

FAJČENIE AKO ATRIBÚT INTERINDIVIDUÁLNEJ VARIABILITY PLAZMATICKÝCH HLADÍN ANTIPSYCHOTÍK

souborný článek

Adam Nemček^{1,2}

¹Psychiatrické oddelenie FNŠP
Nové Zámky, Slovenská republika

²Ústav farmakológie JLF v Martine
UK v Bratislave, BioMED, Martin,
Slovenská republika

Kontaktní adresa:

MUDr. Adam Nemček
Psychiatrické oddelenie FNŠP
Nové Zámky
Slovenská 11/a
940 01 Nové Zámky
Slovenská republika
e-mail: adnemcek@gmail.com

SÚHRN

Nemček A. Fajčenie ako atribút interindividuálnej variability plazmatických hladín antipsychotík

Fajčenie v subpopulácii pacientov s psychickou poruchou je až dvojnásobne častejšie než vo zvyšku populácie. Obzvlášť vysoká je prevalencia fajčenia u pacientov so schizofréniou.

Existuje viacero teórií ponúkajúcich vysvetlenie tohto faktu. Najznámejšou je takzvaná hypotéza samoliečby (self-medication hypothesis). Podľa tejto hypotézy pacienti so schizofréniou fajčia v snahe zmierniť príznaky schizofrenie, respektíve zredukovať intenzitu nežiaducich účinkov podávaných antipsychotík. Túto teóriu podporujú i štúdie dokumentujúce vplyv nikotínu na dopamínový a glutamátový systém. Zmiernenie senzorických abnormalít, kognitívnych príznakov či negatívnych príznakov bolo dokumentované vo viacerých štúdiách. Zvýšená pozornosť sa venuje aj genetickej väzbe medzi fajčením a schizofréniou, najviac skúmaným je gén pre $\alpha 7$ podjednotku nikotínového acetylcholínového receptora. Uvedený gén sa dáva do súvislosti so senzorickými poruchami vyskytujúcimi sa u pacientov so schizofréniou a zvýšeným rizikom závislosti od nikotínu.

Cigaretový dym obsahuje polycyklické aromatické uhľovodíky, ktoré vznikajú ako dôsledok nedokonalého horenia.

SUMMARY

Nemček A. Smoking as an attribute of interindividual variability of antipsychotics plasma levels

Smoking between patients with mental disorders is two fold more prevalent than between the rest of population. Notably high prevalence of smoking is in patients with schizophrenia.

There are several theories trying to explain this high prevalence. The most popular is self-medication hypothesis. According to this hypothesis, patients with schizophrenia smoke in order to alleviate symptoms of schizophrenia and to reduce the intensity of adverse effects of antipsychotic medication. This hypothesis is supported by studies documenting the effect of nicotine on dopamine and glutamate system. Reduction of sensoric abnormalities, cognitive and negative symptoms is well documented in several studies. Attention is paid to genetic linkage between smoking and schizophrenia, in the center of research is $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor subunit. This gene is linked to sensoric abnormalities often observed in patients with schizophrenia and higher risk of nicotine dependence as well.

Cigarette smoke contains polycyclic aromatic hydrocarbons, which are products of incomplete combustion. Polycyclic aromatic hydrocarbons are responsible for induction of specific isoensymes

