

JAKÁ JE BUDOUCNOST QUETIAPINU?

MUDr. Jiří Masopust¹, MUDr. Ing. Aleš Urban^{1,2}, MUDr. Martin Vališ³

¹Psychiatrická klinika LF a FN UK, Hradec Králové

²Psychiatrická ambulance, Brandýs nad Labem

³Neurologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Quetiapin je registrován pro léčbu akutních a chronických psychóz včetně schizofrenie a léčbu manické epizody bipolární afektivní poruchy. Novou indikací je léčba psychotických komplikací dopaminergní terapie Parkinsonovy nemoci. Výsledky otevřených studií společně s výhodným profilem nežádoucích účinků jsou slibné pro využití quetiapinu také v dalších indikacích. Zkoušen je v terapii psychotických příznaků u demence s Lewyho tělísky a psychotických příznaků a poruch chování u ostatních demencí. Tyto postupy se opírají více o klinickou zkušenost než důsledně ověřené důkazy. Popisujeme rizika podávání antipsychotik starším nemocným s demencí včetně cerebrovaskulárních komplikací.

Klíčová slova: quetiapin, antipsychotika II. generace, Parkinsonova nemoc, demence s Lewyho tělísky, extrapyramidové příznaky, cerebrovaskulární komplikace.

Psychiat. pro Praxi, 2006; 1: 43–49

Úvod

Quetiapin je dibenzodiazepin ze skupiny antipsychotik II. generace. Preparát patří do skupiny multireceptorových antagonistů (MARTA). Antipsychotický efekt je zajištěn především blokádou serotoninových 5-HT₂ a dopaminových D₂ receptorů. Vazba na D₂ receptory je nízkoafinity a krátkodobá. Při takto slabé vazbě může být z D₂ receptorů vytěsněn vyššími dávkami endogenního dopaminu. Koncept rychlé disociace z D₂ receptorů je srozumitelný pro vysvětlení nízké pohotovosti quetiapinu a klopazinu k extrapyramidovým nežádoucím účinkům (EPS) a minimální indukce hyperprolaktinémie. Tato teorie však nevysvětluje vlastnosti dalších antipsychotik II. generace s malým rizikem EPS, které rychlou disociaci postrádají (17). Afinita quetiapinu k dopaminovým receptorům D₁ a D₄ je zanedbatelná. Quetiapin blokuje 5-HT₂ receptory více než D₂, ale méně než ostatní antipsychotika II. generace. 5-HT_{2A}/D₂ antagonismus zvyšuje výdej dopaminu do prefrontálního kortexu a striata a vede k redukci motorických nežádoucích účinků. Spolu s působením na 5-HT_{1A} receptory může příznivě ovlivňovat kognitivní a negativní příznaky. Poměrně silná inhibice histaminových H₁ receptorů může být spojena se sedací, závratěmi a přírůstkem hmotnosti. Adrenolytické nežádoucí účinky, jako jsou posturální hypotenze, synkopy a tachykardie, vznikají v důsledku blokady alfa-1 adrenergních receptorů. Inhibice muskarinových receptorů je slabší než u olanzapinu a klopazinu, ale silnější než v případě risperidonu a ziprasidonu (17, 34).

V České republice je quetiapin registrován pro léčbu akutních a chronických psychóz včetně schizofrenie a léčbu manické epizody bipolární afektivní poruchy. Nově také pro léčbu psychotických komplikací při dopaminergní terapii Parkinsonovy nemoci. Mezi výhody preparátu patří nízký výskyt EPS i při

vyšších dávkách a relativně malý anticholinergní efekt. Mori et al. (23) upozorňují na nevhodnost kombinace quetiapinu s anticholinergně působícími léky vzhledem k možnému negativnímu účinku na kogni-

tivní funkce. Quetiapin se úspěšně užívá u pacientů s tardivními dyskinezami při dlouhodobé léčbě antipsychotiky (31). Z praxe uvádíme kazuistiky 1 a 2.

Kazuistika 1

Šedesátiletý pacient, hypertonik, byl od roku 1995 léčen v psychiatrické ambulanci s diagnózou organické poruchy s bludy. Vyšetření CT mozku ukázalo hypodenzní ložiska umístěná periventrikulárně v bílé hmotě hemisfér. Pacient užíval haloperidol v tabletové formě a od roku 1996 navíc depotní oxyprotepin ve čtyřtydenním intervalu. Od roku 1997 jsou v dokumentaci zmínky o tardivních dyskinezách a akatízi. Přechodně byl podáván biperiden. Několikrát se vyskytl přechodný stav zmatenosti. Z tohoto důvodu byl nasazen piracetam. V červnu 2003 byl nemocný znovu hospitalizován na psychiatrickém oddělení. Důvodem nebyla paranoidně-persekuční produkce, ale deliriozní syndrom nejasné etiologie. Po odplynutí deliria byla diagnostikována multiinfarktová demence. Nápadné byly choreiformní pohyby v rámci tardivních dyskinez při medikaci oxyprotepinem. Etiologie EPS mohla být částečně také organická, respektive vaskulární. Depotní preparát byl vysazen. Na noc byl podáván tiaprid v dávce 200 mg a nasazen extrakt z ginkgo biloba (Egb 761). Nemocný byl propuštěn ve stabilizovaném stavu. S odstupem byl extrakt z ginkgo biloba nahrazen piracetamem. Znovu byl pacient přijat na psychiatrii v květnu 2005 pro delirium nasedající na demenci s agresivitou vůči manželce. Přetrvávaly tardivní dyskineze zejména v oblasti trupu a končetin. Na oddělení byl tiaprid nahrazen quetiapinem ve vzestupné dávce do 150 mg denně a podáván Egb 761 spolu s alfa tokoferolem. Nemocný se zklidnil, odezněl deliriozní syndrom a znatelně se zmírnily projevy tardivních dyskinez. Quetiapin je nemocným dobře snášen.

