

SLEDOVÁNIE VEĎĽAJŠÍCH ÚČINKOV V LIEČBE NEUROLEPTIKAMI

MUDr. Radovan Vaškovský

Psychiatrické oddelenie NsP Nitra

Výskyt vedľajších účinkov pri akejkoľvek liečbe znamená možnú zníženú compliance pacienta a tým i výsledného efektu liečby. Z pohľadu psychiatrii to znamená nedostatočne liečeného pacienta s príznakmi duševného ochorenia. Výskyt extrapyramidového syndrómu je jedným z najčastejších vedľajších príznakov, s ktorým sa stretávame v liečbe neuroleptikami. Práca hodnotí ich častotu v rámci diagnostických kategórií, v závislosti na type a dávke podávaných neuroleptík, ako aj na dĺžke liečby a na veku pacienta. Zároveň hodnotí postupy a stratégiu liečby, ktorú sme pre výskyt vedľajšieho účinku uskutočnili.

Úvod a cieľ

Vedľajšie účinky neuroleptickej liečby vyplývajú z rozličného ovplyvnenia rôznych receptorových skupín. Závisia však aj od ďalších faktorov, ako je vek pacienta, pohlavie, pridružené ochorenia, predchádzajúca anamnéza užívania neuroleptík, od konkomitujúcej medikácie, v neposlednej miere i od somatického statusu a individuálneho znášania jedincov. Medzi vedľajšie prejavy neuroleptík (NL) spôsobených antidopaminergickým efektom zaraďujeme akútnu dystóniu, akatíziu, parkinsonizmus, tardívnu dyskinézu a malígnu neuroleptický syndróm. Výsledkom antiadrenergického pôsobenia NL je sedácia, posturálna hypotenzia a inhibícia ejakulácie. Dôsledkom anticholinergného vplyvu sú suché ústa a sliznice, zníženie potivosti, retencia moču a nutkanie na močenie, zápcha, neostre videnie a precipitácia glaukómu. Medzi ďalšie závažné vedľajšie vplyvy NL liečby patria kardiálne arytmie, hmotnostný prírastok, endokrinné zmeny s amenoreou a galaktoreou, hypotermia, zvýšenie záchvatovitej pohotovosti, rozvoj depresívnych stavov a možné krvné dyskrázie. Závažnosť jednotlivých vedľajších účinkov je rôzna. Tento vedľajší vplyv neuroleptickej liečby sa podieľa na zníženej odpovedi na liečbu, predčasnému vysadeniu liekov, zhoršeniu compliance pacienta, zvýšeniu množstva užívaných liekov, zvýšeniu nákladov na liečbu, nárastu pridružených ochorení, zníženiu kvality života, nárastu suicidálneho konania, potenciálnemu ohrozeniu života s následkom smrti.

Cieľom práce bolo zhodnotiť vedľajšie účinky neuroleptickej liečby, a tak získať vlastný prehľad o ich výskyte, závažnosti ako aj spôsobe ich ovplyvnenia a zároveň vytýčenia ďalších krokov pre prax.

Materiál a metodika

Išlo o retrospektívne hodnotenie 1 880 hospitalizovaných pacientov, ktorým boli z rôznych príčin podávané neuroleptiká. Hodnotil sa druh neuroleptika a jeho dávka v mg, výskyt nežiadúcich účinkov (ich typ, ktorý sa následne rozdelil do jednotlivých podskupín), dĺžka podávania neuroleptík, počet hospitalizácií, terapeutický prístup, zmena neuroleptika ako aj diagnóza ochorenia.

Výsledky

Medzi najčastejšie prvonasadzované neuroleptiká patrili (v zátvorke počet prípadov): haloperidol (202), perfenazin (77), prochlórperazin (46), levomepromazin (65), thioridazin (232), chlórprothixen (28), zuclopenthixol (36), flupenthixol (4), tiaprid (100), risperidon (54), olanzapin (43), clozapin (51), zotepin (9), sulpirid (24). Najväčší podiel preskripcie

neuroleptík patril na psychotické poruchy F 20–28 a to 38 %, rovnako boli zastúpené afektívne F 30–38 a organické poruchy F 00–06 v 15 %, o niečo menej potom úzkostné poruchy F 40–48 v 14 % a závislosti F 10–19 v 12 %, v menšom percente potom mentálne retardácie F 70–71 3 %, poruchy osobnosti F 60 2 % a poruchy príjmu potravy a popôrodné psychotické poruchy F 50–55 v 1 %.

