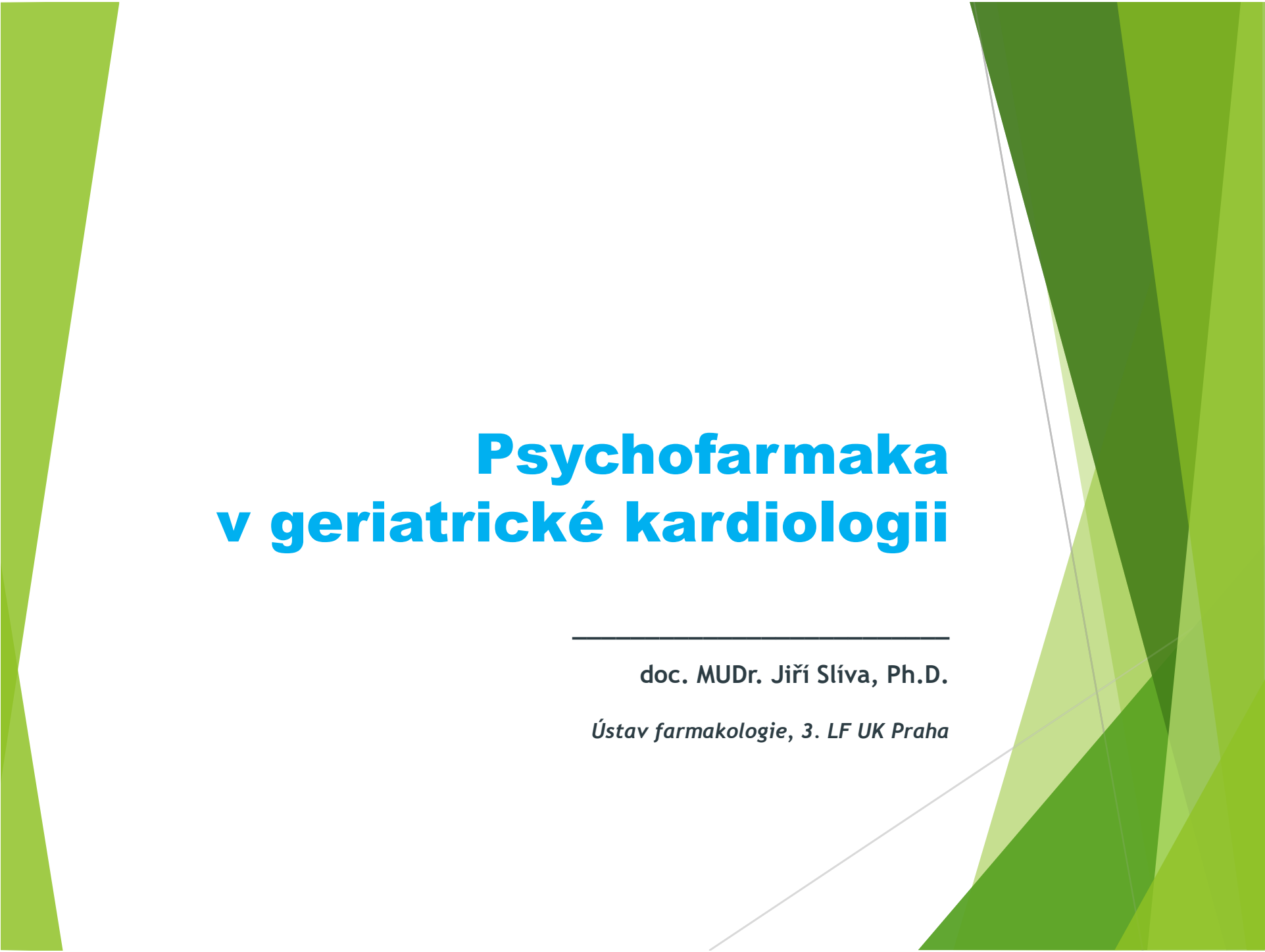




Psychofarmaka v geriatrické kardiologii

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie, 3. LF UK Praha



Farmakokinetické aspekty léčby

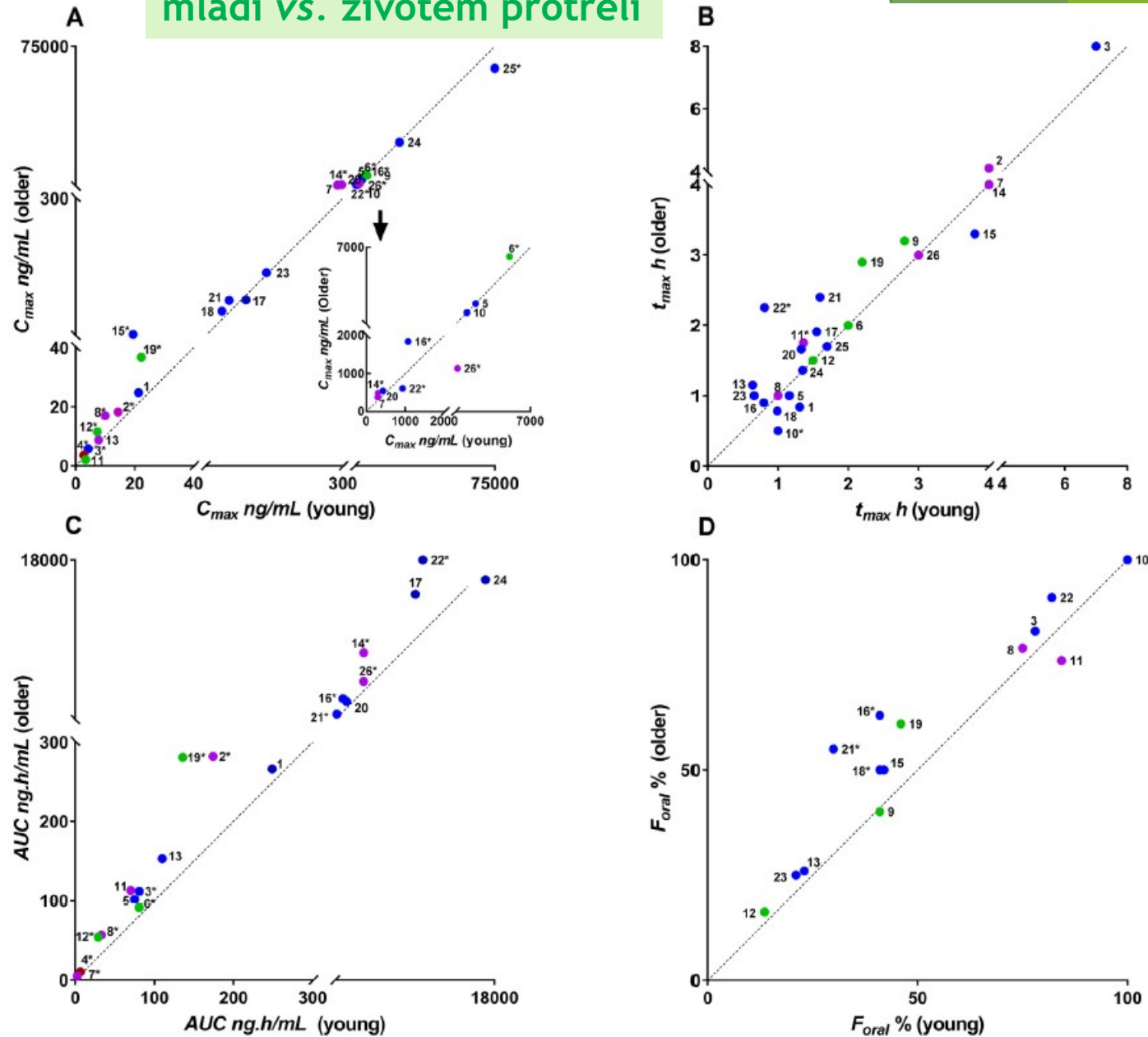
Absorpce u seniora

- ▶ *vzestup žaludečního pH (hypochlorhydrie až achlorhydrie)* - změna disociace podaných léčiv, a tedy i celkově vstřebaného množství (menší vstřebání látek kyselé povahy a naopak);
- ▶ *pokles resorpční plochy* - možné involuční změny střevního epitelu;
- ▶ *zhoršení prokrvení splanchniku* - např. v důsledku mikro- či makrovaskulárních onemocnění;
- ▶ *snížená motilita, včetně zpomalené evakuace žaludku* - např. z důvodu diabetické polyneuropatie apod. je příčinou prodloužení doby pro možné vstřebání léčiva do systémové cirkulace, a tedy vyššího rizika nežádoucích účinků (NÚ).

mladí vs. životem protřelí

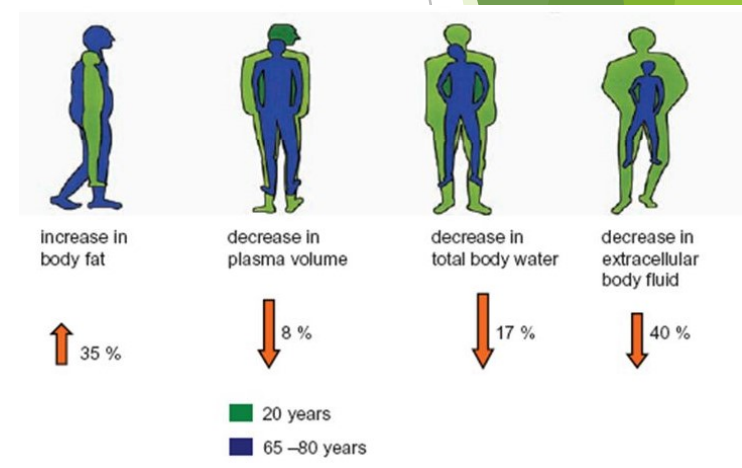
- 1: alprazolam;
- 2: amiloride;
- 3: amlodipine;
- 4: anagrelide;
- 5: antipyrine;
- 6: armodafinil;
- 7: atenolol;
- 8: bumetanide;
