

Některé méně časté nežádoucí účinky antipsychotik

Michaela Mayerová¹, Libor Ustohal^{1,2}

¹Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Článek shrnuje některé nežádoucí účinky při léčbě antipsychotiky, které nejsou v praxi časté, ačkoliv jde o léčbu běžně užívanými antipsychotiky. Výběr z literatury je doplněn kazuistikami pacientů z naší praxe. Zaměřili jsme se na trombózy a anticholinergní deliria a doplnili ostatními. Příčiny a okolnosti rozvoje vedlejších účinků jsou doplněny klinickým managementem těchto situací.

Klíčová slova: nežádoucí účinky, trombózy, anticholinergní deliria, antipsychotika.

Some of the less frequent side effects of antipsychotics

The article summarizes some of the side effects of antipsychotics that are not common in everyday clinical practice, although the patients were treated by commonly used antipsychotics. The information from literature is supplemented by cases of the patients treated by us. We focused on thromboses and anticholinergic deliria, but some other side effects are mentioned as well. The causes, circumstances of initiation and clinical management of these side effects are discussed.

Key words: side effects, thromboses, anticholinergic deliria, antipsychotics.

Úvod

S extrapyramidovými a metabolickými nežádoucími účinky, únavou nebo zácpou se u pacientů léčených antipsychotiky setkáváme běžně. Cílem tohoto článku je upozornit naopak na některé nežádoucí účinky, se kterými se setkáváme méně často až výjimečně. Přehled není zdaleka úplný, vybrali jsme ty vedlejší účinky, které jsme v praxi sami řešili, nebo nás zaujaly v literatuře.

Trombózy

Jedním z méně častých nežádoucích účinků, jichž však byli autoři tohoto článku ve své praxi několikrát svědky, jsou hluboké žilní trombózy.

Z metaanalýzy z roku 2021 (14 case-control a 8 kohortových studií, zařazena i česká studie prof. Masopusta, 2007) (1) vy-

plývá, že antipsychotika obecně zvyšují riziko venózního trombembolismu (OR=1,53) a pulmonální embolie (OR=3,69). Zejména to platí pro antipsychotika II. generace, nízkopotenční antipsychotika I. generace (více pulmonální embolie než venózní trombembolismus) a kombinace antipsychotik. Mladší pacienti (pod 60 let) léčení antipsychotiky mají vyšší riziko ve srovnání s antipsychotiky neléčenými vrstevníky. Naopak u starších lidí (60 let a více) se riziko trombembolismu s užíváním antipsychotik nezvyšuje. Mladší pacienti mají třikrát vyšší riziko oproti starším (2).

V roce 2021 vyšla ještě jedna metaanalýza zabývající se stejným tématem, do které bylo zařazeno 28 observačních studií. Podobně jako v předchozí metaanalýze měli pacienti léčení antipsychotiky signifikantně

vyšší riziko venózního tromboembolismu (OR=1,55) a pulmonální embolie (OR=3,68). Ve vyšším riziku byli zejména noví uživatelé antipsychotik (OR=2,06). Tato metaanalýza se zabývala i rozdíly mezi jednotlivými antipsychotiky. Vyšší riziko pro venózní tromboembolismus i pulmonální embolii vykazoval haloperidol, risperidon, olanzapin a prochlorperazin. Naopak ne chlorpromazin, kvetiapin a aripiprazol. Autoři ale upozorňují na opatrnou interpretaci výsledků vzhledem k heterogenitě dat (3). Kromě olanzapinu, kde byla publikována i kazuistika trombózy 14 dní po aplikaci 1. injekce LAI olanzapinu pamoátu (4), se na trombogenicitu ještě upozorňuje u klopazinu (5). Jedna kazuistika popsala i vznik venózní trombózy po prudkém navýšení antipsychotik (olanzapinu a chlorpromazinu) (6).

