

Léčba atypickými antipsychotiky a jejich volba podle spektra nežádoucích účinků

doc. MUDr. Radovan Přikryl, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno

Uvedením antipsychotik druhé generace do klinické praxe se značně zkvalitnila léčba schizofrenie. Při výběru konkrétního léku je však nutné zvažovat kromě ovlivnění cílových příznaků zejména profil nežádoucích účinků daného léku. Hlavním vedlejším účinkem antipsychotik první generace jsou zejména extrapyramidové nežádoucí účinky či hyperprolaktinémie, která je společně s obezitou, hyperglykemií, hyperlipidemií či kardiálními komplikacemi považována za hlavní rizika spojená s léčbou antipsychotiky druhé generace. Lékaři musí totiž zodpovědně posoudit užitek i případná rizika spojená s nežádoucími účinky zvoleného antipsychotika. Výběr vhodného antipsychotika musí být proto přísně individuální s ohledem profitu na straně jedné a případných rizik na straně druhé.

Klíčová slova: antipsychotika, diabetes, dyslipidemie, hmotnost, metabolický syndrom, prolaktin.

Treatment with atypical antipsychotic drugs and their selection based on the spectrum of side effects

The introduction of second-generation antipsychotics into clinical practice has significantly improved the treatment of schizophrenia. When selecting a particular drug, however, its side-effect profile has to be considered in addition to affecting the targeted symptoms. The main side effects of first-generation antipsychotics include extrapyramidal side effects and hyperprolactinaemia which, along with obesity, hyperglycaemia, hyperlipidaemia, or cardiac complications, are considered to be the major risks associated with the treatment with second-generation antipsychotics. The physician must carefully assess the benefit as well as possible risks related to the side effects of the antipsychotic selected. The selection of a suitable antipsychotic must therefore be strictly individual, taking into account the benefit on the one hand and the possible risks on the other.

Key words: antipsychotics, diabetes, dyslipidaemia, weight, metabolic syndrome, prolactin.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10 (1): 22–25

Úvod

Uvedením antipsychotik druhé generace do klinické praxe se značně zkvalitnila léčba schizofrenie. První molekulou této skupiny byl klozapin, který přes svůj objev již v roce 1959 je stále považován za nepřekonaný ve své účinnosti na farmakorezistentní schizofrenii. Další molekuly se objevily až v posledním desetiletí minulého století, jednalo se o risperidon, sertindol, olanzapin, quetiapin, ziprasidon, zotepin, amisulprid a aripiprazol. Oproti antipsychotikům první generace antipsychotika druhé generace ovlivňují současně více neurotransmitterových systémů různých mozkových oblastí. Ovšem s výjimkou klozapinu i přes rozdílné ovlivnění příslušných neurotransmitterových systémů a jejich receptorů je účinnost antipsychotik druhé generace z pohledu klinické praxe zhruba stejná. Při výběru konkrétního léku je proto nutné zvažovat kromě případného ovlivnění cílových příznaků zejména profil nežádoucích účinků daného léku, aby poměr mezi užitek z léčby a případnými nežádoucími účinky byl co nejvyšší. Hlavním vedlejším účinkem antipsychotik první generace jsou zejména extrapyramidové nežádoucí účinky či hyperprolaktinémie, která je společně s obezitou, hyperglykemií, hyperlipi-

demii či kardiálními komplikacemi považována za hlavní rizika spojená s léčbou antipsychotiky druhé generace.

Extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS)

Mezi akutní EPS patří akutní dystonie, akathizie a farmakogenně navozený parkinsonismus, tardivní dyskineze se objevují až po dlouhodobé léčbě antipsychotiky či jejich rychlém vysazení. EPS jsou přítomny zejména při léčbě antipsychotiky první generace. Antipsychotika druhé generace vyvolávají méně EPS díky větší selektivitě v obsazování dopaminových receptorů. Minimálně blokují dopaminové receptory v nigrostriálním systému, který je zodpovědný za motorické funkce, a navíc jejich vazba na dopaminový receptor je obvykle slabší než v případě antipsychotik první generace. Obsazenost 80 % dopaminových receptorů v nigrostriálním systému již vede k EPS. Z antipsychotik druhé generace risperidon nebo amisulprid způsobují EPS díky své silné vazbě na dopaminové D₂ receptory v nigrostriálním systému. Bylo prokázáno, že risperidon v denní dávce 6 mg vede k 79 % obsazenosti těchto receptorů. Nižší denní dáv-

ky risperidonu by tedy měly způsobovat nižší výskyt EPS. Molekula vycházející z hlavního aktivního metabolitu risperidonu paliperidon by již měla být k vyvolání EPS výrazně šetrnější. Quetiapin, olanzapin nebo klozapin patří mezi antipsychotika s velmi nízkým potenciálem vyvolání EPS. Je to pravděpodobně díky jejich vlastnosti po navázání se rychle odpoutat od dopaminového receptoru (1).

