

Psychiatrie pro praxi

2018

1E

www.solen.cz | www.psychiatriepropraxi.cz | ISSN 1213-0508 | Ročník 19 | 2018

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Bezpečí prostředí jako důležitý atribut redukce sebevražedného jednání hospitalizovaných pacientů

Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod?

Část první: antidepresiva, antipsychotika

Část druhá: stabilizátory nálady, anxiolytika

Extrapyramidové účinky léčiv – minimum pro farmaceuty

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je indexován
v Bibliographia Medica
Čechoslovaca a v EMcare.



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Psychiatrie pro praxi.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Psychiatrie pro praxi

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** MUDr. Adam Žaludek, MBA
Bezpečí prostředí jako důležitý atribut redukce sebevražedného jednání hospitalizovaných pacientů
- 12** MUDr. Antonín Šebela, MUDr. Jan Hanka, MUDr. Michal Goetz, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část první: antidepressiva, antipsychotika
- 21** MUDr. Antonín Šebela, MUDr. Eliška Nosková, MUDr. Michal Goetz, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část druhá: stabilizátory nálady, anxiolytika
- 29** doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., prof. MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.
Extrapyramidové účinky léčiv – minimum pro farmaceuty



Bezpečí prostředí jako důležitý atribut redukce sebevražedného jednání hospitalizovaných pacientů

MUDr. Adam Žaludek, MBA

3. lékařská fakulta UK – Kabinet veřejného zdravotnictví
Psychiatrická nemocnice Bohnice

Časná detekce rizika sebevraždy a následná hospitalizace pacientů v bezpečném prostředí jsou významné faktory redukce rizika sebevražedného jednání. Při prošetřování kořenových příčin dokonaných sebevražd na lůžkových psychiatrických odděleních je nedostatečně zabezpečené prostředí citováno na předních místech. Cílem článku je upozornit na důležitost problematiky a poukázat na některé možné způsoby, jak zajistit bezpečné prostředí v českých psychiatrických zařízeních, se zaměřením na akutní psychiatrická oddělení.

Klíčová slova: bezpečí prostředí, sebevraždy hospitalizovaných pacientů.

Safety environment as an important attribute in reducing the risk of suicide in inpatients

One of the most important root causes of finished inpatient suicide is the lack of safety environment. The aim of the article to highlight the importance of the topic and to point out some possible ways how to built a safe environment in acute psychiatric wards in the Czech Republic.

Key words: patient safety, inpatient suicide.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Adam Žaludek, MBA, adam.zaludek@lf3.cuni.cz, adam.zaludek@bohnice.cz
3. lékařská fakulta UK – Kabinet veřejného zdravotnictví, Psychiatrická nemocnice Bohnice
Ruská 87, 100 00 Praha 10

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2018; 19(1e): e3–e11
Článek přijat redakcí: 1. 6. 2018
Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2018

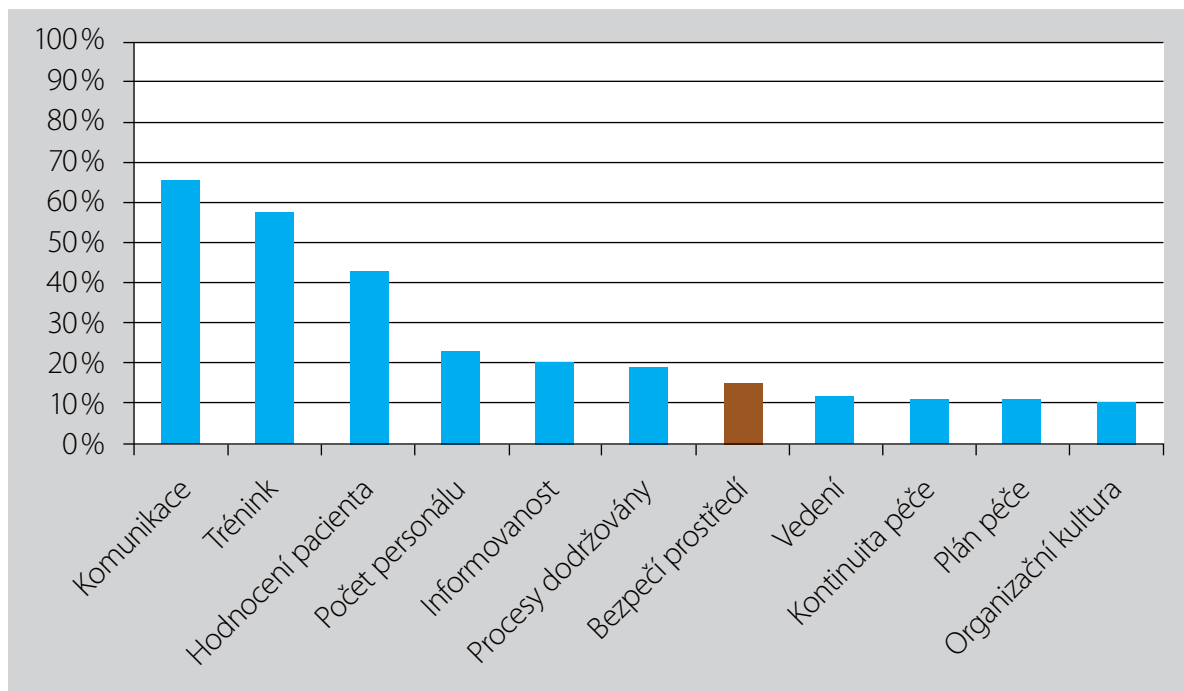


Bezpečí hospitalizovaných pacientů

Úsilí o zvyšování kvality a bezpečí zdravotních služeb má své profesionální, etické i forenzní opodstatnění. Když roku 1999 vyšla publikace *To err is human. Building a safer health system*, ovlivnila zásadním způsobem přístup k zajišťování bezpečí ve zdravotnictví. V té době v USA mezi 44 000 a 98 000 pacienty ročně zemřelo vlivem medicínských pochybení (1).

Jednou z nejvlivnějších (zdaleka však ne jedinou) organizací, která se zabývá hodnocením jakosti a bezpečí zdravotních služeb, je *Joint Commission International* (JCI). Data JCI nelze nekriticky aplikovat na české podmínky, nicméně tvoří užitečné východisko ve chvíli, kdy nemáme dostatek zdrojů vlastních (blíže dále v textu). JCI v letech 1993–2003 uskutečnila rozsáhlý výzkum příčin poškození pacientů v nemocnicích, které jsou shrnuty v ná-

Obr. 1. Kořenové příčiny poškození pacientů ve všech nemocnicích 1993–2003. Adaptováno z: Wachter RM *Understanding patient safety*; 2008



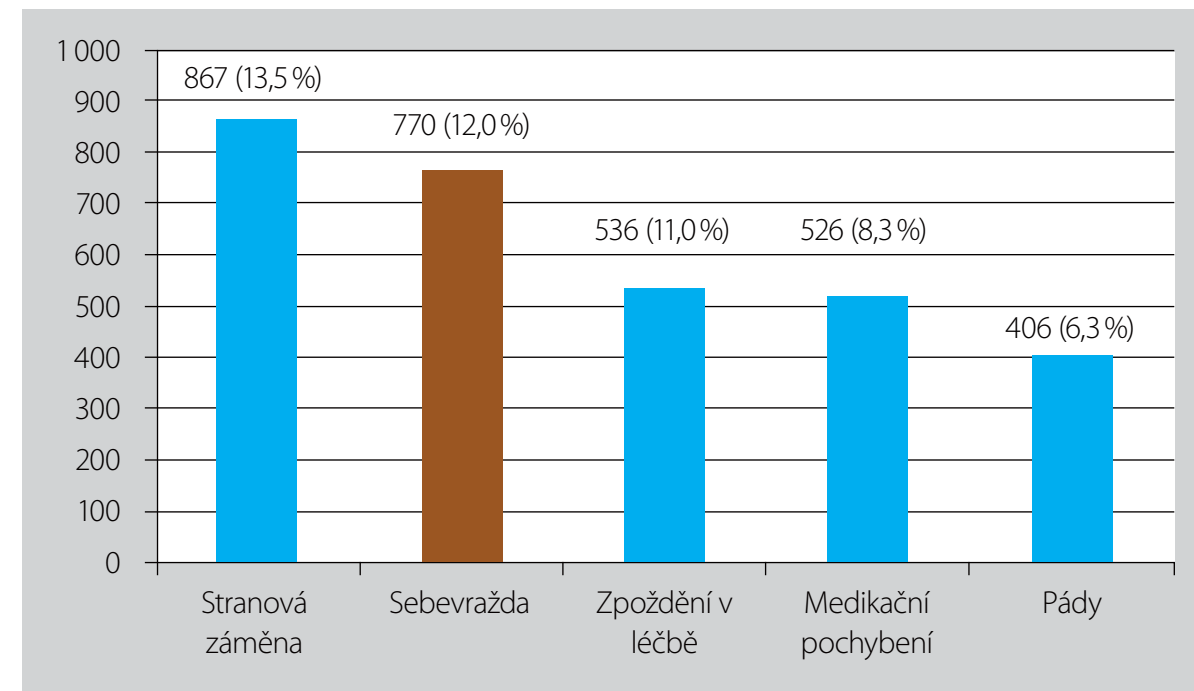
sledujícím grafu. V souhrnu všech typů zdravotních služeb bylo bezpečí prostředí na 7. pozici. Jeho umístění v oblasti psychiatrické péče bude zmíněno dále (2).

Sebevraždy hospitalizovaných pacientů jako závažná událost

Sebevraždy pacientů patří mezi výstražné – sentinelové – události. Jedná se o jedny z nejčastěji hlášených událostí podle *Joint Commission International*. Sebevraždy pacientů tvoří 12 % všech sentinelových událostí, před nimi jsou stranové záměny při chirurgických výkonech (13,5 %) (3).

S prevalencí mezi 0,1–0,4 % (zahraniční data) nepatří sebevraždy pacientů na psychiatrických pracovištích mezi časté příčiny úmrtí. Závažným způsobem však ovlivňují pacienta, rodinu, zdravotníky a celé zařízení.

Obr. 2. Rozložení sentinelových událostí podle JCI (2009), Adaptováno z: AHRQ. *Never events. Patient safety primer*, 2016



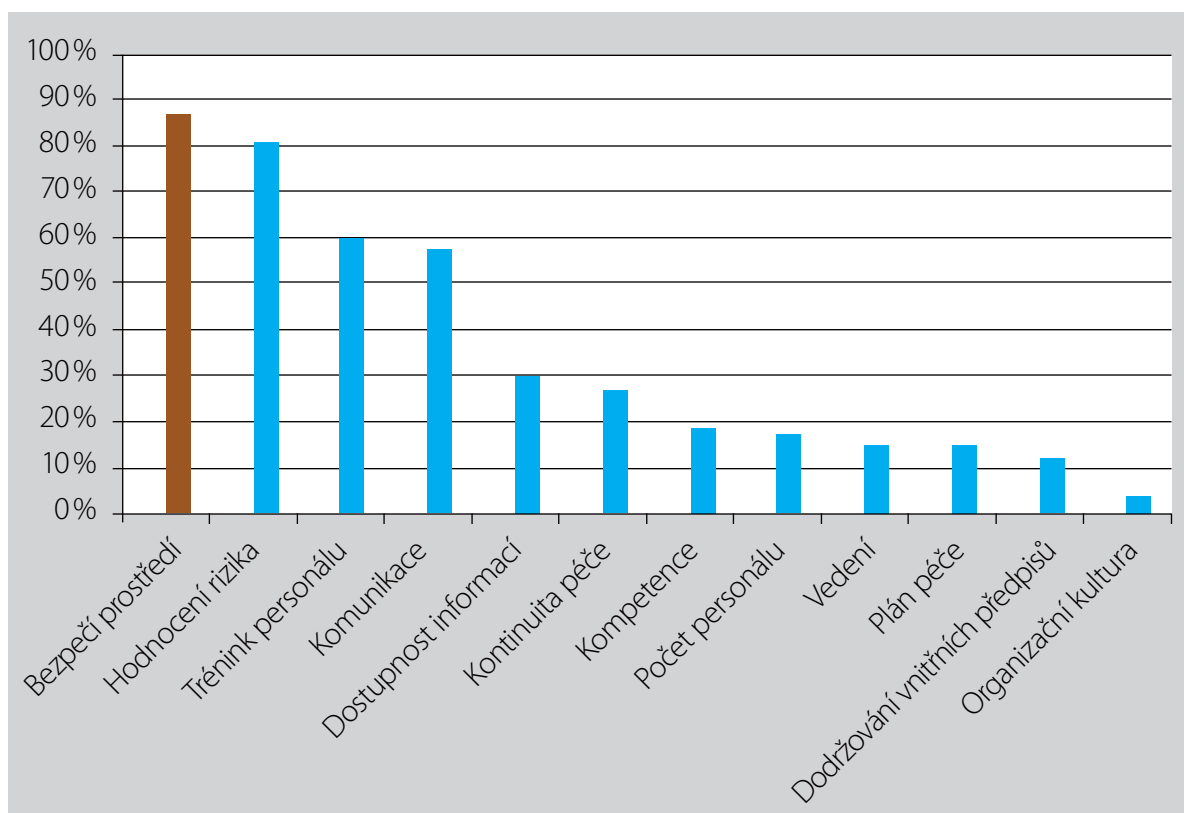


Vztaženo k době hospitalizace, 23,5 % pacientů spáchá sebevraždu v prvním týdnu, 17–71 % pacientů (medián 39,5 %) ji spáchá během prvního měsíce (4).