Polycyklické aromatické uhľovodíky sú zodpovedné za indukciu vybraných izoenzýmov systému cytochrómu P450 a indukciu ďalších metabolických ciest, napríklad glukuronidácie. Pôsobením polycyklických aromatických uhľovodíkov dochádza k indukcii izoenzýmov CYP 1A1, CYP 1A2 a CYP 2E1. V metabolizme antipsychotík zohráva najdôležitejšiu úlohu izoenzým CYP 1A2, ktorého substrátom je napríklad haloperidol, olanzapín či klozapín. Indukcia metabolizmu antipsychotík fajčením vedie k interindividuálnej variabilite plazmatických hladín antipsychotík. V praxi môžu vzniknúť dve situácie. Prvou je zlyhanie farmakoterapie u pacientov stabilizovaných na určitých dávkach liečiv, ktorí začnú fajčiť. Indukciou metabolizmu uvedeným spôsobom dochádza k poklesu plazmatických hladín antipsychotík. Ak nedôjde k adekvátnej úprave dávky, môže dôjsť až k zlyhaniu terapie. Protipólom uvedenej situácie je abruptné prerušenie fajčenia u fajčiarov užívajúcich antipsychotiká metabolizované primárne pomocou izoenzýmu CYP 1A2, respektíve glukuronidáciou. Prerušenie fajčenia môže viesť v dôsledku vzostupu plazmatických hladín liečiv k prejavom intoxikácie, a to najmä u psychofarmák s úzkym terapeutickým rozpätím. Po prerušení fajčenia je dôležité zamerať sa na výskyt nežiaducich účinkov ako nadmerná sedácia, nadmerná somnolencia, hypersalivácia, extrapyramídové príznaky, epileptické paroxyzmy.

Fajčenie patrí medzi ovplyvniteľné faktory, ktoré vedú k interindividuálnej variabilite plazmatických hladín antipsychotík. Pravidelnou súčasťou psychiatrického vyšetrenia v rámci ústavnej i ambulatnej psychiatrickej starostlivosti by mala byť aktualizácia údajov o fajčení u pacienta. Znalosť o možnosti ovplyvnenia plazmatických hladín liečiv by mala byť súčasťou úvahy pri individualizovanej voľbe antipsychotika. U fajčiarov je vhodné zvažovať pri výbere antipsychotiká, ktorých metabolizmus nie je ovplyvnený polycyklickými aromatickými uhľovodíkmi obsiahnutými v cigaretovom dyme. Zmena správania v súvislosti s fajčením (zanechanie, začiatok fajčenia) by mala viesť k adekvátnej zmene dávkovania antipsychotík.

Kľúčové slová: cytochróm P450, fajčenie, klozapín, olanzapín, schizofrénia.

of cytochrome P450 system and other metabolic pathways as well, for example glucuronidation. Polycyclic aromatic hydrocarbons are responsible for induction of CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2E1. In metabolism of antipsychotics the most important isoenzyme is CYP 1A2, whose substrates are haloperidol, olanzapine and clozapine. The induction of metabolism of antipsychotics due to smoking leads to interindividual variability of plasmatic levels of antipsychotics. In clinical practice, two situations can occur. The first is failure of the treatment of patients stabilised on certain doses of antipsychotics, who begin to smoke. If the smoking is not followed by adequate adjustment in antipsychotics dosing, treatment failure may occur. Counterpart to the previous situation is abrupt smoking cessation. This can lead to symptoms of intoxication due to elevated plasmatic levels of drugs metabolised through CYP 1A2, especially in drugs with narrow therapeutic range. After smoking cessation, it is important to monitor adverse effects such as excessive sedation and somnolence, hypersalivation, extrapyramidal symptoms, convulsions.

Smoking is modifiable factor of interindividual variability of plasmatic levels of antipsychotics. Essential part of every psychiatric examination for inpatients and outpatients as well should be evaluation of smoking habits. Knowledge about possible effects of smoking on plasmatic levels of antipsychotics should be considered when choosing an antipsychotic. In smokers it is appropriate to choose antipsychotics whose metabolism is not influenced by polycyclic aromatic hydrocarbons. Change in smoking habit (cessation, initiation) should lead to adequate change in antipsychotic dosage.

Key words: clozapine, cytochrome P450, olanzapine, schizophrenia, smoking.