- 9: cefetamet;
- 10: chlordiazepoxide;
- 11: digoxin;
- 12: felodipine;
- 13: flumazenil;
- 14: hydrochlorothiazide;
- 15: imipramine;
- 16: levodopa;
- 17: metoprolol;
- 18: midazolam;
- 19: nifedipine;
- 20: oxprenolol;
- 21: propranolol;
- 22: trazodone;
- 23: verapamil;
- 24: aspirin;
- 25: salicylate;
- 26: metformin

Blue dots are BDDCS class 1, green are class 2, purple are class 3 and red are class 4 drugs



Distribuce u seniora

- ▶ *pokles celkové tělesné vody* - zmenšení V_D a zvýšení plazmatických koncentrací hydrofilních léčiv (např. aminoglykosidy, digoxin, kyselina acetylsalicylová, atenolol aj.);
- ▶ *zvýšení tělesného tuku* - zvýšení V_D lipofilních látek společně s prodloužením jejich biologického poločasu - např. benzodiazepiny, metoprolol aj.;
- ▶ *hypoalbuminemie* - nižší tvorba albuminu v játrech je provázena vyšší volnou frakcí léčiva v krvi, a tedy i jeho výrazněji vyjádřenými biologickými účinky - týká se především léčiv s vysokou vazností na bílkoviny plazmy - např. perorální antidiabetika, NSA, warfarin aj.