Kazuistika 2

Šestapadesátiletá nemocná je léčena pro schizofrenii od roku 1974. Užívala řadu antipsychotik I. generace. V roce 1983 byl nasazen depotní oxyprotepin a od roku 1995 je podáván navíc risperidon. Podle záznamů v dokumentaci byly první projevy tardivních dyskinez při terapii antipsychotiky pozorovány již v roce 1984. V roce 2004 byla nemocná předána do péče poradny pro schizofrenní onemocnění. Zaznamenali jsme generalizované tardivní dyskineze s maximem v oblasti hlavy, trupu a končetin s dystonickou složkou. Tyto nežádoucí účinky omezovaly pacientku ve vykonávání běžných denních aktivit. Vysadili jsme depotní preparát a risperidon. Nově jsme podali quetiapin v dávce 300 mg denně. Provedli jsme pokus o ovlivnění EPS klonazepamem, metipranololem a biperidenem ve vysoké dávce s částečným účinkem. Během několika měsíců došlo k pouze mírnému zlepšení popsaných EPS. Nemocná byla hospitalizována a quetiapin byl vyměněn za klopazin. Od počáteční dávky 12,5 mg denně byla prováděna titrace na 400 mg p. d. Výsledkem bylo mírné zlepšení hybnosti nemocné. Po 34 dnech musel být klopazin vysazen pro leukopenii s granulocytopenií. Pacientka dostala znovu quetiapin v dávce 200 mg a byl ponechán biperiden 10 mg a klonazepam 3 mg denně. Přechodně byl podán rivastigmin bez efektu na tardivní nežádoucí účinky. Projevy EPS se dostaly zpět na úroveň před hospitalizací. V tomto případě nebyl quetiapin dostatečně účinný.

Tabulka 1. Postup při výskytu psychických komplikací v průběhu léčby PN (upraveno podle 7, 20, 35).

1. odstranění léčitelných senzorických vad, vyloučení infekční, metabolické, traumatické nebo toxické etiologie, zhodnocení předchozích změn medikace
2. vysazení vazoaktiv, nootropik a benzodiazepinů, redukce polyfarmacie
3. úprava antiparkinsonské medikace – snížení dávek až vysazení v pořadí: anticholinergika selegilin amantadin agonisté dopaminu (DA) inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT) levodopa
4. nasazení antipsychotika II. generace (quetiapin, klozapin)

„Off-label“ indikace quetiapinu

Již v éře klasických antipsychotik byly jejich nízké dávky podávány u nepsychotických pacientů. Antipsychotika II. generace jsou, také pro nižší výskyt nežádoucích účinků, užívána pro augmentaci, kombinaci nebo monoterapii v neschválených indikacích. Fountoulakis et al. (11) analyzovali 483 prací (kazuistiky, otevřené studie, dvojité slepé studie) pojednávající o užití olanzapinu, risperidonu a quetiapinu v léčbě všech duševních poruch podle DSM-IV kromě schizofrenie a jiných psychotických poruch, bipolární afektivní poruchy, demencí a poruch paměti. Autoři uvedli, že v roce 1999 bylo až 70% antipsychotik předepsáno v „off-label“ (neoficiálních) indikacích. Nejčastěji se ve studiích objevovala diagnóza obsedantně kompulzivní poruchy, deprese, pervazivních vývojových poruch a Touretova syndromu. Ve většině případů bylo referováno o úspěšném výsledku. Počet studií s quetiapinem byl nižší než s dalšími dvěma antipsychotiky.

Quetiapin již byl užít jako stabilizátor nálad, který má také anxiolytický a antiagresivní účinek. Redukuje impulzivitu a podle některých kazuistik působí také anticravingově při komorbiditě psychotické nebo afektivní poruchy a závislosti na stimulantech. Vzhledem k inhibici reuptaku serotoninu ovlivňuje příznivě náladu (2). V kazuistikách nebo malých otevřených studiích je referováno o více či méně příznivém účinku quetiapinu v léčbě deliria, hraniční poruchy osobnosti, posttraumatické stresové poruchy, obsedantně kompulzivní poruchy, tikových poruch, autismu nebo disruptivních poruch chování.

Zajímavý je popis rozšíření intranasálního abúzu quetiapinu u vězňů. Možným vysvětlením této „oblíbenosti“ je sedativní a anxiolytický efekt quetiapinu (27). Nadužívání anticholinergik psychiatrickými pacienty je známo. Stejně platí pro fenothiazinová antipsychotika, jako je thioridazin nebo chlorpromazin. U quetiapinu by mohl být důvod podobný a navíc abúzéry příliš neobtěžuje nežádoucími účinky.

Použití quetiapinu v popsáných „off-label“ indikacích je převážně experimentální a stále spíše raritní. Donedávna toto tvrzení platilo i pro psychózu při PN. Slibné jsou výsledky v léčbě psychotických

příznaků u demence s Lewyho tělísky (LBD) (3, 5). Nadějně by mohlo být použití quetiapinu v léčbě psychotických příznaků a poruch chování u dalších demencí, degenerativních i vaskulárních. Tyto budoucí možné indikace stojí za pečlivé studium a porovnání. Pro objektivitu a možnost srovnání uvádíme data týkající se dalších antipsychotik II. generace.