Kořenové příčiny

Při prošetřování kořenových příčin dokonaných sebevražd a sebevražedných pokusů v roce 2016 bylo zjištěno, že prostředí je třetím nejvýznamnějším faktorem. Bylo nalezeno nedostatečné zabezpečení vybavení (potencionální místa pro uchycení smyčky), materiály, které mohou pomoci k sebepoškození (rozbitelná zrcadla, okna, dlaždice) (5).

Obr. 3. Kořenové příčiny sebevražd hospitalizovaných pacientů 1996–2003, Adaptováno z: Joint commission international. Reducing risk of suicide; 2005



V předchozích studiích z roku 2005 bylo nezabezpečené prostředí faktorem nejvýznamnější (6) – viz dále v obrázku 3. V předcházejícím textu bylo již uvedeno, že v celkovém pohledu na zdravotnictví je u těchto událostí bezpečí prostředí zmiňováno na 7. místě.

Bezpečné prostředí a psychiatrická péče

Zájem o zabezpečení prostředí psychiatrické péče je zcela opodstatněný, vždyť jen v Evropě podle současných výzkumů 38,2 % obyvatel ročně alespoň jednou prodělá jednu z forem psychických poruch. Přes 460 miliard euro je dle odhadů ročně vynakládáno na tuto péči (7).

V zahraničí se jedná o důležité téma. Při zajišťování bezpečného prostředí existuje řada doporučení, z nichž některá budou dále uvedena. V České republice, kde je aktuálně na psychiatrickou péči vynakládáno asi 2,91 % veškerých výdajů na zdravotnictví a mnoho psychiatrických nemocnic je ve špatném technickém stavu (8), nelze o všeobecném zabezpečení prostředí proti sebevražednému jednání pacientů hovořit.

V současné době se autor textu soustřeďuje na sběr aktuálních dat týkajících se výskytu sebevražedného jednání v psychiatrických nemocnicích v České republice.

Hodnocení rizika sebevražedného jednání

Jelikož samotné hodnocení rizika sebevraždy je nespolehlivé, jsou snahy o zabezpečení prostředí ještě naléhavější. S přihlédnutím k tomu, že všeobecně citovaným rizikovým faktorem, který je při hodnocení rizika sebevraždy sledován, jsou sebevražedné myšlenky (9), je alarmující, že až 78 % pacientů před sebevražednými pokusy tyto myšlenky popíralo a 40,9 % je nepřipustilo vůbec v průběhu hospitalizace (10).



Neexistuje žádný zlatý standard, jak riziko sebevraždy hodnotit. Všeobecným doporučením je zaměřit se na dimenze úvah o sebevraždě a využití standardizovaných dotazníků (například rozšířená SAD PERSONS škála) (11).

Doporučení do praxe

Doporučení do praxe jsou aplikovatelná zejména pro akutní oddělení, vycházejí zejména ze studií, které byly zaměřeny na zkoumání metod, jimiž pacienti ukončili svůj život, a okolností, které k tomu daly příležitost. Způsoby sebevraždy závisejí na tom, co mohli pacienti aktuálně využít. Na odděleních to bylo nejčastěji oběšení, asfyxie, pořezání, mimo oddělení skok z výšky či pod dopravní prostředek, utopení či předávkování. V několika případech pacienti ve speciálním stupni dohledu použili sílu nebo uprchli a vzali si život (12).

V České republice proběhl průzkum výskytu sebevražedného jednání v letech 2005–2009. Zúčastnilo se ho tehdy 24 psychiatrických zařízení, přičemž z výsledků vyplynulo, že v uvedeném období došlo v 15 z těchto zařízení k sebevraždě (59%). Celkem se jednalo o 33 nahlášených sebevražd. Dalším zjištěním bylo, že na 10 psychiatrických pracovištích se staly 2 a více takové události. Všechna zařízení rovněž zaznamenala sebepoškození. Nejčastějším mechanismem sebepoškození bylo pořezání, popálení, následovaly otravy a skoky z výšky (13). Další sběr dat autor textu realizoval v roce 2017 a výstupy budou publikovány v budoucnosti.

Při zabezpečování prostředí je tedy důležité zaměřit se zejména na observaci pacientů, zajištění proti vpašování rizikových předmětů a minimalizovat rizika spojené s prostory, které jsou pacientům přístupné a jejich vybavením (14).

S ohledem na nejčastější etiologii sebevraždy (oběšení, pořezání, skoky z výšky), se snahy managementu rizik zaměřují dále na tyto oblasti. Jedná

se zejména o nedostatečné zabezpečení vybavení (potencionální místa pro uchycení smyčky), materiály, které mohou pomoci k sebepoškození (rozbitelná zrcadla, okna) (15).

K dalšímu textu jsou přiloženy konkrétní možnosti zabezpečení prostředí, veškerá obrazová dokumentace byla převzata z publikace *Design guide for the built environment of behavioral health facilities*. Doporučení se týkají i redukce rizika sebepoškození

Úroveň dohledu

Je důležité si uvědomit, že zvýšená úroveň dohledu a pozorování pacienta není jednoznačným protektivním faktorem. Podle výzkumů jsou pacienti schopni spáchat sebevraždu i v okamžiku nepřetržitého sledování (16).

I přesto je však observace pacienta považována za důležitý protektivní prvek. Na druhou stranu je nutné, aby nemocnice jasně a jednoznačně definovala, jaké poskytuje úrovně dohledu a kteří pacienti do té které úrovně náleží (17).

Vstupní filtr

Dalším klíčovým prvkem je vstupní filtr pro pacienty. Nelze zabezpečit odebrání všech předmětů, které jsou považovány za nebezpečné. Zároveň je nutné respektovat důstojnost pacienta, poučit je o důvodech restrikcí a odebrání rizikových předmětů, mezi něž patří například ostré předměty, hořlavé látky, opasky, tkanice, pomůcky na holení a další (18).

Pokoje pacientů

Pokoje pacientů představují rizikové prostředí. S ohledem na uvedené mechanismy sebepoškození je nutné upravit předměty, s nimiž

přichází do kontaktu. Podlahy mají být vinylové. Případné větrací otvory ve stropu mají být uzamknuty. Dveře do pokojů se mají otevírat směrem do chodeb, aby se pacienti nemohli zabarikádovat uvnitř. Otvory mezi vrchní stranou dveří a rámem mají být zajištěny pojistkou, aby se znemožnilo provlečení čehokoliv, na čem by se pacienti mohli pokusit o oběšení. Další možností je alarm spojený s čidlem reagující na tlak. Kliky mají být odlamovatelné, nebo tvarované tak, aby se zabránilo uchycení provazu. Věšáky a podobné předměty je nutné uzpůsobit tak, aby unesly jen určitou hmotnost. Váhové testy by měly být prováděny pravidelně (19).

Skleněné předměty

Je doporučeno, aby okna byla zajištěna pojistkou proti kompletnímu otevření, zároveň je vhodné pro případ evakuace zajistit jejich možné otevření klíčem, který má přístupný personál. Sklo má být nerozbitné, nebo polepené pojistnou folií proti roztržení. Totéž platí pro průhledy do izolačních pokojů. Pro zrcadla jsou vhodné polykarbonátové materiály či leštěné kovy – zde je potřeba soustředit se na jejich uchycení, aby je pacienti nemohli odejmout za účelem sebepoškození nebo ohrožení personálu (20).

Nábytek a ostatní vybavení

Lehčí nábytek by měl být připevněn k podlaze či stěnám, kdykoliv je to jen možné. Velkou pozornost je potřeba věnovat zejména postelím pacientů. Je potřeba je upravit tak, aby se znemožnilo uchycení smyčky, a zároveň bylo možné v případě potřeby zabezpečit omezení pacienta ochrannými pásy. Pokud je k postelím připojeno ovládací zařízení, je nutné všechny kabely maximálně zkrátit. V případě, že pokoje pacientů

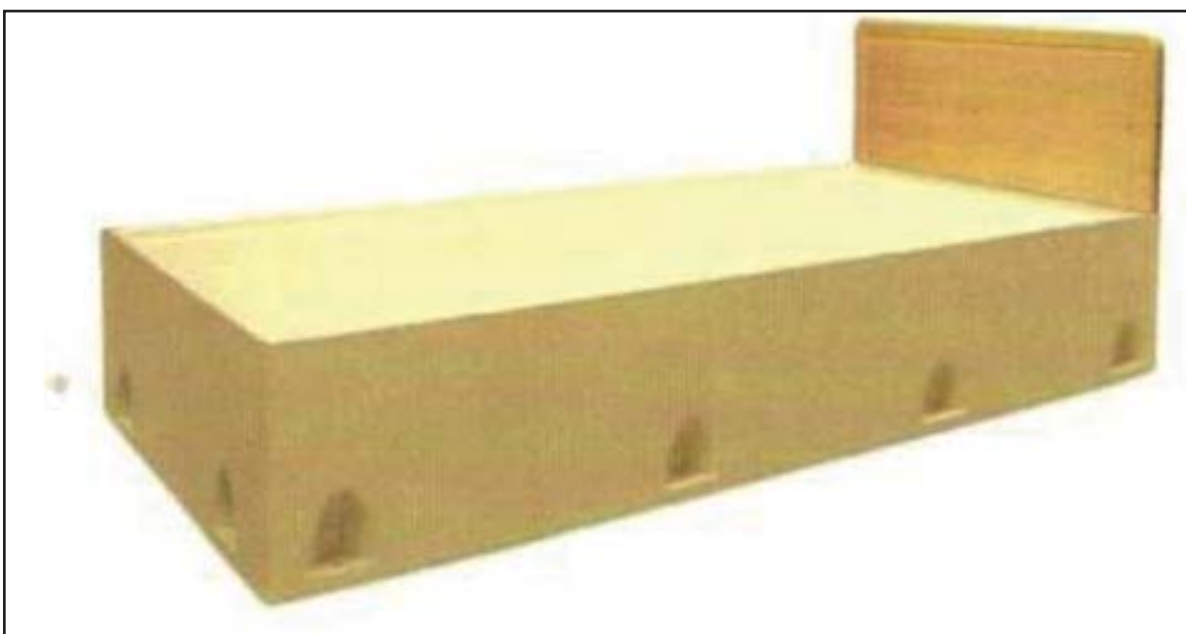
Obr. 4. Příklad tvaru kliky odolné proti uchycení smyčky, adaptováno z: Sine DI, Hunt JM, *Design guide for the built environment of behavioral health facilities*. National association of psychiatric health systems; 2015



Obr. 5. Příklad postele se zabezpečením proti uchycení smyčky, adaptováno z: Sine DI, Hunt JM, Design guide for the built environment of behavioral health facilities. National association of psychiatric health systems; 2015



Obr. 6. Příklad postele se zabezpečením proti uchycení smyčky, adaptováno z: Sine DI, Hunt JM, Design guide for the built environment of behavioral health facilities. National association of psychiatric health systems; 2015



Obr. 7. Příklad postele se zabezpečením proti uchycení smyčky, adaptováno z: Sine DI, Hunt JM, Design guide for the built environment of behavioral health facilities. National association of psychiatric health systems; 2015



obsahují skříně s věšáky, je tyto nutné zajistit proti oběšení – snížit jejich nosnost (21).

