

PRAKTICKÉ TIPY PRO SLEDOVÁNÍ BEZPEČNOSTI PŘI DLOUHODOBÉ LÉČBĚ ANTIPSYCHOTIKY

MUDr. Jiří Masopust¹, MUDr. Radovan Malý², Ph.D., MUDr. Dita Kalnická^{1,3}

¹Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²I. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

³Department of Psychiatry, Woodbourne Priory Hospital, Birmingham, United Kingdom

Psychiat. pro Praxi; 2007; 4: 180–184

Úvod

Nemocní schizofrenií mají vyšší morbiditu a mortalitu somatickými poruchami než běžná populace. Délka života schizofrenních nemocných je ve srovnání se zbytkem populace o 20 % kratší. Více než dvakrát častěji tito pacienti umírají v důsledku kardiovaskulárních poruch. Komorbidita se somatickou poruchou vede často k výskytu dvou závažných onemocnění najednou (schizofrenie a např. diabetes mellitus nebo kardiovaskulární onemocnění). Jednou z příčin vyšší morbidity je životní styl dlouhodobě léčených pacientů. Roli hrají také přetrvávající symptomy onemocnění a nedostatečná spolupráce nemocných. Schizofrenním nemocným jsou v ordinacích praktických lékařů méně často prováděna vyšetření a odběry. Někteří nemocní schizofrenií jsou navíc ochotni docházet na kontroly pouze k psychiatrovi. Při léčbě antipsychotiky byly zaznamenány metabolické problémy: zvyšování tělesné hmotnosti, dyslipidemie, diabetes mellitus, diabetická ketoacidóza a pankreatitida. Antipsychotika se ukazují jako rizikový faktor, který může přispět ke vzniku metabolických a endokrinních poruch. V závislosti na preparátu může být podávání antipsychotik spojeno s prodloužením QTc intervalu na EKG, extrapyramidovými nežádoucími účinky (EPS) nebo rozvojem katarakty.

Při dlouhodobém podávání antipsychotik je nezbytné sledovat bezpečnost této léčby. Laboratorní i fyzikální vyšetření je třeba provést před nasazením antipsychotika a dále nemocného sledovat v průběhu dlouhodobé terapie. Podle doporučených postupů klinické praxe Psychiatrické společnosti ČLS JEP by měl psychiatr pravidelně (jednou za tři měsíce) monitorovat tělesný stav (hmotnost, viscerální obezitu, krevní tlak, extrapyramidové příznaky a projevy tardivních dyskínéz) sexuální dysfunkci). Nejméně jednou ročně by mělo být u pacienta se schizofrenií provedeno kontrolní laboratorní a EKG vyšetření.

Příčiny zvýšené morbidity a mortality u pacientů se závažnými duševními poruchami

oblast	rizikové faktory/situace
souvislost se základním onemocněním	příznaky onemocnění snížená kritičnost, nedostatek náhledu přímé riziko vzniku DM?
souvislost s léčbou	neurologické příznaky nárůst tělesné hmotnosti diabetes mellitus hyperlipidemie hyperprolaktinemie kardiovaskulární onemocnění
souvislost s chováním a životním stylem nemocného	abúzus návykových látek HIV a hepatitida C kouření nedostatek pohybu špatná výživa
souvislost se systémem lékařské péče	nepravidelnost péče nedostatečná spolupráce ošetřujících lékařů malá informovanost zdravotníků předsudky, stigmatizace

Souhrn nežádoucích účinků antipsychotik II. generace (ADG). U novějších antipsychotik je k dispozici limitovaný rozsah dat.

	hmotnost	lipidový metab.	glycidový metab.	prolaktin	QTc interval	EPS, TD*	útlum (sedace)
klozapin ¹	++++	+++	+++	0	0	0	++
olanzapin	++++	+++	+++	0/+	0	0/+	+
quetiapin	++	+ ?	++	0	0	0	++
zotepin	++	?	?	++	?	++	+
risperidon	++	+	++	++++	0	+ / ++	+
ziprasidon	0/+	0	0	0/+	++	0/+	0/+
sertindol ²	+	0 ?	0/+ ?	0/+	+++	0	0/+
aripiprazol ³	0	0	0	0	0	0	0
amisulprid	+	0	0	+++	0	++	+

* EPS – extrapyramidové nežádoucí účinky, TD – tardivní dyskineze (pro novější preparáty není vzhledem ke krátké době jejich užívání dostatek dat pro posouzení míry indukce TD)