Mezi nejvíce ohrožené z pohledu vyvolání EPS patří adolescenti, senioři, pacienti s první epizodou psychotického onemocnění, s afektivními poruchami, organickým postižením mozku, jako jsou stavy po cévní mozkové příhodě, traumatu, operaci mozku a samozřejmě s neurologickým onemocněním postihujícím primárně motorický systém mozku, jako je např. Parkinsonova choroba. U všech těchto pacientů bychom měli užít preferenčně antipsychotika s nízkým potenciálem pro vyvolání EPS.

Hyperprolaktinémie

Hyperprolaktinémie vede k poklesu libida, hirsutizmu, řídnutí kostní denzity a následné osteoporóze, galaktorhee, gynekomastii nebo pocitům napětí v prsou. U žen způsobuje poruchy menstruačního cyklu, amenorheu,

galaktorheu a neplodnost. Muži trpí erektilní dysfunkcí, narušenou ejakulací a sníženou spermatogenezí. Osteoporóza je důsledkem snížení hladiny testosteronu u mužů a poklesem hladiny estrogenu u žen (2).

Antipsychotika způsobují až desetinásobné zvýšení hladiny prolaktinu (2). Hypeprolaktinémie je důsledkem blokády dopaminových receptorů tuberoinfundibulární dráhy. Jelikož je navíc dopamin v dynamické rovnováze s prolaktinem, blokáda dopaminu vede k facilitaci sekrece prolaktinu.

Z antipsychotik druhé generace zejména risperidon a amisulprid vedou k vzestupu prolaktinémie. Davis srovnával vliv olanzapinu (5–20 mg), risperidonu (4–12 mg) a haloperidolu (5–20 mg) na hladinu prolaktinu. Největší vzestup prolaktinémie byl zaznamenán u pacientů užívajících risperidon, haloperidol vedl ke středně velkému zvýšení prolaktinu, naopak olanzapin hladinu prolaktinu významně neměnil. K překvapivému zjištění patřila skutečnost, že zvýšení prolaktinu nebylo závislé na podané dávce, a to u žádného srovnávaného antipsychotika (3). Při srovnání risperidonu oproti antipsychotikům první generace bylo zjištěno, že prevalence hyperprolaktinémie u žen léčených risperidonom byla 88 % oproti 48 % v případě klasických antipsychotik. Risperidon u 48 % žen reprodukčního věku způsoboval poruchu menstruačního cyklu. U mužů byla prevalence hyperprolaktinémie 42 % bez ohledu na podávané antipsychotikum (4).

Metabolický syndrom

Metabolický syndrom je charakterizován rozvojem inzulinové rezistence a hyperinzulinémií, často vedoucí ke vzniku diabetes mellitus druhého typu. Součástí metabolického syndromu jsou dále dyslipidémie, hypertenze, obezita a ateroskleróza (5). Metabolický syndrom se poměrně často vyskytuje v běžné populaci, u pacientů s duševními poruchami je však jeho výskyt značně vyšší. Metabolický syndrom vede ke zvýšené mortalitě i morbiditě, a proto u jedinců s již preexistujícími rizikovými faktory nebo plně rozvinutým metabolickým syndromem by farmaka zhoršující jeho příznaky měla být zvažována vždy až jako jedna z posledních terapeutických možností.

Diabetes mellitus

Riziko rozvoje diabetes mellitus je vyšší u pacientů se schizofrenií bez ohledu na podávanou antipsychotickou léčbu (6). Narušená glukózová tolerance stejně jako případy nově vzniklého diabetes mellitus druhého typu

byly popsány při užívání antipsychotik první i druhé generace. První informace pocházejí již z roku 1956 a poukazují na souvislost mezi výskytem nových případů diabetu a užíváním fenothiazinů (7). Z antipsychotik druhé generace zejména olanzapin a klozapin mají významný diabetogenní potenciál (8). Antipsychotika pravděpodobně způsobují diabetes tím mechanismem, že ovlivňují funkci proteinů glukózového transportéru prostřednictvím svého působení na dopaminergní a serotoninergní systém mozku. Na zvýšené incidenci diabetu u pacientů se schizofrenií se zcela jistě kromě antipsychotik podílejí i další rizikové faktory, jako jsou obezita, kouření, nízká pohybová aktivita či konzumace jídel s vysokým obsahem tuků.