Koupelny a sociální zařízení

Dlaždice musí být pravidelně kontrolovány, uvolněné vyměněny, aby nemohly být použity k pořezání se. Speciální úprava je vhodná pro dveře od toalet či sprch, ty mají mít průzor shora i zespodu, mají být snadno

Obr. 8. Dveře sprchového koutu se zabezpečením proti uchycení smyčky, adaptováno z: Sine DI, Hunt JM, *Design guide for the built environment of behavioral health facilities*. National association of psychiatric health systems; 2015



vyjmutelné z pantů. Kohoutky, hlavice sprch, umyvadla a toalety mají být vždy umístěny co nejbližší ke stěně a zabezpečeny proti uchycení smyčky (22).

Obr. 9. Hlavice sprchy zabezpečená proti uchycení smyčky, adaptováno z: Sine DI, Hunt JM, *Design guide for the built environment of behavioral health facilities*. National association of psychiatric health systems; 2015



Obr. 10. Kohoutek na vodu se zabezpečením proti uchycení smyčky, adaptováno z: Sine DI, Hunt JM, Design guide for the built environment of behavioral health facilities. National association of psychiatric health systems; 2015



Závěr

Bezpečí prostředí, respektive jeho absence, je jednou z předních kořenových příčin sebevraždy pacientů. Je tomu tak v psychiatrických i ostatních zdravotnických zařízeních. S ohledem na to, že dodnes není možno detekovat přesně riziko sebevražedného jednání, je úkolem zdravotnického zařízení zaměřit se zejména na redukci potencionálních možností, jak by k sebevraždě dojít mohlo.

Článek se soustředil na nejvíce problematické oblasti, které byly při analytických postupech systémů řízení rizik detekovány. Nabídnuty byly možné zdroje inspirace, jak je bezpečí prostředí možno budovat i v České republice. Aktuální úskalí, která souvisí s celým konceptem reformy psychiatrické péče, je nedostatečné financování a technický stav budov. Přitom redukce sebevražedného jednání patří k jednomu ze základních indikátorů kvality v psychiatrii (23).

Je důležité poznamenat, že je neustále nutno vyvažovat zabezpečení prostředí a techniky užívané v redukci sebevražedného a sebepoškozujícího jednání, a zároveň dbát na důstojnost pacienta. Vytvoření restriktivního prostředí může bez správné komunikace o jeho účelu poškodit terapeutický vztah.

LITERATURA

1. Carroll R. Risk management handbook for health care organizations. A Wiley print 2009; 2–3.
2. Wachter RM. Understanding patient safety. The McGraw-Hill Companies 2008; 105.
3. AHRQ. Never events. Patient safety primer, 2016. Dostupný z: <https://psnet.ahrq.gov/primer/primer/3/neverevents>
4. Combs H, Romm S. Psychiatric inpatient suicide: a literature review. Primary psychiatry, 2007; 14(12): 67–74.
5. Joint Commission. A follow-up report on preventiv suicide: focus on medical/surgical units and the emergency department. Sentinel event alert, 2010; 17(46): 1–4.
6. Joint Commission International. Reducing risk of suicide. Oakbrook Terrace 2005; 2–5.
7. Reforma psychiatrie 2016. Dostupný z: http://www.reformapsychiatrie.cz/wp-content/uploads/2012/11/SRPP_publikace_web_9-10-2013.pdf
8. Reforma psychiatrie 2016. Dostupný z: [http://www.reformapsychiatrie.cz/wp-content/](http://www.reformapsychiatrie.cz/wp-content/uploads/2012/11/SRPP_publikace_web_9-10-2013.pdf)

[uploads/2012/11/SRPP_publikace_web_9-10-2013.pdf](http://www.reformapsychiatrie.cz/wp-content/uploads/2012/11/SRPP_publikace_web_9-10-2013.pdf)

9. Joint commission. A follow-up report on preventiv suicide: focus on medical/surgical units and the emergency department. Sentinel event alert, 2010; 17(46): 1–4.
10. Combs H, Romm S. Psychiatric inpatient suicide: a literature review. Primary psychiatry, 2007; 14(12): 67–74.
11. Ghasemi P, Shaghagh A, Allahverdipour H. Measurement scales of suicidal ideation and attitudes: a systematic review article. Health promotion perspectives 2015; 5(3): 156–168.
12. Sakinofsky I. Preventing suicide among inpatients. The Canadian journal of psychiatry 2014; 59(3): 131–140.
13. Necid P. Prevence sebepoškození u hospitalizovaných pacientů v ČR. Praha: Univerzita Karlova v Praze. 3. lékařská fakulta. Kabinet veřejného zdravotnictví 3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, 2010. 53 s. Vedoucí diplomové práce MUDr. David Marx, Ph.D.



14. Petr T. Řízení rizik na psychiatrických odděleních. Česká a slovenská psychiatrie 2011; 108(2): 106–109.
15. Joint commission. A follow-up report on preventiv suicide: focus on medici/surgical units and the emergency department. Sentinel event alert, 2010; 17(46): 1–4.
16. Combs H, Romm S. Psychiatric inpatient suicide: a literature review. Primary psychiatry, 2007; 14(12): 67–74.
17. Petr T. Řízení rizik na psychiatrických odděleních. Česká a slovenská psychiatrie 2011; 108(2): 106–109.
18. Petr T. Řízení rizik na psychiatrických odděleních. Česká a slovenská psychiatrie 2011; 108(2): 106–109.
19. Sine DI, Hunt JM, Design guide for the built environment of behavioral health facilities. National association of psychiatric health systems 2015; 15–50.
20. Sine DI, Hunt JM, Design guide for the built environment of behavioral health facilities. National association of psychiatric health systems 2015; 15–50.
21. Sine DI, Hunt JM, Design guide for the built environment of behavioral health facilities. National association of psychiatric health systems 2015; 15–50.
22. Sine DI, Hunt JM, Design guide for the built environment of behavioral health facilities. National association of psychiatric health systems 2015; 15–50.
23. Žaludek A. Indikátory kvality péče a jejich uplatnění v psychiatrii. Psychiatrie pro praxi 2016; 17(3e): e3–e10.



Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod?

Část první: antidepresiva, antipsychotika

MUDr. Antonín Šebela^{1,2}, MUDr. Jan Hanka^{1,3}, MUDr. Michal Goetz, Ph.D.⁴, prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.^{1,3}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²1. lékařská fakulta UK, Praha

³3. lékařská fakulta UK, Praha

⁴Dětská psychiatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha

V současnosti můžeme pozorovat rostoucí trend preskripce psychofarmak u žen ve fertilním věku, také se zvyšuje i počet těch, které užívají tyto přípravky přímo během těhotenství. Hlavními skupinami psychoaktivních léků používaných v psychiatrii jsou antidepresiva, antipsychotika, stabilizátory nálady a anxiolytika. Psychofarmaka, avšak i neléčené psychiatrické onemocnění, představují rizikový faktor pro ohrožení průběhu těhotenství, vývoje plodu a horší poporodní adaptaci exponovaného novorozence. V přehledu shrnujeme aktuální publikované údaje o efektu neléčené deprese a užívání antidepresiv i neléčených psychotických poruch a užívání antipsychotik na průběh těhotenství, vývoj plodu a časnou poporodní adaptaci novorozence. Dle dostupných studií nemají antidepresiva a antipsychotika teratogenní potenciál a také nezvyšují, klinicky významně, riziko pro rozvoj těhotenských komplikací a narušení vývoje plodu. Avšak se zdá, že po jejich expozici roste riziko vývoje novorozeneckého syndromu z vysazení, který komplikuje časnou adaptaci dítěte. Nicméně rizika pro plod, která s sebou



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Antonín Šebela, antonin.sebela@nudz.cz

Národní ústav duševního zdraví

Topolová 748, 250 67 Klecany

Převzato a upraveno z: Pediatr. praxi. 2017; 18(5): 282–286

Článek přijat redakcí: 29. 8. 2017

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2017



nesou těžká neléčená deprese a psychotické poruchy v těhotenství, jsou závažnější než rizika spojená s užíváním antidepresiv a antipsychotik matkou během těhotenství.

Klíčová slova: antidepresiva, antipsychotika, deprese, psychóza, těhotenství, riziko.

Psychotropic drugs in pregnancy – do they reduce or increase the risks for the fetus? Part One: antidepressants, antipsychotics

There is a trend of increasing prescription rates of psychotropic drugs in females of fertile age, including growing number of pregnant women. The main groups of psychotropics used in psychiatry are antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers, and anxiolytics. Both drugs and untreated psychiatric disorders represent risk factors for adverse pregnancy outcomes and poor neonatal adaptation of an exposed newborn. We review current published data on the effects of prenatal exposure to untreated depressive and psychotic disorders, antidepressants and antipsychotics on the fetus development, pregnancy outcomes, and neonatal adaptation. Available data suggest that antidepressants and antipsychotics do not have a significant teratogenic potential and do not clinically significantly increase the risk of adverse pregnancy and fetus development outcomes. However, it appears that the drugs may increase the risk of neonatal withdrawal syndrome, a complication of the newborn's neonatal adaptation. Nevertheless, the risks for fetus resulting from untreated depression and/or psychotic disorders in pregnancy, are more severe than risks associated with maternal use of antidepressants and antipsychotics during pregnancy.

Key words: antidepressants, antipsychotics, depression, psychosis, pregnancy, risk.

Úvod

Zastřešujícím pojmem psychofarmaka nazýváme širokou skupinu léků, které různými mechanismy ovlivňují centrální nervový systém (CNS), a jsou využívány převážně pro léčbu psychiatrických onemocnění. Mezi psychofarmaka řadíme antidepresiva (např. inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SSRI; tricyklická antidepresiva, TCA; inhibitory vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SNRI; a další) využívané hlavně k léčbě deprese a úzkostných poruch, dále antipsychotika (typická a atypická), předepisovaná v léčbě psychotických onemocnění, bipolární poruchy, či jako augmentace v léčbě farmakorezistentní deprese, stabilizátory nálady používané v léčbě bipolární afektivní poruchy

(kromě lithia a zmíněných antipsychotik to jsou některá antiepileptika) a benzodiazepinové a nebenzodiazepinové anxiolytika pro úzkostné poruchy. Preskripce psychofarmak, celosvětově i u nás, v posledních dekádách výrazně roste (1) a potenciálně je užívá stále více žen ve fertilním věku. Protože většina psychofarmak přechází přes placentu do oběhu plodu a dále přes fetální hematoencefalickou bariéru (2, 3) existují obavy, zda prenatální expozice plodu psychofarmakům nevede k poškození jeho vývoje. Navíc některé tyto léky mohou působit teratogenně na jiné tkáně a orgánové soustavy než CNS. Na druhou stranu neléčené psychiatrické onemocnění matky během těhotenství může narušit vývoj plodu a komplikovat těhotenství a porod (4). Cílem našeho



přehledu je na základě recentních literárních údajů zhodnotit jaká rizika přináší psychofarmaka v těhotenství pro plod, a informovat čtenáře u jakých léků je vhodná vyšší míra kontroly dítěte ze strany pediatra a neonatologa. V tomto prvním přehledovém článku se věnujeme efektu deprese a psychotických poruch a léků, kterými je léčíme (antidepresiv a antipsychotik), na intrauterinní vývoj plodu, průběh těhotenství a ranou poporodní adaptaci novorozence.

