

Farmaky navozený psychotický syndrom

Jana Hroudová

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

²Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a VFN v Praze

³Oddělení klinické farmakologie a farmacie, VFN v Praze

Psychotická porucha vyvolaná léky je spojená s příznaky, jako jsou halucinace a bludy, které přímo souvisejí s užíváním léků. Představují komplikace pro zdraví pacientů a zhoršují jejich prognózu. Nejčastěji hlášené projevy jsou psychózy s perzekučními bludy a sluchové halucinace vyvolané kortikoidy, antiparkinsoniky, antimikrobiálními látkami, analgetiky a farmaky s anticholinergními účinky. Léčba zahrnuje vysazení suspektně vyvolávajícího léku, ve většině případů je stav reverzibilní. Pokud vysazení léku není možné, je nutné podávání antipsychotik (většinou atypických) s pečlivým zvážením rizikových faktorů včetně farmakokinetických a farmakodynamických interakcí. Cílem článku je shrnout nejčastější příčiny polékových psychotických stavů, jejich možný mechanismus vzniku, rizikové faktory a případné možnosti jejich řešení.

Klíčová slova: polékový psychotický syndrom, nežádoucí účinky léčiv.

Drug-induced psychotic syndrome

Drug-induced psychotic disorder is related to symptoms such as hallucinations and delusions directly related to drug intake. They represent complications of patients' health and worsen their prognoses. The most frequently reported manifestations are psychoses with persecutory delusions and auditory hallucinations induced by drugs: corticosteroids, antiparkinsonian drugs, antimicrobials, analgesics, and drugs with anticholinergic effects. Treatment involves withdrawal of the suspected causative drug, in most cases, the condition is reversible. If discontinuation of this drug is not possible, administration of antipsychotics (mostly atypical) is appropriate, with careful consideration of risk factors, pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions included. The aim of this article is to summarize the most common causes of drug induced psychotic states, their possible mechanism of origin, risk factors and possible options for their treatment.

Key words: drug-induced psychotic syndrome, adverse drug effects.

Úvod

Psychotická porucha vyvolaná léky je diagnostický termín pro syndrom, který se projevuje bludy, halucinacemi, ztrátou kontaktu s realitou a přímo souvisí s užíváním léků. Steroidy, antiparkinsonika, analgetika, antimikrobiální látky a jiná farmaka mohou vyvolat psychózu, jejímiž nejčastějšími příznaky jsou perzekuční bludy a sluchové halucinace. Psychóze mohou předcházet prodromální projevy, změny nálady nebo úzkost, např. při léčbě steroidy, antituberkulotiky nebo

antimalariky. Rizikovými faktory pro většinu polékových psychotických syndromů jsou psychiatrická anamnéza a ženské pohlaví, riziko stoupá také s věkem a obecně ho může horšit jiné somatické onemocnění, renální/jaterní insuficience a hospitalizace v lůžkovém zařízení.

Polékový psychotický syndrom je nutné odlišit diferenciálně diagnosticky od jiných onemocnění, které se mohou také projevit psychotickými příznaky (viz Tab. 1). Psychotické projevy mohou být také důsled-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno projektem Cooperatio (výzkumná oblast Neurovědy) a projektem Ministerstva zdravotnictví ČR, RVO-VFN64165.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(2):83-87

<https://doi.org/10.36290/far.2024.014>

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 16. 5. 2024

doc. PharmDr. Jana Hroudová, Ph.D.

hroudova.jana@gmail.com

kem intoxikace. Toxické psychózy vznikají neprodleně po intoxikaci drogy a liší v závislosti na typu a množství intoxikované drogy. Mezi často uváděné drogy navozující psychotické stavy patří:

- stimulační drogy: kokain, amfetaminy (metamfetamin – pervitin, amfetamin), extáze (MDMA),
- psychedelika, halucinogeny: LSD, meskalin, psilocybin, ketamin, Ayahuasca,
- kanabinoidy,
- kratom,
- nové syntetické drogy.