Parkinsonova nemoc – psychotické příznaky

Parkinsonovou nemocí trpí přibližně 10 000 lidí v České republice, 1 milion v USA a desítky milionů na celém světě. Výskyt psychotických příznaků je pozorován u 20–40% nemocných s PN (29). Léčba antipsychotikem pak připadá v úvahu u milionů pacientů. Jedná se tedy o důležitou, ale zatím nedostatečně prozkoumanou indikaci podávání antipsychotik. Donedávna byly psychotické symptomy u parkinsoniků považovány převážně za důsledek léčby dopaminomimetiky. Rizikovým faktorem je kombinace léků užívaných v léčbě PN a jejich náhlé navýšení, přítomnost demence nebo deprese, pozdní začátek onemocnění a převažující příznaky rigidity a hypokineze. Předzvěstí psychotických příznaků bývají živé sny, noční můry a děsy. Nejčastěji se objevují zrakové halucinace nebo iluze. Pacienti je typicky popisují jako komplexní zrakové vjemy v bdělém stavu a při otevřených očích. Obvykle se objevují večer a v noci, trvají sekundy až minuty a obvykle je zachován náhled. Někdy se přidruží paranoidně persekční blud (20).

Kauzalita vztahu mezi antiparkinsonskou medikací a psychózou u PN je v poslední době předmětem diskuzí. Byla zjištěna signifikantní pozitivní korelace mezi závažností postižení kognitivního deficitu a výskytem zrakových halucinací. Po vyloučení možného vlivu dávky medikace a délky trvání onemocnění lze zvažovat tři možné mechanismy vzniku psychotických jevů u parkinsoniků. Prvním je kognitivní deficit jako marker difúzního onemocnění mozku. Je také možné, že zrakové halucinace jsou finálním příznakem reprezentujícím společný důsledek degradace zpracování informací. Dále mohou být odrazem postižení

zrakově-prostorových funkcí u PN s abnormálním rozpoznáním ve zrakové kognici. Existuje hypotéza, že psychotické příznaky u PN jsou součástí kontinua, které zahrnuje poruchy spánku vedoucí k živým snům, následně k halucinacím a delirantním stavům (20).

Při výskytu psychotických příznaků musíme vyloučit infekční, toxickou, traumatickou nebo metabolickou etiologii. Všíráme si možné exacerbace chronických onemocnění a změn medikace. Redukujeme přídatnou medikaci, vysazujeme vazoaktiva, nootropika a benzodiazepiny. V dalším kroku se zaměříme na pozvolné snížení dávky až vysazení léků používaných v terapii PN (tabulka 1). Při přetrvávání obtíží po těchto úpravách nastavíme pouze nejnižší účinnou dávku L-DOPA (36). Redukce antiparkinsonik přirozeně může vyvolat zhoršení parkinsonských příznaků. Při neúspěchu tohoto postupu přistupujeme k léčbě antipsychotiky II. generace. Jejich předností je nízká pohotovost k vyvolání EPS. Někdy se doporučuje podat rovnou antipsychotikum bez úpravy antiparkinsonské medikace. Tento postup by podporovaly uvedené hypotézy o etiologii psychózy u PN nezahrmující vliv antiparkinsonik.

Nejlépe je v této indikaci prostudován klozapin. Jeho dávka je v praxi postupně titrována od 12,5 mg denně (tj. polovina tablety á 25 mg). Někdy postačí i nízké udržovací dávky 25–50 mg pro die. Klozapin významně neovlivňuje motorické funkce. Naopak u parkinsoniků zlepšuje některé pohybové poruchy včetně tremoru. Nejčastějším nežádoucím účinkem je sedace, ortostatická hypotenze a hypersalivace. Běžné použití omezuje riziko agranulocytózy spojené s nutností pravidelného sledování krevního obrazu. Podle Movement Disorders Task Force (MDTF) (24) je klozapin účinný v krátkodobé čtyřtýdenní léčbě psychotických příznaků při PN a pravděpodobně účinný v dlouhodobé léčbě některých pacientů.

Alternativou je nasazení quetiapinu (28). Je šetrný z hlediska EPS a na rozdíl od klozapinu není spojen s rizikem agranulocytózy a nutností častých kontrol krevního obrazu. Doporučuje se začínat nízkou dávkou 12,5 mg na noc s postupným navýšováním do účinné dávky. Juncos et al. (18) prokázali v otevřené studii dobrý účinek quetiapinu na psychotické příznaky u PN. Průměrná dávka quetiapinu byla 62,5 mg denně, maximální 400 mg. Přesto autoři nezjistili zhoršení parkinsonských příznaků. Fernandez a kol. (7) referovali o ústupu psychotické symptomatiky u pacientů s PN léčených quetiapinem v průměrné dávce 40,6 mg denně. Motorika nebyla podle škály UPDRS (Unified Parkinson's disease Rating Scale) zhoršena. Autoři také převáděli několik nemocných PN z klozapinu na quetiapin. U 6 z 9 nemocných se stav zhoršil ve smyslu zmatenosti, neklidného chování a zvýraznění halucinací. Jelikož

Tabulka 2. Odpověď pacientů s PN a psychotickými příznaky na léčbu quetiapinem (10)

	respondéři (n = 87)	nonrespondéři (n = 19)	P
věk (roky)	76,3	78	0,4
počet mužů n (%)	70 (80)	13 (68)	0,63
halucinace	82 (94)	18 (95)	0,93
bludy	36 (42)	15 (79)	0,004
přítomnost demence	47 (54)	18 (95)	0,001
doba trvání PN (roky)	8,3	8,6	0,96
dávka L-DOPA (mg/d)	414	420	0,65

Tabulka 3. Vliv quetiapinu na zhoršení motorických funkcí u pacientů s PN a psychotickými příznaky (10)

	bez zhoršení motoriky (n = 72)	zhoršení motoriky (n = 34)	P
věk (roky)	75	78	0,30
počet mužů n (%)	44 (61)	19 (56)	0,66
halucinace	68 (94)	32 (94)	0,95
bludy	32 (44)	17 (51)	0,48
přítomnost demence	40 (55)	25 (74)	0,07
doba trvání PN (roky)	8	9	0,38
dávka quetiapinu (mg/d)	60	61	0,27
trvání terapie quetiapinem (měsíce)	14	18	0,12