¹ vyšší riziko vzniku agranulocytózy, záchvatů, myokarditidy a kardiomyopatie

² může vést ke snížení objemu ejakulátu

³ může se přechodně objevit nauzea a bolest hlavy

Metabolický syndrom

Definice metabolického syndromu podle kritérií IDF (International Diabetes Federation) a NCEP, ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III). Podle IDF musí být přítomna abdominální obezita + další 2 uvedená kritéria, podle ATP III jakákoliv 3 kritéria z uvedených.

příznak	hodnoty podle IDF	hodnoty podle NCEP, ATP III
centrální (abdominální) obezita – obvod pasu*	muži: > 94 cm** ženy: > 80 cm	muži > 102 cm ženy > 88 cm
zvýšený krevní tlak	systolický ≥ 130 mmHg nebo diastolický ≥ 85 mmHg (nebo léčba dříve zjištěné hypertenze)	systolický ≥ 130 mmHg nebo diastolický ≥ 85 mmHg
zvýšená hladina triglyceridů (TAG) v plazmě	$\geq 1,7$ mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy)	≥ 2 mmol/l
snížená hladina HDL-cholesterolu v plazmě	muži: < 1,03 mmol/l ženy: < 1,29 mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy)	muži: < 1 mmol/l ženy: < 1,3 mmol/l
zvýšená hladina glukózy nalačno	$\geq 5,6$ mmol/l*** (nebo dříve stanovená diagnóza DM2)	≥ 6 mmol/l

* Pokud je Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m², lze předpokládat přítomnost centrální obezity a obvod pasu nemusí být měřen.

** Hraniční hodnoty obvodu pasu se liší podle etnik, zde uvedené platí pro indoevropské etnikum.

*** Při hodnotě glykémie nad 5,6 mmol/l je doporučeno provedení perorálního glukózového tolerančního testu (OGTT) nebo odběr na glykovaný hemoglobin (HbA1c).

Vyšetření metabolických parametrů před začátkem antipsychotické léčby a v jejím průběhu

vyšetření (před začátkem léčby)	poznámky	dlouhodobé sledování
osobní a rodinná anamnéza	údaje o obezitě, diabetu, dyslipidemii, hypertenzi a kardiovaskulárních poruchách; u žen anamnéza menzes	přibližně 1x ročně aktualizovat rodinnou anamnézu
tělesná hmotnost	včetně změření výšky a vypočtení BMI (Body Mass Index)	každou návštěvu prvních 6 měsíců podávání, dále jednou za 3 měsíce
obvod pasu	vždy za stejných podmínek: měříme v nejširším místě těla mezi posledními žebry a pánevní kostí, ve stoje, při výdechu	každou návštěvu prvních 6 měsíců podávání, dále jednou za 3 měsíce
krevní tlak	hypertenze je součástí MS; při léčbě nízkoučinnými APG, klopazinem nebo quetiapinem se může objevit hypotenze a ortostatismus (na počátku léčby)	po 3 měsících, dále jednou za 3–6 měsíců
hladina glykémie nalačno	vhodné je dotazovat se příznaky počínajícího DM2 (úbytek hmotnosti, polyurie, polydipsie)	po 3 měsících (pokud přítomny rizikové faktory (RF) pro diabetes), dále 1x ročně
lipidový profil nalačno	TAG, celkový cholesterol, HDL a LDL cholesterol, případně index aterogenity	po 3 měsících, dále po 2 letech

Klasifikace tělesné hmotnosti pomocí BMI

BMI (kg/m ²)	klasifikace
< 18,5	podvýživa
18,5–24,9	normální hmotnost
25–29,9	nadváha
30–39,9	obezita
≥ 40	morbidní obezita

Rizikové faktory pro rozvoj metabolických poruch

hypertenze (krevní tlak $\geq 130/85$ mmHg nebo antihypertenzní medikace)

snížená hladina HDL cholesterolu (< 1,03 mmol/l)

ischemická choroba srdeční v rodinné anamnéze

věk (muži > 45 let, ženy > 55 let)

nedostatek pohybu, špatné stravovací návyky

kouření

Postup před započítím antipsychotické léčby a sledování metabolického rizika v jejím průběhu

- Základní skríninkové vyšetření a zhodnocení životního stylu pacienta
- Identifikovat rizikové pacienty
- Uzpůsobit volbu antipsychotika
- Vytvořit plán frekvence a rozsahu monitorování tělesného zdraví včetně laboratorních vyšetření
- Spolupracovat s praktickým lékařem, v případě potřeby s příslušnými specialisty
- Edukovat pacienta a jeho blízké o zdravém životním stylu (strava, pohyb)
- Při nedostatečném účinku předchozích opatření změnit AP na metabolicky neutrální (po důkladném zvážení rizik)

