. Nezbytné je začínat nízkými dávkami a pak správně vytitrovat účinnou dávku antipsychotika, tzn. do léčebného režimu včlenit snížení dávek nebo rozdělení dávek, popř. provést přesun medikace na látky s méně antiadrenergním účinkem.

## Anticholinergní efekty

Manifestují se suchostí v ústech (někdy naopak hypersalivací), retencí moče, obstipací, ztíženou mikcí, nejasným rozmazaným viděním a jinými anticholinergními účinky (28). Nejvýraznější účinky byly prokázány u clozapinu a u nízkopotenčních antipsychotik, potvrzeny také při léčbě olanzapinem a quetiapinem (29), na rozdíl od clozapinu ve vysokých dávkách.

## Nárůst tělesné hmotnosti, metabolické změny

Přírůstek na váze je velmi špatně kontrolovatelným nežádoucím efektem antipsychotické léčby (30). Zdá se být méně výrazný u starších pacientů než u pacientů mladých. Nebylo potvrzeno, že by odpovídal na dávku léčiv v normálním terapeutickém rozsahu. Zdá se, že k většímu nárůstu hmotnosti dochází po clozapinu a olanzapinu (23), k minimálnímu po aripiprazolu a ziprasidonu (31).

Při antipsychotické léčbě lze upozorovat také výskyt glykemických abnormalit, od mírné inzulinové rezistence až k diabetické ketoacidóze (32). Riziko metabolických změn při antipsychotické terapii látkami obou generací bývá různé. Největší riziko se ukázalo při terapii s clozapinem a olanzapinem, i když bývá obtížné kvantifikovat toto riziko, neboť u diabetes se musí počítat s dalšími rizikovými faktory v populaci.

Nízkopotenční antipsychotika 1. generace a z atypických antipsychotik clozapin, olanza-

**Tabulka 3.** Extrapyramidové nežádoucí účinky antipsychotik

|                          | Typ nežádoucího účinku                                       |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Akutní – časné</b>    | parkinsonský syndrom<br>akutní akatizie<br>akutní dystonie   |
| <b>Tardivní – pozdní</b> | tardivní dyskineze<br>tardivní dystonie<br>tardivní akatizie |

pin a quetiapin bývají spojovány také s vyšším rizikem hyperlipidemie (33, 34), nejvyšší metabolické poruchy se objevují při terapii s clozapinem a olanzapinem, střední poruchy u quetiapinu a nízkopotenčních antipsychotik a nejnižší u aripiprazolu, risperidonu, ziprasidonu a vysoko potenčních antipsychotik 1. generace.

## Hyperprolaktinémie

Antipsychotika obecně zvyšují hladinu prolaktinu inhibicí hlenovitých mamotropních buněk produkujících dopamin v hypothalamu. V závislosti na dávce byl tento nežádoucí účinek prokázán u léčby risperidonom (35) a u vysokých dávek olanzapinu a ziprasidonu (21). Hyperprolaktémie bývá příčinou gynekomastie, galactorrhey, oligo- nebo amenorrhey, sexuální dysfunkce, akné, hirsutizmu a ztráty kostní minerální denzity. Více než 43 % pacientů s antipsychotickou terapií mívá problémy se sexuální dysfunkcí, byla u nich zjištěna také velmi nízká adherence (36, 37). Užívání antipsychotik ovlivňuje všechny fáze sexuálních funkcí včetně libida, vzrušení a orgasmu. Antipsychotika z obou generací látek (38) poškozují stavy vzrušení a orgasmu jak u mužů, tak i žen; bývají příčinou erektilní a ejakulační dysfunkce u mužů.

Nebezpečí spojené s chronickou hyperprolaktémií po antipsychotických bývá příčinou osteoporózy a zvýšeného rizika úrazů kyčle. Bylo zjištěno (38), že toto riziko kyčelních fraktur bývá 2,6krát větší u pacientů, kteří užívají antipsychotika s nárůstem prolaktinu než u ostatní populace.

