

Polékové kognitivní poruchy

MUDr. Pavel Ressler, Ph.D., MUDr. Petra Bártová, Ph.D.

Kognitivní centrum, Neurologická klinika FN Ostrava

Lékařská fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě

Polékové kognitivní poruchy jsou závažnou problematikou, i když poněkud opomíjenou a v recentní odborné literatuře leží stranou hlavního zájmu. V našem článku se snažíme podat ucelený přehled o farmacích s potencionálními riziky vyvolání kognitivních poruch. Nejrizikovější jsou farmaka s anticholinergní aktivitou a benzodiazepiny. Vždy je vhodné zvážit možné interakce medikace a další rizika vycházející z biologického a metabolického stavu konkrétního pacienta. Léky mohou narušovat kognici i nepřímo, a to ovlivněním metabolismu, jako je hypoglykemie nebo léky vyvolaná hyponatremie, nebo navozením hypotenze a hypoperfuze CNS, dále aktivitami, které mohou interferovat se synaptickou transmisí.

Klíčová slova: kognitivní poruchy, delirium, demence.

Drug-induced cognitive impairments

Although somewhat neglected and out of the main focus of recent medical literature, drug-induced cognitive impairments are a serious issue. The present paper aims to provide an overview of pharmaceuticals with potential risks of inducing cognitive impairments. Pharmaceuticals with anticholinergic effects and benzodiazepines are associated with the greatest risk. It is always appropriate to consider possible drug interactions and other risks resulting from the biological and metabolic status of a particular patient. Medications may interfere with cognition indirectly by affecting metabolism, such as in hypoglycaemia or drug-induced hyponatraemia; by inducing hypotension and hypoperfusion of the CNS; and by activities that may interfere with synaptic transmission.

Key words: cognitive impairments, delirium, dementia.

Neurol. prax 2012; 13(2): 85–88

Seznam zkratek

AN – Alzheimerova nemoc

CNS – centrální nervový systém

iACE – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

LBD – choroba s Lewyho tělísky

PN – Parkinsonova nemoc

Úvod

Kognitivní poruchy způsobené farmaky můžeme dělit na dvě základní poruchy: na polékové delirium a syndrom demence způsobený farmaky. Poléková kognitivní porucha je definována tak, že farmakum podezřelé ze způsobení této poruchy, má efekt na centrální nervový systém, byly zjištěny jeho toxické hladiny anebo bylo zjištěno zlepšení stavu při redukcí dávky této látky nebo při jejím vysazení. Přičemž vznik poruchy vědomí a pozornosti, vnímání, myšlení, paměti, psychomotorického chování, emotivity a schématu spánků-bdění koinciduje s časem, kdy dané farmakum bylo užíváno. Tato definice vylučuje současné užívání alkoholu nebo přítomnost stavu z odnětí alkoholu či jiných návykových psychoaktivních látek či farmak (Bowen a Larson, 1993).

Delirium je definováno jako akutní stav. Jde o nespecifický syndrom, charakterizovaný současnými poruchami vědomí a pozornosti, vnímání, myšlení, paměti, psychomotorického chování, emotivity a schématu spánků-bdění. Mohou být

i přítomny příznaky z poruch vegetativních funkcí, jako např. zvýšení tělesné teploty, mydriáza, zčervenání obličeje, tachykardie, hyperhidróza, kolísání krevního tlaku, nauzea, vomitus, průjmy. Delirantní stav je přechodný a jeho intenzita je měnlivá v čase. Většina nemocných se uzdraví během 4 týdnů nebo i kratší doby, delirium může však trvat i 6 měsíců (Jirák a Koukolík, 2002; Smolík, 2002). Demence je definována jako syndrom, který vznikl následkem chronického nebo progresivního onemocnění mozku, u něhož dochází k narušení mnoha vyšších korových funkcí, včetně paměti, myšlení, orientace, chápání, uvažování, schopnosti učení, řeči a úsudku. Vědomí při tom není zastřeno, porucha musí být natolik výrazná, že způsobuje poruchu funkce v pracovní a sociální oblasti (Smolík, 2002). Porucha kognitivních funkcí je obvykle doprovázena, někdy také předcházena, zhoršením kontroly emocí, sociálního chování nebo motivace. Etiologie demencí je dána onemocněním, úrazem nebo jiným poškozením mozku, včetně vnějších vlivů, tedy i farmaky a toxiny (Ropper a Samuels, 2009).