Depresivní porucha a těhotenství

Prevalence depresivní epizody v těhotenství je 12,7 % (95% CI 7,1–20,4), incidence (četnost nově vzniklé deprese) je 7,5 % (95% CI 3,8–14,2) (5). V prvním trimestru těhotenství je riziko deprese relativně nižší, roste však směrem k porodu a zejména v poporodním období.

Depresivní epizoda v těhotenství je dle výsledků dvou metaanalýz zkoumajících vztah mezi prenatální depresí a průběhem těhotenství asociována se zvýšeným rizikem předčasného porodu před dokončeným 37. gestačním týdnem (6, 7). Grigoriadis se spolupracovníky (7) uvádí, že studie, které statisticky kontrolovaly výsledky na faktory kouření a užívání antidepresiv v těhotenství, ukázaly na nižší a nesignifikantní relativní riziko pro předčasný porod (OR 1,37; 95% CI 1,04–1,81). Autoři druhé metaanalýzy v závěrech uvádějí, že relativní riziko předčasného porodu u žen léčených i neléčených antidepresivy bylo přibližně stejné (RR 1,13; 95% CI 1,06–1,21) (6). Důležitým poznatkem je, že riziko pro předčasný porod rostlo zároveň se závažností depresivní epizody.

Nálezy stran asociace mezi depresí matky a nízkou porodní hmotností novorozence se mezi metaanalýzami rozcházejí. Grote et al. (2010) našli signifikantní asociaci mezi depresí a nízkou porodní hmotností (< 2 500 g; RR 1,18; 95% CI 1,07–1,30; $p = 0,001$) zatímco Grigoriadis et al. (2013) signi-

fikantní vztah neprokázali (OR 1,21; 95% CI 0,91–1,60; $p = 0,195$). Souvislost mezi neléčenou depresivní epizodou v těhotenství a intrauterinní růstovou restrikcí plodu (IUGR), preeklampií, nižšími skóry Apgarové u novorozence, či potřebou přijetí novorozence na JIP nebyla nalezena (6).

U plodu matky s neléčenou depresí pozorujeme zvýšenou motorickou aktivitu, změny ve variabilitě srdeční frekvence a změny v metylaci DNA (8). U novorozenců exponovaných neléčené depresi byly nalezeny zvýšené hladiny kortizolu a noradrenalinu spolu se zvýšenou asymetrií na EEG (8). Mezi další potenciální rizika pro plod, která doprovází neléčenou depresivní poruchu u těhotných, patří zvýšená konzumace alkoholu a tabáku, suicidální a sebepoškozující jednání, nedostatečná výživa, špatná adherence s prenatální péčí, a snížená schopnost starat se o novorozence (9). V přehledovém článku 37 studií (10), bylo nalezeno vyšší riziko spontánních potratů a porodních komplikací u žen s neléčenou depresí než u nedeprativních žen.

Antidepresiva a těhotenství

Mezi antidepresiva nejčastěji užívaná k léčbě depresivní poruchy patří SSRI (např. citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin a sertralin), SNRI (venlafaxin, milnacipran a duloxetin), TCA (imipramin, amitriptylin, dosulepin, nortriptylin, clomipramin a další) a léky z jiných skupin antidepresiv (např. mirtazapin, trazodon, bupropion, vortioxetin, agomelatin aj.).

Vrozené malformace

Metaanalýza zahrnující sedm studií zkoumající efekt expozice paroxetinu v prvním trimestru těhotenství (11), našla zvýšené riziko pro srdeční malformace (OR 1,72; 95% CI 1,22–2,42). K podobnému závěru zvýšeného rizika srdečních vrozených vad (OR 1,46; 95% CI 1,17–1,82) došla i novější metaanalýza studií

expozice paroxetinu během prvního trimestru (12), autoři popisují i zvýšené riziko pro jakoukoliv vrozenou vadu (OR 1,24; 95% CI 1,08–1,43). Velkou limitací této práce je ovšem nezařazení některých studií s negativními výsledky. Zvýšené riziko vrozených vad srdce nebylo prokázáno v práci zkoumající kohortu 1 174 paroxetinu exponovaných dětí; procento srdečních vad bylo v exponované i neexponované skupině shodně 0,7 % (13). Negativní nálezy byly popsány rovněž i v metodologicky silné metaanalýze tří studií případů a kontrol s celkovým počtem přes 30 tisíc těhotenství a šesti kohortových studií s celkovým počtem 3 428 těhotenství (14). Absenci teratogenního efektu SSRI, jako skupiny prokázala i velká metaanalýza z roku 2013 (15). V práci nicméně vyšlo, že specifický paroxetin, i po korekci na známé teratogenní vlivy, mírně zvyšuje riziko pro vrozené vady srdce (RR 1,36; 95 % CI 1,08–1,71).

Nejrozsáhlejší studie teratogenního vlivu SSRI a venlafaxinu zahrnující 2,3 milionu těhotenství, identifikovaných ve skandinávských zdravotnických registrech, včetně 2 288 sourozeneckých párů, nenašla statisticky významný vyšší výskyt vrozených vad u exponovaných dětí (výskyt 3,7 %) než u dětí antidepresivům nevystaveným (výskyt 3,1 %) (16). Negativní výsledky přinesla i rozsáhlá kohortová studie zkoumající celkově 2 776 exponovaných dětí (expozice paroxetinem, venlafaxinem, amitriptylinem, a fluoxetinem) (17). Ke stejnému závěru dospěla i anglická populační studie sledující 350 tisíc těhotenství v letech 1990 až 2009, nenalezla vyšší rizika pro vrozené vady po léčbě TCA (2 400 těhotenství), SSRI (7 600 těhotenství) a expozici nemedikované depresi (13 tisíc těhotenství) oproti kontrolám, dětem matek bez deprese (18).

Naopak recentní velká, metodologicky silná, kohortová studie studující 18 487 těhotenství našla mírně vyšší rizika pro vrozené vady po expozici antidepresivům i po kontrole na známé teratogenní faktory (19). Intrauterinní

expozice paroxetinu byla asociována s vyšším rizikem srdečních vad (OR 1,45; 95% CI 1,12–1,88); citalopram zvyšoval riziko pro muskuloskeletální defekty (OR 1,92; 95% CI 1,40–2,62) a pro kraniosynostózu (OR 3,95; 95% CI 2,08–7,52); TCA zvýšil výskyt defektů v oblasti očí, ucha, obličeje a krku (OR 2,45; 95% CI 1,05–5,72) a zažívací soustavy (OR 2,55; 95% CI 1,40–4,66); venlafaxin vedl k defektům respirační soustavy (OR 2,17; 95% CI 1,07–4,38). Z novějších skupin antidepresiv nebylo po léčbě bupropionem, mirtazapinem, trazodonem nebo duloxetinem zvýšené riziko vrozených malformací zaznamenáno (20, 21), avšak s těmito léky bylo zatím provedeno velmi málo studií. Data o efektu agomelatinu a vortioxetinu dosud, kromě několika kazuistik, zcela chybí.

Efekt na růst plodu a viabilitu těhotenství

SSRI, SNRI a kombinace antidepresiv zvýšily riziko předčasného porodu v populační kohortové studii ze Spojeného království (22). Autoři popisují při expozici SSRI i TCA mírně vyšší riziko spontánního potratu (SSRI: RR 1,5; 95% CI 1,3–1,6; TCA: RR 1,3; 95% CI 1,1–1,5) a perinatálního úmrtí dítěte (SSRI: RR 1,6; 95% CI 1,1–2,4; TCA: RR 1,36 95% CI 0,9–2,9) než u dětí zdravých neléčených matek. Kombinace psychofarmak tato rizika dále zvyšovala (spontánní potrat: RR 1,6; 95% CI 1,4–1,9; perinatální úmrtí dítěte: RR 2,0; 95% CI 1,0–3,7).

Práce založená na datech z dánského lékařského registru z let 1997 až 2010, studující 1,3 milionu těhotenství, z nichž téměř 23 tisíc těhotných žen bylo léčeno SSRI během prvních 35 dnů těhotenství našla mírně zvýšené riziko spontánního potratu u skupiny vystavené antidepresivům (23). Míra spontánních abortů byla v exponované skupině 12,6 % a v neexponované 11,1 %, (hazard ratio kontrolované na známé teratogeny 1,27; 95% CI 1,22–1,33). Zajímavým zjištěním v této studii bylo, že ženy, které vysadily SSRI tři měsíce až jeden rok před plánovaným těhotenstvím, měly také vyšší riziko spontán-



ního potratu, než ženy z kontrolní skupiny, což svědčí spíše o efektu duševní poruchy jako takové a ne vlivu podávání SSRI.

Malm a kolegové (24) studovali výskyt předčasného porodu a nízké porodní hmotnosti dítěte u 15 729 těhotných užívajících SSRI, u 9 652 těhotných žen s duševním onemocněním neléčených psychofarmaky a v kontrolní skupině 31 394 žen bez psychiatrické diagnózy. Expozice SSRI snižovala riziko předčasného porodu v porovnání se skupinou žen s psychiatrickou diagnózou, které psychofarmaka neužívaly i po kontrole na zavádějící faktory (OR 0,84; 95% CI 0,74–0,96, $p < 0,05$). U skupiny léčené SSRI nebylo nalezeno signifikantně vyšší riziko předčasného porodu než v kontrolní skupině, na rozdíl od skupiny exponované duševnímu onemocnění (OR 1,27; 95% CI 1,13–1,44, $p < 0,001$). Míra předčasných porodů v SSRI skupině byla 4,7 %; v depresivní neléčené kohortě 5,4 % a v kontrolní skupině 3,8 %. V případě IUGR nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi skupinami (SSRI 2,5 %; duševní onemocnění 2,5 %, kontrolní skupina 2,2 %).

Lennestal a Kallen (25) popsali zvýšené riziko (OR 1,6; 95 % CI 1,19–2,15) předčasného porodu v kohortě 732 žen, které užívaly během těhotenství léky ze skupiny SNRI nebo mirtazapin. V této studii nebylo nalezeno signifikantně zvýšené riziko pro nízkou porodní hmotnost či IUGR, spontánní potrat či úmrtí novorozence po porodu.

Poporodní adaptace novorozence

Autoři výše uvedené studie (24) zkoumali i efekt expozice SSRI či neléčenému duševnímu onemocnění na časnou poporodní adaptaci novorozence. Léčba SSRI v graviditě byla asociována s častějšími případy Apgar skóre nižšího než 7 v páté minutě po porodu (SSRI vs. duševní

onemocnění: OR 1,68; 95% CI 1,34–2,12; SSRI vs. kontroly: OR 1,72; 95% CI 1,46–2,02), vyšším výskytem respirační tísně po narození (SSRI vs. duševní onemocnění: OR 1,4; 95% CI 1,2–1,62; SSRI vs. kontroly: OR 1,6; 95% CI 1,43–1,79) a vyšším rizikem pro překlad novorozence na JIP (SSRI vs. duševní onemocnění: OR 1,24; 95% CI 1,14–1,35; SSRI vs. kontroly: OR 1,38; 95% CI 1,29–1,48). Samotné duševní onemocnění riziko ztížené poporodní adaptace novorozence nezvyšovalo. Metaanalýza studií zkoumajících vliv TCA na novorozeneckou adaptaci z let 1966 až 2010 popisuje, že TCA, zejména klomipramin, imipramin a amitriptylin, jsou spojovány s horší adaptací novorozence po porodu (26). Mezi nejčastěji popisované komplikace patří syndrom dechové tísně, zvýšená nestabilita teploty, hypoglykemie a křeče. Příznaky lze přičíst toxickému vlivu antidepresiva v těle novorozence a/ nebo odvykacímu stavu po přerušení pupečníku, hovoříme o syndromu z vysazení antidepresiv u novorozence (27).