Zvyšující se věk, nádorové onemocnění, tromboembolismus v anamnéze, vazošní insuficience, těhotenství, úraz, imobilita, obezita, kouření cigaret a velké operace se uvádějí jako rizikové faktory tromboembolie obecně (2). Imobilní může být psychiatrický pacient například v katatonním stavu nebo při fyzickém omezení, čili u těchto pacientů je dobré na riziko tromboembolismu myslet, zejména když se sejdou více rizikových faktorů. Například z praxe dobře známá vyšší míra kouření nebo obezity u pacientů s psychózami.

Pokud se podíváme na příčiny zvýšeného rizika tromboembolismu u pacientů užívajících antipsychotika, zjistíme v odborné literatuře například, že pacienti užívající antipsychotika I. generace mají zvýšené koncentrace antifosfolipidových protilátek, ale že i samotná psychóza může být spojena se zvýšenou prokoagulační aktivitou, zvýšenými D-dimery, P-selectinem a expresí destičkového glykoproteinového receptoru IIb/IIIa (7).

Jak zvládnout prevenci žilního tromboembolismu u psychiatrických pacientů? Odkazujeme na přehledná „Doporučení pro prevenci žilního tromboembolismu u imobilizovaných psychiatrických pacientů“ od prof. Masopusta a kol. v rámci Doporučených postupů psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Jsou k dispozici online. Pacientům s nízkým rizikem se doporučuje pravidelně cvičit dolní končetiny, nosit kompresivní antitrombotické punčochy a mít dostatečnou hydrataci. Pacientům se středním až vysokým rizikem by měl být preventivně podáván nízkomolekulární heparin (8).

Jako minikazuistiky přinášíme případy našich tří pacientů s trombózou při léčbě an-

tipsychotiky během hospitalizace (tabulka 1). U všech pacientů šlo o první hospitalizaci a první nasazené antipsychotikum – konkrétně risperidon a to ve standardní dávce. Nástup příznaků byl 5. až 25. den od nasazení antipsychotika. Jedna pacientka měla anamnézu plicní embolie před lety, ostatní dva neměli doposud známé rizikové faktory. Jednomu pacientovi byla za hospitalizace na základě vyšetření proběhlých právě kvůli trombóze zjištěna Leidenská mutace. Pacienti byli zaléčeni podle doporučení internistů a po zvážení cost-benefitu léčby (výrazně psychotičtí pacienti s dobrou odpovědí na risperidon) nadále na léčbě risperidonem zůstali, nastavena byla co nejnižší možná účinná dávka.

Anticholinergní deliria

Periferní anticholinergní nežádoucí účinky, jako například obstipace, u našich pacientů léčených anticholinergními léky (z antipsychotik II. generace zejména olanzapin a klopazin) zažíváme často. Méně často řešíme centrální periferní nežádoucí účinky, které mohou gradovat až do formy anticholinergního deliria. Delirium může být jak ve formě hypoaktivní, tak hyperaktivní (9). Protože jsme několik pacientů s anticholinergním deliriem řešili, chtěli jsme se na problematiku podívat blíže. V doporučeních ohledně terapeutického monitorování plazmatických koncentrací se uvádí, že při toxických hodnotách (toxická hranice je zhruba dvakrát vyšší než horní hranice doporučeného referenčního rozmezí, například u klopzinu je doporučené referenční rozmezí 350–600 ng/ml, toxická hranice je 1000 ng/ml) se zvyšuje pravděpodobnost nežádoucích účinků, zejména epileptických křečí a anti-

cholinergních nežádoucích účinků, zejména zmatenosti až deliria (10). Nejen proto se v praxi vyplatí při nastavování vhodné terapeutické dávky pacientům monitorovat plazmatické koncentrace, a to zejména u klopzinu. Hlavní metabolizační izoenzym klopzinu CYP P450 1A2 je ovlivnitelný mnoha faktory. K výraznému zvýšení dochází při infekcích (11). Na to je dobré myslet a během infekce pacientovi změřit plazmatickou koncentraci klopzinu a případně přechodně snížit dávku. I my jsme v praxi zažili případ pacienta léčeného klopzinem, kterému jsme během infekce museli snížit dávku klopzinu, protože při své stávající a dlouhodobě zavedené dávce vykazoval centrální anticholinergní nežádoucí účinky odpovídající predeliriu a změřená plazmatická koncentrace byla vysoká.