Hyperglykemie a narušená glukózová tolerance

Z literatury vyplývá, že nové případy diabetes mellitus se objevují při podávání prakticky všech antipsychotik, nicméně nejvyšší riziko je popisováno v souvislosti s léčbou olanzapinem nebo klozapinem (8). Vzhledem k tomu, že obě molekuly se také podílejí na vzestupu hmotnosti, první úvahy vedly k závěru, že právě mechanismem zvýšeného přibývání na váze tato antipsychotika způsobují vznik diabetu. Později se ovšem prokázalo, že mechanismus je složitější a není závislý jen na faktoru nárůstu hmotnosti. Olanzapin, klozapin, risperidon a antipsychotika první generace byla vzájemně porovnávána v ovlivnění glukózového tolerančního testu. Olanzapin i klozapin vedly k vzestupu glykemie po požití glukózy oproti antipsychotikům první generace a zdravé kontrole. Risperidon se sice nelišil od antipsychotik první generace, avšak oproti zdravým kontrolám zvyšoval glykemií rovněž. Všechna antipsychotika, zvláště olanzapin a klozapin, indukovala hyperinzulinémií, což znamená, že diabetogenní efekt antipsychotik není způsoben narušením sekrece inzulinu, ale inzulinorezistencí (9). Ve studiích s pacienty se schizofrenií olanzapin zvyšoval riziko diabetu 6 ×, risperidon 2 × a antipsychotika první generace zhruba 1,5 × (10). Podobné údaje byly zjištěny i ve studiích s pacienty s afektivními poruchami. Působení klozapinu na vznik diabetu má pravděpodobně kumulativní účinek, protože s délkou podávání klozapinu stoupá i počet nově diagnostikovaných případů diabetu. Dle studie Hendersona po pěti letech léčby klozapinem byl u třetiny pacientů nově zjištěn diabetes. Stejný efekt byl pozorován

i v případě nárůstu tělesné váhy a dyslipidémie (11).

Obezita a nárůst tělesné hmotnosti

Obezita je závažnou civilizační chorobou, jejíž incidence neustále vzrůstá. Necelé dvě třetiny populace mají nadváhu a celá čtvrtina je považována za obézní. Obezita je jedním z podstatných rizikových faktorů rozvoje hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění, souvisí s vyšší morbiditou i mortalitou na nádorovitá onemocnění (12).

U pacientů s chronickými duševními poruchami je výskyt obezity bez ohledu na přítomnost psychotropní medikace vyšší nežli u zdravé populace. Lidé, kteří onemocněli schizofrenií, mají již na počátku onemocnění vyšší tělesný hmotnostní index (BMI) oproti stejně starým zdravým vrstevníkům. Podobný trend byl nalezen také u bipolární afektivní poruchy. Je zajímavé, že u žen je obezita více vyjádřena než u mužů. Psychofarmaka a zejména antipsychotika pak vzestup váhy nadále indukují. Mezi hlavní důvody obezity u schizofrenie patří špatné stravovací návyky, nedostatek pohybové aktivity, nedostatečná péče o sebe a nežádoucí účinky podávané medikace. Je prokázáno, že obezita u schizofrenie je spojena s nižší kvalitou života (13).

Antipsychotika druhé generace zvyšují tělesnou váhu více ve srovnání s antipsychotiky první generace. Největší vzestup váhy je spojován s klozapinem a olanzapinem (14). V průběhu roční léčby klozapinem se u 36 % pacientů zvýšila tělesná váha o 10 % oproti původní hodnotě (15). Při srovnání klozapinu a haloperidolu se během roční léčby zvýšila váha o 7 % u klozapinu oproti 1 % v případě haloperidolu. Více než polovina pacientů léčených klozapinem přibrala 10 % své původní váhy (16). Dle metaanalýzy 81 studií během desetitýdenní léčby pacienti přibírají v průměru 4,45 kg na klozapinu, 4,15 kg na olanzapinu, 2,92 kg na risperidonu a pouze 0,04 kg na ziprasidonu (17).

Vzestup váhy u pacientů užívajících antipsychotika je doprovázen zvýšením hladiny leptinu. U pacientů léčených klozapinem nebo olanzapinem dochází nejen k významnému vzestupu tělesné váhy, ale i sérových hladin triglyceridů a leptinu, u quetiapinu je toto zvýšení středně závažné, v případě risperidonu pouze minimální (18).

Zvýšení tělesné váhy v souvislosti s užíváním antipsychotik je důležitým faktorem compliance. Bylo totiž prokázáno, že obézní pacienti častěji nedodrží léčebný režim a vy-

nechávají častěji léky než pacienti s normální tělesnou váhou.

Dyslipidemie a porucha metabolismu tuků

Dyslipidemie je často spojena s vzestupem glykemie a zvýšením tělesné hmotnosti, a proto není překvapením, že klozapin a olanzapin z antipsychotik druhé generace nejvíce indukují poruchu metabolismu tuků, která se objevuje u každému druhého pacienta léčeného těmito preparáty. Z mnoha studií vyplývá, že olanzapin a klozapin statisticky významně zvyšují hladiny triglyceridů, cholesterolu a cukru v séru (19).