Demence i delirium jsou syndromy obecně řazené mezi organické duševní poruchy. U různých jedinců mohou substance vyvolávající polékové poruchy kognitivních funkcí indukovat syndrom demence a u jiných jedinců tytéž látky syndrom deliria, to záleží na mnoha faktorech, zejména na výšce dávky, délce působení a celkovém stavu pacienta a prostředí, ve kterém se nachází. Odhaduje

se že delirium vzniká až u 14 – 56% hospitalizovaných pacientů (Inouye, 1994). Podle údajů z literatury je 22 – 39% všech případů deliria způsobeno medikací, nebo se na nich medikace výrazně podílí (Inouye, 1994). Medikace je tak jednou z nejčastějších reverzibilních příčin deliria (Inouye, 1994). Pacient s rozvojem polékového delirantního stavu při absenci kognitivní poruchy v předchorobí má vyšší riziko vzniku budoucí demence. Delirium je obrazem zvýšené fragility CNS a celkového snížení rezerv fyziologických kapacit již v daném okamžiku (Rimman et al., 1995; Betteli, 2011). Demence způsobené medikamenty jsou obvykle reverzibilní po odstranění vlivu působící substance, ale kognitivní porucha může perzistovat i po odstranění vlivu substance, i v tomto případě můžeme mluvit o polékovém syndromu demence nebo alespoň o vlivu medikace na manifestaci demence při pravděpodobném současném neurodegenerativním onemocnění do této chvíle asymptomatickém. Syndrom demence, kde se předpokládá alespoň parciální vliv farmaka, činí podle některých literárních pramenů až 12% všech etiologií demencí (Moore a O'Keefe, 1999), prevalence této poruchy je neznámá (Gray, Lai a Larson, 1999). Asi 22% demenčních pacientů může mít nasedající delirium (Espino et al., 1998). S vyšším věkem stoupá riziko vzniku polékové kognitivní poruchy vzhledem ke změnám metabolismu ve stáří (redukce oxidativního metabolismu, snížení renálních funk-

cí, poruchy iontového hospodárství), změnám ve farmakodynamice, snížení funkční rezervy CNS se snížením perfúze mozku a vyšším výskytom neurodegeneratívnych onemocnení, ktorá vedou ke změnám v neurotransmiterových systémoch (Ropper a Samuels, 2009; Catic, 2009).

Rizikové faktory pro vznik polékové kognitivní poruchy

Hlavní rizikové faktory pro vznik polékové kognitivní poruchy je pokročilý věk, přítomnost již existujícího neurodegenerativního či cévního onemocnení způsobujícího demenci, hospitalizace, sepsy, dehydratace, hypoalbuminémie, pooperační stavy, dekompenzované kardiovaskulární onemocnení, cévní mozková příhoda zejména postihující subkortikální struktury, vysoké sérové hladiny urey a kreatininu, proteinurie, lymfocytóza, poruchy citlivosti, neléčená bolest, poruchy vodního a elektrolytového hospodárství, poruchy acidobazické rovnováhy, celkové infekce, močová infekce, hypoxie, hyperkapnie, deprese, abnormní hladiny sérové glukózy, nutriční deficiencie (B1, B12, folát), choroby vaziva, zácpa i průjem, hypotermie, hypertermie, neznámé prostředí a izolace od vnějšího světa, spánková deprivace, malignity, abúzus alkoholu a jiných látek, psychosociální faktory s akutním stresem, mužské pohlaví, zlomeniny končetin při přijetí do nemocnice, rodinná anamnéza psychiatrického onemocnení, stavy po poranění mozku, již preexistující nevhodná medikace (anticholinergní látky, psychotropní látky a jiné) (Bowen a Larson, 1993; Inouye, 1994; Rimman et al., 1995; Rudberg, Pompei a Foreman, 1997; Aminoff, Grrenberg a Simon, 2005; Catic, 2011; Betteli, 2011). Obvykle je přítomno několik rizikových faktorů pro vznik kognitivní poruchy (Betteli, 2011). Polékové syndromy deliria a demence mohou nasedat na primární neurodegenerativní nebo cévní onemocnení mozku, které by jinak samo vedlo ke vzniku demence, a mohou zhoršovat jeho příznaky a průběh. Léčebné ovlivnění polékové kognitivní poruchy tedy polékového syndromu deliria a demence může zlepšit kvalitu života i u pacientů, kde se nachází i současné primární neurodegenerativní či cévní onemocnení mozku.