Tabulka 4. Doporučené dávky atypických antipsychotik u PN (podle 33)

Antipsychotikum	počáteční dávka	titrace	udržovací dávka
Quetiapin	12,5 mg/d	12,5 mg za 4–7 dnů	12,5–150 mg/d
Klozapin	6,25 mg/d	6,25 mg za 4–7 dnů	10–50 mg/d
Olanzapin	2,5 mg/d	2,5 mg za týden	2,5–10 mg/d
Risperidon	0,5 mg/d	0,5 mg za týden	0,5–2 mg/d

Rychlost titrace a velikost udržovací dávky závisí na individuální snášenlivosti léku.

dosud prakticky nebyly k dispozici výsledky dvojité slepé studie s quetiapinem v této indikaci, má velkou váhu práce Fernandez se spolupracovníky (10). Provedli retrospektivní analýzu 106 nemocných PN s psychotickými příznaky léčenými quetiapinem v průměrné dávce 60 mg denně. Dobrý antipsychotický efekt zaznamenali u 82 % pacientů. Pouze u 6 % došlo k výrazné sedaci, ortostatické hypotenzi nebo stavu zmatenosti v důsledku terapie quetiapinem. Negativní vliv na pohybové příznaky měl quetiapin u 32 % léčených. Vyšší výskyt oproti předchozím studiím autoři přisuzují také progresi základního onemocnění při hodnocení období delšího než jeden rok. Přítomnost demence byla nejsilnějším prediktorem pro neúčinnost quetiapinu (OR = 11,6; 95 % CI = 1,4–92,9) a pro zhoršení motoriky. Bludy byly hůře ovlivnitelné medikací než halucinace. Nejčastější příčinou neúspěchu léčby quetiapinem byl jeho nedostatečný efekt (18 % pacientů). Podrobně jsou charakteristiky souboru uvedeny v tabulkách 2 a 3.

Uvedená průměrná dávka quetiapinu je asi dvakrát vyšší než nejčastěji používaná dávka klozapinu u parkinsoniků (25–30 mg denně). Podobně se v průběhu několika let používání zvýšila i průměrná dávka quetiapinu při léčbě schizofrenie.

Ve studii z poslední doby (22) byl quetiapin obdobně účinný a bezpečný v léčbě dopaminergních psychóz u PN. Nejnovější dvojité slepé, placebem kontrolované studie léčby dopaminergiky indukované halucinózy u PN byla publikována v Movement Disorders (25). Autoři podávali 31 nemocným quetiapin v maximální

denní dávce 200 mg nebo placebo. Lék byl velmi dobře tolerován a nebylo zjištěno zhoršení ve škále UPDRS. Quetiapin však nebyl signifikantně antipsychoticky účinnější než placebo. Přes tento negativní výsledek autoři využití quetiapinu v této indikaci nevylučují a doporučují ověření v dalších studiích s většími soubory pacientů a možností vyššího dávkování.

Podle konsenzu odborníků je quetiapin lékem volby v této indikaci. K posouzení efektu quetiapinu v poměru k riziku motorických nežádoucích účinků u PN je třeba provést prospektivní, randomizované, kontrolované studie. Vhodné by bylo komparativní srovnání s klozapinem (3). Naši zkušenost popisujeme v kazuistice 3.

Olanzapin v nízkých dávkách, od 2,5 mg denně, potlačuje psychotické příznaky u PN. V iniciačních studiích se olanzapin jevil jako vysoce účinný preparát nezhoršující motoriku parkinsoniků. Goetz (14) popsal významné zhoršení motorické symptomatiky u pacientů s PN a halucinacemi léčených olanzapinem oproti nemocným léčeným klozapinem. Průměrná dávka olanzapinu v této studii byla 11,4 mg. Pokud je olanzapin v této indikaci užít, doporučuje se co nejnižší dávka, rozhodně však do 10 mg pro die. Podle MDTF (24) vede podávání olanzapinu u PN k neakceptovatelnému riziku zhoršení motorických funkcí.

Risperidon v některých studiích výrazně zhoršoval motorické funkce, v jiných byla naopak popsána dobrá snášenlivost. Nežádoucí účinky terapie risperidone u pacientů s PN byly somnolence, hypersalivace, závratě, palpitace, zácpa, delirium, únava, křeče do nohou, deprese, inkontinence moči a hypotenze (9). Dávkování nejčastěji používaných antipsychotik je uvedeno v tabulce 4.

S dalšími antipsychotiky II. generace je zatím málo zkušeností. Aripiprazol si vzhledem ke svému mechanismu účinku zasluhuje pozornost. V současné