SPC upozorňuje na vzácné případy epileptických záchvatů a delirií při současném podání klopzinu s kyselinou valproovou v důsledku potenciální, avšak dosud neobjasněné farmakodynamické interakce (12). Téma interakce klopzinu a valproátu by bylo na samostatný článek. Protože je to kombinace v praxi častá, zde připomínáme vhodnost monitorace plazmatických koncentrací při této kombinaci.

Není vhodné vzájemně kombinovat léky s anticholinergními nežádoucími účinky, mezi které patří například spasmolytika urogenitálního traktu, sedativní antihistaminika jako promethazin nebo hydroxyzin, tricyklická antidepresiva, paroxetin, klasická antipsychotika, antiparkinsonika (13, 14). Obecně lze doporučit opatrnost v případě kombinace s léčivými, která mohou přispět k rozvoji deliria, například opioidní analgetika, (15, 16) zejména v přítomnosti dalších rizikových faktorů.

Tab. 1. Naši pacienti s trombózou po nasazení antipsychotika

	MUŽ, 35 let, F20.0	ŽENA, 42 let, F23.2	ŽENA, 59 let, F22
Kouření	NE	NE	NE
Obezita	NE	NE	NE
Imobilizace	NE	NE	NE
Anamnéza	NE	Plicní embolie v 18 letech po polytraumatu	NE
Trombofilie	Leidenská mutace zjištěna až zde	NE	NE
Dávka risp	4 mg	2 mg	3 mg
Nástup příznaků	8. den	25. den	20. den
D-dimery (mg/l)	8,42	2,5	3,5
UZ	Trombóza v. fibularis PDK	Rozsáhlá ileofemorální trombóza vlevo bez uzávěru lumen	Rozsáhlá ileofemorální trombóza vpravo
RTG S+P, UZ břicha	V normě	V normě	V normě
Léčba	Heparin, warfarin	Ad interna, trombolýza	Fraxiparin, ad interna

Pokud k rozvoji deliria dojde, je vhodné anticholinergní medikací snížit (ideálně právě za odběrů plazmatických koncentrací), případně postupně vysadit a nadále zvážit cost-benefit anticholinergní léčby. Standardizované doporučené postupy ale chybí (17). Rapidní snížení ale není bez rizika, může vést k cholinergnímu rebound fenoménu (katatonie, psychóza) (18). Pokud si nejsme etiologií deliria jisti, někteří autoři doporučují k ověření (a částečně i k léčbě) anticholinergní etiologie test s fysostigminem, což je reverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy (17, 19). Jde však o doporučení jen na základě kazuistik (13, 17) (a farmakologického působení). Po jeho aplikaci dochází k přechodnému zlepšení stavu pacienta. Animální modely ukázaly vrchol centrální distribuce fysostigminu 2–3 minuty po i.v. aplikaci a vrchol koncentrace acetylcholinu 25 minut po i.v. aplikaci, výrazné zlepšení kognice pak trvá 30–60 minut (16, 21). Fysostigmin může mít ale naopak cholinergní nežádoucí účinky jako slinění, gastrointestinální dyskomfort, inkontinence, bradykardie nebo epileptické křeče; případně může být kardiotoxický (16, 22, 23). Jeho bezpečnost byla opakovaně diskutována. Asi nejrozsáhlejší data (jichž obecně není mnoho), která se zabývají bezpečností použití fysostigminu, nabízí retrospektivní kohortová studie, do níž bylo zahrzeno 191 pacientů léčených fysostigminem z důvodu anticholinergního deliria. Odpověď na léčbu byla stoprocentní, většina pacientů (182) neměla zdokumentované nežádoucí účinky. 4 pacienti zvraceli, 2 měli prodloužený QT interval, 2 měli epileptické křeče. 1 zemřel 6 hodin po podání. Průměrná iniciační totální dávka byla 1–1,75 mg a většina pacientů byla léčena na JIP (22).