Prodloužení QTc intervalu

Antipsychotika první i druhé generace prodloužují QTc interval na EKG. Prodloužení QTc intervalu je rizikovým faktorem vzniku maligních arytmií typu torsades de pointes. Ovšem vztah mezi prodloužením QTc intervalu a arytmií typu torsades de pointes není přímý a není vždy jednoznačný, protože jsou mezi ně vloženy velmi pravděpodobně další srdeční změny, které teprve maligní arytmiie spustí. Z antipsychotik druhé generace ziprasidon a sertindol jsou nejvíce spojovány s rizikem prodloužení QTc intervalu. Oba léky prodloužují QTc interval v průměru o 20 ms, což je zhruba dvojnásobně oproti jiným antipsychotikům druhé generace. Thioridazin, antipsychotikum první generace, které bylo staženo z trhu právě pro prodloužování QTc intervalu, jej prodloužuje o 35 ms (20). Riziko prodloužení QTc intervalu a následné projevení se maligních arytmií hrozí zejména v případech vrozeného prodloužení QTc intervalu nebo při kombinování farmak s negativním vlivem na převodní srdeční systém.

Zvolení vhodného antipsychotika s ohledem na profil nežádoucích účinků

Profil nežádoucích účinků antipsychotik druhé generace hraje významnou roli ve výběru konkrétního léku pro určitého pacienta. Jelikož např. olanzapin a klozapin vedou k vzestupu tělesné váhy, hyperglykémii či dyslipidemií, neměli bychom je indikovat těm pacientům, u nichž jsou predispozice k těmto onemocněním.

Hyperprolaktinémie je spojena s řadou klinických důsledků, a proto risperidon či amisulprid by neměly být užívány v případech, kdy klinické důsledky zvýšené hladiny prolaktinu

mohou významně zhoršovat kvalitu života pacientů. Zvýšené opatrnosti je třeba zejména u žen v reprodukčním věku.

Riziko extrapyramidových nežádoucích účinků je u antipsychotik druhé generace výrazně nižší nežli u antipsychotik první generace. Opatrní bychom měli být zejména v případě risperidonu, amisulpridu či při užití vysokých dávek olanzapinu. Speciálního zřetele je třeba u adolescentů, seniorů, pacientů s komorbidní poruchou nálady či cévním onemocněním mozku.

Ziprasidon a sertindol by neměly být užívány u pacientů s preexistujícím kardiálním onemocněním vzhledem k jejich potenciálu prodloužovat QTc interval. Mezi rizikové pacienty patří ti, u nichž jsou v osobní anamnéze informace o arytmiích, nerovnováze elektrolytů, zejména hypokalémii, v rodině se vyskytla náhlá srdeční smrt či jsou současně podávány léky, o nichž je známo, že také prodloužují QTc interval.

Shrnutí

Před nástupem antipsychotik druhé generace byly možnosti výběru skutečně vhodného léku omezené. Současný široký výběr antipsychotik druhé generace klade na odborníky nové a mnohem složitější požadavky ohledně výběru toho skutečně optimálního léku pro konkrétního pacienta. Lékaři musí totiž zodpovědně posoudit užitek i případná rizika spojená s nežádoucími účinky zvoleného antipsychotika. Právě profil nežádoucích účinků je často rozhodujícím kritériem při výběru vhodného léku, protože vzestup váhy, diabetes mellitus, narušený metabolismus lipidů, hyperprolaktinémie či kardiální problémy představují potencionálně závažné klinické stavy. Výběr vhodného antipsychotika musí být tedy přísně individuální s ohledem na straně jedné a případných rizik na straně druhé.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM0021622404.

Literatura

1. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 360–369.
2. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 199–204.

3. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther*. 2000; 22: 1085–1096.
4. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28(suppl 2): 55–68.
5. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci*. 2003; 73: 2395–2411.
6. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(suppl 23): 30–38.
7. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Am J Psychiatry*. 1956; 29: 827–828.
8. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2002; 22: 841–852. Review.
9. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59: 337–345.
10. Koro CE, Fedder DO, L'Italiani GJ, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59: 1021–1026.
11. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 975–981.
12. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1625–1638.
13. Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2003; 54: 565–567.
14. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, et al. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*. 2002; 35: 205–219.
15. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, et al. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995; 5: 437–440.
16. Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D, et al. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry*. 1996; 153: 817–819.
17. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1686–1696.
18. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 598–604.
19. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 425–433.
20. Meltzer HY, Davidson M, Glassman AH, et al. Assessing cardiovascular risks versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(suppl 9): 25–29.

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
radovan.prikryl@post.cz