Biotransformace u seniora

- ▶ snížený průtok krve játry;
- ▶ snížení metabolické aktivity jater
 - ▶ zpomalení reakcí I. (nižší aktivita systému cytochromu P450 3A4 až o 30 % u 70letého člověka)
 - ▶ reakce II. fáze (např. snížená glukuronidace) obvykle zachovány s výjimkou např. morfinu;
- ▶ změny asociované s věkem pravděpodobně nejsou klinicky relevantní.

Durnas C, Loi CM, Cusack BJ. Hepatic drug metabolism and aging. Clin Pharmacokinet. 1990 Nov;19(5):359-89. doi: 10.2165/00003088-199019050-00002. PMID: 2268986.

Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. Clin Pharmacol Ther. 1997 Mar;61(3):331-9. doi: 10.1016/S0009-9236(97)90166-1. PMID: 9091249.

Exkrece u seniora

- ▶ snížení průtoku krve ledvinami;
- ▶ pokles glomerulární filtrace (u osob nad 75 let může být snížena až o 50 %, aniž by docházelo k retenci dusíkatých látek v organismu);
- ▶ snížená tubulární sekrece;
 - ▶ je klíčová u léčiv, která jsou ledvinami primárně vylučována (např. aminoglykosidy, lithium, digoxin, alopurinol aj.), jejichž plazmatické koncentrace se takto mohou výrazně zvýšit;
- ▶ mírně zpomalena biliární sekrece.

Fyziologicky:

- 20% krve je filtrováno glomerulem;
- 80% krve protéká tubulárním systémem

=> **aktivní tubulární sekrece v renální eliminaci léčiv DOMINUJE**



Farmakodynamické aspekty léčby

Farmakodynamické změny

Receptorové změny

- ▶ dopaminergní systém
 - ▶ úbytek D2 receptorů;
 - ▶ vyšší výskyt EPS;
 - ▶ vyšší riziko parkinsonismu.
- ▶ cholinergní systém
 - ▶ riziko zhoršení kognitivních funkcí.
- ▶ adrenergní systém
 - ▶ pokles alfa-2 / beta AR.

Farmakodynamické změny

Ostatní změny

- ▶ pokles receptorové senzitivity - BB (snížení denzity, postreceptorové děje);
- ▶ zvýšení vnímavosti: BDZ, morfin, warfarin, diltiazem, verapamil, enalapril, levodopa;
- ▶ narušení homeostázy - vyšší vnímavost k dehydrataci, selhání srdce, posturální hypotenze;
- ▶ zvýšená citlivost k psychofarmakům - zvýšený průnik HE bariérou.

The background features abstract green geometric shapes. On the left, a solid green trapezoid tapers towards the bottom. On the right, a complex composition of overlapping translucent green polygons in various shades (from light lime to dark forest green) creates a layered effect. A thin, light gray line extends diagonally from the bottom left towards the right side of the image.

Psychofarmaka

Psychofarmaka

Nejvýznamnější skupiny psychofarmak:

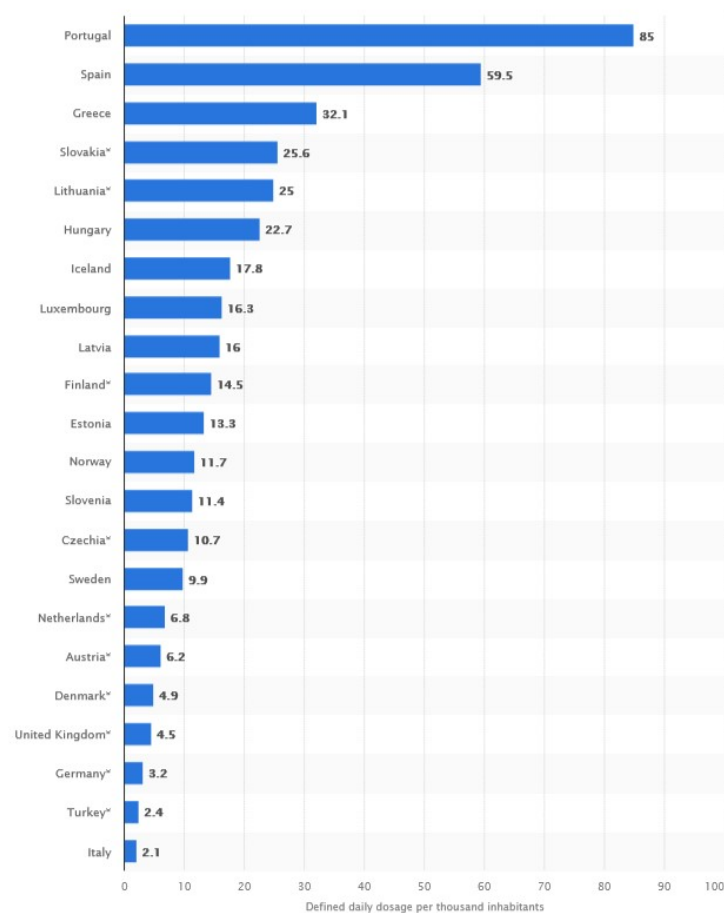
- ▶ hypnosedativa;
- ▶ anxiolytika;
- ▶ antidepressiva (nejenom v indikaci deprese!);
- ▶ antipsychotika;
- ▶ psychostimulancia.

V SENIORNÍ POPULACI VYŠŠÍ RIZIKO:

- nežádoucích účinků;
- lékových interakcí.