Perzistentní plicní hypertenze (PPHN)

Souvislost mezi podáváním SSRI ve třetím trimestru těhotenství a PPHN byla popsána v mnoha studiích (28, 29). Nicméně absolutní riziko pro PPHN po expozici SSRI je nižší než 1 %, a mortalita v těchto případech je nižší než mortalita PPHN vzniklé jako komplikace diafragmatické hernie, srdečních malformací, či aspirace. Velká kohortová studie zkoumající data 3,8 milionů těhotenství (130 tisíc žen užívalo v pozdním těhotenství SSRI pro depresi) našla vyšší výskyt PPHN u dětí exponovaných SSRI (30). Incidence PPHN byla po léčbě SSRI 31,5/10 000 v porovnání s 20,8/10 000 u kontrol. U dětí matek trpících depresí, které se však neléčily SSRI, byla incidence PPHN také vyšší než u kontrol (29,1/10 000), proto autoři v závěrech své práce uvádějí, že vliv SSRI není vyšší než efekt samotné deprese.



Shrnutí

Antidepresiva jako celek nemají jednoznačně prokázaný klinicky významný teratogenní efekt. Nicméně mohou statisticky mírně zvyšovat pravděpodobnost výskytu srdečních vad u plodu, který jim byl intrauterinně vystaven, zejména v případě paroxetinu. Riziko potratu a IUGR plodu po léčbě antidepresivy v graviditě není významně vyšší než u zdravých žen, které se psychofarmaky v těhotenství neléčí. Léčba deprese SSRI v graviditě dle některých studií snižuje riziko spontánního abortu. V případě, že těhotná užívá antidepresiva v posledním trimestru, existuje vyšší riziko ztížené poporodní adaptace novorozence („syndrom z vysazení“ antidepresiva u novorozence), zejména se jedná o dechovou tíseň a svalový třes. Efekt antidepresiv na horší časnou adaptaci novorozence, se zdá být vyšší, než vliv samotné nemoci. Užívání SSRI matkou v těhotenství může statisticky zvyšovat riziko pro vývoj PPHN u exponovaného dítěte.

Psychotické poruchy a těhotenství

Pojem psychóza je používán jako obecný popisný termín pro soubor příznaků zahrnující psychotické příznaky: halucinace, bludy a vážné abnormality v chování. Paradigmatickou diagnostickou jednotkou ze skupiny primárních psychotických poruch je schizofrenie. Světová prevalence schizofrenie je 0,5–0,1 %, a incidence 2–4 nových případů na 10 000 obyvatel ročně (31).

Účinnější léčba atypickými antipsychotiky, která neovlivňují tolik endokrinní profil ženy jako antipsychotika první generace (jedním z vedlejších nežádoucích účinků antipsychotik je hyperprolaktinémie), a postupná deinstitucionalizace psychiatrické péče, vedou k rostoucímu počtu těhotenství u žen léčících se s psychotickou poruchou. Těhotenství není rizikovým faktorem pro rozvoj či exacerbaci psychózy, avšak v poporodním období je riziko relapsu u schizofrenních pacientek 30 až 40 % (32). Ženy léčící se

s psychotickou poruchou jsou častěji kuřačky, mají děti ve vyšším věku a často neplánovaně, pozdě zaznamenají otěhotnění i známky nastávajícího porodu a konzumují méně gynekologické prenatální péče (32).

Děti matek se schizofrenií mají mírně zvýšené riziko, že se narodí předčasně (RR 1,46; 95% CI 1,19–1,79), s nízkou porodní hmotností (RR 1,57; 95% CI 1,36–1,82), a IUGR (RR 1,34; 95% CI 1,17–1,53) v porovnání s dětmi matek, které se neléčí s psychiatrickým onemocněním (33). V metaanalýze 63 malých studií a kazuistik, zahrnujících celkem 216 těhotenství u schizofrenních pacientek byla nalezena mírně vyšší relativní rizika pro výskyt porodních komplikací (RR 2,08; 95% CI 1,04–6,14), spontánní potrat (RR 2,04; 95% CI 0,88–1,28) a předčasný porod (RR 1,98; 95% CI 0,19–2,79) (32). Ve stejné studii bylo také popsáno vyšší souhrnné riziko pro vrozené malformace u novorozence (RR 2,1; 95% CI 1,1–3,8), IUGR (RR 2,16; 95% CI 1,48–3,87) a nižší poporodní skóry dle Apgarové (RR 2,22; 95% CI 0,56–8,84). Všechny výsledky v této studii byly kontrolovány na známé rizikové faktory.

Antipsychotika a těhotenství

Haloperidol, chlorpromazin, levomepromazin, sulpirid a flupenthixol patří mezi nejčastěji předepisovaná typická antipsychotika. Risperidon, olanzapin, quetiapin, aripiprazol, amisulprid, ziprasidon, sertindol a clozapin jsou nejčastěji využívaná antipsychotika druhé generace (atypická) v léčbě psychotických poruch.

Vrozené malformace

Rozsáhlá přehledová práce zkoumající potencionální teratogenní efekt typických i atypických antipsychotik, nenalezla vyšší výskyt vrozených vad (34). Avšak limitací této studie je že, pro žádný zkoumaný lék nebyla exponovaná



skupina vyšší než 500 subjektů, což může vést k nižší statistické síle při testování rozdílů mezi skupinami. Recentní studie zahrnující 214 exponovaných dětí a 89 kontrol také nenalezla vyšší výskyt vrozených malformací u skupiny dětí vystavené antipsychotikům (35). Jakákoliv vrozená vada byla nalezena u tří dětí z exponované kohorty a u jednoho dítěte z referenční skupiny.

Obdobný nález byl popsán i v populační studii 1,3 milionu těhotenství, z nichž 9 258 žen mělo minimálně jednou předepsáno atypické antipsychotikum a 733 typické antipsychotikum (36). Jen u risperidonu bylo popsáno mírně zvýšené riziko výskytu všech vrozených vad (RR 1,26; 95% CI, 1,02–1,56) a specificky srdečních malformací (RR 1,26; 95% CI, 0,88–1,81). Negativní nález byl publikován i ve studii ze Spojeného království (37). Dítě s vrozenou vývojovou vadou se v této studii narodilo 10 z 290 žen (3,4 %), které užívaly v prvním trimestru antipsychotika, 11 ze 492 žen (2,2 %), které ukončily léčbu antipsychotiky před plánovaným početím, a 4 162 z 210 966 žen (2,0 %) v kontrolní skupině.

Efekt na růst plodu a viabilitu těhotenství

Metaanalýza 13 studií, celkem zahrnujících 6 289 těhotenství s antipsychotickou zátěží a 1,6 milionu referenčních těhotenství neprokázala vyšší výskyt spontánních potratů v exponované skupině (38). Ve skupině žen léčených antipsychotiky však bylo zaznamenáno více lékařsky ukončených těhotenství na žádost těhotné (OR 5,98; 95% CI 2,94–12,14). Riziko předčasného porodu bylo v metaanalýze spojováno jak s atypickými (OR = 1,61; 95% CI 1,15–2,25), tak typickými antipsychotiky (OR 2,03; 95% CI 1,47–2,80). Děti vystavené prenatálně antipsychotikům měly nižší porodní hmotnost (průměrná odchylka: –57,89 g; 95% CI: –103,69 g až –12,10 g), a měly vyšší riziko IUGR (OR 2,44; 95% CI 1,22–4,86). Relativně zvýšené riziko spontánního abortu a zamlklého tě-

hotenství bylo popsáno i v recentním systematickém přehledu dostupných studií (39). Autoři popisují, že veškerá rizika stoupají s vyššími kumulativními dávkami léků a dále se zvyšují při kombinaci více antipsychotik.

Poporodní adaptace novorozence

Dle dat z australského registru uživatelů antipsychotik v těhotenství vykazovalo 52 ze 142 (37 %) novorozenců po porodu symptomy dechové tísně (40). Horší poporodní adaptace (nižší skóre dle Apgarové, přechodná hypotonie, nižší dechová frekvence, tremor a agitovanost) u dětí exponovaných antipsychotikům, byla pozorována i ve výše uvedené kohortové studii z Velké Británie (37). Problémy s adaptací mělo 31 z 290 (10,7 %) exponovaných dětí, 24 ze 492 (4,9 %) dětí matek, které vysadily antipsychotika před otěhotněním, a 9 244 z 210 966 (4,4 %) novorozenců z kontrolních těhotenství. Riziko zůstávalo zvýšené i po kontrole efektu přidružené medikace a somatického stavu matky (RR 2,62; 95% CI 1,52–4,52). Obezita matky, kouření v těhotenství a užívání návykových látek, taktéž signifikantně ztěžovaly poporodní adaptaci.

Shrnutí

Antipsychotika nemají prokázaný teratogenní efekt. V těhotenství mohou zvyšovat riziko předčasného porodu, spontánního potratu a pro nízkou porodní váhu, avšak ne více než samotné psychotické onemocnění. Antipsychotika mohou dále u prenatálně exponovaného novorozence ztěžovat poporodní adaptaci.

Závěr

Při hodnocení nežádoucího efektu psychofarmak na vývoj plodu je nutné si uvědomit, že sledujeme v populaci velmi vzácné jevy (např. orgánové



malformace, PPHN), a tak statisticky signifikantní zvýšení relativního rizika nemusí být klinicky relevantní. Dále je třeba vzít v potaz skutečnost, že expozice psychofarmaku je většinou ve studiích definována vydaným receptem na daný preparát, což nemusí odpovídat reálnému užívání léku matkou. Pacienti s duševní poruchou mají vysokou míru nonadherence s medikací. Limitací výsledku předkládaných prací je také skutečnost, že u většiny provedených studií, nebyl dostatečně kontrolován vliv dalších souběžných rizikových faktorů (např. kouření, užívání návykových látek, životní styl matky, atd.).

Pro praxi neonatologa a pediatra je však důležitým sdělením to, že jak užívání antidepresiv, tak antipsychotik ve třetím trimestru těhotenství zvyšuje relativní riziko pro výskyt „syndromu z vysazení“ u novorozence, který se může projevovat dechovou tísní a jinými nežádoucími tranzitorními příznaky. Ošetřující psychiatr i pediatr by proto měli pacientku i její nejbližší okolí o této možné komplikaci informovat dopředu.

Celkové riziko negativního vlivu expozice antidepresivy nebo antipsychotiky na vývoj a zdraví plodu se však zdá být malé. Riziko však roste s dávkou a počtem současně podávaných psychofarmak. Na druhou

stranu, dekompenzovaná duševní porucha matky v těhotenství přináší pro vyvíjející se dítě, a potažmo celou rodinu, mnohem větší a závažnější rizika (ztráta zájmu o těhotenství a mateřství, malnutrice, nemožnost zastávat rodičovskou roli, tendence k sebepoškozování až, v nejhorším případě, dokonané suicidium či infanticida). Navíc důkazy svědčí o tom, že samotná neléčená deprese nebo psychóza v těhotenství mají negativní vliv na vývoj plodu, průběh a výsledek gravidity.

Na základě přehledu dostupných důkazů lze konstatovat, že farmakologická léčba závažných psychiatrických poruch v těhotenství, zejména možnou, avšak přitom účinnou dávkou, snižuje potenciální rizika prenatálního poškození dítěte. Vedle bezprostředních a krátkodobých vlivů však musíme zvažovat i potenciální dlouhodobé negativní účinky prenatální expozice antidepresivům a antipsychotikům na pozdější neurobehaviorální vývoj v dětství a adolescenci.

Práce byla podpořena výzkumnými projekty AZV ČR 15-28998A, MŠMT NPU4NUDZ: LO1611, AZV ČR 17-32478A a GA UK č. 476417.