Kazuistika 3

V říjnu 2003 byl přijat 70letý pacient na psychiatrii pro delirium nasedající na demenci. Jednalo se o demenci při PN. První parkinsonské příznaky se objevily v roce 1992. O pět let později již byla choroba plně vyjádřena a byl podáván kombinovaný preparát levodopa + karbidopa 750 mg, amantadin 200 mg p. d. a přechodně selegilin. V srpnu 2003 se nově objevil halucinatorní syndrom. Nejprve se zhoršil spánek. Pacient v noci viděl věci vznášející se v prostoru. Vjemy byly němé. Postupně viděl stále více lidí a postavy v průběhu doby začaly mluvit. Vrcholem byly děsivé prožitky, při kterých halucinovaly postavy zcela ovládly pole, létaly po bytě a mluvily cizími jazyky. K tomu se přidružila paranoidní produkce. Nemocný začal mít na základě hroživých vjemů pocit, že mu někdo vyměnil byt. Při návštěvě psychiatrické ambulance byl pacientovi nasazen klozapin v dávce 100 mg denně. O měsíc později, při setrvalém výskytu psychotických příznaků, byla na neurologii snížena dávka amantadinu. Při hospitalizaci na našem oddělení byla přítomna kvalitativní porucha vědomí charakteru deliria, zrakové a sluchové halucinace a paranoidní ladění. Byly sníženy dávky antiparkinsonské medikace: levodopy na 375 mg, amantadinu na 100 mg. Nově byl podán selegilin 10 mg a Egb 761 v dávce 120 mg. Pro nedostatečný účinek a anticholinergní působení s možným podílem na indukci deliria byl vysazen klozapin. Podán byl quetiapin a jeho dávka postupně titrována od 25 do 150 mg večer. Delirium postupně odplynulo.

Komplexní halucinace nejprve ztratily akustickou komponentu a oslabila se barevnost zrakových halucinací. Přetrvával dlouhodobě přítomný kognitivní deficit. Výsledný stav dovolil překlad nemocného do domu s pečovatelskou službou.

době jsou prováděny studie. V souvislosti s medikací ziprasidonem byly publikovány kazuistiky popisující jeho dobrou snášenlivost, ale také neuroleptický maligní syndrom u pacienta s PN (15).

Podání klasických antipsychotik je pro riziko vzniku akinetické krize a neuroleptického maligního syndromu absolutně kontraindikováno.

Byl popsán účinek inhibitorů cholinesteráz na zmírnění psychotických příznaků u PN, zejména při současném výskytu demence (12, 28, 33). Pro jejich použití hovoří určitý „překryv“ některých klinických projevů PN, DLB a Alzheimerovy nemoci (AD). Podobný efekt by mohl mít ondansetron, antiemetikum antagonizující serotoninové 5-HT₃ receptory, u kterého je faktorem bránícím jeho studiu především vysoká cena (9).

Parkinsonova nemoc – léky indukované dyskínézy

Léky indukované dyskínézy jsou problémem dlouhodobé terapie PN u 30–80% nemocných. V neurologické praxi se přidává DA nebo inhibitor COMT ke snížení celkového množství L-DOPA.

Na dyskínézy mají pozitivní efekt nízké dávky klopazinu mezi 30 a 50 mg denně. Provedeny však byly pouze otevřené studie. Klopazin nezhoršuje motorické příznaky, ale jeho nevýhodou jsou uvedené nežádoucí účinky. Olanzapin také zlepšoval dyskínézy navozené léčbou L-DOPA, zároveň ale zhoršoval parkinsonské příznaky. V malé dvojité slepé placebem kontrolované studii (19) byl prokázán antidyskinetický účinek quetiapinu v dávce 25 mg pro die bez zhoršení parkinsonismu.

Demence s Lewyho tělísky – psychotické příznaky

Demence s Lewyho tělísky (DLB) je druhou nejčastější demencí po Alzheimerově chorobě. V klinickém obraze nacházíme známky postupně progredující demence, ale krátkodobě může být průběh s výkyvy. Typická pro DLB je triáda: kolísající kognitivní postižení, rekurentní zrakové halucinace a parkinsonské příznaky. Mohou se objevit také komplexní halucinace a paranoidní bludy. Často se přidruží delirium. Toxický účinek klasických antipsychotik je u pacientů s DLB závažný a může být irreverzibilní (5). Léčba antipsychotiky 2–3krát zvyšuje mortalitu těchto nemocných. Z projevů zvýšené citlivosti na antipsychotika byla nejčastěji zaznamenána zvýšená rigidita, imobilita, zmatenost, sedace a pády v důsledku posturální hypotenze. Aarsland se spolupracovníky (1) vyšetřovali senzitivitu k antipsychotikům v souboru 94 nemocných s DLB, PN, PN s demencí (PND) a AD. Sledovali kognitivní postižení, narušení vědomí, ospalost, parkinsonské příznaky, ortostatickou hypotenzi, pády a aktivity denního

Kazuistika 4

Čtyřiašedesátiletý pacient byl posledních 5 let léčen pro demenční syndrom. Tělesně byl zdravý a z léků užíval pouze pentoxifylin. Na psychiatrii byl přijat v březnu 2004 pro neklid a agresivitu vůči rodinným příslušníkům. Demence byla těžkého stupně. Pozorovali jsme expresivní parafázi, agrafii, akalkulii, konstrukční apraxii a labilnější emotivitu. Osobnost jevila známky celkového úpadku. Plynule progredientní průběh s krátkodobými fluktuacemi kognice, tranzitorními delirii, halucinatorními prožitky a parkinsonské příznaky nás vedly k pravděpodobné diagnóze demence s Lewyho tělísky. Zobrazení mozku nespovídalo vaskulární etiologii obtíží. Na oddělení byl nemocnému naordinován memantin, alfa tokoferol a Egb 761. Tiaprid podávaný v maximální dávce 200 mg p.d. k potlačení neklidu, agresivity a hyposomie měl spíše paradoxní účinek. Proto byl na místo tiapridu nasazen quetiapin v dávce 25 mg večer a při pravidelných kontrolách krevního tlaku byla dávka navýšena na 50 mg. Spánek se upravil, dále se již neobjevila tranzitní deliria a vymizely halucinace. Nedošlo ke zhoršení parkinsonských příznaků.