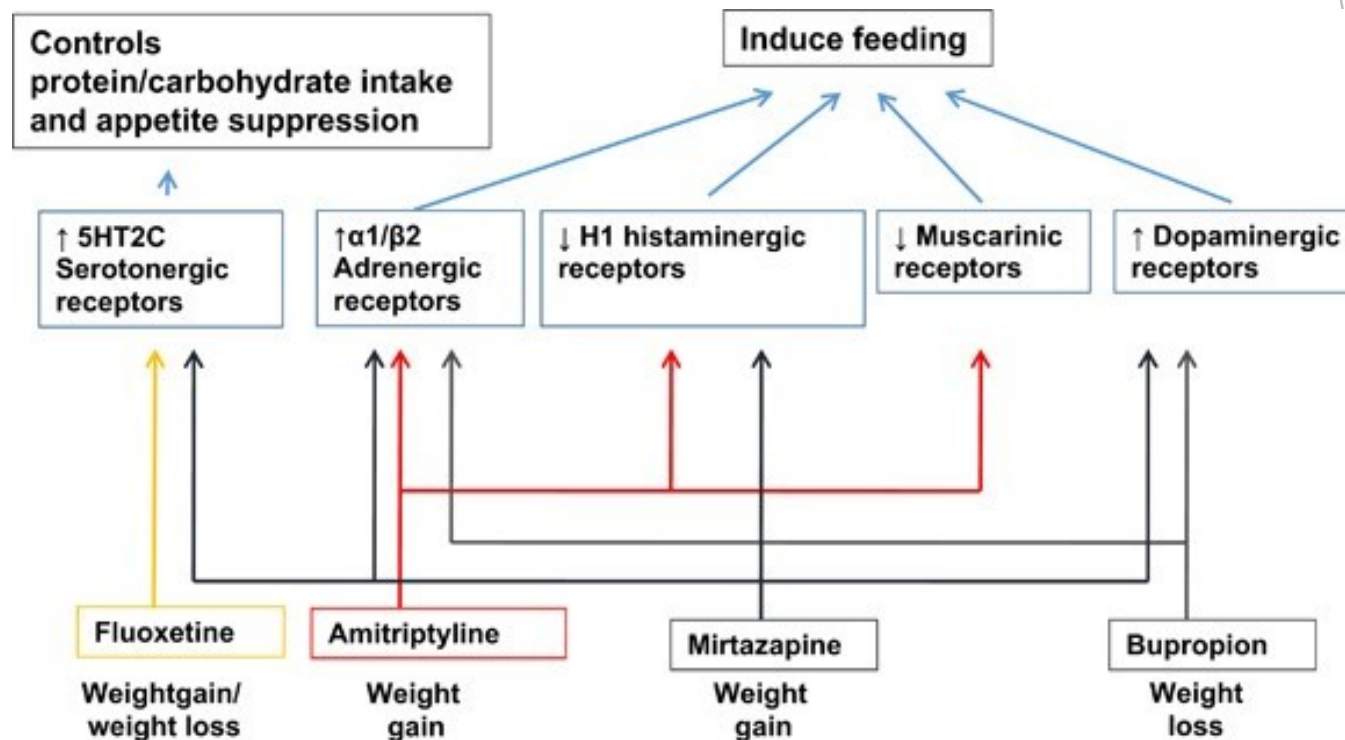
Psychofarmaka

Spotřeba anxiolytik ve vybraných evropských zemích
(r. 2002; DDD/1000 ob.)



<https://www.statista.com/statistics/1238078/anxiolytics-pharmaceutical-consumption-in-europe>

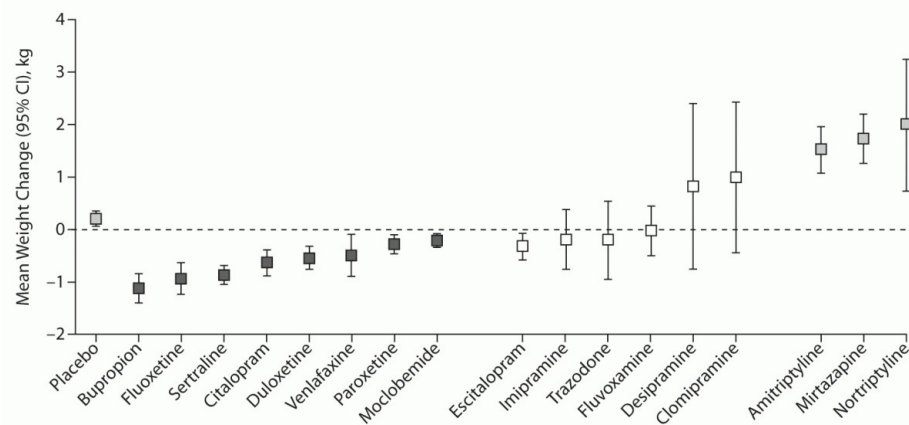
Antidepressiva vs. tělesná hmotnost



Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong ML. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Transl Psychiatry*. 2016 Mar 15;6(3):e759. doi: 10.1038/tp.2016.25. PMID: 26978741; PMCID: PMC4872449.

Antidepressiva vs. tělesná hmotnost

Figure 2. Weight Change During Acute Treatment With Different Antidepressants^a



^aFilled squares indicate a significant effect.

Weighing in on antidepressants³

Weight gain	Weight neutral	Weight loss
TCAs (amitriptyline, doxepin, imipramine, nortriptyline)	SSRIs (fluoxetine, sertraline)	Bupropion
MAOIs		
Mirtazapine		
SSRI (paroxetine)		

MAOIs, monoamine oxidase inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

■ Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2010 Oct;71(10):1259-72. doi: 10.4088/JCP.09r05346blu. PMID: 21062615.