LITERATURA

1. Kopeček M, Štěpánková H. Dopisy, ohlasy, diskuze. *Psychiatrie*. 2014; 20(2): 115–116.
2. Rahi M, Heikkinen T, Hartter S, et al. Placental transfer of quetiapine in relation to P-glycoprotein activity. *J Psychopharmacol*. 2007; 21: 751–756.
3. Ewing G, Tatarchuk Y, Appleby D, et al. Placental transfer of antidepressant medications: implication for postnatal adaptation syndrome. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54: 359–370.
4. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*. 2014; 384(9956): 1800–1819.
5. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol*. 2005; 1071–1083.
6. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction. *Arch*

Gen Psychiatry. 2010; 67: 1012–1024.

7. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. The impact of maternal during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013a; 74: e321–341.
8. Gentile S. Untreated depression during pregnancy: short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience*. 2017; 342: 154: 166.
9. Hanka J, Sebel A, Mohr P. Psychofarmaka v těhotenství: aktuální poznatky 2017. *Psychiatrie*. 2017; 21: 99–106.
10. Bonari L, Pinto N, Ahn E, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy *Can J Psychiatry* 2004; 49: 726–735.
11. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations:



meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther.* 2007; 29: 918–926.

12. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, et al. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88(3): 159–170.

13. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 749–752.

14. O'Brien L, Einarson TR, Sarkar M, et al. Does paroxetine cause cardiac malformations? *J Obstet Gynaecol Can.* 2008; 30: 696–701.

15. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry.* 2013b; 74(4): e293–308.

16. Furu K, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ.* 2015; 350: h1798.

17. Petersen I, Evans SJ, Gilbert R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital heart anomalies: comparative cohort studies of women treated before and during pregnancy and their children. *J Clin Psychiatry.* 2016a; 77(1): e36–42.

18. Ban L, Gibson JE, West J, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG.* 2014; 121: 1471–1481.

19. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open.* 2017; 12; 7(1): e013372.

20. Yonkers KA, Blackwell KA, Glover J, et al. Antidepressant use in pregnant and postpartum women. *Ann Rev Clin Psychol.* 2014; 10: 369–392.

21. Lassen D, Nymand Ennis Z, et al. First-trimester pregnancy exposure to venlafaxine or duloxetine and risk of major congenital malformations: a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016; 118: 32–36.

22. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, et al. Live and non-live pregnancy outcomes among women with depression and anxiety: a population-based study. *PLoS One.* 2012; 7: e43462.

23. Andersen JT, Andersen NL, Horwitz H, et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet Gynecol.* 2014; 124: 655–661.

24. Malm H, Sourander A, Gissler M, et al. Pregnancy Complications Following Prenatal Exposure to SSRIs or Maternal Psychiatric Disorders: Results From Population-Based National Register Data. *Am J Psychiatry.* 2015; 172(12): 1224–1232.

25. Lennestall R, Kallen B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently

introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27(6): 607–613.

26. Gentile S. On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: the prenatal antidepressant exposure syndrome. *CNS Spectr.* 2010; 15(3): 167–185.

27. Koren G. Discontinuation Syndrome Following Late Pregnancy Exposure to Antidepressants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158(4): 307–308.

28. Källén B, Otterblad-Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17: 801–806.

29. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18: 246–252.

30. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA.* 2015; 313: 2142–2151.

31. McGrath J, Saha S, Chant D, et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence and mortality. *Epidemiol. Rev.* 2008; 30: 67–76.

32. Matevosyan NR. Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: a meta-study. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 141–147.

33. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen VA, et al. Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1999; 175(3): 239–245.

34. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract.* 2009; 15: 183–192.

35. Cohen LS, Viguera AC, McInerney KA, et al. Reproductive safety of second-generation antipsychotics: current data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2016; 173: 263–270.

36. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Paterno E, et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73: 938–946.

37. Petersen I, McCrea RL, Sammon CJ, et al. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technol Assess.* 2016b; 20: 1–176.

38. Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C, et al. Obstetric and Neonatal Outcomes After Antipsychotic Medication Exposure in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2015; 125(5): 1224–1235.

39. Tosato S, Albert U, Tomassi S, et al. A Systematized Review of Atypical Antipsychotics in Pregnant Women: Balancing Between Risks of Untreated Illness and Risks of Drug-Related Adverse Effects. *J Clin Psychiatry.* 2017; 78(5): e477–e489.

40. Kulkarni J, Storch A, Baraniuk A, et al. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16: 1335–1345.



Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část druhá: stabilizátory nálady, anxiolytika

MUDr. Antonín Šebela^{1,2}, MUDr. Eliška Nosková^{1,3}, MUDr. Michal Goetz, Ph.D.⁴, prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.^{1,3}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²1. lékařská fakulta UK, Praha

³3. lékařská fakulta UK, Praha

⁴Dětská psychiatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha

V současnosti roste počet žen, které musí v období gravidity pravidelně užívat psychofarmaka z důvodu duševního onemocnění. Většina psychofarmak přechází přes placentu do oběhu plodu, a tak mohou ovlivňovat jeho vývoj. Nicméně i neléčené duševní onemocnění v těhotenství představuje rizikový faktor pro narušení průběhu gravidity, vývoje plodu a horší poporodní adaptaci novorozence. V přehledu shrnujeme aktuální publikované údaje o efektu neléčené bipolární afektivní poruchy a užívání stabilizátorů nálady i neléčených úzkostných poruch a užívání anxiolytik na průběh těhotenství, vývoj plodu a časnou poporodní adaptaci novorozence. Dle dostupných studií mají některé stabilizátory nálady jasně prokázaný teratogenní efekt a neměly by být v těhotenství předepisovány. Avšak například u lithia byl názor na jeho negativní efekt na plod revidován. Rizika pro plod, která s sebou nese neléčená bipolární afektivní porucha v graviditě, se zdají být vysoká. Ošetřující psychiatr by měl po dobu těhotenství pacientku léčit pomocí lithia či některých nových (atypických) antipsychotik. Anxiolytika jako skupina nemají jasně prokázaný teratogenní efekt



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Antonín Šebela, antonin.sebela@nudz.cz

Národní ústav duševního zdraví

Topolová 748, 250 67 Klecany

Převzato a upraveno z: *Pediatr. praxi.* 2017; 18(6): 352–355

Článek přijat redakcí: 16. 10. 2017

Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2017



a jejich užívání v těhotenství je relativně bezpečné, ale rizika pro plod se zvyšují s rostoucí užívanou dávkou. Užívání benzodiazepinů v třetím trimestru gravidity s sebou nese zvýšené riziko pro komplikace časně poporodní adaptace dítěte. Farmakoterapie je namístě u těžkých případů, kde rizika neléčeného onemocnění pro narušení vývoje plodu a hladkého průběhu těhotenství převyšují rizika spojená s expozicí lékům.

Klíčová slova: stabilizátory nálady, benzodiazepiny, bipolární afektivní porucha, úzkosti, těhotenství, riziko.

Psychotropic drugs in pregnancy – do they reduce or increase the risks for the fetus? Part two: mood stabilizers, anxiolytics

There is an increasing number of women, who plan to become or already are pregnant, and concurrently use psychotropic drugs for mental illness. Most of psychotropic drugs pass through the placenta to developing fetus and thus may affect the embryogenesis. On the other hand, untreated psychiatric disorder represents a risk factor of adverse pregnancy outcome and poor neonatal adaptation of an exposed newborn, as well. We review current published data on the impact of prenatal exposure to untreated bipolar disorder and anxiety disorders, and effects of mood stabilizers and anxiolytics on the fetus development, pregnancy outcome, and neonatal adaptation. Available data suggests that some mood stabilizers have a high teratogenic potential and therefore should not be prescribed during pregnancy. The risks for fetus resulting from untreated bipolar disorder seems to be high. Psychiatrists should prefer safer drugs in pregnancy such as lithium and newer (atypical) antipsychotics for pregnant bipolar patients. There is no solid evidence that anxiolytics as a group have a significant teratogenic potential. Their use during pregnancy is relatively safe; however, the risks increase with higher daily dose. Administration of benzodiazepine during third trimester of pregnancy increases the risk of poor neonatal adaptation of exposed child. Pharmacotherapy is indicated in severe cases, where the risk of untreated illness outweighs the risk of drug exposure.

Key words: mood stabilizers, benzodiazepines, bipolar disorder, anxiety, pregnancy, risk.

Úvod

Psychofarmaka jsou léky, které ovlivňují hladiny neurotransmiterů v centrální nervové soustavě, jejich využití je nejčastěji v léčbě duševních onemocnění. Psychofarmaka se zpravidla dále klasifikují na antipsychotika, antidepressiva, stabilizátory nálady, anxiolytika, hypnotika, stimulancia, aj. S příchodem moderních psychiatrických léků, a s pokrokem psychiatrické péče, roste v posledních dekádách počet žen léčících se s psychiatrickou diagnózou, které plánují početí potomka. Většina psychofarmak přechází přes

placentu a přes hematoencefalickou bariéru plodu, proto existují obavy, zda jejich užívání nezpůsobuje narušení jeho vývoje (1). Avšak i neléčené duševní poruchy, jejichž biologickým korelátem je nerovnováha v neurotransmiterových systémech, mohou negativně ovlivňovat prenatální vývoj dítěte (2, 3).

Cílem našeho přehledu je zhodnocení rizik pro plod, která s sebou přináší psychofarmaka v graviditě, či naopak neléčené duševní onemocnění v těhotenství, a informovat čtenáře u jakých léků je vhodná vyšší kontrola dítěte ze strany pediatra a neonatologa. V našem prvním článku jsme se

věnovali vlivu deprese, psychotických poruch, antidepresiv a antipsychotik na plod a průběh těhotenství (4). V tomto druhém přehledovém článku se věnujeme efektu bipolární afektivní poruchy, úzkostných poruch a léků, kterými je léčíme (stabilizátory nálady, anxiolytika), na intrauterinní vývoj plodu, průběh těhotenství a ranou poporodní adaptaci novorozence.

Bipolární porucha a těhotenství

Bipolární afektivní porucha (BAP) je chronické onemocnění charakterizované střídáním depresivních a hypomanických či manických epizod s prevalencí pohybující se mezi 1–3 % (5). Mánie je stav, který se vyznačuje pocity nadměrné energie a sníženou potřebou spánku, zvýšenou nabídkou nápadů, zvýšeně rizikovým chováním a expanzivní až iritabilní náladou. Mánii v některých případech mohou doprovázet i psychotické příznaky. Přibližně u jedné čtvrtiny těhotných žen se stabilní BAP během těhotenství dojde k relapsu onemocnění, nejčastěji kvůli samovolnému vysazení medikace (6). Těhotenství samotné však není považováno za rizikový faktor pro nový rozvoj BAP (7).

Zvýšené riziko předčasného porodu (před 37. gestačním týdnem) bylo prokázáno ve čtyřech velkých populačních studiích. McCabe et al. (2007) popsali nárůst šance výskytu předčasného porodu (poměr šancí, odds ratio [OR] 1,4; 95% CI 1,2–1,6) ve skupině 5 618 žen s afektivní psychózou v porovnání s 46 246 kontrolami. Riziko zůstalo statisticky signifikantně zvýšené i po započtení vlivu kouření, věku matky a komorbidní hypertenzní nemoci. Riziko se téměř zdvojnásobilo (OR 2,7; 95% CI 1,7–4,2) v případě, že u ženy došlo k relapsu afektivní epizody během těhotenství. Limitací této studie je však absence informací o případné farmakoterapii během těhotenství a heterogenita souboru, který zahrnul i ženy s jinou diagnózou než BAP (8). Ve studii založené na datech z Taiwanského zdravotnického registru,

studující 337 těhotných s BAP a více než 50 000 kontrol, bylo předčasně narozeno 14,6 % vs. 6,9 % dětí (kontrolované OR 2,1; 95% CI 1,5–2,8), avšak i v této studii chybí data o konzumaci farmakologické léčby (9).

