Význam nežádoucích účinků atypických antipsychotik a jejich monitorování v klinické praxi – cíleno na dětskou a starší populaci

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.^{1,2,3}

¹Psychiatrická klinika FN Brno

²KNP LF Ostravské univerzity

³Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Užití antipsychotik, zvláště atypických, se zvyšuje včetně jejich preskripce off label. Tyto trendy jsou významné hlavně u vulnerabilních skupin nemocných, tj. dětí, adolescentů a starší populace. Předběžné studie ukázaly významné rozdíly v počtu a profilu nežádoucích účinků mezi dětskou, dospělou a geriatrickou populací. Stanovení a monitorování nežádoucích účinků je zakotveno v našich aktualizovaných doporučených postupech a je cíleno na dospělou léčenou populaci. Monitorování nežádoucích účinků, hlavně metabolických, není však v běžné klinické praxi optimální, a pacienti jsou tak vystaveni zvýšenému riziku rozvoje kardiovaskulárního onemocnění.

Klíčová slova: atypická antipsychotika, indikace off label, nežádoucí účinky, doporučené postupy, monitorování.

Importance of side effects of antipsychotics and their monitoring in clinical practice – focused on paediatric and geriatric populations

The use of antipsychotics especially atypical ones is increasing including off-label prescription. These trends are significant especially in vulnerable subgroups, paediatric and geriatric populations. Preliminary studies have shown significant differences in both the number and types of adverse events between the paediatric, adult and geriatric populations. Assessment and monitoring of adverse effects are included in our updated diagnostic and treatment guidelines for psychiatric disorders and aimed at adult population. The monitoring of adverse (especially metabolic) events in common clinical praxis continues to be suboptimal; this exposes patients to the higher risk of developing cardiovascular disease.

Key words: atypical antipsychotics, off-label indication, side effects, guidelines, monitoring.

Užívání antipsychotik

Podávání antipsychotik (AP), podobně jako antidepresiv, neustále roste, i když ne tak razantně. V současnosti jsou preferována atypická antipsychotika (AAP) vzhledem k tomu, že jsou relativně lépe snášena a jsou bezpečnější než klasická, typická AP. Paralelně (a zřejmě i podstatně více) roste jejich podávání off label. Jedná se hlavně o dvě, z různých hledisek vulnerabilní subpopulace – děti a starší jedince (1, 2).

Užívání antipsychotik off label

V nedávno publikované práci francouzských autorů, vycházející z přehledu a analýzy farmakoepidemiologických prací v anglickém jazyce v různých databázích, bylo v období od r. 2000–2015 identifikováno 77 studií, které se zabývaly problematikou off label preskripce AP. Bylo zjištěno, že 40–75 % jejich celkové preskripce bylo off label. U dětí to činilo 36–93,1 % celkové preskripce, u starších jedinců se hodnoty pohybovaly v rozmezí 22–86 %. Off label preskripce je často užívána

v případech, že registrované látky nejsou účinné, a u specifických psychických poruch, pro které nejsou schválena žádná farmaka. Z druhé strany může jít o současný trend předepisovat farmakoterapii i u mírných projevů psychických poruch (3).

Užívání antipsychotik u specifických populací

ECNP (The European College of Neuropsychopharmacology) inicioval vytvoření panelu expertů, který analyzoval účinnost

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc., eva.ceskova@gmail.com

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2020; 21(1): 16–18

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2019

Článek přijat k publikaci: 18. 10. 2019

a bezpečnost AP u dětí a adolescentů. V kontrolovaných studiích byla prokázána krátkodobá účinnost několika AP u psychóz a mánie, v těchto indikacích jsou také registrována od určité věkové hranice a dále u agresivity napříč diagnostickými kategoriemi. S výjimkou klopazinu nebyl zjištěn klinicky významný rozdíl v účinnosti zkoušených typických a atypických AP (4). Hlavní rozdíly byly zjištěny mezi typem a závažností nežádoucích účinků (NÚ), z toho vyplývá, že volba AP je primárně řízena snášenlivostí a bezpečností. Děti mají vyšší riziko rozvoje NÚ než dospělí, zvláště extrapyramidových, metabolických a endokrinnologických. Zatímco bezpečnostní profil akutní léčby AP je znám, údaje o dlouhodobé léčbě nám chybí (4).

V posledních letech dochází k významnému zvýšení užití AP, hlavně AAP u dětí a adolescentů. Většinou se jedná o off label indikace AAP u poruch autistického spektra a hyperkinetické poruchy vedené snahou ovlivnit poruchy nálady a chování včetně agresivity, sporadicky také u poruch příjmu potravy (mentální anorexie). Risperidon a aripiprazol jsou užívány nejčastěji.