■ <https://www.mdedge9-ma1.mdedge.com/content/drug-induced-weight-gain-rethinking-our-choices>

Antidepressiva a KV-interakce

- ▶ inhibitory CYP2D6 (např. *fluoxetin, paroxetin, bupropion*) zvyšují koncentrace *metoprololu*
 - ▶ riziko hospitalizace pro symptomatickou bradykardii či A-V blokády
- ▶ u méně silných inhibitorů (např. *escitalopram, citalopram, duloxetin*) vhodná redukce dávky

Tabell 1 Oversikt over publikasjoner som belyser interaksjonsrisiko mellom metoprolol og antidepressive legemidler

Antidepressivum	Publikasjonstype	Metoprololpåvirkning
Paroksetin	Interaksjonsstudie (4)	Mer enn 5 ganger økning i metoprololkonsentrasjonen, 30–40 % lavere treningsindusert pulsøkning hos friske forsøkspersoner (p < 0,01)
Paroksetin	Interaksjonsstudie (5)	4–5 ganger økning i metoprololkonsentrasjonen, ca. 15 % lavere hvilepuls hos hjertepasienter (p < 0,001)
Paroksetin	Interaksjonsstudie (6)	4–5 ganger økning i metoprololkonsentrasjonen ved vanlig tablett mot 3–4 ganger økning ved depottablett ¹
Paroksetin	Kasusrapport (7)	Bradykardi etter oppstart av paroksetin hos pasient behandlet med metoprolol (hjerterefrekvens 41 slag/minutt)
Paroksetin	Kasusrapport (8)	AV-blokk grad III etter oppstart av paroksetin hos pasient stabilisert på metoprolol
Fluoksetin	Kasusrapport (9)	Bradykardi etter oppstart av fluoksetin hos pasient stabilisert på metoprolol (hjerterefrekvens 36 slag/minutt)
Bupropion	Kasusrapport (10)	Bradykardi etter oppstart av bupropion hos pasient stabilisert på metoprolol (hjerterefrekvens 43 slag/minutt)
Duloksetin	Interaksjonsstudie (11)	Ca. 3 ganger økning i metoprololkonsentrasjonen ¹
Escitalopram	Interaksjonsstudie (11)	Ca. 2 ganger økning i metoprololkonsentrasjonen ¹
Sertralin	Interaksjonsstudie (11)	Ca. 1,5 ganger økning i metoprololkonsentrasjonen ¹

¹ Potensielle farmakodynamiske endringer ikke undersøkt

■ Molden E, Spigset O. Interaksjoner mellom metoprolol og antidepressive legemidler [Interactions between metoprolol and antidepressants]. Tidsskr Nor Lægeforen. 2011 Sep 20;131(18):1777-9. Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.11.0143. PMID: 21946596.

Antidepresiva & Antipsychotika vs. QT-interval

APIs s vyšším potenciálem prodloužení QT

Drug Class	Drug Name
Typical antipsychotics	Thioridazine, haloperidol, chlorpromazine, pimozide
Atypical antipsychotics	Ziprasidone, iloperidone, quetiapine
SSRIs	Citalopram, escitalopram
TCAs and TeCAs	Amitriptyline, imipramine, maprotiline, nortriptyline, desipramine, clomipramine, trimipramine
SNRIs	Venlafaxine
Other antidepressants	Mirtazapine

APIs s nízkým potenciálem prodloužení QT

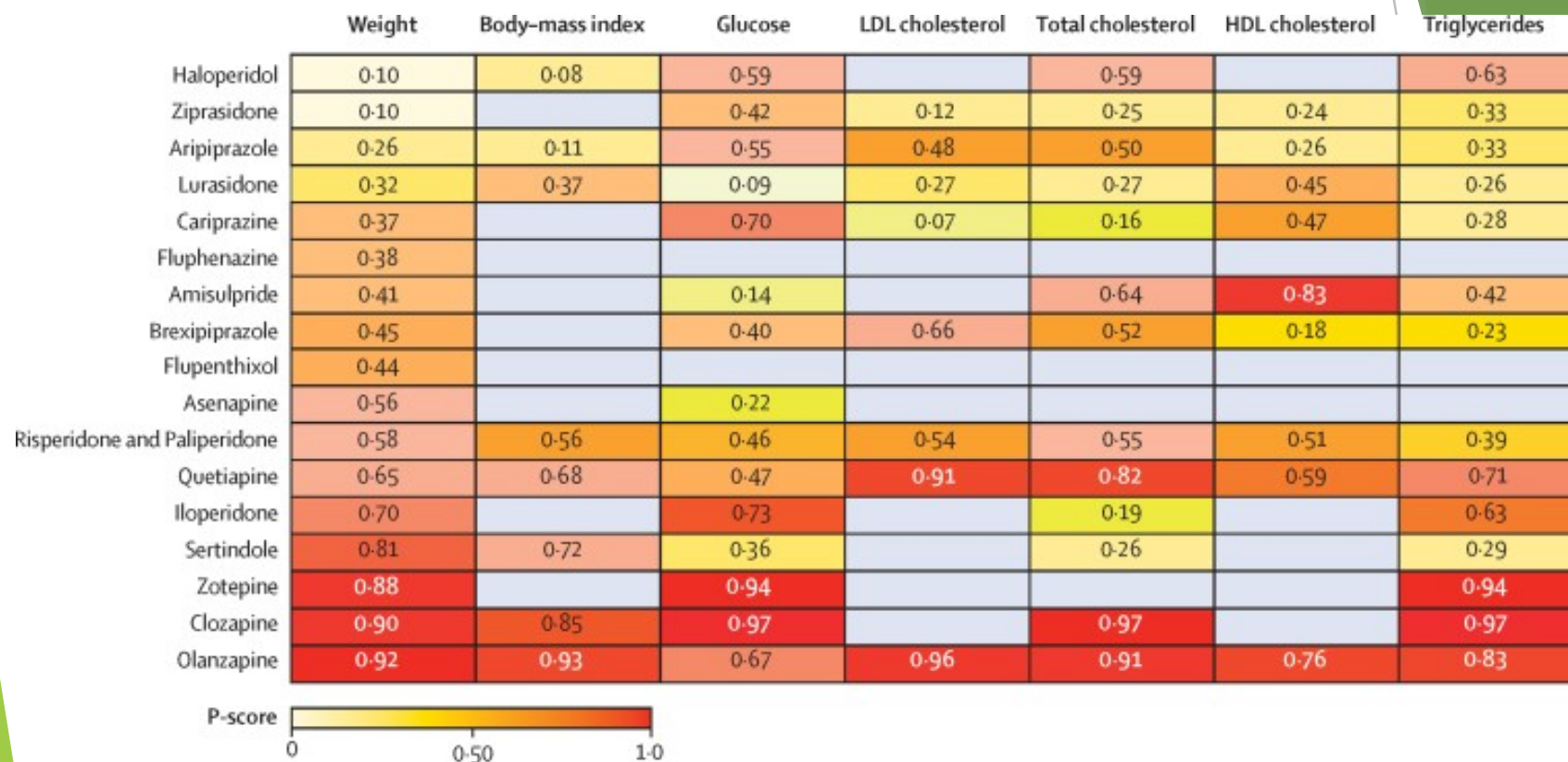
Drug Class	Drug Name
Typical antipsychotics	Loxapine
Atypical antipsychotics	Olanzapine, risperidone, paliperidone, aripiprazole, asenapine, clozapine, brexpiprazole, lurasidone
SSRIs	Paroxetine, fluoxetine, sertraline, fluvoxamine
TCAs and TeCAs	Doxepin
SNRIs	Duloxetine, desvenlafaxine, levomilnacipran, milnacipran
Other antidepressants	Bupropion, vortioxetine, vilazodone, trazodone