FAJČENIE A SCHIZOFRÉNIA

Fajčenie je považované za významný celospoločenský problém, ktorý vedie ku zvýšeniu morbidity a mortality. Dlhodobou je známa vyššia prevalencia fajčenia v subpopulácii pacientov s psychickou poruchou oproti zvyšku populácie. Špecifickým problémom je fajčenie u pacientov so schizofréniou. V tejto skupine sa prevalencia fajčenia pohybuje na úrovni 70–90 %.¹

Hlavným alkaloidom obsiahnutým v cigaretovom dyme je nikotín, ktorého množstvo zodpovedá približne 1,5 % hmotnosti bežnej komerčne dostupnej cigarety.² Pre sprostredkovanie efektu nikotínu je nevyhnutná jeho väzba na nikotínové acetylcholinové receptory. Väzba vedie ku spusteniu kaskády procesov s ovplyvnením viacerých neurotransmitterových systémov. Z hľadiska modifikácie príznakov schizofrénie je najzásadnejší vplyv nikotínu na dopamínový a glutamátový systém. Zvýšené uvoľňovanie dopamínu v dopamínových dráhach v rôznych častiach centrálného nervového systému väzbou nikotínu na nikotínové acetylcholinové receptory bolo zdokumentované viacerými štúdiami.^{3,4}

Najčastejšie sa objavujúcou hypotézou vysvetľujúcou vyššiu prevalenciu fajčenia u pacientov so schizofréniou je takzvaná hypotéza samoliečby (self-medication hypothesis). Autorstvo sa pripisuje Khantzianovi, ktorý ju sformuloval ako vysvetlenie preferencie určitej psychoaktívnej látky u pacientov so syndrómom závislosti.⁵ Ak túto hypotézu aplikujeme na fajčenie u pacientov so schizofréniou, fajčenie je považované za snahu zmierniť nežiaduce účinky antipsychotík a ovplyvniť príznaky schizofrénie. Redukcia nežiaducich účinkov antipsychotík sa vysvetľuje dvomi mechanizmami. Prvým je zvýšené uvoľnenie dopamínu v oblasti bazálnych ganglií sprostredkované nikotínom, druhým zníženie plazmatických hladín antipsychotík v dôsledku indukcie hepatálnych enzýmov.⁶ Ovplynienie príznakov schizofrénie sa vysvetľuje schopnosťou nikotínu po väzbe na príslušné receptory modulovať dopamínovú a glutamátovú neurotransmisiu v zmysle zvýšeného uvoľňovania dopamínu, a to najmä v kortikálnych oblastiach. Predklinické poznatky naznačujú, že kortikálne (hlavne prefrontálne) oblasti sú senzitívnejšie na chronické podávanie nikotínu ako subkortikálne nikotínové receptory. Podľa hypotéz sa schizofrénia spája s disociáciou kortiko-subkortikálnej dopamínovej aktivity (kortikálna-prefrontálna hypoaktivita versus subkortikálna hyperaktivita). Na základe týchto informácií sa predpokladá, že pacienti so schizofréniou fajčia za účelom stimulácie kortikálnej aktivity bez zmeny subkortikálnej aktivity, čo by podľa teoretického modelu malo viesť k redukcii negatívnych a kognitívnych príznakov. Významnú úlohu zohráva okrem dopamínovej aj glutamátová neurotransmisia.⁷ Predpokladá sa zapojenie glutamátového neurotransmitterového systému hlavne v patogenéze sensorických deficitov detekovaných u pacientov so schizofréniou. Interakcia nikotínu a glutamátového systému v oblasti hipokampu môže byť kľúčom ku sensorickým poruchám, a teda aj miestom neurochemickej dysregulácie pri schizofrénii. Fajčenie môže predstavovať snahu o upravenie týchto sensorických abnormalít pri schizofrénii.⁸ Ovplynienie kognitívnych a negatívnych príznakov

koreluje s posilnením dopamínergickej neurotransmisie v mesokortikolimbickom systéme a prefrontálnej oblasti. Zlepšenie kognitívnych symptómov (najmä pozornosti, priestorovej pracovnej pamäti), zlepšenie deficitov v oblasti sensorického spracovania (abnormality vlny P50 sluchových evokovaných potenciálov) a redukcia intenzity negatívnych príznakov sú podložené viacerými štúdiami.^{9,10,11}