Skupiny léčiv s potenciálem vyvolat psychotický syndrom jsou shrnuty v tabulce č. 2.

Steroidy

Steroidy mohou vyvolat řadu psychiatrických nežádoucích účinků, nejčastější jsou symptomy mánie, deprese, delirium, afektivní poruchy a psychózy. Nejvíce jsou zmiňovány kortikoidy, psychiatrické problémy se objevují nejčastěji 3–4 dny po zahájení léčby. Riziko psychiatrických nežádoucích účinků roste s dávkou kortikoidu, vyšší incidence byla pozorována při dávkách vyšších než 40 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu. Možným mechanismem steroidní psychózy je potlačení osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) a změněné hladiny neurotransmiterů. To vede ke zvýšené aktivitě dopaminu v mozku, která může přispět k psychotickým reakcím (1, 2).

Příznaky obvykle ustoupí do týdne po ukončení léčby. Pokud není možné steroid vysadit, nebo jsou projevy závažné, je nutné použít antipsychotika. Jako farmakoterapie první volby se doporučují atypická antipsychotika, např. olanzapin a risperidon. Delirium většinou odezní po několika dnech, psychóza asi po týdnu, mánie asi po 2–3 týdnech a deprese déle.

Snižování dávky by mělo vycházet z celkové dávky, délky léčby a typu kortikoidu. Při rychlém snižování dávek kortikosteroidů je třeba opatrnosti, zejména u pacientů, kteří jsou léčeni dlouhodobě a vysokými dávkami. Nevhodný „taper“ může vést: (1) k potlačení osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) se sekundární insuficiencí nadledvin; (2) k recidivě onemocnění, pro které byla léčba

Tab. 1. Nejčastější onemocnění provázená psychotickým syndromem

Neurologická onemocnění	stavy po úrazu mozku nádory mozku neuroinfekce, záněty CNS stavy po cévní mozkové příhodě Huntingtonova chorea epilepsie demence
Psychická onemocnění	bipolární afektivní porucha akutní psychotická ataka schizofrenie, schizoafektivní porucha, porucha s bludy těžká deprese provázená psychózou organická halucinóza, organická porucha s bludy delirantní stavy, odvykácí stavy s deliriem, intoxikace
Hormonální poruchy	změny v aktivitách thyroidálních, parathyroidálních hormonů, změny v ose HPA
Metabolická onemocnění	hypoxie hypoglykemie, hyperglykemie minerálový rozvrat
Jiná	hepatální a renální selhání, dehydratace, Wernicke-Korsakovův syndrom, Wilsonova choroba, porfyrie, otravy těžkými kovy, CO, předávkování fenytoinem

Tab. 2. Farmaka spojená s rizikem psychotického syndromu

Kortikosteroidy	dexamethason, methylprednisolon, prednison
Antiparkinsonika	amantadin, biperiden, dopaminoví agonisté (rotigotin, ropinirol), selegilin
Anticholinergika: spazmy GIT, léčba močové inkontinence	drotaverin, mebeverin, oxybutynin, solifenacin, darifenacin, tolterodin, fesoterodin, atropin, homatropin
Léky s anticholinerními účinky: antihistaminika, anxiolytika, antipsychotika, prokinetika	bisulepin, hydroxyzin, prometazin, levomepromazin, chlorprothixen, klozapin, metoklopramid
Antidepresiva	klomipramin, amitriptylin, imipramin
Hypnotika a BZ	midazolam, diazepam, alprazolam
Analgetika	fentanyl, pethidin, morfin, tramadol
Antibiotika	chinolony (ciprofloxacin), prokain-benzylpenicilin, ampicilin-sulbaktam, cefalosporiny, karbapenemy (ertapenem), klaritromycin, kotrimoxazol
Antivirotika	acyklovir, efavirenz, ganciklovir
Antimalarika	chlorochin, hydroxychlorochin, meflochin
Antituberkulotika	isoniazid
Antiepileptika	fenytoin, levetiracetam, lamotrigin, tiagabin, vigabatrin, zonisamid
Cytostatika	ifosfamid, cyklofosfamid, Vinca alkaloidy (vinkristin), paklitaxel, metotrexát
Imunomodulační léky	interferon-α, interferon-β
Jiné	baklofen, dextrometorfan, ketamin