Protože epileptické křeče jsou potenciální klozapinový, ale i cholinergní nežádoucí účinek, může být vhodné preventivní podání 1–2 mg lorazepamu, musí být ale zvážen cost-benefit (riziko křečí versus riziko prohloubení deliria) (23). Lorazepam je od ledna 2022 registrován i v České republice (24). Autoři tohoto článku s podáním fysostigminu zkušenost nemají.

Ze své praxe přinášíme několik malých kazuistik delirií velmi pravděpodobně anticholinergní etiologie.

První případ je 54letý muž, léčený od svých 30 let se schizoafektivní poruchou. Nyní šlo o jeho pátou hospitalizaci. Na Psychiatrickou

kliniku byl přeložen z psychiatrické nemocnice pro celkově neuspokojivý stav. Byl paranoidní, měl výrazné negativní příznaky, byl mírně depresivní. Celkově špatně fungoval, zanedbával sebepečí. Na základě pečlivého prostudování dosavadní medikace jsme konstatovali farmakorezistenci a převáděli jsme pacienta na klozapin pomocí pomalé titrace. Již v prvních dnech terapie bylo patrné celkové zlepšování stavu. Klozapin jsme titrovali do cílové dávky 300 mg, druhý den při této dávce se rozvinulo klinicky jasné delirium. Velmi pravděpodobně šlo o delirium anticholinergní. Jiné rizikové faktory pro rozvoj deliria pacient neměl. Dávku jsme snížili na 150 mg/den, efekt zůstal zachován. Delirium odeznělo za 1,5 dne. Pacient neměl žádné další nežádoucí účinky. Plazmatická koncentrace klozapinu při dávce 150 mg/den byla 90 ng/ml, což je výrazně pod doporučeným referenčním rozmezím (to je 350–600 ng/ml). Kvůli riziku opakování nežádoucích účinků (zde deliria, ale mohlo by dojít i k jiným) jsme dávku již nenavýšovali. Pacient byl propuštěn do ambulantní péče v uspokojivém stavu. Ačkoliv plazmatická koncentrace při dávce 300 mg nebyla změřena, při poloviční dávce byla velmi nízká, nedá se tedy předpokládat, že při dávce 300 mg by měl pacient plazmatickou koncentraci nad toxickou hodnotu. I když nás takto nízká plazmatická koncentrace trochu překvapila, nejdůležitější je samozřejmě klinický stav pacienta (účinek versus nežádoucí účinky) a podle toho jsme postupovali.

Naopak u druhého pacienta, jehož případ byl stručně zmíněn už v jiné publikaci (25), se rozvinulo anticholinergní delirium, kvůli kterému byl přijat na Psychiatrickou kliniku k hospitalizaci, při hodnotě plazmatické koncentrace (1 900 ng/ml) vysoko nad toxickou hodnotou (1 000 ng/ml). Pacient užíval dlouhodobě 600 mg klozapinu denně. Takto byla dávka nastavena za odběrů plazmatických hladin při minulých hospitalizacích. Relativně vysokou dávku pacient potřeboval velmi pravděpodobně kvůli vlivu kouření na izoenzym CYP P450 1A2. Kouření (vedlejší polyaromatické uhlovodíky, nikoliv nikotin samotný) způsobuje silnou indukci tohoto enzymu a kuřáci potřebují vyšší dávky než nekuřáci, což bylo dokázáno ve více studiích i v metaanalýze (26). Pacient jakožto dlouholetý kuřák, který v poslední době kouřil asi 60 cigaret denně, přešel asi 14 dní před hos-

pitalizací z běžných cigaret na elektronickou cigaretu a neinformoval o tom svého ambulantního psychiatra. Zrušením nebo alespoň zmírněním vlivu vedlejších látek v cigaretách na indukci izoenzymu se pacient při stávající dávce 600 mg dostal do deliria z předávkování, čímž mu stačila výrazně nižší dávka klozapinu k udržení stejné plazmatické koncentrace. Pacientovi byla dávka klozapinu redukována za kontroly plazmatických hladin na 300 mg/den. Delirium odeznělo během asi 2–3 dní.