■ <https://www.uspharmacist.com/article/qtc-prolongation-with-antidepressants-and-antipsychotics>

Antipsychotika

- ▶ 15 až 72 % osob léčebných antipsychotiky přibývá na váze, a to o 7 % a více;
- ▶ zvyšují riziko rozvoje DM 2. typu;
- ▶ **Vysvětlení:**
 - ▶ navozují down-regulaci intracelulární inzulínové signalizace, což vede k inzulínové rezistenci;
 - ▶ zřejmě existuje přímý vliv na beta-buňky pankreatu - antagonismus na D_2 , $5-HT_{2C}$ a M_3 zhoršuje jejich odpověď na změny glykémie;
 - ▶ na bb. kulturách antipsychotika zvyšovala apoptózu beta-buněk

Metabolické účinky antipsychotik



■ Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):64-77. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31860457; PMCID: PMC7029416.

Metabolické účinky antipsychotik



Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis



Toby Pillinger*, Robert A McCutcheon*, Luke Vano, Yuya Mizuno, Athreeshan Arumham, Guy Hindley, Katherine Beck, Sidhar Natesan, Orkatis Efthimiou, Andreas Cipriani, Oliver D Howes

Summary
Background Antipsychotic treatment is associated with metabolic disturbance. However, the degree to which metabolic alterations occur in treatment with different antipsychotics is unclear. Predictors of metabolic dysregulation are poorly understood and the association between metabolic change and change in psychopathology is uncertain. We aimed to compare and rank antipsychotics on the basis of their metabolic side-effects, identify physiological and demographic predictors of antipsychotic-induced metabolic dysregulation, and investigate the relationship between change in psychotic symptoms and change in metabolic parameters with antipsychotic treatment.

Lancet Psychiatry 2020; 7: 64-77
Published Online
December 12, 2019
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
See Comment page 6

*Certified equally

Institute of Psychiatry,
Psychology and Neuroscience,
King's College London, London,
UK (T Pillinger MRCP,
RA McCutcheon MRCPsych,
L Vano MD, Y Mizuno MRCPsych,
A Arumham MD, G Hindley MD,
Katherine Beck MRCPsych,
S Natesan PhD)

Prof O D Howes MRCPsych;
MRC London Institute of
Medical Sciences, Faculty of
Medicine, Imperial College
London, Hammersmith
Hospital Campus, London, UK
(T Pillinger, RA McCutcheon,
L Vano, Y Mizuno, A Arumham,
G Hindley, K Beck, S Natesan,
Prof O D Howes); Department
of Neuropsychiatry, Kelo
University School of Medicine,
Tokyo, Japan (Y Mizuno);
Institute of Social and
Preventive Medicine,
University of Bern, Bern,
Switzerland (O Efthimiou PhD);
Department of Psychiatry,
University of Oxford, Oxford,
UK (Prof A Cipriani PhD); and
Oxford Health NHS Foundation
Trust, Warneford Hospital,
Oxford, UK (Prof A Cipriani)

Correspondence to:
Dr Toby Pillinger, Institute of
Psychiatry, Psychology and
Neuroscience, King's College
London, London SE5 8AF, UK
toby.pillinger@kcl.ac.uk

Methods We searched MEDLINE, EMBASE, and PsycINFO from inception until June 30, 2019. We included blinded, randomised controlled trials comparing 18 antipsychotics and placebo in acute treatment of schizophrenia. We did frequentist random-effects network meta-analyses to investigate treatment-induced changes in body weight, BMI, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, and glucose concentrations. We did meta-regressions to examine relationships between metabolic change and age, sex, ethnicity, baseline weight, and baseline metabolic parameter level. We examined the association between metabolic change and psychopathology change by estimating the correlation between symptom severity change and metabolic parameter change.