Antiadrenergný vplyv neuroleptík je hodnotený v tabuľke 1. Hodnotí nežiadúce pôsobenie lieku, rozsah jeho príslušného dávkovania a celkový počet výskytov uvedeného príznaku.

Z ďalších vedľajších účinkov sme pozorovali výskyt kardiálnych arytmií u starších pacientov užívajúcich tiaprid v dávke 200 mg. Medzi endokrinnými vplyvmi sme výskyt galaktorey zaznamenali pri risperidone celkovo 3×. Podávaný bol v dávkovom rozpätí 3–6 mg. Išlo o ženy v mladšom a strednom veku. Po jednom prípade sme galaktoreu zaznamenali u zotepinu v dávke 150 mg u mladšej pacientky. Táto prechodom na olanzapin vymizla. Obdobne sme však pri olanzapine v dávke 15 mg zaznamenali galaktoreu u pacientky v strednom veku. Amenorea sa vyskytovala u prevažne mladších pacientiek okolo 20 roku života u sulpiridu v dávke 200–400 mg dvakrát, u risperidonu v dávke 4 mg celkovo dvakrát. Výskyt malígneho neuroleptického syndrómu sme pozorovali u haloperidolu u troch pacientov. Jednalo sa o pacientov, ktorí k nám boli vzhľadom k závažnosti diagnózy odoslaní v rámci vyššieho špecializovaného pracoviska. V ich liečbe sme po jeho diagnostike pokračovali podávaním dantrolenu, bromokryptinu, vitamínov skupiny B, samozrejmu infúznou medikáciou a podávaním antipyretík. Po zvládnutí kritického obdobia sme pokračovali v neuroleptickej liečbe v titrovaných dávkach clozapinom.

Tabuľka 1. Antiadrenergný efekt

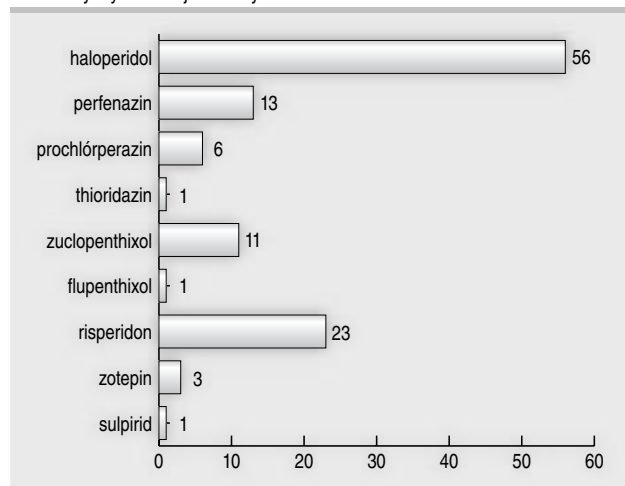
inhibícia ejakulácie	dávka v mg	počet pacientov
risperidon	3	1
posturálna hypotenzia		
clozapin	25–125	3
thioridazin	50–125	4
levomepromazin	50–150	3
sedácia		
clozapin	50–225	7
olanzapin	10–20	4
risperidon	3–6	4
haloperidol	5–20	6
thioridazin	50–125	5
sulpirid	250	1
zuclopenthixol	20–100	6

Medzi najčastejšie vedľajšie účinky neuroleptík patrili rôzne prejavy extrapyramidového syndrómu. Ich výskyt (počet) u rôznych neuroleptík názorňuje graf 1. Najviac prejavov až z 3/4 extrapyramidového syndrómu (EPS) pripadalo na psychotické poruchy, potom najviac sa ich vyskytovalo u afektívnych a organických porúch (graf 2). Index častosti výskytu extrapyramidovej symptomatiky k počtu nasadzovaného neuroleptika je znázornený na grafe 3. Liečba extrapyramidových prejavov spočívala jednak v úprave – redukcii dávky, ale hlavne pridaním antiparkinsoník, z ktorých najviac bol použitý biperiden (65 %) a procykolidin (33 %). Pre nedostatočnú úpravu stavu sme museli pristúpiť i k zámene neuroleptika. Stratégia a počet zámen neuroleptika sú znázornené v grafe 4. Vekové rozdelenie výskytu EPS preukazuje graf 5. Extrapyramidový syndróm sa najviac vyskytoval u pacientov s prvou hospitalizáciou (41 %), následne (23 %) u pacientov so šesť a viac pobytmi v nemocnici, potom u pacientov s druhým (20 %), tretím (7 %), piatym (5 %) a štvrtým (4 %) pobytom na oddelení. Akatizia sa vyskytla u 17 % pacientov. Stratégiou liečby bolo podanie benzodiazepínov, respektíve anticholinergných antiparkinsoník. Len v ojedinelom prípade boli použité betablokátoary.