ukončena; (3) k syndromu z vysazení, charakterizovanému příznaky adrenální insuficience, ale s normální funkcí HPA (3).

V některých případech mohou být rizikové také pohlavní hormony (anabolické steroidy, estrogeny). Starší ženy s vysokou hladinou estradiolu v séru při přijetí do nemocnice měly zvýšené riziko výskytu deliria (4). Anabolické steroidy v nízkých dávkách nezpůsobují významné psychiatrické symptomy, při vysokých dávkách (zneužívání) se mohou objevit deprese, nespavost, nestabilita nálad, mánie, agrese, psychóza až delirium (5).

Rizikové faktory: kortikoid s dlouhým poločasem (dexamethason), anamnéza psychiatrického onemocnění, dávka vyšší než 40 mg prednisonu (nebo jeho ekvivalentu).

Antiparkinsonika

Psychotické příznaky velmi často souvisí s léčbou antiparkinsoniky a jsou velmi těžko léčitelnou komplikací Parkinsonovy nemoci (PN). Prvním krokem při zvládání halucinací nebo psychóz u PN je vyloučení vyvolávajících faktorů, jako jsou např. infekce, akutní metabolický proces nebo přispívající léky (6). Je doporučena revize medikace, vysazení přídatné léčby (benzodiazepiny v sedativní a hypnotické indikaci, nootropika) a farmak s antimuskarinovým působením. Druhým krokem je obvykle úprava antiparkinsonik, zahrnuje vysazení léků v pořadí podle vyššího poměru rizika a přínosu: anticholinergika, amantadin, agonisté dopaminu, inhibitory MAO-B a inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT).

Nakonec lze dávku L-dopy opatrně snižovat podle tolerance (6).

Farmakoterapie psychotických symptomů PN je založena na podávání antipsychotik s nízkým extrapyramidovým potenciálem. Lékem volby je kветiapiн podáváný v úvodním dávkování 12,5 mg na noc, dále velmi pomalu navyšovat na 100–200 mg/den, v některých případech jsou účinné i vyšší dávky. Rizikem kветiapiну je možné prodloužení QTc intervalu a interakce na úrovni metabolismu CYP3A4.

Při neúčinnosti kветiapiну je vhodným antipsychotikem klozapin (7, 8). Zahajujeme terapii úvodní dávkou 6,25 mg klozapinu na noc, v případě dobré tolerance velmi pomalu navyšovat na 25–50 mg/den. Maximální dávka u PN je 100 mg denně s maximem podáváním večer. V průběhu titrace je třeba myslet na možné nežádoucí účinky a monitorovat krevní obraz pacientů (riziko agranulocytózy 0,05–2 %); opatrnost je vhodná také u pacientů s KVS onemocněním (riziko myokarditidy, prodloužení QTc intervalu, tachykardie). Pimavanserin, který je určen k terapii psychóz u PN, zatím nebyl schválen v ČR. Obecně se „atypická“ antipsychotika, včetně risperidonu, olanzapinu, ziprasidonu a aripiprazolu nedoporučují, mohou zhoršit základní onemocnění (6). Pokud je farmakoterapie neúspěšná, je vhodné zvážit elektrokonvulzivní terapii, která může zlepšit psychotické příznaky i hybnost pacienta (9). Akutní delirium u pacienta s PD je možné v podmínkách intenzivní péče zvládnout podáváním dexmedetomidinu (10).