Iná teória hovorí o existencii genetických faktorov, ktoré predisponujú súčasne ku vzniku oboch porúch. Pozornosť sa venuje hlavne génu pre $\alpha 7$ podjednotku nikotínového acetylcholinového receptora. Genetické štúdie identifikovali väzbu medzi polymorfizmom v géne pre $\alpha 7$ podjednotku nikotínového acetylcholinového receptora, abnormalitami vlny P50 sluchových evokovaných potenciálov a schizofréniou.¹² Variácie v géne pre $\alpha 7$ podjednotku nikotínového acetylcholinového receptora sa spájajú aj so zvýšeným rizikom závislosti na nikotíne.¹³

Fajčenie patrí medzi ovplyvniteľné atribúty, ktoré vedú k interindividuálnej variabilite plazmatických hladín antipsychotík. Dôsledky variability môžu byť rôzne – od zlyhávania farmakoterapie u fajčiarov až po intoxikáciu psychofarmakami po abruptnom prerušení fajčenia.

Zisťovanie tzv. „fajčiarskej anamnézy“ by malo byť rutinnou súčasťou vyšetrenia pacienta. Taktiež je dôležité poznatky o fajčení u jednotlivých pacientov pravidelne aktualizovať.

MECHANIZMY VZNIKU INTERINDIVIDUÁLNEJ VARIABILITY

Interindividuálna variabilita plazmatických hladín antipsychotík v dôsledku fajčenia je zapríčinená zmenami v metabolizme. Hlavnými zložkami dymu schopnými ovplyvniť metabolizmus liečiv (nielen antipsychotík) sú polycyklické aromatické uhľovodíky (PAH), ktoré vznikajú ako produkty neúplného spaľovania pri horení cigariet (tabakových, ale napríklad i marihuanových). Popri ich kancerogénnych vlastnostiach sú PAH taktiež potentnými induktormi izoenzýmov 1A1, 1A2, 2E1 systému cytochrómu P450 (CYP), ale i iných metabolických ciest, napríklad glukuronidácie.¹⁴ Z psychofarmakologického hľadiska je najdôležitejší izoenzým CYP 1A2, medzi substráty ktorého patria antipsychotiká haloperidol, olanzapín a klozapín. V dôsledku indukcie metabolických ciest dochádza u fajčiarov k zníženiu plazmatických hladín antipsychotík. Pri indukcii musí dôjsť k syntéze enzýmov, čo vyžaduje určitý čas. Preto sa zníženie plazmatických hladín liečiv a jeho klinické dôsledky môžu objaviť v dlhšom časovom rozmedzí od pôsobenia indukujúceho činiteľa. Na druhej strane, ak indukujúci činiteľ prestane pôsobiť, zvýšená aktivita izoenzýmov istý čas pretrváva. Experimentálne stanovený polčas aktivity CYP 1A2 zistený na základe štúdie klírensu kofeínu je 38,6 hodiny (27,4–54,4 hodiny). Tá istá štúdia uvádza redukciu aktivity CYP 1A2 o 12,3 % , 20,1 % , 25,0 % , 28,2 % a 36,1 % v prvý, druhý, tretí, štvrtý deň a po dosiahnutí rovnovážneho stavu (cca po týždni) po ukončení fajčenia u fajčiarov fajčiacich aspoň 20 cigariet denne.¹⁵ Indukcia enzýmov cytochrómo-

vého systému závisí aj od množstva vyfajčených cigariet. Dostupné zdroje uvádzajú, že už množstvo 7 až 12 cigariet denne vedie k maximálnej indukcii metabolizmu olanzapínu a klozapínu.¹⁶

Nikotín neovplyvňuje metabolizmus liečiv, avšak môže viesť ku farmakodynamickým interakciám. Nikotínová substitučná terapia (žuvačky, tabletky, náplasti, inhalátory) nemá na metabolizmus liečiv rovnaký vplyv ako klasické fajčenie.