Nárůst relativního rizika předčasného porodu (kontrolované OR 1,9; 95% CI 1,7–2,3) byl popsán i u skupiny 1 859 žen, které byly 5 let před sledovaným těhotenstvím hospitalizovány pro BAP v porovnání s 432 358 žen bez duševního onemocnění. Síla této studie spočívá ve velkém počtu kontrolovaných faktorů, mezi něž patřil např. diabetes mellitus, hypertenze, tromboembolická nemoc a kouření v těhotenství (10). Zatím jedinou studií zkoumající efekt léčené a neléčené BAP na těhotenství a vývoj plodu je práce Bodéna et al. z roku 2012 (11). Studie zahrnovala 320 žen léčených psychofarmaky (stabilizátory nálady, antipsychotika), 554 neléčených žen a kontrolní soubor 331 263 žen bez BAP. Autoři zaznamenali u obou skupin s BAP vyšší riziko předčasného porodu (kontrolované OR 1,5; CI 95% 1,01–2,2 a OR 1,5; CI 95% 1,1–2,0). Mezi sledované známé rizikové faktory patřilo např. kouření v těhotenství a užívání návykových látek. Jablensky et al. (2005) ve studii 1 301 těhotných s BAP a 1 831 kontrol jako jediní nenalezli zvýšené riziko předčasného porodu (OR 0,8; 95% CI 0,6–1,1) (12).

Souvislost mezi BAP v těhotenství a nízkou porodní váhou novorozence (< 2 500 g) zkoumaly tři z výše uvedených studií. Zvýšené riziko bylo nalezeno ve dvou z nich (8, 9). McCabe et al. (2007) popsali kontrolované OR u stabilizovaného psychiatrického onemocnění v těhotenství 1,2 (95% CI 1,0–1,4) a OR u relapsu afektivní poruchy v těhotenství 2,2 (95% CI 1,3–3,8); Lee a Lin (2012) našli kontrolované OR 1,7 (95% CI 1,2–2,4). Ve třetí práci nebyla asociace mezi BAP v těhotenství a nízkou porodní váhou novorozence potvrzena (12).

Vyšší riziko narození hypotrofického dítěte (porodní váha nižší než 10. percentil) matce s BAP bylo prokázáno u dvou z pěti výše popisovaných



výzkumů (8, 9). V práci McCabe et al. (2007) byla asociace signifikantní jen u skupiny s relapsem onemocnění (OR 2,4; 95% CI 1,3–4,2); Lee and Lin (2012) popsali OR 1,5 (95% CI 1,1–1,9).

Stabilizátory nálady a těhotenství

Mezi nejčastěji užívané stabilizátory nálady v léčbě BAP patří lithium a dále některá antiepileptika (valproát, lamotrigin a karbamazepin). V poslední době se také využívá náladu stabilizující efekt antipsychotik druhé generace (atypických), jimiž jsme se zabývali v první části přehledu efektu úzu psychofarmak v těhotenství na plod (4).

Vrozené malformace

Asociace mezi prenatální expozicí lithia a zvýšeným výskytem srdečních malformací byla objevena na základě dat z Mezinárodního registru „lithiových dětí“ založeném v Dánsku v roce 1968 Mogensem Schou. Vrozená srdeční vada byla nalezena u 25 z 225 lithiu vystavených dětí (8 %), což představuje skoro desetkrát vyšší výskyt než v běžné populaci. U 6 dětí (2,7 %) byla popsána Ebsteinova anomálie, která se v běžné populaci vyskytuje jen u 1 z 20 tisíc dětí (0,00005 %) (13, 14). Velkou limitací této studie je ovšem retrospektivní sběr dat. V metaanalýze dostupné literatury z roku 1994 bylo identifikováno riziko vývoje Ebsteinovy anomálie po expozici lithiem 0,05–0,01 %, studie však vychází hlavně se souborů kazuistik (15). Recentní velká kohortová studie 663 dětí vystavených lithiu in utero a více než milionu kontrol našla vyšší relativní riziko srdečních malformací po expozici lithia (2,41 % vs. 1,15 %; poměr rizik, relative risk [RR] 1,65; 95% CI 1,02–2,68) a specificky pro obstrukční defekty výtokového traktu pravé komory (0,60 % vs. 0,18 %; RR 2,66; 95% CI 1,0–7,1), z nichž však žádný nesplňoval kritéria

pro Ebsteinovu anomálii (16). Relativní rizika byla kontrolována na známé teratogeny a výrazně vzrůstala s vyšší denní dávkou lithia. Zvýšená rizika pro jiné vrozené vývojové vady než srdeční nejsou u lithia popisovány.

Užívání valproátu v těhotenství zvyšuje výskyt vrozených vývojových vad u plodu, mezi něž patří defekty neurální trubice, rozštěp rtu a patra, kardiovaskulární a skeletální malformace (17). Campbell et al. (2014) ve své práci srovnávali teratogenní potenciál monoterapie valproátem, lamotriginem a karbamazepinem (18). Vrozené vývojové vady se vyskytly u 86 z 1 290 dětí, jejichž matky užívaly v těhotenství valproát (6,7 %; 95% CI 5,5–8,3 %), u 45 z 1 718 dětí vystavených karbamazepinu (2,6 %; 95% CI 1,9–3,5 %), a u 51 z 2 198 dětí exponovaných in utero lamotriginu (2,3 %; 95% CI 1,8–3,1 %). Výrazný efekt dávky byl pozorován u valproátu a karbamazepinu, u lamotriginu nebyl statisticky signifikantní. Důležitým zjištěním je to, že substituce folátu během těhotenství neměla na výskyt malformací žádný vliv. Důkaz vysokého teratogenního potenciálu valproátu byl opakovaně replikován (19, 20). Ve studii porovnávající četnost vrozených malformací u dětí z 528 těhotenství, kdy byla těhotná na monoterapii karbamazepinem s běžnou populací, byl popsán výskyt přibližně dvakrát vyšší (6,25 %; RR 2,3; 95% CI 1,25–4,25) (21). Užívání lamotriginu v těhotenství nezvýšilo riziko vývoje vrozených vad ani v recentní velké populační studii případů a kontrol, zahrnující 147 dětí vystavených prenatálně lamotriginu (22). Lamotrigin není v současnosti považován za lidský teratogen (23).

Efekt na růst plodu a viabilitu těhotenství

Studie zkoumající vztah mezi užíváním stabilizátorů nálady v těhotenství a vyšším výskytem předčasného porodu, nízké porodní hmotnosti novorozence a spontánního potratu většinou signifikantní asociaci nenalezly (24, 25, 26). Velkou limitací těchto prací je však příliš malý počet exponovaných těhotenství.

Poporodní adaptace novorozence

U novorozenců exponovaných in utero lithiu byly popsány kazuistiky nefrogenního diabetu insipidu, nižších skóre Apgarové, hypotonicity a novorozenecké strumy (27, 28, 29). Ebbesen et al. (2000) studovali 22 novorozenců vystavených prenatálně valproátu v porovnání s 223 kontrolami (30). Hypoglykemie po porodu se objevila u 13 z 22 dětí, nejnižší naměřená hladina glukózy dosahovala 1,0 mmol/l a však u všech dětí šlo o klinicky asymptomatický stav. U 10 z 22 dětí se objevily tranzitorní příznaky ztížené poporodní adaptace vyjádřené sníženými skóry dle Apgarové.

Shrnutí

Valproát, lithium a karbamazepin mají prokázaný teratogenní efekt. U valproátu a karbamazepinu se jedná o efekt klinicky významný, a proto jsou kontraindikovány v těhotenství a u žen, které plánují otěhotnět. Lithium zvyšuje specificky riziko pro srdeční malformace, avšak klinická relevance tohoto rizika prošla za posledních 40 let značnou revizí. Teratogenní potenciál lamotriginu se zdá být zanedbatelný. Údaje o vlivu užívání stabilizátorů nálady v těhotenství na růst plodu, viabilitu těhotenství a poporodní adaptaci novorozence jsou kusé, převážně nenacházející klinicky významné asociace.

Úzkostné poruchy a těhotenství

Symptomy úzkostných poruch se v průběhu těhotenství vyskytnou přibližně u 21 % žen (31). Úzkostné příznaky navíc často provází i ostatní psychiatrická a somatická onemocnění. Chronicky zvýšenou úzkost provází dysregulace osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny, což vede ke zvýšeným hladinám kortizolu (32). Prenatální expozice stresu může vést

u dítěte například k odchylkám v psychomotorickém vývoji, v kognitivních doménách i ve funkční konektivité mozku (33).

Metaanalýza z roku 2014 zahrnující 12 prospektivních kohortových studií (celkem 17 304 těhotenství) zkoumajících asociaci mezi dlouhodobou prenatální úzkostí u matky ukazuje na nárůst rizika předčasného porodu (souhrnné RR 1,50; 95% CI 1,33–1,70) (34). Autoři se zabývali i efektem prenatální anxiety na nízkou porodní hmotnost dítěte. Bylo identifikováno 6 metodologicky silných longitudinálních prací (celkem 4 948 těhotenství). Výsledkem statistické analýzy je závěr, podle kterého prenatální úzkosti u matky vedou k navýšení rizika narození dítěte s nízkou porodní hmotností (souhrnné RR 1,76; 95% CI 1,32–2,33). Adler et al. (2007) uvádějí v závěrech svého systematického přehledového článku (zahrnuto 35 studií), že novorozenci úzkostných matek mají v průměru nižší skóre Apgarové a jsou častěji přijati na novorozeneckou jednotku intenzivní péče (35). V recentní studii 2 654 těhotných, z nichž 98 mělo panickou poruchu a 252 generalizovanou úzkostnou poruchu, nebylo nalezeno signifikantně zvýšené riziko ani pro předčasný porod, ani pro nízkou porodní hmotnost novorozence (36).

Anxiolytika a těhotenství

Anxiolytika patří mezi nejčastěji předepisovaná farmaka vůbec. Často jsou užívána i těhotnými, i přes potencionální rizika pro plod spojená s jejich užíváním. V terapii úzkostných poruch mají indikaci benzodiazepiny (BZD; např. alprazolam, klonazepam, diazepam, bromazepam, oxazepam), nebenzodiazepinová anxiolytika (antihistaminika hydroxyzin a promethazin). Kromě anxiolytik je v léčbě úzkostných poruch indikovány i antiepileptikum pregabalin, proto se o něm taktéž zmiňujeme v dalším textu, a antidepresiva, o jejich efektu na plod jsme referovali v první části přehledu (4).



Vrozené malformace

Vyšší riziko pro výskyt vývojových vad nebylo prokázáno u dětí matek užívajících v prvním trimestru gravidity po celkovou dobu kratší než 90 dní alprazolam (37), diazepam (38) ani klonazepam (39). Riziko stoupá při užívání velkých dávek BZD a také pokud jsou užívány po delší dobu (40). Zvýšený výskyt atrézie anu (OR 6,19) a malformací gastrointestinální trubice obecně (OR 6,15) byl zaznamenán po prenatální expozici bromazepamu, avšak nárůst incidence není klinicky významný (41). Dále bylo také v metaanalýze 9 studií zahrnující více než milion těhotenství nalezeno dvakrát vyšší riziko výskytu rozštěpu patra u novorozence pokud matka v těhotenství užívala BZD (42). Vyšší výskyt vrozených vývojových vad plodu byl popsán po užívání pregabalínu během prvního trimestru (OR 3,0; 95% CI 1,2–7,9), ještě vyšší riziko bylo specificky pro malformace centrální nervové soustavy (OR 6,2; 95% CI 1,4–28,3) (43). Jedná se o data z recentní studie zahrnující zatím nejvyšší počet (164) těhotenství s prenatální expozicí pregabalínu. Pregabalin je relativně novou látkou, proto je zatím k dispozici malý počet studií zkoumajících jeho humánní teratogenní potenciál. Etwel et al. (2017) meta-analyticky hodnotili bezpečnost antihistaminik při užívání v prvním trimestru těhotenství (44). Výsledkem je zjištění, že tyto léky nemají teratogenní potenciál, nezvyšují riziko spontánních abortů, předčasných porodů ani nevedou k nízké porodní hmotnosti novorozence.