Farmaka s anticholinergními účinky

Často používaná antimuskarinika pro léčbu hyperaktivního močového měchýře vykazují nežádoucími účinky na CNS, které mohou mít klinický dopad především u starších osob. Rizikové jsou především látky s nízkou selektivitou k jednotlivým podtypům muskarinového receptoru a vysokou liposolubilitou, která ovlivňuje schopnost látky procházet přes hematoencefalickou bariéru (HEB) (11). Rizikový je oxybutynin, který je neselektivní a jeho častým nežádoucím účinkem jsou stavy zmatenosti. Méně riziková jsou spasmolytika selektivně působící na M₂ a M₃ podtypy receptorů (tolterodin, solifenacin, darifenacin).

Je třeba vzít v úvahu, že řada dalších farmak vykazuje anticholinergními účinky: antihistaminika (bisulepin, prometazin), anxiolytika (hydroxyzin), antipsychotika (levomepromazin, chlorprothixen, klozapin) a prokinetika (metoklopramid), tricyklická antidepresiva (TCA; amitriptylin, klomipramin, imipramin, dosulepin).

Rizikové faktory: vyšší věk, farmakodynamická potenciace.

Antidepresiva

Riziko psychotických projevů při terapii antidepresivy není podmíněno pouze anticholinergními účinky. Nejen TCA antidepresiva, ale také venlafaxin, bupropion, nebo SSRI mohou vyvolat psychózu nebo mánii (12). Pacienti, u kterých se objevila psychóza nebo manická porucha po SSRI, měli profily metabolitů dopaminu, kyseliny homovanilové (HVA) a 3-methoxy-4-hydroxyfenylglykol (MHPG) podobný profilům psychotických pacientů, u nichž došlo v nedávné době k relapsu při jejich non-compliance. Tyto laboratorní nálezy dále podporují klinické zkušenosti, které naznačují, že antidepresiva SSRI mohou zhoršit mánii nebo psychózu u vulnerabilních jedinců (13).

Rizikové faktory: vyšší věk, kombinovaná léčba antidepresivy, farmakodynamická potenciace.

Anxiolytika a hypnotika

V krátkodobém horizontu jsou terapeuticky vhodné, v dlouhodobém horizontu mají vysoký potenciál vzniku závislosti. Všechny benzodiazepiny vykazují depresogenní a delirogenní potenciál, mohou působit apatii, zmatenost a dezorientaci. Mechanismem je ovlivnění GABA_A receptorů. K rozvoji psychotického stavu až deliria může dojít při rychlém vysazení vysokých dávek benzodiazepinů, z těchto důvodů je nutné jejich postupné vysazení. Léčbu závislosti neuvádím, je nad rámec tématu.

Analgetika

Většina zpráv uvádí jako možnou příčinu halucinací léčbu morfinem, ale existují také zprávy o fentanyl, metadonu, tramadolu, hydromorfonu, buprenorfinu, pentazocinu

i oxykodonu. V některých případech naopak halucinace odezněly po rotaci opioidu na oxykodon. Hypotézou pro vysvětlení halucinací vyvolaných opioidy je dysregulace dopaminu; předpokládá se nadměrná aktivace dopaminergních drah, která vede ke sluchovým a zrakovým halucinacím. Některé metabolity opioidů mohou účinkovat na jiných receptorech a vyvolávat tyto účinky. Příkladem je metabolit morfinu, morfin-3-glukoronid, který má rozdílnou afinitu k podtypům μ receptorů a neopiátovým receptorům a s větší pravděpodobností než morfin může navodit halucinace (14). Neurotoxické účinky jsou spojené s hromaděním toxického metabolitu zejména při renální insuficienci. Podobně je rizikový pethidin a tramadol u pacientů s renální insuficiencí, v případě fentanylu a oxykodonu je rizikové současné podávání s inhibitory CYP3A4.