Findings Of 6532 citations, we included 100 randomised controlled trials, including 25 952 patients. Median treatment duration was 6 weeks (IQR 6-8). Mean differences for weight gain compared with placebo ranged from -0.23 kg (95% CI -0.83 to 0.36) for haloperidol to 3.01 kg (1.78 to 4.24) for clozapine; for BMI from -0.25 kg/m² (-0.68 to 0.17) for haloperidol to 1.07 kg/m² (0.90 to 1.25) for olanzapine; for total-cholesterol from -0.09 mmol/L (-0.24 to 0.07) for cariprazine to 0.56 mmol/L (0.26 to 0.86) for clozapine; for LDL cholesterol from -0.13 mmol/L (-0.21 to -0.05) for cariprazine to 0.20 mmol/L (0.14 to 0.26) for olanzapine; for HDL cholesterol from 0.05 mmol/L (0.00 to 0.10) for brexpiprazole to -0.10 mmol/L (-0.33 to 0.14) for amisulpride; for triglycerides from -0.01 mmol/L (-0.10 to 0.08) for brexpiprazole to 0.98 mmol/L (0.48 to 1.49) for clozapine; for glucose from -0.29 mmol/L (-0.55 to -0.03) for lurasidone to 1.05 mmol/L (0.41 to 1.70) for clozapine. Greater increases in glucose were predicted by higher baseline weight (p=0.0015) and male sex (p=0.0082). Non-white ethnicity was associated with greater increases in total cholesterol (p=0.040) compared with white ethnicity. Improvements in symptom severity were associated with increases in weight (p=0.36, p=0.0021), BMI (p=0.84, p<0.0001), total-cholesterol (p=0.31, p=0.047), and LDL cholesterol (p=0.42, p=0.013), and decreases in HDL cholesterol (p=0.35, p=0.035).

Interpretation Marked differences exist between antipsychotics in terms of metabolic side-effects, with olanzapine and clozapine exhibiting the worst profiles and aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine, lurasidone, and ziprasidone the most benign profiles. Increased baseline weight, male sex, and non-white ethnicity are predictors of susceptibility to antipsychotic-induced metabolic change, and improvements in psychopathology are associated with metabolic disturbance. Treatment guidelines should be updated to reflect our findings. However, the choice of antipsychotic should be made on an individual basis, considering the clinical circumstances and preferences of patients, carers, and clinicians.

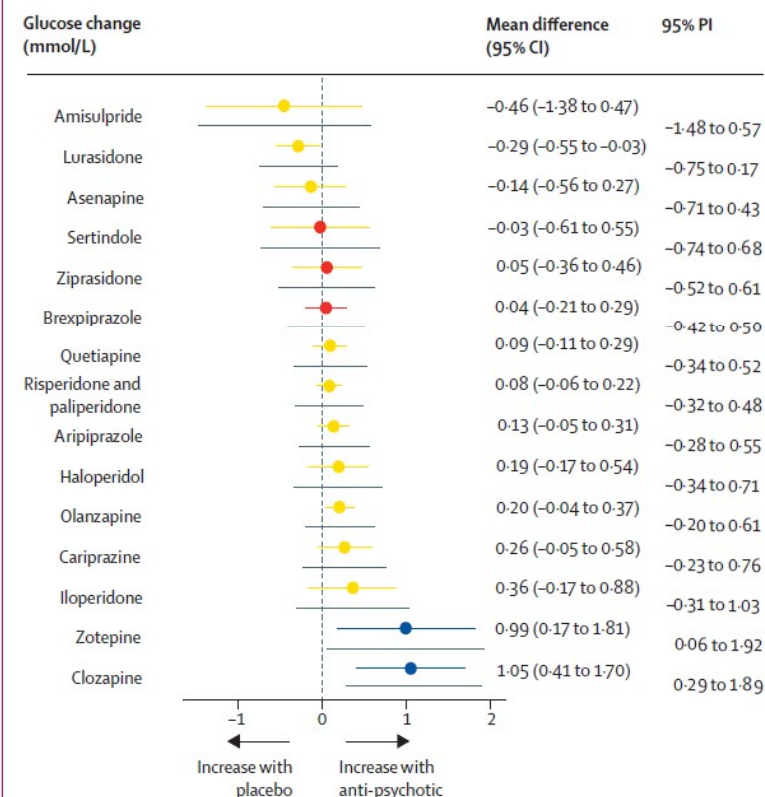
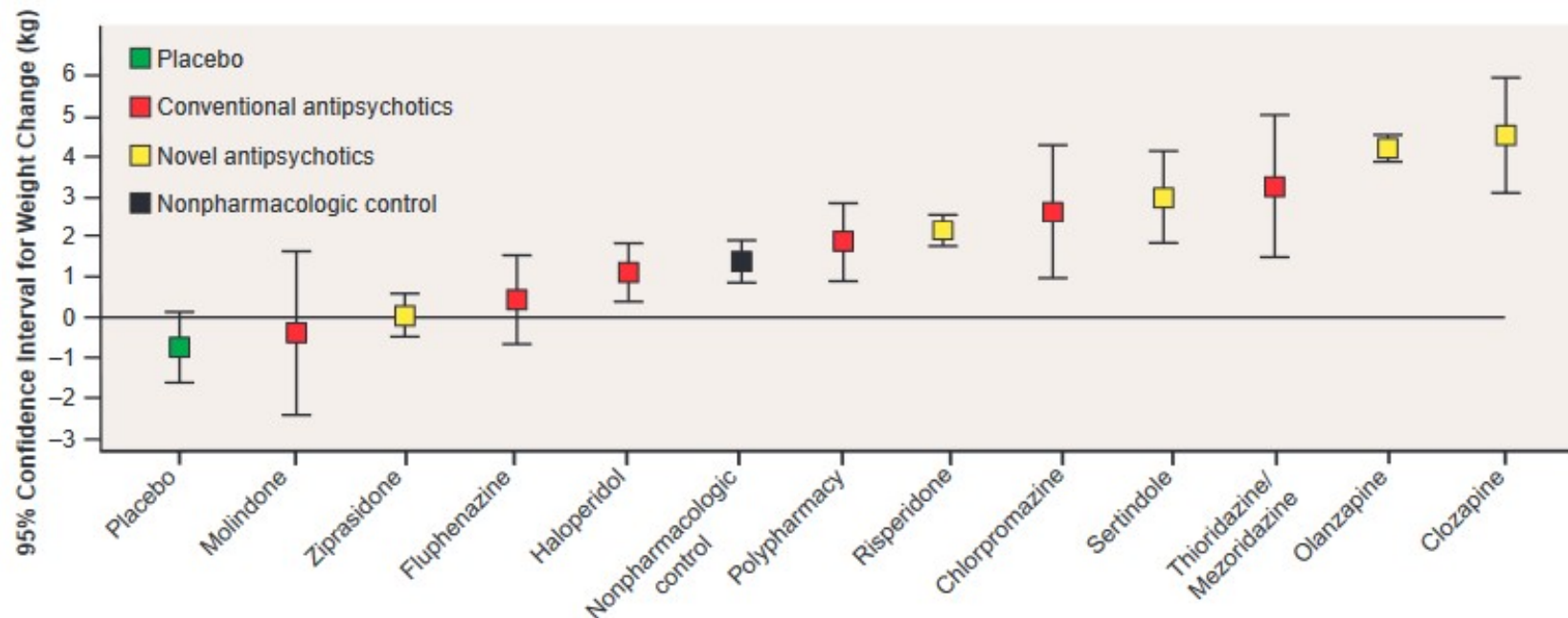