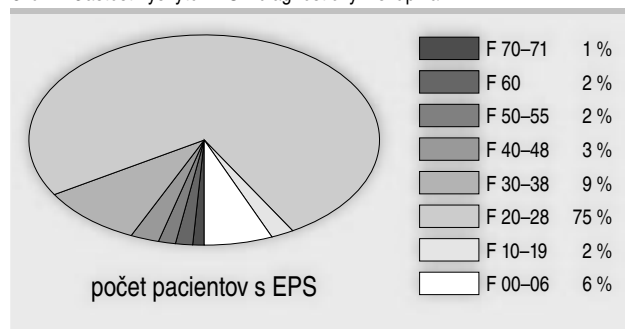
Zhodnotenie

I keď v priamej súvislosti s výskytom nežiadúcich účinkov neuroleptickej liečby sme nezaznamenali žiadne úmrtie, závažnosti výskytu týchto prejavov to však neuberá na význam. Myslím si, že žiaden psychiater sa nemieni stretnúť s maligným

Graf 1. Výskyt EPS u jednotlivých NL

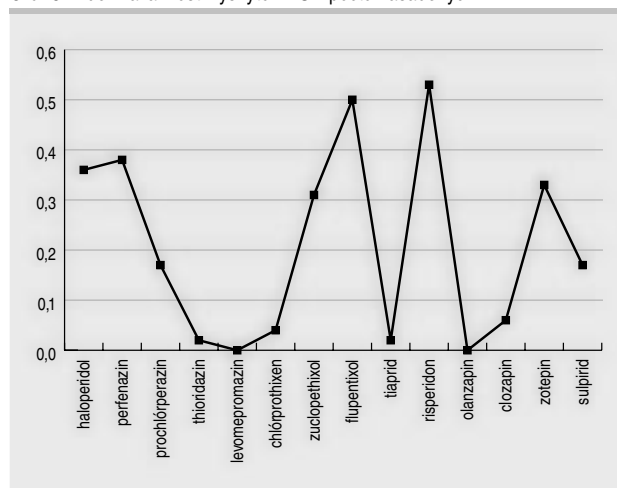


Graf 2. Časť výskytu EPS k diagnostickým skupinám

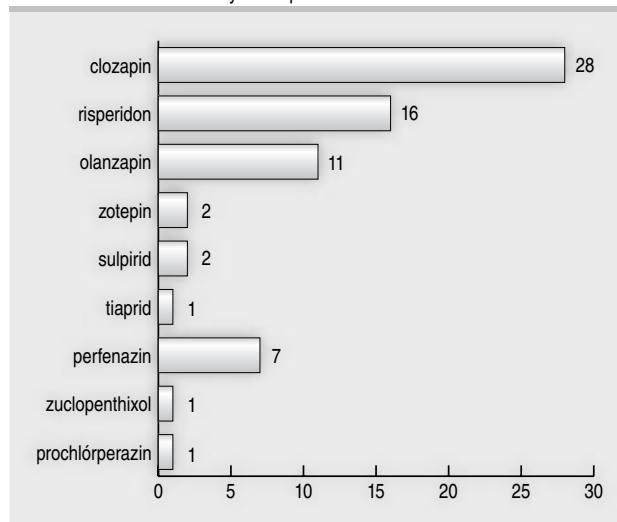


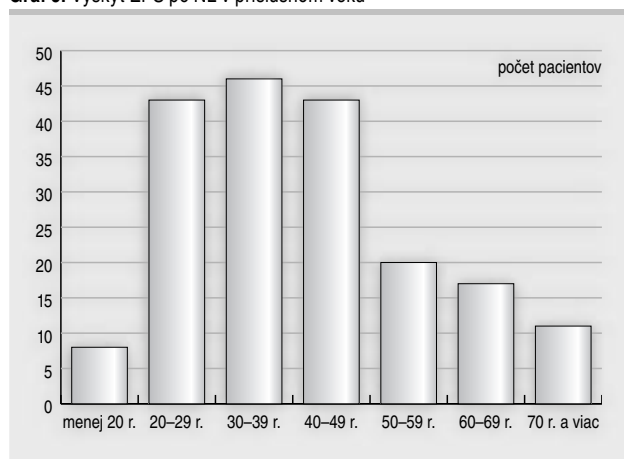
neuroleptickým syndrómom, výrazne ohrozujúcim život daného jedinca. Úspešná liečba spočíva len v rýchlej diagnostike a intenzívnej a dostupnej medikácii a v starostlivosti zaškoleným personálom. Ekonomickú náročnosť takejto liečby myslím si, že netreba vyzdvihovať. Rádovo sa pohybuje okolo 50–70 tisíc korún, čo zďaleka nemôže pokryť lôžkoden (400–700 Sk). Antidrenergny efekt neuroleptík je známy. Samotný výskyt hypotenzívneho pôsobenia, respektíve sedácie nebol až taký častý. U predisponovaných osôb je vhodnejšia pomalá titrácia dávok a dostatočná hydratácia, prípadne, pokiaľ to stav dovoľuje, vhodným opatrením sa javí presun medikácie na noc. Efekt liečby na sexuálne funkcie bol zaznamenaný len v jednom prípade. Bolo to však len v rámci aktívneho dotazovania pacienta, určite individuálnym priamym dotazovaním na túto chýlostivú otázku by výskyt týchto porúch určite stúpol. Medzi základné a prvé opatrenia patrí redukcia dávky, sú však aj neuroleptiká s nižším potenciálom vplyvu na sexuálne funkcie, ktoré však varujú od individuálnej znášanlivosti. Preto je potrebné aktívne sa pýtať na tento problém a byť trpezlivým v hľadaní pomeru benefitu liečby a redukcie nežiadúcich účinkov. Kardálne zlyhanie nepozorujeme výrazne často na psychiatrii, skôr sa s tým stretávajú internisti a preto je na mieste užšia vzájomná spolupráca a

Graf 3. Index závažnosti výskytu EPS k počtu nasadených NL



Graf 4. Počet novonasadených NL pre EPS



Graf 5. Výskyt EPS po NL v příslušném věku