QTc interval na EKG
QTc interval na EKG

cave rizikové faktory (cave RF): kardiální onemocnění, synkopy v OA, náhlá srdeční smrt ve věku pod 40 let v RA, vrozené prodloužení QTc, minerálová dysbalance

– EKG před nasazením antipsychotika
– EKG 1x ročně nebo při klinických potížích
– zvláštní režim pro sertindol

QTc hodnoty v závislosti na věku a pohlaví. QTc vztažený k základní tepové frekvenci se tradičně určuje podle Bazettova vzorce: $QTc = QT$ (aktuální QT interval na ekg)/druhá odmocnina z R-R intervalu (R-R je délka srdečního cyklu vyjádřená v sekundách)

QTc interval	děti 1–15 let	muži	ženy
normální	< 440 ms	< 430 ms	< 450 ms
hraniční	440–460 ms	430–450 ms	450–460 ms
prodloužený	> 460 ms	> 450 ms	> 460 ms

Faktory spojené se zvýšeným rizikem prodloužení QT a torsades de pointes (TDP)

prodloužený QTc

ženské pohlaví

vyšší věk

bradykardie, atrievtrikulární nebo sinoatriální blokáda

organické onemocnění srdce (vrozený syndrom dlouhého QT, ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání, dilatační kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, myokarditida)

metabolické a endokrinní abnormality (hypokalémie – pod 4 mmol/l, hypomagnezémie, hypokalcémie, hypotyreóza, snížená funkce jater)

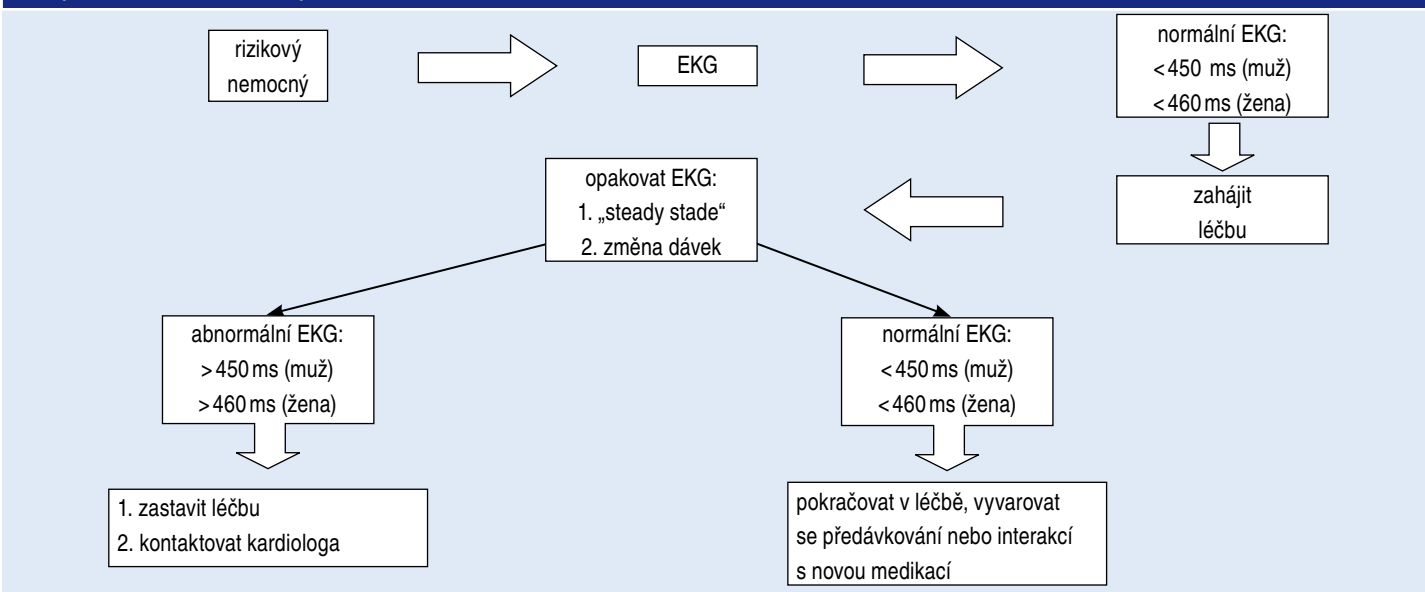
lékové závislé faktory (úzké terapeutické okno, lékové interakce, blokátory iontových kanálů, blokátory enzymů cytochromu P-450, genové polymorfizmy enzymů v játrech metabolizovaných léků)

TDP je téměř vždy způsobena kombinací několika faktorů (např. interakce podávaných léků + minerálová dysbalance + organické onemocnění srdce). V případě antipsychotik je třeba dát pozor na interakci s inhibitory CYP P450 3A4 a 2D6. Nejčastěji se TDP projeví jako synkopa, výjimečně může dojít k fibrilaci komor a náhlé srdeční smrti. Podrobné informace o QTc, TDP, interakcích léků a inhibitech CYP P450 jsou na internetové adrese www.torsades.org.