Nejnovější české doporučené postupy diagnostiky a léčby z oblasti pedopsychiatrie uvádí jako první volbu u dětí s autismem s poruchami chování, sebepoškozováním a agresivitou od 5 let věku risperidon. Tento je jediné AAP, které je v České republice v této indikaci registrováno. Léčbou druhé volby je aripiprazol, který není u nás v této indikaci registrován (na rozdíl např. od USA) (5). U hyperkinetické poruchy s komorbiditou a specifickými problémy je risperidon a aripiprazol doporučován jako adjuvantní léčba na úrovni třetího kroku (6).

U starší populace u demencí s behaviorálními a psychologickými příznaky, zvláště agitovaností, je doporučován našimi doporučenými postupy risperidon (opět jediné AAP, které je u nás registrováno v této indikaci) jako třetí volba po neúspěchu substituovaného benzamidu tiapridu a melperonu (7).

Rozdílná snášenlivost antipsychotik u specifických subpopulací

Nedávno publikované zahraniční práce upozornily, že počet a profil NÚ se liší u dospělých, dětí a starší populace. Sagreia se spoluautory použil FDA databázi NÚ (FDA Adverse Events Reporting System) a analyzoval rozdíly mezi do-

spělou (18–65 roků), pediatrikou a geriatrickou populací. Byly zjištěny signifikantní rozdíly v počtu a profilu NÚ mezi dětmi a dospělými a dospělými a geriatrickou populací u podávaných klasických i AAP. Diabetes mellitus (DM) byl nejčastějším NÚ u dospělé populace při podávání AAP, u dětí přírůstek hmotnosti a behaviorální poruchy a u geriatrické populace neurologické NÚ (8).

Již dřívější studie ukázaly, že DM je nejčastější spontánně hlášený NÚ při léčbě AAP u dospělých (9). Dospělí mají zřejmě větší pravděpodobnost než děti, že je u nich již primární zvýšení glykemie na lačno z řady důvodů (delší expozice některým fyziologickým faktorům jako je obezita a sedavý životní styl). U dětí z 5 nejčastěji udávaných NÚ bylo zvýšení hmotnosti, což je konzistentní s dřívější metaanalýzou (10). Rychlému a signifikantnímu přírůstku hmotnosti u dětí během kritického období vývoje začíná být věnována zvýšená pozornost hlavně kvůli následkům v dospělosti. V prospektivní americké studii byly po dobu jednoho roku sledovány děti, u kterých byla zahájena léčba risperidonem nebo quetiapinem. Bylo zařazeno 120 dětí, 37 z nich dokončilo roční sledování. Došlo k signifikantnímu průměrnému nárůstu hmotnosti, o 10,8 kg na risperidonu a 9,7 kg na quetiapinu, signifikantnímu zvýšení BMI (Body Mass Index) a glykemie na risperidonu a poměru celkového cholesterolu k HDL (High Density Lipoproteins) na quetiapinu (11). I v dřívějších publikacích byl udáván přírůstek hmotnosti a behaviorální NÚ – častá agrese, abnormní chování, suicidalita (12, 13). U geriatrické populace byly nejčastější neurologické NÚ, stavy zmatenosti a somnolence.

Důsledky nežádoucích účinků

U dětí se vyskytují stejná psychická onemocnění, pro která jsou jim indikována AP (schizofrenie a bipolární porucha), jako u dospělých; 50 % psychických poruch začíná ve věku kolem 14 let a začátek v dětském věku je spojován se závažnějším průběhem. Není zatím známo, jaké mohou být dlouhodobé důsledky obezity, hyperprolaktinémie nebo zvýšené impulzivity (včetně gamblerství), které byly, byť velmi sporadicky, pozorovány na aripiprazolu. U dětí bychom měli zvažovat i jiné léčebné alternativy (14).

NÚ jsou častou příčinou nonadherence a vysazení léku. Dále vedou ke zvýšené somatické morbiditě a u dětí mají význam i pro

somatickou morbiditu v dospělosti. Věkově nepřiměřený přírůstek hmotnosti je spojen se zvýšeným rizikem obezity, diabetu a kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Váhový přírůstek u dětí může vést také k distresu, izolaci a bránit psychickému zlepšení (13). Ray se spoluautory srovnávali riziko nečekaných úmrtí a úmrtí spojených se zraněním a suicidálním jednáním mezi dětmi, které neměly diagnózu psychózy či tikové poruchy a začaly brát AP, a kontrolní skupinou. Snažili se odpovědět otázku, zda podávání AP u dětí bez psychického onemocnění je spojeno s vyšším rizikem úmrtí v počáteční fázi léčby. Jednalo se o retrospektivní kohortu jedinců ve věku 5–24 let, v období 1999–2014 ve státě Tennessee, zahrnuto bylo téměř 400 000 dětí a mladistvých. Bylo zjištěno 3,5× vyšší riziko nečekaných úmrtí u skupiny, která brala více než 50 mg chlorpromazinového ekvivalentu denně (15).