OLANZAPÍN A KLOZAPÍN

Olanzapín a klozapín patria medzi atypické antipsychotiká. Obe zaraďujeme do tzv. skupiny multi-acting receptor targeted antipsychotics (MARTA). Z farmakokinetického hľadiska je olanzapín rozsiahlo metabolizovaný v pečeni pomocou izoenzýmu CYP 1A2, menej extenzívne CYP3A4, CYP2D6 a taktiež podlieha glukuronidácii.^{17,18} Klozapín je metabolizovaný primárne izoenzýmom CYP1A2, v menšej miere i CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 a CYP2C19.^{19,20} Dôležitú rolu v metabolizme oboch antipsychotík zohráva CYP1A2 a v prípade olanzapínu i glukuronidácia. Podľa štúdií sú plazmatické hladiny olanzapínu u nefajčiarov vyššie o 67 % ako u fajčiarov, hladiny klozapínu u nefajčiarov v porovnaní s fajčiarimi sú vyššie o 50 %.¹⁶ Dôležitou premennou je i tzv. terapeutické rozpätie, ktoré determinuje klinický význam zmien plazmatických hladín v súvislosti s fajčením. Olanzapín patrí medzi antipsychotiká so širokým terapeutickým rozpätím.²¹ Terapeutické rozpätie klozapínu je užšie a plazmatické hladiny vyššie ako 1000 ng/ml sú asociované so zvýšeným výskytom NÚ v zmysle sedácie ale i rizika záchvatov.²²

Ak pacient začne fajčiť a nedôjde k adekvátnej úprave dávky antipsychotika, môže dôjsť k zlyhaniu terapie a dekompenzácií poruchy. Vzhľadom na uvedené odporúča De Leon použiť u fajčiarov korekčný faktor 1,5 a dávku zvyšovať v priebehu 3–4 týždňov.²² To sa zhoduje s výsledkami štúdie Haslema et al., ktorí rovnako odporúčajú zvýšiť dávky o 50 %.¹⁶ Zvyšovanie dávky možno ilustrovať na konkrétnom príklade. Pacient stabilizovaný na 400 mg klozapínu za deň začne fajčiť. Následne dochádza k zníženiu plazmatických hladín klozapínu. Podľa uvedených zistení je vhodné pri úprave dávky použiť korekčný faktor 1,5 ($400 \times 1,5 = 600$). Preto nová cieľová dávka by mala predstavovať 600 mg klozapínu a mala by byť dosiahnutá v priebehu 3–4 týždňov.

Druhá situácia môže nastať, ak pacient stabilizovaný na určitej terapeutickú dávku antipsychotika abruptne prestane fajčiť. Po ukončení fajčenia pozvoľna klesá aktivita CYP1A2, podľa štúdie Fabera, dochádza k redukcii o 28,2 % na štvrtý deň po ukončení fajčenia a k redukcii o 36,1 % po týždni od ukončenia fajčenia.¹⁵ V dôsledku redukcie aktivity izoenzýmu dochádza k zvýšeniu plazmatických hladín. Najmä pri liečivách s užším terapeutickým rozsahom môže byť zvýšenie hladín sprevádzané prejavmi toxicity. Ak sa objavia niektoré z uvedených príznakov – nadmerná sedácia, somnolencia, extrapyramídové prejavy, hypersalivácia či záchvaty, treba zvážiť možnosť intoxikácie antipsychotikami. Aby sa zabránilo vzniku