Léky způsobující kognitivní poruchy Anticholinergika

Anticholinergní efekt farmak je využíván buď terapeuticky u antiparkinsonské léčby, anebo jde o vedlejší účinky, které nejsou primárním mechanismem účinku medikace. Prodelirogení efekt je vyšší při náhlých změnách dávek těchto léků, a to jak při nasazování, ale i při snižování až vysa-

zování. Nízké dávky těchto substancí působících dlouhodobě mohou způsobit polékové poruchy paměti až poruchy kognitivních funkcí hloubky demence. Anticholinergika přímo ovlivňují pontinní cholinerní dráhy s projekcemi ve frontálním kortexu a mozgovém kmeni (Lipowski, 1992; Rimman et al., 1995). Vysoce riziková jsou antiparkinsonika z primárně anticholinerní skupiny antiparkinsonik (benztropin, trifenydyl, biperiden, procyklidin), tricyklická antidepresiva (o kterých bude podrobněji zvlášť pojednáno v dalším textu), fenothiaziny (thioridazin, prochlorperazin, promethazin, chlorpromazin, flufenazin), anticholinerně působící sedativní antihistaminika (např. diphenhydramin, hydroxyzin, chlorpheniramin, meclizine), nízké riziko můžeme očekávat u spazmolytik (belladonna, diphenoxylat, clonidin, dicyclomin, hyoscyamin), oxybutin (Tune et al., 1992; Flacker a Lipsitz, 1999), myorelaxancií (cyclobenzaprin, orfenadrin), některých antiarytmik s anticholinerním efektem (disopyramid, quinidin, procainamid). Dále známe farmaka, která mají jen předpokládaný anticholinerní efekt, jako jsou kodein, kolchicin, warfarin, furosemid, isosorbidinitrát, nifedipin, cimetidin, ranitidin, prednisolon, teofyllin (Inouye, 1994, Ropper a Samuels, 2009; Tune et al., 1992; Flacker a Lipsitz, 1999), teoreticky primárně nezpůsobují vznik polékové kognitivní poruchy, nicméně mohou hrát spolupodmiňující roli s další anticholinerní medikací s obtížně odhadnutelnou mírou rizika. Toto riziko je ovlivněno celkovým stavem pacienta a dalšími faktory, které jsou uvedeny v části rizikové faktory pro vznik polékové kognitivní poruchy. V tomto směru by byly vhodné další farmakologické výzkumy, v dostupné literatuře jsou stávající data nedostatečná. Podle některých analýz sérové anticholinerní aktivity u delirantních pacientů starších 75 let bylo zjištěno, že množství a tíže symptomů korelovala s vyšší sérovou anticholinerní aktivitou, což korelovalo s užíváním anticholinerní medikace, ale toto zvýšení bylo i u pacientů, kteří tato farmaka neužívali anebo u kterých byla vysazena, což pravděpodobně souviselo se zvýšením sérové anticholinerní aktivity během stresu (Flacker et al., 1998). To souvisí se zvýšením rizika vzniku polékové kognitivní poruchy při anticholinerní medikaci během celkových onemocnení a celkového zhoršení fyzického stavu a snížením v době rekonvalescence a uzdravování nezávisle na změnách medikace (Flacker a Lipsitz, 1999).