Kazuistika 5

Osmdesátiletý polymorbidní pacient byl přivezen rodinou na psychiatrii z důvodu zvýšené hádavosti a podezřavosti. Při přijetí byl nepřesně orientován časem, byl přítomna paranoidně persekující bludná symptomatika a zřejmě také komplexní halucinatorní prožitky. Po řádném vyšetření byla stanovena diagnóza počínajícího demenčního syndromu pravděpodobně smíšené etiologie. Došlo k poklesu nálady a zřetelná byla hypobolie. Pacient užíval 50 mg quetiapinu na noc, donepezil 5 mg denně a přechodně byl nasazen citalopram 10 mg denně. Stav se upravil. Nemocný dobře spal, opouzdřila se a odplynula psychotická symptomatika. Přetrvával mírný kognitivní deficit. Pacient se vrátil zpátky domů, zajistil si dovoz stravy a podal žádost o umístění do domova důchodců.

Tabulka 5. Postupné kroky při léčbě psychotických příznaků u DLB (upraveno podle 5).

1. odstranění léčitelných senzorických vad, vyloučení dehydratace, infekce a metabolických změn, redukce vnějších faktorů vedoucích k pádům
2. vysazení léků s anticholinergním účinkem (tricyklická antidepresiva, některá antipsychotika, antiparkinsonika, spasmolytika), redukce polyfarmacie, preference postupných (ne paralelních) lékových intervencí
3. inhibitory cholinesteráz (rivastigmin, donepezil, galantamin)
4. atypická antipsychotika (quetiapin, klopazin, olanzapin)

života. Závažné postižení v některých těchto oblastech při léčbě antipsychotiky zjistili u 53% pacientů s DLB, 39% PND a 27% PN. Závažnou senzitivitu k antipsychotikům nenašli u žádného pacienta s AD. Výběru a podávání antipsychotické medikace u nemocných s DLB proto musíme věnovat náležitou pozornost. Možným vysvětlením zmíněné senzitivity by mohla být relativní ztráta dopaminergních neuronů v mozku, zejména v substantia nigra, a selhání postsynaptických striatálních neuronů up-regulovat D₂ receptory v odpovědi na dopaminergní deficit nebo podávání léků blokujících D₂ receptory (5). Proto je vhodné použít více selektivní antipsychotika, která ovlivňují mesokortikolimbický systém a „šetří“ nigrostriální dráhy. Tyto léky potlačují psychotické příznaky bez významného zhoršení motoriky. Výhodou je zde tedy použít klopazin a quetiapin s minimálním výskytem EPS. Nežádoucí účinky se objevují nejčastěji po aplikaci první nízké dávky antipsychotika nebo v prvních dvou až třech týdnech léčby. Proto je vhodné nasadit a titrovat dávku při krátké hospitalizaci. Depotní preparáty jsou absolutně kontraindikovány. U DLB dochází ke snížení dopaminu v oblasti kaudata při zachované hladině dopaminu v temporální kůře. Společně se zachovaným serotoninergním

metabolizmem to může být příčinou monoaminergně/cholinergní dysbalance, jejímž výsledkem jsou zrakové halucinace.

Podávání klopazinu u nemocných s DLB je sporné pro jeho anticholinergní účinek a riziko agranulocytózy. V publikovaných kazuistikách byl klopazin podáván v dávkách 6,5–175 mg denně a nezhoršoval parkinsonské příznaky. V jednom případě indukoval kóma a v dalším došlo k exacerbaci psychotické symptomatiky přetrvávající i po vysazení klopazinu.

Risperidon (0,25–4 mg denně) byl v kazuistikách antipsychoticky účinný. Jeho podávání bylo spojeno v několika případech se zhoršením motoriky, jednou s indukcí deliria a popsán byl neuroleptický maligní syndrom. Risperidon není u pacientů s DLB vhodný pro vysokou pohotovost k EPS.

V otevřené studii byl 8 nemocným s DLB ordinován olanzapin v dávkách 2,5–7,5 mg pro die. Tři pacienti olanzapin netolerovali a u dalších tří měl jen malý přínos (38). Kazuisticky bylo pospáno zhoršení motorických funkcí při léčbě olanzapinem.

Quetiapin (12,5–300 mg denně) se jevil v otevřených a retrospektivních studiích jako účinný a většinou bez výrazného vlivu na EPS. Fernandez

(8) srovnával léčbu quetiapinem u skupin nemocných s PN (87 pacientů) a LBD (11 pacientů) s psychózou. Psychóza ustoupila u většiny nemocných. Ve výskytu motorického zhoršení nebyl podstatný rozdíl (32 % PN respektive 27 % DLB). Použití quetiapinu v této indikaci jsme popsali v kazuistice 4.

Nejsou k dispozici data pro léčbu psychotických příznaků v rámci DLB ostatními antipsychotiky. Quetiapin se vzhledem ke své malé pohotovosti k vyvolání EPS zdá být nadějným kandidátem pro tuto indikaci.

Při výskytu psychotických příznaků při DLB jsou doporučovány na prvním místě inhibitory cholinesteráz (rivastigmin, donepezil, galantamin). Teoretickým zdůvodněním pro jejich podávání je přítomný cholinergní deficit. Vedle zlepšení kognitivních funkcí redukuje psychotické příznaky, apatii, úzkost, poruchy pozornosti, poruchy spánku a zmírňuje fluktuace psychického stavu. Léčba je většinou dobře tolerovaná bez zřetelného zhoršení motorických příznaků. V případě nedostatečného účinku kognitiva použijeme antipsychotikum v nejnižší možné dávce (tj. polovinu tablety s nejmenším množstvím účinné látky: quetiapin 12,5 mg, klopazin 12,5 mg, olanzapin 2,5 mg denně) a dále opatrně titrujeme. Důležitá je korekce smyslových vad, zejména zraku a sluchu, které mohou vést ke vzniku halucinací. Postup je shrnut v tabulce 5.