V případě psychotických projevů je vhodné vysazení opioidu, pokud to situace nedovoluje 1) snížit dávku, 2) zvážit rotaci opioidu, 3) zvolit jinou cestu podání; a symptomaticky léčit antipsychotiky (14).

V případě nesteroidních antiflogistik se může zřídkla objevit dezorientace, paranoia nebo halucinace u starších pacientů, kteří začali užívat indometacin (15, 16).

Rizikové faktory: vyšší věk, renální/hepatální insuficience, dehydratace, minerálová dysbalance.

Antiinfektiva

Všechny třídy antimikrobiálních látek mají potenciál způsobovat širokou škálu neurologických a/nebo psychiatrických nežádoucích účinků. Odhadovaná incidence těchto nežádoucích účinků je méně než 1 % a po vysazení léku je ve většině případů reverzibilní (17).

Antibiotika

Encefalopatie charakterizovaná psychózou je podtypem 2 encefalopatií souvisejících s antibiotiky (antibiotic-associated encephalopathy, AAE). Podtyp 2AAE se vyznačuje častým výskytem psychózy s nástupem během několika dní od začátku léčby. Vzácně se objevují epileptické záchvaty, ve většině případů bývá normální EEG (častěji nespecifické, než epileptické) a normální MRI. Psychóza s přítomností bludů nebo halucinací bývá vyvolána nejčastěji chinolony, makroli-

dy, prokain-benzylpenicilinem a sulfonamidy, méně často je popisována u cefalosporinů a metronidazolu (18). Z farmakovigilančních hlášení FDA byl popsán výskyt delirantní stavů u karbapenemů (nejčastěji u ertapenemu) a ampicilin-sulbaktamu (19).

Výrazné psychotické projevy se podobají psychotickým syndromům vyvolaným drogami, antibiotika pravděpodobně narušují neurotransmisi na dopaminových a NMDA receptorech. V případě chinolonů nežádoucí účinky souvisí pravděpodobně s jejich schopností vazby na GABA_A receptory (20). V případě penicilinu je více neurotoxickým prokain, který blokuje presynaptický dopaminový transportér, což zvyšuje koncentrace dopaminu v synapsích (21).

Psychiatrické a neurologické účinky vyvolané chinolony se projevují různě; nejčastěji hlášenými psychiatrickými nežádoucími účinky byly mánie, nespavost, akutní psychóza a delirium. Vyšší riziko neurotoxicity mají ciprofloxacin, norfloxacin, moxifloxacin. Tyto chinolony nemají substituovanou piperazinovou nebo pyrolidinovou skupinou v poloze 7, a tím vykazují vysokou afinitu ke GABA_A receptoru (20). Naopak nižší riziko neurotoxických projevů mají ofloxacin a levofloxacin (substituce na piperazinu).

Neurotoxicita je častěji hlášena u klaritromycinu a erytromycinu než u azitromycinu; z nežádoucích účinků jsou popisovány závratě, vertigo, tinnitus, úzkost, dezorientace, psychózy a mánie (17). Klaritromycin je metabolizován v játrech prostřednictvím CYP3A4 a je silným inhibitorem CYP3A4, lékové interakce mohou být také potenciální příčinou nežádoucích účinků.

Výjimečně se vyskytují psychotické projevy při léčbě kotrimoxazolem, byly popsány náhlé změny chování, agitovanost, neklid a halucinace (17). Ve vyšším riziku nežádoucích účinků sulfonamidů jsou imunokompromitovaní pacienti, pacienti v malnutrici nebo s deficitem folátu.

Rizikové faktory: vysoké dávky antibiotika, délka terapie, renální insuficience, vyšší věk pacienta, porušená HEB bariéra.

Antivirotika

Velmi vzácně se mohou příznaky psychózy, agitovanost, zmatenost a halucinace obje-

vit při léčbě aciklovirem. U gancikloviru jsou časté deprese, stavy zmatenosti a úzkosti, méně častá je psychotická porucha a halucinace.