Antidepresiva

Nejrizikovější jsou tricyklická antidepresiva pro výrazné anticholinerní účinky. U geriatrických pacientů léčených pro depresi ami-

triptyllinem či imipraminem se vyskytuje až v 5 % zmatenost a agitace (Ropper a Samuels, 2009), vyšší riziko je u žen (Moore a O'Keefe, 1999). Tricyklická antidepresiva jsou proto opouštěna a v léčbě deprese zejména u starších jedinců jsou lékem volby SSRI (Gray, Lai a Larson, 1999). U SSRI je nutno myslet na vzácnou možnost hyponatremie indukované těmito preparáty s možným sekundárním rozvojem kognitivní poruchy a možnost rozvoje serotoninového syndromu, který se vyznačuje autonomní dysbalancí, hyperreflexií, tremorem, rigiditou a průjmy a v těžkých případech až deliriem.

Antiparkinsonika

Přibližně 20 – 30 % pacientů s PN již trpí demencí (Ropper a Samuels, 2009). Pacienti s PN jsou extrémně fragilní a náchylní k rozvoji medikamenty indukovaných kognitivních poruch. Antiparkinsonická medikace, svým působením na dopaminerní synapsi ve smyslu zvýšení dopaminerního přenosu, působí propychoticky, indukuje stavy, které mohou probíhat až pod obrazem delirantního syndromu, ale i chronicky se zrakovými halucinacemi, bludy, bez závažnějších stavů neklidu. Riziková jsou pacienti s vyšším věkem a demencí a nežádoucí účinky antiparkinsonik jsou závislé na výši dávky. Delirium mohou indukovat všechna antiparkinsonika vzhledem k jejich primární vlastnosti zvyšovat dopaminerní přenos, jde o levodopu, dopaminerní agonisty (pramipexol, ropinirol, pergolid), amantadin (blokátor NMDA receptorů, antiparkinsonský efekt je nepřímý), selegilin (zvyšuje množství dopaminu v CNS blokadou monoaminoxidázy-B). Při deliriu této polékové etiologie je řešením snížení dávek antiparkinsonik, vyhýbáme se dávkování těchto léků s dlouhým biologickým poločasem na noc. Obvykle vysazujeme jako první, pokud je užíván, selegilin a amantadin, nelepší-li se stav, pak vysazujeme dopaminerní agonisty a ponecháváme pacienta na monotreapii levodopou na nejnižší možné ještě účinné dávce. Při neklidu můžeme podávat atypická antipsychotika, kdy u PN lékem volby je quetiapin (Ropper a Samuels, 2009; Edell a Tunis, 2001).

Antipsychotika

Riziko léky indukovaného delirantního stavu je závislé na výšce používané denní dávky. Mnoho klasických antipsychotik má anticholinerní efekt (thioridazin, chlorpromazin, trifluoperazin), což může indukovat stavy zmatenosti a zhoršit kognitivní poruchy. Nová atypická antipsychotika mají minimální anticholinerní efekt a tedy i menší nežádoucí účinky v tomto směru.

Proto jsou s výhodou atypická antipsychotika používána při zvládání behaviorálních a psychologických poruch u demencí (BPSD). U risperidonu a olanzapinu jsou ale dostupná data o možném zvýšení rizika cerebrovaskulárního onemocnění, a tak je vždy třeba vážit individuálně rizika a možné pozitivní efekty medikace. Při podávání antipsychotik nezapomínáme na možnost rozvoje maligního neuroleptického syndromu, který je charakterizován deliriem, hypertermií, autonomními dysfunkcemi, extrapyramidovými příznaky a anamnézou nedávného podání neuroleptika (Edell a Tunis, 2001; Moore a O'Keefe, 1999; Ropper a Samuels, 2009).