Figure 2: Forest plots for mean differences of antipsychotic drugs compared with placebo

■ Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):64-77. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31860457; PMCID: PMC7029416.

Váhový přírůstek u antipsychotik



■ Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry. 1999 Nov;156(11):1686-96. doi: 10.1176/ajp.156.11.1686. PMID: 10553730.

Vztah mezi užíváním antipsychotik a rizikem DM

Table 1 Risk of weight gain, diabetes and receptor affinities of selected first- and second-generation antipsychotics

	Risk of weight gain	Risk of diabetes*	D ₂ dopamine	5HT _{2c} serotonin	5HT _{1a} serotonin	M ₃ muscarinic	α ₂ adrenergic	H ₁ histamine
Role in weight regulation			✓	✓				✓
Role in insulin secretion			✓		✓	✓	✓	
First-generation antipsychotic								
Chlorpromazine	+++	+++	++++	++++	+	++++	+	++++
Perphenazine	+	+	++++	++++	+	+	+	+++
Haloperidol	++	+	++++	++	–	+	+	+/-
Second-generation antipsychotic								
Clozapine	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
Olanzapine	+++	+++	+	+++	+	+++	+	+++
Quetiapine	++	++	+	+	+	+	+++	++
Risperidone	++	++	+++	++++	++	–	++++	++
Ziprasidone	+	+	+++	++++	++++	–	++	+
Aripiprazole	+	+	++++	+++	++++	–	++	+
Paliperidone	++	+	+++	++++	+	–	+++	++
Lurasidone	+	+	++++	++	++++	–	N/A	–

A higher risk of diabetes and weight gain is associated with high M₃ Muscarinic and H₁ Histamine receptor affinity

*Relative to other antipsychotics. Not all the risk of diabetes or weight gain is related to the antipsychotic

Důležité otázky při nasazování léčby u seniorů

- ▶ Je daná medikace nutná?
- ▶ Existuje případně vhodnější alternativa k zamýšlenému léčivu?
- ▶ Snaha o zabránění polypragmzii - aktivní komunikace stran obstarávání si jiných léčiv či doplňků stravy samotným nemocným.
- ▶ Preference optimální lékové formy s ohledem na stav nemocného - např. problémy s polykáním větších tablet - volba tekutých forem apod.
- ▶ Edukace nemocného.
- ▶ Pokud možno se vyvarovat léčivům s potenciálem závažných nežádoucích účinků.
- ▶ Ověření léčby, event. úprava dávkování na základě stanovení plazmatických hladin léčivé látky.
- ▶ Aktivní pátrání po vedlejších účincích léčby.
- ▶ Je nemocný vůbec schopen sám lék užívat? - např. možné problémy s půlením tablet z důvodu zhoršené jemné motoriky či zraku nemocného.
- ▶ Upřednostňovat vhodnou velikost balení.

STOP

Tricyclic antidepressants (TCA) (particularly Dosulepin):

- with dementia (*risk of worsening cognitive impairment*).
- with glaucoma

Benzodiazepines or hypnotics:

- with cardiac co
- with constipation review (*likely to*
- with acute or chronic respiratory failure i.e. pO_2 less than 8.0 kPa and/ or pCO_2 greater than 6.5 kPa (*risk of exacerbation of respiratory failure*).

Antipsychotics:

- if fallen in
- for longer sedation, benzodiaz than 4 w abruptly).
- long-term (i.e. beyond 1 month) as hypnotics (*risk of confusion, hypotension, extra-pyramidal side effects, falls*).
- long-term (beyond 1 month) in those with Parkinsonism or Lewy Body Disease (*likely to worsen extra-pyramidal symptoms*).
- if fallen in past 3 months (*may cause gait dyspraxia, Parkinsonism*).
- With moderate –marked antimuscarinic/anticholinergic effects. (chlorpromazine, clozapine, flupenthixol, flupenzine, pipothiazine, promazine, zuclopenthixol) with a history of prostatism or previous urinary retention (*high risk of urinary retention*).
- In patients with behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) unless symptoms are severe and other non-pharmacological treatments have failed (*increased risk of stroke*).
- As hypnotics, unless sleep disorder is due to psychosis or dementia (*risk of confusion, hypotension, extra-pyramidal side –effects, falls*).

Děkuji za pozornost

Jiri.Sliva@lf3.cuni.cz