Léky prodlužující QT interval

antihistaminika	astemizol, terfenadin
antiarytmika	amiodaron*, disopyramid, dofetilid, chinidin*, ibutilid, prokainamid, sotalol*, bretylium
antibiotika, protinfekční léčba	klaritromycin*, erytromycin*, sparfloxacin, pentamidin, chlorochin*, moxifloxacin*, trimetoprim-sulfametoxazol*
protinádorová léčba	tamoxifen*
diuretika	indapamid*
prokinetika	cisaprid
hormony	fludrokortison, vazopresin
hypolipidemika	probukol
blokátory kalciových kanálů	bepidil
agonisté opiátů	levacetylmadol, metadon
sedativa	droperidol
antidepresiva	amitriptylin*, amoxapin, klomipramin*, imipramin*, nortriptylin*, protriptylin
antipsychotika	chlorpromazin*, haloperidol*, sertindol*, klozapin*, quetiapin*, risperidon*, ziprasidon*, amisulprid*

*léčivo běžně dostupné v ČR

Postup u nemocného s rizikem prodloužení QTc


Při určování celkového kardiovaskulárního rizika u pacienta můžeme využít systém SCORE. Dosazením příslušných hodnot (krevní tlak, hladina cholesterolu, poměr celkového a HDL cholesterolu, kuřák x nekuřák) do barevných nomogramů odhadneme pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech (podrobně viz www.kardio-cz.cz). Systém umožňuje i stanovení předpokladu celkového rizika kardiovaskulárního onemocnění ve věku 60 let, což je důležité pro mladé pacienty s již přítomnými rizikovými faktory.

Prolaktin a sexuální funkce

prolaktin a sexuální funkce	příznaky hyperprolaktinémie, na které se pacientů dotazujeme (muži: poruchy erekce, ejakulace; ženy: poruchy cyklu; obě pohlaví: snížené libido, gynekomastie, galaktorea, bolesti prsů) ve spolupráci s praktickým lékařem pacienty s hyperprolaktinemií upozorňovat na sebevyšetřování prsu a varlat, kontrolovat provádění vyšetření prostaty a mamografie v závislosti na pohlaví a indikaci	– dotaz na příznaky hyperprolaktinémie 1x ročně – dotaz každou návštěvu první 3 měsíce podávání, dále 1x ročně (týká se antipsychotika 1. generace APG, risperidonu, amisulpridu a případně zotepinu, olanzapinu a sertindolu) – odběr na hladinu prolaktinu (při klinických projevech hyperprolaktinémie) – při hyperprolaktinémii spojené s amenoreou po dobu 1 roku provést kostní densitometrii (riziko osteoporózy)
------------------------------------	--	---

Praktické tipy pro odběr krve na prolaktinonii

Odběr na hladinu prolaktinu provádět nejdříve za 2 hodiny po probuzení (optimálně mezi 8. až 10. hodinou ranní).

Hodnoty snižuje: kouření před odběrem (až o 20%), alkohol, dieta, několikadenní hladovění, tělesný stres

Hodnoty zvyšuje: jídlo před odběrem, pohlavní styk nebo dráždění bradavek, tělesné cvičení, psychický stres, hypoglykemie

HYPERPROLAKTINEMIE: muži > 600 mIU/l
ženy > 480 mIU/l

Klinické projevy hyperprolaktinémie

galaktorea

zvýšené riziko rakoviny prsu

osteoporóza

snížení fertility

pokles hladiny testosteronu a snížení pohyblivosti spermií

sexuální dysfunkce

poruchy menstruačního cyklu

Extrapyramidové nežádoucí účinky

extrapyramidové nežádoucí účinky a tardivní dyskineze (EPS a TD)	provádíme vyšetření rigidity, tremoru a akatie; vyšetření TD u rizikových pacientů (starší pacienti, organická) provádíme v poloviční frekvenci nechat pacienta plazit jazyk (častá lokalizace TD)	– vyšetření EPS před nasazením léku a každou návštěvu do dosažení stabilní dávky a po navýšení dávky – vyšetření TD jednou za 6 měsíců (APG), resp. 1x ročně (ADG)
---	--	---