Anestetika

Anestetika, ale i preoperační medikace, jako jsou anticholinergika užívaná ke snížení sekrece sliznic, a také sedativní premedikace (barbituráty a benzodiazepiny), jsou spojovány s možnou indukci pooperačního deliria. Reziduální efekt běžně používaných anestetik na kognitivní funkce může přetrvávat 48 až 72 hodin po vlastní operaci. Proto je velmi důležitý výběr anestetika s preferencí krátkodobě působících substancí u starších pacientů (Parikh a Chung, 1995). Podle některých pramenů ale není závislost rozvoje delirantního stavu na použitém typu anestezie (celkové versus spinální) a významnější roli tak mohou hrát další faktory, jako je metabolická situace pacienta, stres, prostředí, ve kterém se jedinec nachází, a podíl vlastního pooperačního stavu (Parikh a Chung, 1995; Rimman et al., 1995).

Antikonvulziva

Antikonvulziva mohou mít vliv na kognitivní funkce i při běžných terapeutických dávkách a mohou způsobit delirium a syndrom demence. Tyto efekty jsou závislé na výšce dávky. Na druhou stranu víme, že opakované epileptické záchvaty mohou mít také negativní vliv na kognitivní funkce. Obecně nové generace antikonvulziv mají nežádoucí účinky na kognici mnohem menší, než starší generace a jejich riziko v tomto směru je považováno za zanedbatelné (Gray, Lai a Larson, 1999; Ropper a Samuels, 2009). Fenobarbital, primidon a klonazepam mají vyšší negativní vliv na kognici než valproát, karbamazepin a fenytoin (Flaherty, 1998). Účinek fenytoinu, fenobarbitalu a primidonu na kognici spočívá v ovlivnění metabolismu folátu (Flaherty, 1998). U starých jedinců je nutno vyšetřit sérovou hladinu albuminu a kreatininu při podávání fenytoinu, neboť při hypoalbuminémii a elevaci kreatininu je nutno redukovat dávku tohoto léčiva. Při indikaci antikonvulziv, vzhledem k možným nepředpokláda-

teľným individuálním změnám v metabolismu a farmakokinetice medikamentů u geriatrických pacientů, je nutná zvýšená opatrnost a kontroly sérových koncentrací těchto substancí k minimalizaci postižení kognitivních funkcí. Výhodou je pak tendence k monoterapii, vyhýbáme se kombinačním léčbám, kde je to možné, snažíme se používat farmaka ze skupiny nové generace antikonvulziv, kde nám to indikace dovolí (Ropper a Samuels, 2009).

Antibiotika

Ačkoliv je sepsa jedním z významných rizikových faktorů pro rozvoj deliria, antibiotika ho mohou také indukovat. Mezi preparáty, u kterých se předpokládá možné prodelirantní působení, jsou uváděny aminoglykosidy (gentamycin, tobramycin, streptomycin, erytromycin), peniciliny, cefalosporiny, sulfonamidy, fluorochinolony (ciprofloxacin, ofloxacin) (Inouye, 1994). Tyto látky mohou zasahovat do mediátorových systémů CNS, například u fluorochinolonů a penicilinů se předpokládá inhibice GABA. Jsou dostupná data, že penicilin může způsobovat encefalopatii a psychózu. Trimetoprim-sulfametoxazol může způsobovat akutní psychózu u disponovaných jedinců, katatonické a depresivní reakce (Bowen a Larson, 1993; Flaherty, 1998). Rizikové faktory, které zvyšují možnost rozvoje deliria během léčby těmito substancemi, jsou poruchy renálních a jaterních funkcí, zvýšená propustnost hematoencefalické bariéry, psychiatrické onemocnění v předchorobí, celkově špatný stav a vyšší věk pacienta, vysoké dávkování antibiotik a jejich aplikace intravenózně a intratekálně. Tyto substance znamenají nízké riziko pro vznik polékových kognitivních poruch, i když i na ně musíme při léčbě myslet (Bowen a Larson, 1993; Flaherty, 1998).