Konečně třetí a poslední případ představuje 22letý muž, který 2 roky předtím, než se k nám dostal do péče, prodělal první epizodu paranoidní schizofrenie, kdy mu byl nasazen olanzapin 20 mg s dobrým efektem. Olanzapin mu v léčbě zůstal i nadále v ambulantní péči, dávka byla postupně redukována na 10 mg/den. Asi za rok byl hospitalizován na neurologii pro stav zmatenosti nejasné etiologie, bylo vysloveno podezření na intoxikaci olanzapinem. Plazmatická koncentrace tehdy nebyla odebrána, olanzapin byl v medikaci ponechán, pacient setrval nadále v remisi. K nám se do péče dostal pro rozvoj deliria, které odeznělo během 1,5 dne. I my jsme měli podezření na anticholinergní delirium. Pacient i jeho matka striktně negovali předávkování olanzapinem. Plazmatická koncentrace byla odebrána hned při přijetí k hospitalizaci, její hodnota byla 200 ng/ml, což je vysoko nad toxickou hodnotou (100 ng/ml) (27). Pacient byl apsyhotický s mírně vyjádřenými negativními příznaky. Protože šlo velmi suspektně již o druhé delirium způsobené olanzapinem, pacient byl převeden na perorální risperidon a následně na dlouhodobě působící injekce risperidonu. Asi týden po vysazení olanzapinu byla jeho plazmatická koncentrace nulová.

Ani u jednoho z našich tří pacientů nebyla potřeba specifická léčba deliria, deliria spontánně odezněla, a jak bylo popsáno výše, u všech jsme upravili stávající medikaci, která delirium pravděpodobně způsobila.

Anticholinergní delirium může být přítomno v rámci postinjekčního syndromu (post-injection delirium/sedation syndrome) po aplikaci dlouhodobě působícího olanzapinu pamoátu. Kromě deliria do postinjekčního syndromu může patřit ještě ataxie, extrapyramidový syndrom, agrese, dysfunkce autonomního systému a poru-

Tab. 2. Některé další méně časté až vzácné nežádoucí účinky při medikaci antipsychotiky