Myokarditida, kardiomyopatie, tromboembolizmus

myokarditida a kardiomyopatie (MK a KMP)	příznaky MK: horečka, dušnost, tachykardie, chřipkové příznaky, únava, známky srdečního selhání	při podezření EKG, RTG hrudníku, sonografické vyšetření (UZ) srdce; odběry: kreatinkináza (CK) a MB izoforma CK, troponin T, C-reaktivní protein, krevní obraz, sedimentace
tromboembolické komplikace (TEN)	příznaky TEN: asymetrický otok končetiny, dušnost, bolest na hrudi, hemoptýza, synkopa, tachykardie	při podezření EKG, duplexní UZ dolních končetin, UZ srdce; odběry: D-dimery

Katarakta

katarakta	dotazujeme se na změny zraku (zhoršené vidění na dálku, rozmazané vidění) případné oční vyšetření šterbinovou lampou (oftalmoskopem nedostatečné)	– dotaz na změny zraku 1x ročně – oční vyšetření 1x za 2 roky (do 40 let věku); 1x ročně (nad 40 let věku)
------------------	---	---

Ostatní

ostatní	krevní obraz a dif. rozpočet jaterní testy (ALT, AST, ALP, bilirubin) TSH minerály (při kardiálních RF)	– 1x ročně – zvláštní režim monitorování krevního obrazu pro klopazin: 1x týdně prvních 18 týdnů léčby, dále nejméně 1x měsíčně (riziko agranulocytózy)
----------------	--	--

MUDr. Jiří Masopust

Psychiatrická klinika LF UK a FN

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

e-mail: masopustj@lfhk.cuni.cz

Literatura

1. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 267–272.
2. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 164–170.
3. Cífková R, Býma S, Češka R, Horký K, Karen I, Kunešová M, Králíková E, Rosolová H, Roztočil K, Soška V, Škrha J. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Cor Vasa* 2005 (Suppl); 47: 3–14.
4. Češková E. Praktické aspekty volby atypického antipsychotika. *Čes a slov Psychiat* 2004; 100: 24–30.
5. Češková E, Tůma I, Přikryl R, Pěč O. Schizofrenie. In: Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P. *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*. Praha: Infopharm 2006; 54–63.
6. De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 14.
7. Glassman AH, Bigger JT jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774–1782.
8. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl 1): 53–67.
9. Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002; 16: 765–776.
10. Kalnická D, Libiger J. Léčba antipsychotiky a metabolický syndrom. *Psychiat pro Praxi* 2006; 7: 207–210.
11. Kinon BJ, Gilmore JA, Hong L, Halbreich U. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl 1): 69–82.
12. Libiger J. Diabetes u pacientů léčených antipsychotiky. *Vnitř Lék* 2005; 51 (Suppl 2): S88–S93.
13. Malý R, Masopust J, Konupčíková K. Stanovení rizika a možnosti prevence žilní tromboembolické nemoci u psychiatrických nemocných. *Psychiatrie* 2006; 10: 216–219.
14. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1334–1349.
15. Masand PS, Culpeber L, Henderson D, et al. Metabolic and endocrine disturbances in psychiatric disorders. A multidisciplinary approach to appropriate atypical antipsychotics utilization. *CNS Spectr* 2005; 10 (Suppl 14): 1–15.
16. Masopust J, Tůma I. Sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiatrie* 2006; 10: 226–231.
17. Masopust J. Nežádoucí účinky antipsychotik – nová rizika a jak je rozpoznat. *Praktický lékař* 2007 (v tisku).
18. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 32–41.
19. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 (Suppl 1): 1–93.
20. Pidman V, Horáček J. K otázce metabolického syndromu v psychiatrii. *Psychiat. pro Praxi* 2005; 4: 237–240.
21. Sharma AM. Obesity and cardiovascular risk. *Growth Hormone & IGF Research* 2003; 13: S10–S17.
22. Sokal J, Messias E, Dickerson FB, et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 421–427.
23. Švestka J. Antipsychotika. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds.). *Psychiatrie*. 2. vydání. Praha: Tisig 2004; 696–708.
24. Švestka J. Antipsychotika a QT interval. *Psychiat. pro Praxi* 2001; 2: 125–126.
25. Tůma I, Masopust J, Malý R. Kardiovaskulární rizika léčby antipsychotiky. *Remedia* 2006; 16: 587–593.
26. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003; 74: 291–306.
27. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295–300.