Většina antiretrovirotik proniká přes hematoencefalickou bariéru a snižuje virovou nálož v CNS, díky tomu ubylo oportunních infekcí CNS (např. toxoplazmová encefalitida, kryptokoková meningitida a progresivní multifokální leukoencefalopatie). Přesto může být podávání antiretrovirotik spojeno s rizikem neurotoxicity včetně psychotických příznaků. Hlavním mechanismem toxicity antiretrovirotik je oxidativní stres a navozené mitochondriální dysfunkce (2).

Mezi nejvíce neurotoxická antiretrovirotika patří efavirenz, nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI), při terapii se mohou objevit deprese, poruchy chování připomínající psychózu, katatonii a bludy. Efavirenz je také spojen s dlouhodobým zhoršením kognitivních funkcí. Větší riziko těchto nežádoucích účinků je častější u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. Ritonavir je nejvíce neurotoxický inhibitor proteáz (PI), v současnosti je však používán pouze v nízkých dávkách jako booster ke zvýšení účinnosti jiných PI. Psychotický syndrom byl popsán také při terapii zidovudinem, abakavirem a nevirapinem. U nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI) jsou častější periferní neuropatie; popisovány např. u didanosinu a stavudinu (17).

Základem léčby psychózy vyvolané antiretrovirotiky je vysazení podezřelých léků, a/nebo zavedení antipsychotických léků, s opatrností stran interakcí mezi antiretrovirotiky, jejich boostery a antipsychotiky (2). Pro rychlou orientaci lze použít: <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/drug-drug-interactions/core-concept/all>.

Rizikové faktory: polypragmazie, lékové interakce, zhoršená funkce eliminačních orgánů, věk nad 65 let.

Antituberkulotika

Většina případů psychóz navozených antituberkulotiky bývají způsobené isoniazidem, psychózy vyvolané etambutolem jsou vzácné (22). Výskyt isoniazidem navozené psychózy je odhadován až na 1,9% pacientů. Předpokládaným mechanismem je interferen- ce s aktivitou MAO, která následně vede k aku-

mulaci serotoninu a katecholaminů. Rozvoji psychózy mohou předcházet prodromální příznaky, včetně např. úzkosti, neklidu a bolesti hlavy několik dní až týdnů předem nástupem floridní psychózy. Úvahy o tom, zda je použití vitamínu B₆ pro prevenci psychózy prospěšné, jsou rozporuplné, protože psychóza se vyskytuje v režimech s i bez užívání pyridoxinu (17). Léčba psychotických projevů je založena na podávání antipsychotik, při terapii je nutné vzít v úvahu lékové interakce – v léčebných režimech terapie TBC je rifampicin (induktor CYP3A4). V případě podávání např. kvetiapi- nu, aripirazolu nebo haloperidolu je nutné podávat vyšší dávky antipsychotik.

Rizikové faktory: pomalí acetylátoři.

Antimykotika

Psychotické projevy byly popsány u azolů (vorikonazol) a polyenů (amfotericin B). Studie prokázaly, že neurotoxicita vorikonazolu souvisí se plazmatickými koncentracemi vorikonazolu. Zmatenost, agitovanost, myoklonus a halucinace byly významně pravděpodobnější při sérových koncentracích vorikonazolu nad 5,0–5,5 mg/l (23). V případě amfotericinu B se objevují spíše bolesti hlavy, třes, křeče a ztráta sluchu.

Antimalarika

Psychotické nežádoucí účinky antimalarik jsou vzácné, přesto mohou být vyvolané chlorochinem, hydroxychlorochinem a meflochinem. Díky dlouhému poločasů antimalarik mohou symptomy přetrvávat i týdny po vysazení, terapii je v daných případech léčba atypickými antipsychotiky (kvetiapinem, risperidonem, olanzapinem) (2).