Antidiabetika (hypoglykemizující léky)

Inzulín a perorální antidiabetika mohou způsobit reverzibilní i ireverzibilní poškození mozku sekundárně, díky možnému navození hypoglykémie. To může vést k poruše kognitivních funkcí, deliriu i syndromu demence (Langlan et al., 1997).

Antispazmodika užívaná v urologii

Tyto látky (oxybutynin, flavoxat) mají anticholinergní aktivitu a ta může způsobit především delirium. Mohou ale způsobit močovou retenci, která sama o sobě může být faktorem, který delirantní stav indukuje. Rizikové faktory, které zvyšují pravděpodobnost deliria při užití těchto medikamentů jsou benigní hypertrofie prostaty, demence, diabetes mellitus a autonomní dysfunkce (Flaherty, 1998).

Antagonisté H2 receptorů

Všechny substance z této skupiny jsou spojovány s akutní CNS toxicitou včetně možnosti vzniku zejména deliria, riziko je ale nízké, je předpokládán efekt anticholinergní (Moore a O'Keefe, 1999). Jako nejrizikovější se jeví cimetidin. Ačkoliv je známo jeho anticholinergní působení v CNS, mechanismus, kterým způsobuje zejména delirantní stavy, není zcela jasný (Gray, Lai a Larson, 1999). U starých pacientů se doporučuje používat v antiulcerotické indikaci farmaka ze skupiny inhibitorů protonové pumpy, jako je například omeprazol (Ressner, 2007; Ropper a Samuels, 2009).

Chemoterapeutika

Velkou roli zde hraje celkový stav pacienta a případné primární postižení mozku jak vlastní malignitou, ozářením, nebo neurodegenerativním či cévním onemocněním mozku. Například kognitivní poruchy navozené metotrexátem jsou častější po ozáření CNS. Mezi chemoterapeutiky byly identifikovány substance způsobující deliria, jde o fluorouracil, L-asparaginazu, vinkristin, vinblastin, carmustine, ifosfamid, intratekálně aplikovaný procarbazon, vysoké dávky arabinosodu, metotrexát, hexametylmelamin, etoposid, lomustin, dacarbazin a cytarabin a další (Bowen a Larson, 1993; Weinrich a Sarna, 1994). Další farmaka, která se užívají při léčbě chemoterapeutiky, jsou antiemetika, cyklosporin, interferon a interleukiny a kortikosteroidy, se mohou podílet na vzniku polékových kognitivních poruch a posilovat tyto nežádoucí účinky u chemoterapeutik. Interleukiny (IL-2) mohou spoluzpůsobovat polékovou demenci zvýšením propustnosti hematoencefalické bariéry pro další neurotoxiny. Aktivace interleukinových receptorů v mozku a současné ovlivnění hladin cytokinů bylo dáno do souvislosti vlivem na funkci hypotalamu, což má předpokládaný vliv na pozornost, vnímání a paměť (Starr a Whalley, 1994; Korneva, Kazakeva a Korneva, 2008). Toxický efekt cyklosporinu je obdobný, jako u interleukinů (Starr a Whalley, 1994). Potenciál jednotlivých farmak z této oblasti je nejasný, neboť jsou používány v kombinační terapii jako součást specifických terapeutických protokolů (Bowen a Larson, 1993; Weinrich a Sarna, 1994; Ropper a Samuels, 2009).