týchto prejavov, odporúčajú Lowe et al. znížiť dávky olanzapínu a klozapínu o 30 až 40 %.²³ Obdobný prístup volia i Faber a Fuhr, ktorí odporúčajú po ukončení fajčenia znižovať dávky olanzapínu a klozapínu o 10 % každý deň až do štvrtého dňa od ukončenia fajčenia.¹⁵ Najmä pri klozapíne ako liečive s úzkym terapeutickým rozsahom treba venovať prípadným prejavom toxicity zvýšenú pozornosť. Aj literatúra je bohatá na množstvo kazuistík popisujúcich rôzne prejavy klozapínovej toxicity po abruptnom ukončení fajčenia. Jeden z mnohých uvádzajú McCarthy et al., ktorí zdokumentovali kazuistiku rozvoja myoklonu a následne i epileptického záchvatu u pacienta stabilizovaného na dávke 450 mg klozapínu a 20 mg fluoxetínu za deň, ktorý náhle prestal fajčiť.²⁴ Jednalo sa o 25-ročného pacienta, ktorý 6 rokov fajčil 1,5 balíka cigariet denne. Pre farmakorezistentnú schizofréniu bola zahájená medikácia klozapínom s postupnou titráciou až do 450 mg pro die a 20 mg fluoxetínu pre depresívny syndróm. Následne pacient prestal počas jedného týždňa fajčiť. V priebehu niekoľkých týždňov došlo k rozvoju myoklonu. Zníženie dávky klozapínu na 350 mg denne viedlo k promptnému vymiznutiu ťažkostí. O dva týždne neskôr došlo u pacienta tri hodiny po večernej dávke klozapínu ku vzniku epileptického paroxysmu typu grand mal. Pacient bol prijatý do nemocnice, prerušilo sa podávanie všetkých liekov. Následne bol stabilizovaný na 1500 mg valproátu denne. Po stabilizácii stavu bola opäť zahájená terapia klozapínom v dávke 300 mg denne, pre rekurenciu depresívnej patológie bol pridaný fluoxetín v dávke 10 mg denne. Okrem fajčenia je komplikujúcim činiteľom v uvedenej kazuistike i podávanie fluoxetínu, ktorý zvyšuje hladiny klozapínu až o 58 %.²⁵ U pacienta však boli pozorované nežiaduce účinky (epileptický záchvat, myoklonus) až potom, ako prestal fajčiť.

HALOPERIDOL

Haloperidol patrí medzi klasické incízívne antipsychotiká s významným antipsychotickým a pacifikačným účinkom pri minimálnej sedácii. V najväčšej miere sa na hepatálnom metabolizme haloperidolu podieľa glukuronidácia, nasledovaná redukciami haloperidolu na redukovaný haloperidol a prostredníctvom cytochrómového systému sprostredkovaná oxidácia.²⁶ Z izoenzýmov cytochrómového systému sa najväčšou mierou do metabolizmu zapája CYP3A4, v menšej miere CYP2D6 a zanedbateľne CYP1A2.²⁷ Keďže metabolizmu haloperidolu sa zúčastňuje i fajčením indukovaná metabolická cesta – glukuronidácia, možno u fajčiarov predpokladať nižšie hladiny haloperidolu ako u nefajčiarov. Pri dávkach vyšších ako 0,2 mg/kg hmotnosti boli rozdiely v koncentrácii haloperidolu minimálne, výraznejšie boli pri dávkach nižších ako 0,2 mg/kg hmotnosti.²⁸ Rovnako i štúdia, v ktorej fajčiar i nefajčiar užívali vysoké dávky ($38,34 \pm 18,58$ mg za deň, resp. $45,51 \pm 23,80$ mg za deň) haloperidolu, zistila rozdiely v plazmatických hladinách, avšak bez významného korelátu v celkovom CGI skóre, keďže u oboch skupín boli v dôsledku vysokých dávok dosiahnuté terapeuticky postačujúce sérové koncentrácie.²⁹

Fajčenie teda môže viesť k interindividuálnej variabilite plazmatických hladín haloperidolu, ale pri dostatočných dávkach (viac ako 0,2 mg na kg hmotnosti) sú tieto rozdiely len minimálne.