Antiepileptika

Diagnostikovat antiepileptiky indukovanou psychózu je náročné, je nutné ji odlišit od jiných psychotických stavů souvisejících s epilepsií (preiktální, iktální a postiktální psychózy) (2). Pacienti s epilepsií mají zvýšené riziko vzniku schizofrenie (24). Psychotické příznaky byly hlášeny po levetiracetamu, lamotriginu, tiagabinu, vigabatrinu a zonisamidu (2). Při terapii fenytoinem se objevují také stavy zmatenosti.

Doporučením pro výběr vhodného antipsychotika je věnovat pozornost nejen ovliv-

nění záchvatovitěho prahu, ale také rizikovým interakcím. Antiepileptika fenytoin nebo karbamazepin, mohou indukci CYP3A4 urychlovat metabolismus antipsychotik. Velmi je ovlivněn např. kvetiapin, klinicky významná farmakokinetická interakce s léky indukujícími enzymy vede k nedetekovatelným hladinám antipsychotika, i při dávkách až 700 mg denně. Podle Agrawala et al. lze považovat za lék první volby risperidon, má dobrý bezpečnostní profil, nízké riziko záchvatů a interakcí (25). Klopazin je spojen s nejvyšším rizikem vzniku záchvatů mezi antipsychotiky, risperidon a kvetiapin mají riziko vzniku záchvatů nízké.

Cytostatika

U onkologicky nemocných se na rozvoji psychotických stavů podílejí i další faktory, kromě chemoterapie také vliv kortikoidů a radioterapie (rozvoj psychických komplikací po 3–12 měsících). Projevy CNS postižení jsou variabilní, od lehkých kognitivních deficitů po encefalopatii s demencí. Mezi nejčastější chemoterapeutika, která mohou způsobit toxicitu CNS, projevující se různě závažnou encefalopatií, patří metotrexát, vinkristin,

ifosfamid, cyklosporin, fludarabin, cytarabin, 5-fluorouracil 5-FU, cisplatina a interferony ($\alpha > \beta$) (26). Rozvoj psychotických projevů je častý u asparaginázy. Asparagináza štěpí asparagin, který funguje také jako neurotransmiter a jeho deplece je také proto spojena s rozvojem neuropsychiatrických příznaků, depresi a halucinacemi (27). Cytostatiky navozený psychotický syndrom obvykle samovolně a spontánně odezní. Specifickou terapií je použití methylenové modři u ifosfamidem indukované encefalopatie, kyselina folinová u methotrexátu a 5-FU mohou minimalizovat neurotoxicitu těchto cytostatik (26).

Rizikové faktory: věkové extrémy, dávka a režim chemoterapie, předchozí kranální radioterapie, renální/jaterní dysfunkce.

Imunomodulační léčiva

Léčba interferony (IFN) bývá často provázána psychickými problémy. Nejčastější jsou projevy deprese, ale může se vyskytnout také sebevražedné chování, manické příznaky, úzkost, psychóza a delirium. U psychózy indukované pegylovaným IFN- α v kombinaci s ribavirinem (léčba hepatitidy C) lze zvolit

bezinterferonové režimy terapie hepatitidy C. V případě potřeby je vhodným antipsychotikem paliperidon, který není významně metabolizován v játrech (28). U interferonu- β (např. léčba roztroušené sklerózy, RS) jsou popsány jsou kazuistiky s IFN-navozenou psychózou. Léčba u RS je založena na podávání atypických antipsychotik s nízkým extrapyramidovým potenciálem, např. olanzapin, kvetiapin.

Rizikové faktory: anamnéza psychiatrického onemocnění, současná léčba kortikoidy.

Závěrem

Polékové psychotické syndromy jsou závažným stavem, který může komplikovat léčbu základního onemocnění. Nejčastějšími léky s rizikem rozvoje psychotických projevů jsou steroidy, antiparkinsonika, analgetika, anxiolytika a hypnotika, cytostatika a antimikrobiální látky. Ve většině případů jde o reverzibilní stav, ale vyžaduje pozornost. Terapií je vysazení rizikového léku a podávání méně rizikové alternativy. Pokud je daná léčba nezbytná, podáváme antipsychotika s ohledem možné farmakokinetické a farmakodynamické interakce.