Lék, denní dávka, forma	Nežádoucí účinek	Pohlaví, věk, diagnóza	Doba od nasazení	Rizikové faktory u pacienta	Rizikové faktory obecně	Předpokládaný mechanismus	Následný postup
Olanzapin, 10 mg, i. m.	Tardivní dystonie (cervikální a blefarospasmus) (35)	Muž, 27, delirium tremens	Po 1 dávce	alkoholová závislost, delirium, muž mladšího věku	Mladší věk u mužů	Zvýšená syntéza dopaminu	Promethazin 25 mg, trihexyphenidyl 6 mg. Delirium odeznělo, ale dystonie zůstala. Dále lorazepam 2 mg a trihexyphenidyl 6 mg denně, bez efektu. Baclofen 20 mg denně, poté 40 mg. Tetrabenazin 75 mg. Zlepšení o 55 % po 2 letech léčby.
Olanzapin, dávka neuvedena, p. o. pravidelně, plus lisinopril 3 měsíce	Pankreatitida (bolest v epigastriu, zvýšení amylázy a lipázy) (36)	Žena, 69 let, bipolární afektivní porucha	Neuvedeno přesně, dlouhodobě	Kombinace olanzapinu a lisinoprilu	Alkohol, obezita, nádorové onemocnění	Neznámé, nepřímý vliv díky hyperlipidemii, zvýšení hmotnosti, hyperglykémii	Po odeznění pankreatitidy olanzapin znovu nasazen, měsíc poté ambulantním psychiatrem vysazen.
Olanzapin, 30 mg během 2 dní, i. m.	Asymptomatické zvýšení amylázy a lipázy (34)	Žena, 17 let, paranoidní schizofrenie	2,5 dne	Ne	Alkohol, obezita, nádorové onemocnění	Neznámé, nepřímý vliv díky hyperlipidemii, zvýšení hmotnosti, hyperglykémii (ne u naší pac.)	Vzhledem k rostoucím hodnotám amylázy a lipázy záměna na risperidon, po záměně postupný pokles do normy.
Klozapin, 400 mg, p. o.	Koktání (37)	Muž, 29, schizofrenie	Asi 4 týdny	Ne	Extrapyramidový syndrom, epileptická aktivita, patologie mozku, koktání u členů rodiny	Dysregulace dopaminu, genetické důvody, strukturální a funkční změny v mozku.	Snížení dávky klozapinu na 200 mg, + aripiprazol 10 mg, úplné vymizení koktání.
Klozapin, dávka neuvedena, p. o.	Parotitida (38)	Žena, 34 let, schizoafektivní porucha	6 měsíců; v jiných kazu během prvních týdnů terapie	Ne	Infekce, Sjögrenův syndrom	Senzitizace mononukleárních krevních buněk klozapinem; klozapinem způsobené slinění (antagonismus M4 receptorů) vede k parotitidě	Spasmolytika, anticholinergika
Risperidon, 4 mg, p. o.	Generalizovaný edém (39)	Žena, 36 let, schizofrenie	2 dny	Ne		? alergická reakce (ne zde), supersensitivita receptorů, vasodilatace a pokles vaskulární rezistence jako následek blokace α_1 receptorů; díky blokaci 5-HT receptorů zvýšení cAMP, který relaxuje vaskulární hladkou svalovinu	Vysazení, postupný ústup během 6 dní, následně aripiprazol 10 mg/den
Aripiprazol, 5 mg, p. o.	Hypotermie 31,5 °C (40)	Žena, 81 let, schizofrenie	Dlouhá (ve starších kazu 2–7 dní)	Hypothyreóza na medikaci, TSH v normě. Vyloučením jiné etiologie podezření na aripiprazol jako příčinu.	Hypothyroidismus, diabetická ketoacidóza, sepse, prolongovaná srdeční zástava	Antagonismus 5-HT ₂	I. v. roztoky, externí zahřívání, hydrocortison, dopamin, vysazení aripiprazolu

chy řeči. Postmarketingové studie udávají incidenci asi u 0,07 % injekčních aplikací a u 1,3 % pacientů (28). Pravděpodobný mechanismus vzniku souvisí s nechtěnou intravaskulární aplikací/uvolněním olanzapinu, kde je vyšší rozpustnost než ve svalové tkáni (29). Recentně byly publikovány dvě kazuistiky anticholinergního deliria po aplikaci dlouhodobě působícího olanzapinu pamoátu, kde byl přítomen i Babinského reflex (extenze palce a abdukce ostatních prstů po přejetí ostrou hranou po zevní straně planty od paty směrem k malíku až po tarso-metatarsální skloubení palce), v literatuře v případě této diagnózy popsán poprvé. Přítomnost Babinského příznaku může klinicky imitovat trombózu v oblasti

mozkového kmene, což u těchto pacientů bylo vyšetřeními vyloučeno (30).

Protože jsme se zde zabývali zejména olanzapinem a klopazinem, dodáváme, že anticholinergní deliria byla zaznamenána například i při terapii dlouhodobě působícím flufenazinem a benzhexolem (31). Popsáno bylo i delirium u 95leté pacientky bez předchozí anamnézy psychiatrické diagnózy po nasazení léčby kvetiapiinem (100 mg z indikace nespavosti) (32), jehož metabolit norkvetiapiin je zřejmě anticholinergní (33).

Některé ostatní nežádoucí účinky

V poslední části přinášíme souhrn (Tab. 2) některých ostatních nežádoucích účinků, které

nás zaujaly v literatuře. U většiny v tabulce uvedených nežádoucích účinků nejde v literatuře o jedinou zmínku. Vybrali jsme ty, které byly publikovány v posledních letech, nebo ty nejrozsáhleji popsané. Autoři tohoto článku mají zkušenost s parotitidou pravděpodobně způsobenou klopazinem (v úvodu léčby) a asymptomatickým zvýšením amylázy a lipázy (34).