Demence – psychotické příznaky a poruchy chování (BPSD)

BPSD (Behavioral and psychological symptoms of dementia) se objevují až u 80 % pacientů s demencí. Řadíme sem bludy, halucinace, bloudění, agitovanost, agresivitu, depresi, anxieta či nespavost.

Tariot (35) shrnul výsledky studií sledujících léčbu BPSD u starších nemocných s demencí. Risperidon zmírňoval psychotické příznaky a agitovanost a zároveň vyvolával EPS v závislosti na dávce. Existují však i studie neprokazující vyšší výskyt EPS při léčbě risperidonem. Olanzapin byl účinnější než placebo v potlačení agitovanosti a agresivity v dávce 5–10 mg, ale nikoliv už v dávce 15 mg denně. Nežádoucím účinkem byly poruchy chůze a sedace. EPS se zdají být méně závažné než v případě risperidonu. Pro účinnost v léčbě BPSD olanzapinem a risperidonem máme nejvíce důkazů (32). Quetiapin v průměrné dávce 138 mg denně byl v otevřené studii účinný a u většiny nemocných se zlepšily nebo zůstaly nezměněny EPS. Naše zkušenost je, že mnohdy postačí dávky mnohem nižší (kazuistika 5). V případě aripiprazolu bylo málo dat. Všechny léky vyvolávaly do určité míry sedaci.

V poslední době vyvolaly znepokojení studie ukazující na zvýšené riziko cerebrovaskulárních komplikací (CVAE) při podávání risperidonu a olanzapinu starším demenčním pacientům.

Cerebrovaskulárními komplikacemi se rozumí cévní mozkové příhody a tranzitní ischemické ataky. Etiologie jevu není známa. Předpokládá se souvislost s metabolickými změnami a nárůstem hmotnosti při léčbě antipsychotiky. Některými autory byly však tyto nálezy zpochybněny a interpretovány jako artefakt výzkumových studií v důsledku výběrové chyby (16, 30). Retrospektivní sledování Hermanna (16) neprokázalo statisticky signifikantně vyšší riziko cerebrovaskulárních komplikací při užívání risperidonu a olanzapinu oproti klasickým neuroleptikům u pacientů nad 66 let. Gill se spolupracovníky (13) analyzovali dokumentaci 32 710 demenčních nemocných starších 65 let léčených klasickými a atypickými antipsychotiky. Mezi oběma skupinami se riziko ischemické cévní příhody signifikantně nelišilo. V prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studii u 333 agitovaných nemocných s Alzheimerovou nebo vaskulární demencí se ukázal quetiapin jako účinný a bezpečný. Nebyl rozdíl mezi dávkami 100 a 200 mg denně a placebem ve výskytu nežádoucích účinků (26). Jiná recentní studie (4) sledovala účinnost quetiapinu a rivastigminu v léčbě agitovanosti u pacientů s AD. Obě látky se ukázaly jako nedostatečně účinné v této indikaci u hospitalizovaných nemocných. Quetiapin byl navíc spojen s větším poklesem kognitivních schopností. Tento výsledek není příliš optimistický a podporuje nutnost opatrného podávání antipsychotik starším nemocným.

V současné době probíhá klinická studie porovnávající efekt a bezpečnost tří antipsychotik (risperidon, olanzapin, quetiapin) a citalopramu v porovnání s placebem v léčbě BPSD u AD. Výsledky budou zveřejněny v roce 2006 a slibují zkvalitnění doporučených postupů pro antipsychotickou léčbu BPSD (13, 35).

Antipsychotika jsou kromě CVAE spojena s mírným rizikem tromboembolických komplikací. U starší populace by mohla hrát roli antipsychotiky navozená zvýšená hladina antifosfolipidových protilátek, hyperprolaktinémie a sedace (37).

Při mírných projevech BPSD se doporučuje především psychosociální intervence. V případě závažnějšího průběhu jsou užívána moderní antidepressiva (SSRI) pro léčbu pokleslé nálady a anxiety. Při nepsychotické agitovanosti lze podat karbamazepin, výsledky studií jsou ale v tomto případě protikladné (32). Jistým omezením podávání karbamazepinu starším nemocným jsou jeho gastrointestinální, neurotoxické, kardiovaskulární či hematologické nežádoucí účinky. Další možnou léčbou agitovanosti je podání poměrně „šetřného“ tiapridu. Inhibitory cholinesteráz vedle kognitivního postižení potlačují apatii a oddalují nástup či redukuje psychotické příznaky. K antipsychotické léčbě přistupujeme při náhle

vzniklé agitovanosti a agresivitě a přetrvávajících bludech či halucinacích (6, 21). Vždy je třeba posoudit možný užitek a riziko plánované farmakologické intervence. Přednost dáváme monoterapii a dbáme na možné interakce s léky užívanými pro somatické obtíže. Ze zjištění zvýšeného rizika CVAE při léčbě risperidonem a olanzapinem vyplývají současná doporučení neužívat je v indikaci léčby BPSD, zejména pak u nemocných s anamnézou cévních příhod. Jedná se o dvě nejpoužívanější a nejsledovanější antipsychotika. Bylo by proto zřejmě předčasné riziko CVAE spojovat pouze s těmito dvěma preparáty. Nicméně quetiapin se zde opět jeví jako slibný kandidát pro použití v první linii. Pro starší populaci je „šetřný“ z hlediska EPS, minimálně a přechodně ovlivňuje prolaktinémii a hmotnostní přírůstek nebývá extrémní. Musíme ale počkat na výsledky probíhajících studií.