## Další nežádoucí účinky

Vzácně se může při antipsychotické léčbě objevit neutropenie a agranulocytóza, které mohou vést až k potenciálně fatálním infekcím. Agranucytóza se objevuje u počtu menšího než 1 % pacientů; většinou během prvních tří měsíců od začátku léčby. Toto riziko se zvyšuje se starším věkem, ženským pohlavím a asijskou rasou (21). Při terapii clozapinem bývá doporučováno monitorovat jednou týdně počet krevních elementů po dobu prvních šesti měsíců léčby a později alespoň jednou měsíčně.

K nepredikovatelným nežádoucím účinkům patří maligní neuroleptický syndrom s mortalitou okolo 10%. Je to poměrně vzácná, nicméně závažná a život ohrožující komplikace vznikající při léčbě antipsychotiky. Je důsledkem zvýšené citlivosti pacienta k antipsychotikům, projevuje se hlavně hypertermií a svalovou rigiditou, poruchami vědomí. Svalová rigidita bývá doprovázena rychlým vzestupem tělesné teploty. Trvalá nepřerušovaná svalová kontrakce je často projevem onemocnění bazálních ganglií. Takový stav vyžaduje léčbu na jednotkách intenzivní péče. V tomto roce byl ve francouzském odborném časopise popsán atypický případ vyznačující se hypotermií (39).

## Závěr

Terapeutické účinky antipsychotik a následně se vyskytující jejich nežádoucí účinky při léčbě jsou velmi rozmanité. Nevýhodou antipsychotických látek 1. generace jsou problémy spojené s výskytem extrapyramidových symptomů. Novější skupina látek 2. generace, zejména clozapin a olanzapin, vykazuje další nežádoucí účinky vztahující se k metabolickému syndromu, jako je obezita a diabetes mellitus 2. typu. Anticholinergní účinky jsou zvláště výrazné u 1. generace antipsychotik, u 2. generace byly zjištěny především u clozapinu. Většinou se výrazné nežádoucí účinky při antipsychotické léčbě projevují především na začátku terapie. Při důkladném sledování a objasnění příčiny jejich vzniku na základě rozdílného mechanismu účinku látek, lze je odpovědně a individuálně řešit změnou jednotlivých účinných látek, redukcí dávků a úpravou celého dávkovacího režimu. Úspěšnost terapie bývá závislá také na zvyšování compliance pacientů a na budování správného vztahu mezi pacientem a lékařem.

*Tato práce vznikla za podpory institucionálního programu PRVOUK P-25/LF1/2.*

## Literatura

1. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 789–796.
2. Kane J, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary and summary. J Clin Psychiatry 2003; 64(suppl. 12): 5–19.
3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Schwarz MS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 1209–1223.

4. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn GG, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 1079–1087.
5. Maršálek M. Extrapyramidové poruchy. In: Seifertová D, Praško J, Höschl C. (Eds). Postupy v léčbě psychotických poruch. Praha: Academia Medica Pragensia, 2004; p. 387–406.
6. Příkryl R. Léčba atypickými antipsychotiky a jejich volba podle spektra nežádoucích účinků. Psychiatr. pro Praxi 2009; 10: 22–25.
7. DeBattista Ch. Antipsychotic Agents & Lithium in Basic & Clinical Pharmacology. Katzung Ed. BG, Trevor AJ, 13<sup>th</sup> Edition LANGE, 2015: 490–509.
8. Rang and Dale's Pharmacology. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Seventh Edition, Antipsychotic drugs, 2012: 553–563.
9. Downing LJ, Caprio TV, Lyness J. Geriatric psychiatry review: differential diagnosis and treatment of the 3 D's—delirium, dementia, and depression. Curr Psychiatry Rep 2013; 15: 365–375.
10. Riggs AR. Antipsychotic use for behavioral and psychological symptoms of dementia. US Pharm 2013; 38: H58–H514.
11. Holmerová I, Rusina R, Jiráček R. Rizika a nevýhody podávání antipsychotik v dlouhodobé péči u pacientů s demencí. Psychiatr. pro Praxi 2014; 15: 58–61.
12. Department of Health and Human Services Office of the Inspector General. Medicare atypical antipsychotic drug claims for elderly nursing home residents. <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-07-08-00150.pdf>. Accessed July 28, 2013.
13. Kršík M. Antipsychotika (neuroleptika) v knize Základní a aplikovaná farmakologie (D. Lincová a H. Farghali a sp.) 2007: Galen, str. 182.
14. Huybrechts KF, Schneeweiss S, Bernard T, Olsson M, et al.: Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 420–429.
15. Douglas LJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. Brit Med J 2008; 337: 1227.
16. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. Am J Psychiatry 2012; 169: 901–906.
17. Kales HC, Kin HM, Zivin K, Valenstein M, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. Am J Psychiatry 2012; 169: 71–79.
18. Pálený V, Příkryl R, Floriánová A, Weisamplová M, Kašperek T, Synek O, Čechová E, Špinar E. Atypická antipsychotika a prolance QTc intervalu. Čes a slov Psychiatr 2007; 103: 325–328.
19. Kitcher S, Brooks SJ, Gardner DM, et al. Expert Canadian consensus suggestions on the rational, clinical use of ziprasidone in the treatment of schizophrenia and related psychotic disorders. Neuropsychiatr Dis Treat 2005; 1: 89–108.
20. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. New Engl J Med 2009; 360: 225–235.
21. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. CNS Drugs 2007; 21: 911–936.
22. Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. Neurology 1994; 44: 2247–2249.
23. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis Lancet 2003; 361: 1581–1589.
24. Kramer MS, Gorkin R, DiJohnson C. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with propranolol: a controlled replication study. Hillside J Clin Psychiatry 1989; 11: 107–119.