LITERATURA

1. Sirois F, Steroid psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(1):27-33.
2. Niebrzydowska A, Grabowski J. Medication-induced Psychotic Disorder. A Review of Selected Drugs Side Effects. *Psychiatr Danub*. 2022;34(1):11-18.
3. Warrington TP and Bostwick JM, Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1361-1367.
4. Avila-Funes JA, et al. Association between high serum estradiol levels and delirium among hospitalized elderly women. *Rev Invest Clin*. 2015; 67(1):20-24.
5. Trenton AJ, Currier GW. Behavioural manifestations of anabolic steroid use. *CNS Drugs*. 2005;19(7):571-595.
6. Beaulieu-Boire I, Lang AE. Behavioral effects of levodopa. *Mov Disord*. 2015;30(1):90-102.
7. Parkinson study group, Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999;340(10):757-763.
8. Taddei RN, et al. Management of Psychosis in Parkinson's Disease: Emphasizing Clinical Subtypes and Pathophysiological Mechanisms of the Condition. *Parkinsons Dis*. 2017;32:56542.
9. Usui C, et al. Improvements in both psychosis and motor signs in Parkinson's disease, and changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(7):1704-1708.
10. Lombardo M, et al. Treatment of Acute Delirium in a Patient with Parkinson's Disease by Transfer to the Intensive Care Unit and Administration of Dexmedetomidine. *J Mov Disord*. 2020;159-162.
11. Callegari E, et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):235-246.
12. Preda A, et al. Antidepressant-associated mania and psychosis resulting in psychiatric admissions. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(1):30-33.
13. Fortunati F, et al. Plasma catecholamine metabolites in antidepressant-exacerbated mania and psychosis. *J Affect Disord*. 2002;68(2-3):331-334.
14. Sivanesan E, Gitlin MC, Candiotti KA. Opioid-induced Hallucinations: A Review of the Literature, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Anesth Analg*. 2016;123(4):836-843.
15. Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central Nervous System Side Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Aseptic Meningitis, Psychosis, and Cognitive Dysfunction. *Archives of Internal Medicine*. 1991;151(7):1309-1313.
16. Risser A, et al. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician*. 2009;80(12):1371-1378.
17. Bangert MK, Hasbun R. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antimicrobials. *CNS Drugs*. 2019;33(8):727-753.
18. Bhattacharyya S, et al. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*. 2016; 86(10):963-971.
19. Teng C, Frei CR. Delirium Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Drugs Real World Outcomes*. 2022; 9(1):23-29.
20. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf*. 2011;34(6):465-488.
21. Graham JH, Maher JR, Robinson SE. The effect of cocaine and other local anesthetics on central dopaminergic neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274(2):707-717.
22. Prasad R, Garg R, Verma SK, Isoniazid- and ethambutol-induced psychosis, in *Ann Thorac Med*. 2008;149-151.
23. Pascual A, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):201-211.
24. Wotton CJ, Goldacre MJ. Coexistence of schizophrenia and epilepsy: record-linkage studies. *Epilepsia*. 2012; 53(4):e71-74.
25. Agrawal N, Mula M. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019; 9:2045125319862968.
26. Sioka C, Kyritsis APOD. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63(5):761-767.
27. Scatchard K, Ming Lee S. 16 – Neurotoxicity of Chemotherapy, in *Blue Books of Neurology*, Rees J and Wen PY, Editors. 2010;352-371.
28. Carrillo de Albornoz Calahorra CM, et al. Successful treatment of psychosis induced by interferon alpha and ribavirin with paliperidone: first case reported. *Gen Psychiatr*. 2019;32(4):e100075.