ZÁVER

Pozoruhodne vysoká prevalencia fajčenia u pacientov so schizofréniou je opakovane dokumentovaná v literatúre. Vysoká prevalencia fajčenia v tejto subpopulácii sa vysvetľuje viacerými teóriami. Najviac diskutovanou je hypotéza samoliečby nikotínom, ktorá vysvetľuje vysokú prevalenciu fajčenia snahou pacientov fajčením korigovať abnormality v dopamínovej a glutamátovej neurotransmisii a tým zmierniť príznaky schizofrenie. Nemenej dôležitá v uvedenej hypotéze je snaha fajčiarov so schizofréniou redukovať intenzitu nežiaducich účinkov psychofarmák znížením ich plazmatických hladín fajčením. Pozornosť sa venuje aj genetickej väzbe medzi génom pre $\alpha 7$ podjednotku nikotínového acetylcholinového receptora, sensorickými abnormalitami pri schizofrenii a zvýšenému riziku vzniku závislosti na nikotíne.

Fajčenie vedie k interindividuálnej variabilite plazmatických hladín určitých antipsychotík ovplyvnením ich

metabolizmu, čo môže v praxi viesť od zlyhania terapie až po intoxikáciu antipsychotikami. Za indukciu metabolizmu liečiv sú zodpovedné hlavne polycyklické aromatické uhľovodíky ako produkty nedokonalého horenia cigariet – nielen tabakových. Psychiater by mal neustále aktualizovať vedomosti o abúzoach vrátane fajčenia u jednotlivých pacientov a na základe týchto poznatkov prispôbiť terapiu.

Ak začíname terapiu antipsychotikami, eventuálne meníme jedno antipsychotikum za druhé, je vhodné voliť u fajčiarov antipsychotiká, ktorých metabolizmus nie je indukovaný polycyklickými aromatickými uhľovodíkmi. Jedná sa o risperidón, kvetiapín, ziprasidón, aripiprazol. Ak pacient stabilizovaný na určitých dávkach olanzapínu alebo klozapínu začne fajčiť, odporúča sa zvýšiť dávky 1,5 krát v priebehu troch až štyroch týždňov. Po abruptnom prerušení fajčenia sa odporúča znížiť dávky olanzapínu a klozapínu o 10 % každý deň až do štvrtého dňa od ukončenia fajčenia, teda celkovo asi o 40 %.

Poznatky o možnosti ovplyvnenia plazmatických hladín vybraných antipsychotík v dôsledku fajčenia by mali podporiť individualizovanú psychofarmakoterapiu rešpektujúcu interindividuálne variability jednotlivcov užívajúcich antipsychotiká.

LITERATÚRA

- De Leon J. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22 (3): 405–409.
- Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36 (6): 425–438.
- Salokangas KR, Vilkkumä H, Ilonen T et al. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (4): 632–634.
- Quirk M, Huang LZ, Parameswaran N et al. Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 2009; 78 (7): 677–685.
- Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. In: Allen DF (eds.). *The cocaine crisis*. Boston: Springer 1987: 65–74.
- Aguilar MC, Gurpegui M, Diaz FJ, De Leon J. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 186 (3): 215–221.
- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Wodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (11): 1490–1501.
- Leonard S, Adams C, Breese CHR et al. Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22 (3): 431–446.
- Adler LE, Hoffer LD, Wisner A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (12): 1856–1861
- Smith RC, Singh A, Infante M, Khandat A, Kloos A. Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27 (3): 479–497.
- Sacco KA, Termine A, Seyal A et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (6): 649–659.
- Stephens SH, Logel J, Barton A et al. Association of the 5'-upstream regulatory region of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7) with schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 109 (1): 102–112.
- Saccone NL, Schwantes-An TH, Wang JC et al. Multiple cholinergic nicotinic receptor genes affect nicotine dependence risk in African and European Americans. *Genes Brain Behav* 2010; 9 (7): 741–750.
- Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64 (18): 1917–1921.
- Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76 (2): 178–184.
- Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62 (12): 1049–1053.
- Carrillo JA, Herráiz AG, Ramos SI et al. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP) 1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (2): 119–127.
- Bishara D, Olofinjana O, Sparshatt A et al. Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33 (3): 329–335.
- Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49 (1): 59–63.
- Chetty M, Murray M. CYP-mediated clozapine interactions: how predictable are they? *Curr Drug Metab* 2007; 8 (4): 307–313.
- Lucas RA, Gilfillan DJ, Bergstrom RF. A pharmacokinetic interaction between carbamazepine and olanzapine: observations on possible mechanism. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54 (8): 639–643.