Závěr

Quetiapin je registrován pro léčbu akutních a chronických psychóz včetně schizofrenie a léčbu manické epizody bipolární afektivní poruchy. Výhodný profil nežádoucích účinků, zejména extrapyramidových, vede k jeho využití u dalších onemocnění. Nově byla schválena registrace léčby psychotických komplikací dopaminergní terapie Parkinsonovy nemoci. Slibné jsou výsledky v léčbě psychotických příznaků u demence s Lewyho tělisky a poruch chování a psychotických příznaků u degenerativních i vaskulárních demencí. Data podporující tyto indikace quetiapinu v současnosti nesplňují náročná metodologická kritéria. Důkazy pocházejí převážně z otevřených studií nebo kazuistik. Přesto konsenzus odborníků quetiapin často označuje jako lék první linie v těchto případech. Určitým omezením je možný výskyt ortostatické hypotenze, synkop, závratí a tachykardie. Některé studie poukázaly na jeho nedostatečnou antipsychotickou účinnost v uvedených indikacích.

Naše kazuistiky ukazují, že při léčbě těchto nemocných teoretické znalosti a výsledky studií samy o sobě nepostačují. Je třeba volit citlivý individuální přístup a důkladně zvažovat, zda je nasazení antipsychotika nezbytné a případně v jaké dávce. Při volbě léku přihlížíme k somatickému stavu nemocného a profilu nežádoucích účinků antipsychotika. Pro onemocnění, kterými jsme se ve sdělení zabývali, je s největší pravděpodobností riziko polékových extrapyramidových příznaků.

Pro ověření účinnosti a bezpečnosti quetiapinu v uvedených indikacích jsou nezbytné další dvojité slepé, randomizované, placebem kontrolované, eventuálně komparativní studie s dalšími antipsychotiky. Některé již probíhají. Jejich výsledky společně se zkušenostmi z praxe nám mohou pomoci zodpovědět na otázku, jaká je budoucnost quetiapinu.

Podpořeno VZ MSM 0021620816

Literatura

1. Aarsland D, Perry R, Larsen JP, McKeith G, O'Brien JT, Perry EK, Burn D, Ballard CG. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and Parkinson dementias. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 633–637.
2. Adityanjee, Schulz SCH. Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 13): 32–38.
3. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Expert konsensus panel for using antipsychotic drugs in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(suppl 2): 5–99.
4. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszczak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everatt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005; 330: 874.
5. Baskys A. Lewy body dementia: The litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(suppl 11): 16–22.
6. Bullock R. Treatment of behavioural and psychiatric symptoms in dementia: implications of recent safety warnings. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1–10.
7. Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 484–487.
8. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 513–515.
9. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Saf* 2003; 26: 643–659.
10. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003; 18: 510–514.
11. Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: a systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004; 3: 4.
12. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives. *Pharmacol Res* 2004; 50: 433–440.
13. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, Normand SLT, Gurwitz JH, Marras C, Wodchis WP, Mamdani M. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 330: 445.
14. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine a clozapine: komparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55: 748–749.
15. Gray NS. Ziprasidone-related neuroleptic malignant syndrome in a patient with Parkinson's disease: a diagnostic challenge. *Human Psychopharmacology* 2004; 19: 205–207.
16. Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical Antipsychotic and Risk of Cerebrovascular Accidents. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1113–1115.
17. Horáček J. Mechanizmus účinku atypických antipsychotik a neurobiologie schizofrenie. *Psychiatrie* 2004; 8: 293–303.
18. Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, Jewart RD, Wood CD, Potter LR, Jou HCH, Yeung PP. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 29–35.
19. Katzenschlager R, Manson AJ, Evans A, Watt H, Lees AJ. Low dose quetiapine for drug induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double blind cross over study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 295–297.
20. Kulisevsky J, Roldan E. Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63(Suppl 3): S28–S30.
21. Lawlor BA. Behavioral and psychological symptoms in dementia: the role of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(Suppl 11): 5–10.
22. Morgante L, Epifano A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, Basile G, Di Raimondo G, a Spina P, Quattrone A. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 153–156.
23. Mori K, Nagao M, Yamashita H, Morinobu S, Yamawaki S. Effect of switching to atypical antipsychotics on memory in patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 659–665.
24. Movement Disorders Task Force. Drugs to treat dementia and psychosis. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl 4): S120–S127.
25. Ondo WG, Tintner R, Dat Voong K, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 958–963.
26. Peck P. Quetiapine reduces dementia-associated agitation in elderly patients. *Medscape Medical News* 2004. www.medscape.com/viewarticle/484050
27. Pierre JM, Shnyder I, Wirshing DA, Wirshing WC. Intranasal quetiapine abuse (letter). *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1718.
28. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(Suppl 6): S80–87.
29. Romrell J, Fernandez HH, Okun MS. Rationale for current therapies in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1747–1761.
30. Rosack J. Antipsychotic do not appear to increase stroke risk. *Psychiatric News* 2004; 39: 22.
31. Sacchetti E, Valsecchi P. Quetiapine, clozapine, and olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia induced by first-generation antipsychotics: a 124-week case report. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 357–359.
32. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596–608.
33. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. An update. *J Neurol* 2004; 251: 795–804.
34. Stahl SM. Essential Psychopharmacology. The prescriber's guide. Cambridge: Cambridge University Press 2005; 571.
35. Tariot PN, Profenno LA, Ismail MS. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(Suppl 11): 11–15.
36. Taylor D, McConnell H, McConnell D, et al. The Maudsley prescribing guidelines. 6th ed. London: Martin Dunitz Ltd 2001; 221.
37. Urban A, Masopust J, Malý R. Prolaktin jako faktor zvýšené agregece destiček. *Psychiatrie* 2005; 9: 56–59.
38. Walker Z, Grace J, Overshot R, Satarasinghe S, Swan A, Katona CL, McKeith IG. Olanzapine in dementia with Lewy bodies: a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 459–466.