25. Dursun S, Haddad PM, Barnes TR. Extrapyramidal syndromes. In: Haddad PM, Dursun S, Deakin B, eds. Adverse Syndromes and Psychiatric Drugs. New York, N.Y.: Oxford University Press; 2004.
26. El-Sayeh HG, Lyra da Silva JP, Rathbone J, Soares-Wieser K. Non-neuroleptic catecholaminergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD000458.
27. Soares KV, McGrath JJ. Anticholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; CD000204.
28. Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J, Wang Z, et al. Off-label use of atypical antipsychotics: an update/Internet/. Rockville M.D.: Agency for Healthcare Research and Quality, September 2011.
29. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, et al. A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. Schizophr Res 2006; 88: 63–72.
30. Bryden KE, Kopala LC. Body mass index increase of 58% associated with olanzapine. Am J Psychiatry 1999; 156: 1835–1836.
31. Gardner DM, Baldessarini RJ, Warch P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. CMAJ 2005; 172: 1703–1711.
32. Ramaswamy K, Kozma CM, Nasrallah H. Risk of diabetic ketoacidosis after exposure to risperidone or olanzapine. Drug Saf 2007; 30: 589–599.
33. Koro CE, Meyer JM. Atypical antipsychotic therapy and hyperlipidemia: a review. Essent Psychopharmacol 2005; 6: 148–157.
34. Newcomer JW. Metabolite considerations in the use of antipsychotic medications. J Clin Psychiatry 2007; 68: 20–27.
35. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. J Clin Psychopharmacol 1999; 19: 57–61.
36. Wallace M. Real progress—the patient's perspective. Int Clin Psychopharmacol 2001; 16: S21–S24.
37. Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR, Saunders CS, Wirshing WC. Sexual side effects of novel antipsychotic medications. Schizophr Res 2002; 56: 25–30.
38. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. Br J Psychiatry 2007; 190: 129–134.
39. Huguet B, Fongue J, Chiche L, Gilly L, Pastor MJ, Michelet P, Rouby F. Neuroleptic associated hypothermia: A new case report and study of spontaneous reports to the French pharmacovigilance network. Revue de Medecine Interne 2015; 36: 124–126.
40. Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology 5<sup>th</sup> edition (Ed. R. A. Harvey) 2012, Antipsychotic Drugs 161–168.

Článek doručen redakci: 18. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 6. 5. 2015

---

**prof. RNDr. Ludmila Kameníková, DrSc.**  
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha  
Albertov 4, 128 00 Praha 2  
[ludmila.kamenikova@lf1.cuni.cz](mailto:ludmila.kamenikova@lf1.cuni.cz)

---