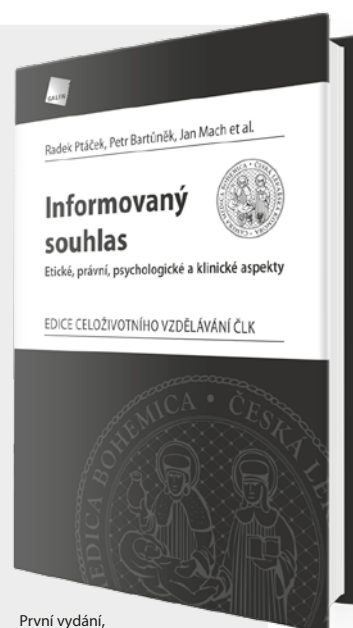
22. De Leon, J. Psychopharmacology: atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004; 55 (5): 491–493.
23. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother* 2010; 44 (4): 727–732.
24. McCarthy RH. Seizures following smoking cessation in a clozapine responder. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27 (05): 210–211.
25. Spina E, Avenoso A, Facciola G et al. Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (3): 141–145.
26. Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol. *Cin Pharmacokinet* 1999; 37 (6): 435–456.
27. Pan L, Belpaire FM. In vitro study on the involvement of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of haloperidol and reduced haloperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55 (8): 599–604.
28. Shimoda K, Someya T, Morita S et al. Lower plasma levels of haloperidol in smoking than in nonsmoking schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 1999; 21 (3): 293–296.
29. Jann MW, Saklad SR, Ereshefsky L et al. Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology* 1986; 90 (4): 468–470.

**Radek Ptáček, Petr Bartůněk,
Jan Mach et al.**

INFORMOVANÝ SOUHLAS **Etické, právní, psychologické a klinické aspekty**

Informovaný souhlas pacienta je v současné době nezbytnou součástí jakéhokoliv poskytování zdravotních služeb. Je to úkon, který má velmi široký kontext, a to nejen právní, tak jak je v současné době převážně vnímán. Přestože k tématu existuje poměrně rozsáhlá literatura, problémy spojené s uplatňováním informovaného souhlasu v lékařské praxi jsou značné. Způsob realizace informovaného souhlasu se v řadě případů stal pouhým administrativním úkonem, který se zcela vzdálil svému původnímu účelu a významu. Publikace shrnuje problematiku informovaného souhlasu v nejširších kontextech – etických, právních, psychologických a klinických. Zaměřuje se nejen na obecná etická a právní témata, ale rozebírá rovněž oborová specifika informovaného souhlasu v řadě oborů medicíny, nebo se věnuje konkrétním tématům v praktické rovině – např. informovaný souhlas u dětí, seniorů, osob s poruchami smyslů atp. Předkládaná publikace představuje v současné době nejucelenější dílo k tomuto závažnému tématu a je určena nejen pro lékaře a zdravotníky, ale též představitele dalších příbuzných oborů.

www.galen.cz
prodejna Galén, Lípová 6, Praha 2



První vydání,
167 × 240 mm,
327 str. vázané,
černobíle

OZNÁMENÍ

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

s potěšením Vám oznamujeme, že ve dnech **19.–21. dubna 2018 se v Psychiatrické nemocnici Jihlava bude konat tradiční sympozium biologické psychiatrie s názvem „Co říká psychopatologie o normě?“** Bude zaměřeno na biologické markery a psychofarmakoterapii duševních poruch. Přednesena budou pouze vyžádaná sdělení. Přihlášku máte k dispozici ve svých počítačích na stránce <http://psych.lf1.cuni.cz/sbp/> v sekci Aktuality. Na Vaši účast se těší

*Výbor Společnosti pro biologickou psychiatrii
Výbor Sekce biologické psychiatrie PS ČLS JEP*