U geriatrické populace je varování ohledně zvýšeného výskytu cévních a srdečních příhod při podávání AAP obecně známo. Týká se hlavně risperidonu a olanzapinu. Starší populace je náchylná k neurologickým NÚ a může být jejich důsledky více postižena než mladší věková kategorie. Jak ukázala nedávno publikovaná randomizovaná studie, bylo podávání AAP u nemocných s Alzheimerovou chorobou spojeno se zhoršením kognitivních funkcí ve srovnání s placebem (16).

Monitorování nežádoucích účinků antipsychotik

Hodnocení a monitorování NÚ je zakotveno v českých aktualizovaných doporučených diagnostických a léčebných postupech, platných od června 2018 v kapitole Sledování tělesného zdraví u nemocných se závažnými neorganickými duševními poruchami. Je cílené na dospělé léčené AP a/nebo antidepresivy (17). Metabolické monitorování zahrnuje pravidelné hodnocení tělesných parametrů a laboratorních hodnot.

Ve světě existují doporučené postupy pro monitorování účinnosti a bezpečnosti AP u dětí (např. Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children, CAMESA), které jsou podobné doporučeným postupům u dospělých, ale jsou nepochybně striktnější. Doporučují sledování

tělesných parametrů (výška, hmotnost, BMI, obvod pasu, TK, neurologické vyšetření a EKG) a laboratorní testy (glykemie, inzulinemie, celkový cholesterol, triglyceridy, jaterní testy, amyláza a prolaktin) na začátku léčby a dále pravidelně po 3 měsících po dobu jednoho roku. Za normu pokládají průměrné hodnoty pro věkově a pohlavím odpovídající zdravou dětskou populaci (18). U dětí, které doposud AAP nebraly, je důležité sledování hmotnosti v průběhu prvních 6 týdnů. Provedené studie ukazují, že přírůstek hmotnosti koreluje s dobou expozice (19).

Avšak přes veškerá doporučení je monitorování metabolických NÚ prováděno u relativně malého procenta dětí. Coughlinová (20) uvádí ve své práci dvě retrospektivní analýzy monitorování metabolických NÚ u amerických dětí, které zjistily, že pouze 1 dítě z více než 1 000 dětí, které začaly užívat AAP, absolvovalo doporučená bazální vyšetření. Další starší práce zjistila, že 1/3 z léčených dětí měla stanovenou glykemii a 13 % lipidový profil, což odpovídá údajům u dospělé populace (21, 22). U dospělé populace je nejčastěji monitorován TK (69 % léčených), dále stanovení triglyceridů, hmotnosti, glykemie a cholesterolu (23). Podobná situace je zřejmě i u nás.

Kanadští autoři rozebírají možnosti, jak tuto situaci u dětí zlepšit. Není jediné řešení pro všechna zařízení, která se péčí o psychicky nemocné děti zabývají. Nicméně panuje konsensus, že by se měla zlepšit spolupráce různých odborníků a využití specializovaných zdravotních sester (20). K zábránám adekvátního monitorování tělesného stavu obecně patří důvody 1. související s pacientem a zahrnující

specifika psychiatrické populace, neznalost, nedostatek podpory, 2. související s ošetřujícím psychiatrem včetně časové náročnosti, logistických problémů (malá dostupnost somatických lékařů a laboratoří pro monitorování), 3. nejasnosti kolem zodpovědnosti (nedostatek komunikace mezi psychiatry a lékaři primární péče, neujasněné kompetence). V ambulantní praxi mohou psychiatři přebírat zodpovědnost a provádět monitorování tělesného stavu včetně metabolického monitorování, nebo po dohodě pověřit někoho jiného, nejčastěji lékaře primární péče. Monitorování v zařízeních sdílejících více odborníků s možností průběžných konzultací představuje zřejmě ideální model (20).

Prevence, stanovení, monitorování a zvládání NÚ AP

Rozvoji NÚ bychom měli předcházet správnou volbou na základě pečlivé rodinné a osobní anamnézy. Individuální snášenlivost je v běžné klinické praxi jedním z hlavních kritérií při volbě AP. Významnou roli v individuální snášenlivosti léku mají genetické a epigenetické faktory. Některé vzácné či závažné NÚ AP jsou asociovány s genetickým polymorfismem některých genů, konkrétně HLA (Human Leucocyte Antigen) u klopazinem navozené agranulocytózy či dopaminového receptoru typu D3 u rozvoje tardivní dyskineze. Budoucnost ukáže, zda a jak významně nám farmakogenomické testy v klinické praxi pomohou (24).