Závěr

I po mnoha letech klinické praxe se setkáváme s novými výzvami nebo alespoň se situacemi, které nejsou běžné. Řešení méně častých až vzácných nežádoucích účinků mezi ně určitě patří. Věříme, že sdílení těchto zkušeností z naší praxe a zmínky z literatury je přínosné i pro ostatní kolegy.

LITERATURA

- Masopust J, Malý R, Urban A, Hosák L, Čermáková E. Antipsychotic drugs as a risk factor for venous thromboembolism. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2007;11(3):246-249. doi:10.1080/13651500601017357.
- Di X, Chen M, Shen S, Cui X. Antipsychotic use and Risk of Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis. *Psychiatry Research*. 2021;296. doi:10.1016/j.psychres.2020.113691.
- Liu Y, Xu J, Fang K, et al. Current antipsychotic agent use and risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2021;11:2045125320982720. doi:10.1177/2045125320982720.
- Serhat Tunç, Hamit Serdar Başbuğ. An unusual complication of a long-acting injectable antipsychotic: deep venous thrombosis caused by olanzapine pamoate. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2018;28(2):211-214. doi:10.1080/024750573.2017.1406036.
- Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9210):1155-1156. doi:10.1016/S0140-6736(00)02066-3.
- Arghavan Fariborzifard, Forouzan Elyasi, Marziyeh Azizi. Sudden Increase of Antipsychotics and Induction of Deep Vein Thrombosis. *Case Reports in Clinical Practice*. 2020;5(1). doi:10.18502/crcp.v5i1.3610.
- Ogłodek EA, Just MJ, Grzesińska AD, Araszkiewicz A, Szromek AR. The impact of antipsychotics as a risk factor for thromboembolism. *Pharmacological Reports*. 2018;70(3):533-539. doi:10.1016/j.pharep.2017.12.003.
- Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Sledování tělesného zdraví u pacientů se závažnými neorganickými duševními poruchami (psychózy, bipolární porucha, depresivní porucha). Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. 2020. <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>.
- Laurentani F, Ceda GP, Maggio M et al. Capturing sideeffect of medication to identify persons at risk of delirium. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2010;22 (5-6): 456-8.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(6):195-235.
- de Leon J, Diaz FJ. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003;27(6):1059-1063.
- Leponex. Souhrn údajů o přípravku, datum revize textu 19.7.2022. [Internet]. [on/detail.php?code=0235103&tab=texts.](http://www.sukl.cz/modules/medicati-

</div>
<div data-bbox=)

- Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2011;10(5):751-765.
- Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(6):753-768.
- Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age and Ageing*. 2011;40(1):23-29.
- Dawson AH, Buckley NA. Pharmacological management of anticholinergic delirium-theory, evidence and practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;81(3):516-524.
- Spring JD, Goldstein BN, Buster M, Mahmoud AA, Hamm B. Physostigmine for Facilitation of Care in Clozapine-Associated Anticholinergic Delirium. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2022;42(3):329-331. doi:10.1097/JCP.0000000000001533.
- Blackman G, Oloyede E. Clozapine discontinuation withdrawal symptoms in schizophrenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2021;11:20451253211032053. doi:10.1177/20451253211032053.
- Serrano WC, Maldonado J. The Use of Physostigmine in the Diagnosis and Treatment of Anticholinergic Toxicity After Olanzapine Overdose: Literature Review and Case Report. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*. 2021;62(3):285-297. doi:10.1016/j.jaclp.2020.12.013.
- Hail S Lynn, Obafemi A, Kleinschmidt KC. Successful management of olanzapine-induced anticholinergic agitation and delirium with a continuous intravenous infusion of physostigmine in a pediatric patient. *Clinical Toxicology (15563650)*. 2013;51(3):162-166. doi:10.3109/15563650.2013.773006.
- Hartvig P, Wiklund L, Lindström B. Pharmacokinetics of physostigmine after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in surgical patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1986;30:177-182. doi:10.1111/j.1399-6576.1986.tb02392.x.
- Arens AM, Shah K, Al-Abri S, et al. Safety and effectiveness of physostigmine: a 10-year retrospective review. *Clinical Toxicology*. 2018;56:101-107. doi:10.1080/15563650.2017.1342828.
- Rasimas JJ, Sachdeva KK, Donovan JW. Revival of an antidote: bedside experience with physostigmine. *Toxicology Communications*. 2018;2:85-101. doi:10.1080/24734306.2018.1535538.
- Temelor. Rozhodnutí o registraci. NR20711321.pdf. Státní ústav pro kontrolu léčiv. 2022. [medication/detail.php?code=0259250&tab=texts.](https://www.sukl.cz/modules/medicati-