Kardiologická medikace a antihypertenziva

Je důležité si uvědomit, že hypertenze sama je rizikovým faktorem pro poruchu kognitivních funkcí, vznik vaskulární demence a při agresivním snížení zvýšeného krevního tlaku se mohou výrazně zhoršit kognitivní funkce při snížení krevní perfuze CNS (Ropper a Samuels, 2009; Moore

a O'Keefe, 1999). Hypertenze ve středním věku je nověji považována také za jeden z rizikových faktorů pro vznik i AN. Historicky prvním antihypertenzivem, které je spojováno s výraznými nežádoucími účinky na CNS se zhoršením kognitivních funkcí a indukci deliria i polékové demence, je metyldopa, která funguje jako falešný neurotransmitter při přeměně na alfa-metyl-noradrenalin. Amiodaron při dlouhém biologickém poločasu může produkovat déletrvající stavy zmatenosti. U léků, jako jsou iACE, blokátory kalciových kanálů, beta-blokátory a amiodaron, jsou medikací indukované delirantní stavy vzácné a jejich riziko pro indukci kognitivních poruch je nízké. Diuretika mohou způsobit poruchy vodní a iontové rovnováhy, což může vyústit také do delirantních stavů, zejména u pacientů po chirurgických zákrocích (Flaherty, 1998; Ropper a Samuels, 2009; Catic, 2011).

Kortikosteroidy

Zvýšení hladin kortizolu v CNS může být jedním z mechanismů vzniku deliria. Exogenně podané kortikosteroidy mohou mít obdobný efekt. Vysoké dávky kortikoidů mohou způsobit jak delirantní stavy, tak i demenci. Rizikové je zejména dlouhodobé podávání a náhlé snížení či vysazení. Riziko vzniku polékových kognitivních poruch při léčbě kortikoidy je střední (Ropper a Samuels, 2009; Moore a O'Keefe, 1999).

Léky zvyšující střevní motilitu

Metoclopramid překračuje hematoencefalickou bariéru a ovlivňuje dopaminergní i cholinergní systém, a tím může indukovat i delirium (Gray, Lai a Larson, 1999).

Sedativa/hypnotika

Do této skupiny řadíme benzodiazepiny, barbituráty a sedativně působící antihistaminika. Benzodiazepiny s dlouhým biologickým poločasem jsou spojovány se vznikem polékového syndromu demence s vysokým rizikem a jejich podávání v indikaci hypnotika je nevhodné. Toto riziko je nízké až střední u benzodiazepinů se středním a krátkým biologickým poločasem (Moore a O'Keefe, 1999). Rizikové jsou benzodiazepiny i při snížení a ukončení dlouhodobé léčby, a to zejména pro riziko delirantního stavu, kdy medikamenty s dlouhým poločasem mohou ještě řadu dní udržovat své sérové hladiny a abstinenci stav s možným deliriem nastává až po několika dnech po ukončení terapie.

Dlouhodobé podávání benzodiazepinů je spojeno v lehčích případech s poruchami paměti a vizuospaciálních funkcí a zpomalením psychomotorického tempa (Gray, Lai a Larson, 1999). Barbituráty mají obdobný efekt jako benzodiazepiny a jejich dlouhodobé podávání může vyvolat výrazný syndrom demence (Moore a O'Keefe, 1999).

Teofyllin

Udává se, že teofyllin může indukovat delirantní stavy, obvykle ale v dávkách vyšších, než jsou běžně užívané (Gray, Lai a Larson, 1999). Při předávkování teofyllinem se mohou také vyskytnout epileptické záchvaty (Flaherty, 1998).

Závěr

Nejčastějšími léky vyvolávajícími kognitivní poruchy jsou anticholinergně působící farmaka, benzodiazepiny, některá chemoterapeutika a některá antibiotika (Ropper a Samuels, 2009; Starr a Whalley, 1994; Gray, Lai a Larson, 1999; Catic, 2011). Poměrně podceňovanými jsou H^2 blokátory. Potencionálně nebezpečná jsou i některá antiarytmika, antihypertenziva a další substance, kde je riziko nízké, vždy je vhodné zvážit možné interakce a možná spolupodmiňující rizika vycházející z biologického a metabolického stavu konkrétního pacienta (Gray, Lai a Larson, 1999; Catic, 2011). Léky mohou narušovat kognici i nepřímo, a to ovlivněním metabolismu, jako je hypoglykemie nebo léky vyvolaná hyponatremie, nebo navozením hypotenze a hypoperfúze CNS, dále aktivitami, které mohou interferovat se synaptickou transmisí (Ropper a Samuels, 2009). Nejrizikovější pro vznik polékových kognitivních poruch jsou geriatřičtí pacienti, kde funkční rezerva fyziologických a biochemických procesů v CNS nízká a rovnováha metabolických pochodů velmi vratká a tak tyto jedinci mohou mít výrazné nežádoucí reakce na medikaci, která je u mladých jedinců bezpečná.