monitorovanie pacientov. V súvislosti s kvalitou života a farmakoekonomikou sa do popredia dostáva sledovanie vplyvu liekov na endokrinný systém. Pacientky s amenoreou a galaktoreou bývajú zasكوčené týmto stavom, včasnou psychoterapeutickou intervenciou a zmenou medikácie, v našom prípade sa jednalo o olanzapín a došlo k odstráneniu tohoto negatívneho vplyvu. Prevenciou môže byť poznanie skutočností výskytu týchto porúch v určitých rizikovejších skupinách – u nás sa jednalo predovšetkým o mladšie pacientky vo fertilnom období, nulipary a prekripcia „osvedčenejších“ medikamentov, v neposlednej miere i možnosť monitorovania hladín prolaktínu, a to hlavne u spomínaných rizikových skupín pacientov.

Pomerne vysoké nasadzovanie thioridazínu zodpovedá aj častejším a väčším indikáciam (pri odvykacích stavoch, sedácia anxiety, hypnotický účinok, pomocné lieky v úprave nálady). Tiaprid sa používal hlavne u geriatrických pacientov v úprave porúch správania. Extrapyramídové syndrómy sa vyskytujú najčastejšie zo všetkých vedľajších účinkov. Formy bývajú miernejšie, ale i naliehavejšie, vyžadujúce akútnu intervenciu. Išlo hlavne o redukciu dávky, nasadenie antiparkinsonika a výmenu za vhodnejšie neuroleptikum. Čo sa týka samotného výskytu skôr ako celkový počet, závažnejšie hodnotím samotný index častosti výskytu EPS k samotnému počtu preskribova-

ných príslušných neuroleptík. I keď sumárne najviac extrapyramídových prejavov je pri klasických neuroleptikách, tieto sa vyskytli aj pri tzv. atypických. Z nich sme zaznamenali najväčší index u risperidónu (0,53), čo prakticky znamená, že u každého druhého pacienta užívajúceho risperidón došlo k výskytu EPS. I keď pomerne vyšší index zaznamenávame aj u zotepínu (0,33) nazdávam sa, že aj vzhľadom k jeho príslušnosti ku skupine tzv. MARTA preparátov (quetiapín, zotepín, olanzapín, clozapín) celkový výskyt týchto EPS porúch bude nižší, nakoľko v našom súbore pacientov išlo práve u tohoto neuroleptika o nižší počet liečených pacientov. Ostatné preparáty práve z tejto skupiny dosiahli len minimálny index – clozapín (0,06) a olanzapín (0). Quetiapín nebol zaradený. Výskyt EPS sme nepozorovali ešte u levomepromazínu (0). Väčší výskyt EPS bol pozorovaný v ženskej populácii, u pacientov prvohospitalizovaných s predpokladom len úvodnej medikácie NL a u pacientov s opakovaným pobytom na oddelení (6 a viac). Týmto rozborom sa ukazujú ako náchylnejšie práve tieto skupiny pacientov. Opatrením by mohla byť preskripcia výhodnejších atypických neuroleptík pre túto populačnú skupinu.