</div>
<div data-bbox=)

- Mayerova M, Ustohal L, Jarkovsky J, Pivnicka J, Kasperek T, Ceskova E. Influence of dose, gender, and cigarette smoking on clozapine plasma concentrations. *Neuropsychiatric Disease & Treatment*. 2018;14:1535-1543. doi:10.2147/NDT.S163839.
- Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004216.
- Schoretsanitis G, Paulzen M, Unterecker S, et al. TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians*. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2018;19(3):162-174. doi:10.1080/15622975.2018.1439595.
- Detke HC et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. *BMC Psychiatry* 2010; 10:43.
- McDonnell DP et al (2010) Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. *BMC Psychiatry* 10(1):45.
- Pollentier A, Vergaeren M, De Bleecker JL. Case report: Olanzapine post-injection delirium/sedation syndrome mimicking brainstem-thrombosis. *Acta neurologica Belgica*. 2021;121(5):1383-1384. doi:10.1007/s13760-021-01707-0.
- Fadhila Misron SN, Othman L, Misron LH. Anticholinergic delirium superimposed on severe cognitive deficit secondary to benzhexol and flupenthixol decanoate: A dilemma in management. *Eastern Journal of Medicine*. 2018;23(3):225-228. doi:10.5505/ejm.2018.41275.
- Filipe Almeida, Elisabete Albuquerque, Ilda Murta. Delirium Induced by Quetiapine and the Potential Role of Norquetiapine. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13. doi:10.3389/fnins.2019.00886.
- Jensen NH, Rodriguez RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2008;33(10):2303-2312. doi:10.1038/sj.npp.1301646.
- Ustohal L, Mayerova M, Valkova B, Sedlakova H, Kasperek T. Asymptomatic Elevation of Amylase and Lipase After Olanzapine Treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*.

logy. 2016;36(2):181-183. doi:10.1097/JCP.0000000000000460.
35. Singh GP, Kumar R, Bharti P. Tardive Dystonia with Olanzapine: A Rare Case Report. Indian Journal of Psychological Medicine. 2012;34(2):187-189. doi:10.4103/0253-7176.101795.
36. Bracamonte JD, Underhill M, Sarmiento P. Acute pancreatitis associated with lisinopril and olanzapine. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official jour-

nal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2010;67(3):214-216. doi:10.2146/ajhp080519.
37. Jaguga F. Clozapine-induced stuttering in the absence of known risk factors: a case report. Journal of Medical Case Reports. 2021;15(1):1-4. doi:10.1186/s13256-021-02803-8.
38. Kacem M, Mami H, Sellami S, Moalla M, Ben Frej S, Bouzid R. Clozapine-induced parotitis: A case study. EUROPE-

AN PSYCHIATRY. 2021;64:S537. doi:10.1192/j.eurpsy.2021.1433.
39. Asan O, Yaylaci ET, Göka E. A case of generalized edema associated with risperidone monotherapy. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2019;22(4):501-503. doi:10.5505/kpd.2019.37029.
40. Bhandari S, Baral MR, Zanatta JA. Possible Aripiprazole-Induced Hypothermia: An "Icy" Side Effect? Cureus. 2021;13(11):e19855. doi:10.7759/cureus.19855.