Literatura

1. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology, Sixth Edition Lange Medical Books/MacGraw-Hill, 2005: 401.
2. Betteli G. Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history. *Minerva Anestesiol.* 2011; 77(6): 637–646.
3. Bowen JD, Larson ER. Drug-induced cognitive impairment-defining the problem and finding solutions. *Drugs Aging.* 1993; 3: 349–357.
4. Catic AG. Identification and management of in-hospital drug induced delirium in older patients. *Drug Aging.* 2011; 28(9): 737–748.

5. Edell WS, Tunis SL. Antipsychotic treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia in geropsychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001; 9(3): 289–297.
6. Espino DV, Jules-Bradley ACA, Johnston CL, Mouton CP. Diagnostic approach to the confused elderly patient. *Am Fam Physician.* 1998; 57: 1358–1366.
7. Flacker JM, Lipsitz LA. Serum anticholinergic activity changes with acute illness in the elderly medical patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1999; 54: M12–M16.
8. Flacker JM, Cummings C, Mach JR, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1998; 6: 31–41.
9. Flaherty JH. Commonly prescribed and over-the-counter medications: causes of confusion. *Clin Geriatr Med.* 1998; 14: 101–127.
10. Gray SL, Lai KV, Larson EB. Drug induced cognition disorders in the elderly – incidence, prevention and management. *Drug. Staf.* 1999; 21: 101–122.
11. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med.* 1994; 97: 278–288.
12. Jiráček R, Koukolík F. Demence. Galén, Praha, 2002: 335.
13. Korneva EA, Kazakova TB, Korneva P. Interleukin-2 Gene Expression in Central Nervous System Cells after Stress and Antigen Application. *Neuroimmune Biology.* 2008; 6: 353–372.
14. Langlan SJ, Deary IJ, Hepburn D, Frier BM. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1997; 34: 337–344.
15. Lipowski ZJ. Update on delirium. *Psychiatr Clon North Am.* 1992; 15: 335–346.
16. Moore AR, O'Keefe TO. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging.* 1999; 15: 15–28.
17. Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anest Analg.* 1995; 80: 1223–1232.
18. Ressler P. Farmakologicky indukované poruchy kognitivních funkcí u geriatrických pacientů. In: Rektorova I, et al. Kognitivní poruchy a demence. Praha: Triton, 2007; 124(139): 190.
19. Rimman TA, Evans JM, Krahn LE, Flemming KC. Delirium in the elderly patients: evaluation and management. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70: 989–998.
20. Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed, MacGraw-Hill, 2009: 1572.
21. Rudberg MA, Pompei P, Foreman MD, Ross RE, Cassel CK. The natural history of delirium in older hospitalized patients: a syndrome of heterogeneity. *Age Aging.* 1997; 26: 169–174.
22. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy, Maxdorf, Praha 2002: 506.
23. Starr JM, Whalley LJ. Drug induced dementia – incidence, management and prevention. *Drug Staf.* 1994; 11: 310–317.
24. Weinrich S, Sarna L. Delirium in the older person with cancer. *Cancer.* 1994; 74: 2079–2091.

Článek přijat redakcí: 9. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 13. 12. 2011

MUDr. Pavel Ressler, Ph.D.

Kognitivní centrum,
Neurologická klinika FN Ostrava
17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-
Poruba
pavel.ressner@seznam.cz