Najväčší počet výskytu EPS pripadol na psychotické poruchy (75 %), kde je práve predpoklad vzhľadom k závažnosti poruchy nutnosť agresívnejšieho podávania neuroleptík i vo vyšších dávkach. Je pravdou, že prakticky pri nespokupácii psychotických pacientov máme len jedinou možnosť podávať injekčný haloperidol, v krátkej budúcnosti už bude snáď situácia iná s možnosťou využitia injekčného olanzapínu. V liečbe akatízie by som sa prihovárал ako aj z klinického hľadiska, tak aj z ekonomického k vyššiemu podielu podávania benzodiazepínov a betablokátorov (propranolónu) ako v súčasnosti podávaným anticholinergným antiparkinsonikám.

Táto práca nám poskytuje množstvo údajov a ukazuje nám doterajšie trendy v liečbe neuroleptikami a skutočný výskyt vedľajších účinkov. Umožňuje lepšie orientovanie sa v množstve možností neuroleptickej liečby a zároveň adekvátnejšie využiť tieto poznatky v našej ďalšej praxi. Nebol tu hodnotený vplyv neuroleptík na hmotnosť, čo bude vzhľadom k rozsahu predmetom samostatného zhodnotenia.

Literatúra

1. Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, Morgenstern H, Glazer WM, Ferguson K, Tollefson GD. Randomized double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 23–30.
2. Cooper SJ, Butler A, Tweed J, Welch C, Rainwalla J. Zotepine in the prevention of recurrence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study for chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 2000; 150: 237–243.
3. Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophrenia Research* 1999; 35: 75–86.
4. Hanušková V. Hladina prolaktínu a liečba neuroleptiky. *Psychiatrie pro praxi* 2000; 1: 7–10.
5. Gelder GM, Mayou R, Cowen P. *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press 2001; 1075 s.
6. Gelder GM, López-Ibor JJ, Andreasen N. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University 2000; Press, 2230 s.
7. Kogeoros J, Kanellos P, Michalakeas A, Joannidis J: Sulpiride and risperidone vs. „classical“ neuroleptics in schizophrenia: A follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5(Suppl): 335–336.
8. Kolibáš E, Kořínková V. *Schizofrénia a poruchy z jej okruhu*. Vydavateľstvo Asklepios, Bratislava 1998: 91 s.
9. Lindenmayer JP. Risperidone: Efficacy and side effects. *J Clin Psychiat Monograph* 1994; 12: 53–58.

10. Maršálek M: Extrapyramídové poruchy vyvolané léky, diagnostika, léčba, prevence. *Psychiatrie pro praxi* 2000; 1: 18–20.
11. Owens DGG: Extrapyramidal side effects and tolerability of risperidone: A review. *J Clin Psychiat* 1994; 55(Suppl 5): 29–35.
12. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medication: mechanism of action. *Schizophrenia Research* 1999; 35: 67–73.
13. Seifertová D. Nové registrovaná antipsychotika. *Psychiatrie pro praxi* 2001; 1: 20–24.
14. Švestka J. Nová antipsychotika II. generace: Olanzapin. *Psychiatrie* 1998; 2: 115–123.
15. Švestka J. Clozapin. Prototyp antipsychotik nové generace. Praha: Maxdorf, 1998.
16. Švestka J. Atypická neuroleptika – rozdělení dle mechanismu účinku, operační definice, kritéria, záměna. *Psychiatrie pro praxi* 2001; 1: 35–36.
17. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharm* 1997; 17: 407–418.
18. Vaškovec R. Výskyt extrapyramídové symptomatologie při neuroleptickej liečbe. Možnosti a spôsoby jej ovplyvnenia v našich podmienkach. *Psychiatria* 2001; 8, 1: 30–33.