NÚ převážně zjišťujeme přímým dotazy (vycházíme z informací o léku, SPC), pozorováním a můžeme je objektivizovat měřením fyzi-

kálních parametrů a laboratorními testy. I když existuje řada škál pro hodnocení NÚ, v běžné klinické praxi se nepoužívají. Identifikace NÚ a jejich sledování je pochopitelně více problematické u dětské a gerontologické populace než u dospělých nemocných a více spoléháme na rodiče a osoby pečující o nemocného.

U léčby AAP je kladen důraz na metabolické monitorování. Přes dostupné, na důkazech založené postupy, není monitorování optimální u žádné věkové kategorie. Psychotičtí pacienti, kteří tvoří nejpodstatnější část léčených AP, nevyhledávají zdravotní péči a v podstatě jsou ochotni (v lepším případě) navštěvovat pouze svého psychiatra. Nabízí se otázka, zda i toto by nemohlo být ošetřeno v rámci zřízovaných Center duševního zdraví. Tato mají k dispozici tým složený převážně ze specializovaných sester a sociálních pracovníků, které by měly zvládat komunikaci s psychicky nemocnými a edukaci. Edukace se týká nejen farmakoterapie, ale také zdravého životního stylu, který může zlepšit prognózu základního onemocnění, zlepšit kvalitu života a snižovat rizika rozvoje řady poruch (24).

Závěr

S nesmírným pokrokem medicíny dochází také k nárůstu farmakoterapie, včetně psychofarmak. V této souvislosti bychom neměli zapomínat na základní lékařskou zásadu *Primum non nocere*. Při individualizované volbě léčby bychom měli využít všech možností, kterými současná medicína v realitě všedního dne disponuje.

LITERATURA

1. Olsson M, Blanco C, Liu SM, Wang S, Correll CU. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 1247–1256.
2. Češková E. Off label léčba antidepresiv a antipsychotiky. *Psychiatr. praxi* 2019; 20: 7–10.
3. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M et al. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: A systematic review of recent prescription trends. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 3280–3297.
4. Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parella-da M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 629–635.
5. Hrdlička M, Dudová I. Farmakoterapie dětského autismu. V: Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP, 2018: www.psychiatrie.cz
6. Ptáček R, Goetz M. Hyperkinetické poruchy (ADHD) u dětí. V: Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP, 2018: www.psychiatrie.cz
7. Jiráček R. Farmakoterapie neklidu u demencí. V: Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS

- JEP, 2018: www.psychiatrie.cz.
8. Sagreya H, Chen Y-R, Kumarasamy NA et al. Differences in antipsychotic-related adverse events in adult, paediatric, and geriatric populations. *Cureus* 2017; 9(2): e1059. DOI 10.7759/cureus.1059.
9. Kato Y, Umetsu R, Abe J et al. Hyperglycaemic adverse events following antipsychotic drug administration in spontaneous adverse event reports. *J Pharm Health Care Sci* 2015; 1:15. DOI 10.1186/s40780-015-0015-6.
10. Seida JC, Schouten JR, Boylan K et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Paediatrics* 2012; 129: e771–784.
11. Ronsley R, Nguyen D, Davidson J, Panagiotopoulos C. Increased risk of obesity and metabolic dysregulation following 12 months of second-generation antipsychotic treatment in children: a prospective cohort study. *Can J Psychiatry* 2015; 60: 441–450.
12. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Davidson J. Increased prevalence of obesity and glucose intolerance in youth treated with second-generation antipsychotics. *Can J Psychiatry* 2009; 54: 743–749.
13. Tegethoff M, Stalujanis E, Belardi A et al. Chronology of

- onset of mental disorders and physical diseases in mental-physical comorbidity – A national representative survey of adolescents. *PLoS One* 2016; 11: e0165196.
14. Geller B. Antipsychotics, excess deaths, and paradoxes in child psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 111–112.
15. Ray WA, Stein M, Murray KT et al. Association of antipsychotic treatment with risk of unexpected death among children and youths. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 162–171.
16. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 831–839.
17. Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Sledování tělesného zdraví u pacientů se závažnými neorganickými duševními poruchami. V: Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP, 2018: www.psychiatrie.cz.
18. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J et al. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second-generation antipsychotics in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 218–233.
- Další literatura u autorky a na www.psychiatriepropraxi.cz**