Efekt na růst plodu a viabilitu těhotenství

Užívání BZD v časně fázi těhotenství zvýšilo pravděpodobnost porodu císařským řezem (OR 2,45; 95% CI 1,36–4,40) a nízké porodní hmotnosti novorozence (OR 3,41; 95% CI 1,61–7,26) (36). Další studie v této oblasti v současnosti probíhají.

Poporodní adaptace novorozence.

Pravidelné užívání BZD v posledním trimestru těhotenství bylo spojeno s vyšším rizikem dechové tísně novorozence vedoucí až k nutnosti ventilační podpory (OR 2,85; 95% CI, 1,2–6,9) (36). Děti matek závislých na BZD mají větší šanci na rozvoj abstinenčních příznaků po narození a vyšší riziko poporodní sedace (45). Data o efektu pregabalínu chybí.

Shrnutí

BZD jako celek nemají jasně prokázaný teratogenní efekt, avšak mohou zvyšovat riziko pro vrozené vady gastrointestinální soustavy. Antihistaminika jsou v těhotenství zcela bezpečnými léky. Pregabalin není v těhotenství doporučován pro svůj teratogenní potenciál. Data o vlivu na růst plodu a viabilitu těhotenství nejsou dostačující k tomu, aby bylo možno dojít k jednoznačnému závěru. Užívání BZD ve třetím trimestru těhotenství zvyšuje riziko komplikací v průběhu poporodní adaptace novorozence. Problematika užívání anxiolytik v těhotenství však není zatím dostatečně zmapována.

Závěr

Většina námi předkládaných prací má své limity spočívající v nedostatečně definované velikosti dávky, nejasné délce expozice danému farmaku a v nedostatečné kontrole dalších potenciálně interferujících faktorů (např. kouření, užívání více medikamentů těhotnou, věk těhotné). Při hodnocení relativního rizika musíme vzít v úvahu, jak často se sledovaný děj vyskytuje v obecné populaci, často jde o jevy velmi vzácné, a zvýšené riziko nemusí být v klinické praxi relevantní.

Z klasických stabilizátorů nálady se doporučuje v těhotenství užívat jen lithium a lamotrigin, případně lze využít thymoprofylaktického efektu



některých novějších antipsychotik. Při péči o těhotnou, která užívá lithium, je nutné vědět o zvýšeném riziku vývoje vrozené srdeční vady, o čemž by měl ošetřující psychiatr pacientku informovat. Celkové negativní riziko u lithia, lamotriginu, BZD a antihistaminik se zdá být malé, nicméně u lithia a BZD stoupá s dávkou. Pro praxi pediatra a neonatologa je důležitá informace, že pravidelné užívání BZD matkou ve třetím trimestru, či těsně před porodem zvyšuje riziko poporodní sedace novorozence, hypotonie, či rozvoje syndromu dechové tísně s nutností ventilační podpory.

Užívání valproátu, karbamazepinu a pregabalínu v graviditě s sebou nese výrazná rizika pro plod, tato farmaka by neměla být předepisována, ošetřující psychiatr či neurolog by vždy měli pacientku před plánovaným otěhotněním převést na jiný, bezpečnější preparát. Na druhou stranu, de-

kompenzovaná bipolární afektivní porucha v těhotenství, přináší mnohem větší a závažnější rizika pro vyvíjející se plod (např. nutnost dlouhodobé hospitalizace v psychiatrické nemocnici, nedostatečná perinatální péče). V managementu úzkostných poruch během těhotenství se doporučuje jako metoda první volby nefarmakologická intervence ve formě psycho-terapie a psychofarmaka volit až v závažných případech.

Na základě přehledu dostupných důkazů lze konstatovat, že farmakologická léčba závažných psychiatrických poruch v těhotenství (vyjma valproátu, karbamazepinu a pregabalínu) nejmenší možnou účinnou dávkou nezvyšuje významně rizika perinatálního poškození dítěte.

Práce byla podpořena výzkumnými projekty AZV ČR 15-28998A, MŠMT NPU4NUDZ: LO1611, AZV ČR 17-32478A a GA UK č. 476417.

LITERATURA

1. De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al. Antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacokinetics and transplacental transfer. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011; 12(5): 781–788.
2. Sebel A, Hanka J, Goetz M, Mohr P. Psychofarmaka v těhotenství a jejich dopad na neurobehaviorální vývoj dítěte I.: Antidepresiva. *Psychiatrie*. 2017; 21(3): 149–157.
3. Hanka J, Sebel A, Mohr P. Psychofarmaka v těhotenství: Aktuální poznatky 2017. *Psychiatrie*. 2017; 2: 99–106.
4. Sebel A, Hanka J, Goetz M, Mohr P. Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část první: antidepresiva, antipsychotika. *Pediatr. praxi*. 2017; 18(5): 282–286.
5. Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(3): 241–251.
6. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. Risk of recurrence in woman with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(12): 1817–1824.
7. Mota N, Cox BJ, Enns MW, et al. The relationship between mental disorders, quality of life, and pregnancy: findings from a nationally representative sample. *J Affect Disord*. 2008; 109(3): 300–304.
8. McCabe JH, Martinsson L, Lichtenstein P, et al. Adverse pregnancy outcomes in mothers with affective psychosis. *Bipolar Disord*. 2007; 9(3): 305–309.
9. Lee HC, Lin HC. Maternal bipolar disorder increased low birthweight and preterm births: a nationwide population-based study. *J Affect Disord*. 2010; 121(1–2): 100–105.
10. Mei-Dan E, Ray JG, Vigod SN. Perinatal outcomes among women with bipolar disorder: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(3): 367.e1–8.
11. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, et al. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*. 2012; 8;345: e7085.
12. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, et al. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(1): 79–91.
13. Weinstein MR. The international register of lithium babies. *Drug Inf J*. 1976; 10: 94–100.
14. Nora JJ, Nora AH, Toews WH. Lithium, Ebstein's anomaly and other congenital heart defects. *Lancet*. 1974; 1: 594–595.
15. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994; 271(2): 146–150.



16. Paterno E, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med*. 2017; 376(23): 2245–2254.
17. Wise J. Women still not being told about pregnancy risks of valproate. *BMJ*. 2017; 358: j4426.
18. Campbell E, Kennedy F, Russel A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(9): 1029–1034.
19. Werler MM, Ahrens KA, Bosco JL, et al. Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. *Ann Epidemiol*. 2011; 21(11): 842–850.
20. Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11: CD010224.
21. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, et al. Is carbamazepine a human teratogen? *J Clin Neurosci*. 2016; 23: 34–37.
22. Dolk H, Wang H, Loane M, et al. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology*. 2016; 86(18): 1716–1725.
23. Cunnington M, Weil JG, Messeinheimer JA, et al. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology*. 2011; 76(21): 1817–1823.
24. Gaily EK, Granstorm ML, Hiilesmaa VK, et al. Head circumference in children of epileptic mothers: contributions of drug exposure and genetic background. *Epilepsy Res*. 1990; 5(3): 217–222.
25. Yerby MS, Leavitt A, Erickson DM, et al. Antiepileptics and the development of congenital anomalies. *Neurology*. 1992; 42(4 Suppl 5): 132–140.
26. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, et al. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *BJOG*. 2000; 107(7): 896–902.
27. Mizrahi EM, Hobbs J-F, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr* 1979; 94: 493–495.
28. Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: Another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005; 132: 441–444.
29. Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2008; 45(2): 95–106.
30. Ebbesen F, Joergensen A, Hoseth E, et al. Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 83(2): F124–129.
31. Grant KA, McMahon C, Austin MP. Maternal anxiety during the transition to parenthood: a prospective study. *J Affect Disord*. 2008; 108: 101–111.
32. Vreeburg SA, Zitman FG, van Pelt J, et al. Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosom Med*. 2010; 72(4): 340–347.
33. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; pii: S0149-7634(16): 30734–30735.
34. Ding XX, Wu YL, Xu SJ, et al. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord*. 2014; 159: 103–110.
35. Adler J, Fink N, Bitzer J, et al. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007; 20(3): 189–209.
36. Yonkers KA, Glistad-Hayden K, Forray A, et al. Association of Panic Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Benzodiazepine Treatment During Pregnancy With Risk of Adverse Birth Outcomes. *JAMA Psychiatry*. 2017 Sep 13. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2733. [Epub ahead of print].
37. St Clair SM, Schirmer RG. First-trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 843–846.
38. Ban L, West J, Gibson JE, et al. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e100996.
39. Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, et al. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 534–536.
40. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2015; (445): 1–28.
41. Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 3–8.
42. Enato E, Moretti M, Koren GJ. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *Obstet Gynaecol Can*. 2011; 33(1): 46–48.
43. Jutzeler CR, Cragg JJ, Warner FM, et al. Journal Club: Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*. 2017; 88(1): e5–e7.
44. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, et al. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2017; 40(2): 121–132.
45. Mohr P, Hnídek D, Hanka J, et al. Psychofarmaka v těhotenství a laktaci. *Postgrad Med*. 2012; 14: 17–23.



Extrapyramidové účinky léčiv – minimum pro farmaceuty

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.¹, prof. MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.²

¹I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny v Brně

²Psychiatrická klinika LF MU, FN Brno

Extrapyramidové příznaky se mohou rozvinout jako nežádoucí účinky po celé řadě lékových skupin. Nejznámější jsou choreatické dyskinézy v souvislosti s dopaminergní terapií u Parkinsonovy nemoci a tardivní dyskinézy.

V diagnostice považujeme za mimořádně důležité stanovit fenomenologii extrapyramidového syndromu, vzhledem k tomu, že léčba je odlišná podle toho, o jaký druh hyperkinézy se jedná. Terapeutický postup spočívá ve snaze o snížení dávky nebo vysazení vyvolávajícího léku a zahrnuje dále specifické možnosti léčby – především farmakoterapii, ale může se také uplatnit botulotoxin a hluboká mozková stimulace.

Klíčová slova: akatizie, dystonie, tardivní dyskineze, polékový parkinsonský syndrom, neuroleptický maligní syndrom.

Drug induced movement disorders – basics for pharmacologists

Drug induced movement disorders may appear after number of pharmacological treatments. Dopaminergic-treatment related chorea in Parkinson's disease and tardive dyskinesia are the ones most well described.

Determination of the type of hyperkinesia is very important for the diagnosis of drug-induced movement disorders, as the treatments differ

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., marek.balaz@fnusa.cz
I. neurologická klinika LF MU FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno

Převzato a upraveno z: Prakt. lékař. 2017; 13(4): 151–155
Článek přijat redakcí: 28. 6. 2017
Článek přijat k publikaci: 28. 8. 2017



across the various clinical phenomena. Treatments are based on tapering of dose or discontinuation of offending drug but may include also targeted pharmacotherapy, botulinum toxin or deep brain stimulation.

Key words: akathisia, dystonia, tardive dyskinesia, drug-induced parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome.

Úvod

V přehledovém článku se zaměříme na extrapyramidové nežádoucí účinky léčiv (ENÚ), což je obecně užívaný termín, který může zahrnovat široké spektrum příznaků. Je mimořádně důležité stanovit fenomenologii extrapyramidového syndromu, tedy popsat, o který z extrapyramidových příznaků se jedná (zda jde o dystonii, tremor, myoklonus, choreu nebo parkinsonismus – polékový hypokineticko-rigidní syndrom). Důvodem je, že se léčba liší podle specifického klinického podtypu ENÚ. ENÚ můžeme rozdělit na akutní a chronické formy. Mezi akutní formy patří především parkinsonský syndrom, dystonie a akatizie. Mezi chronické tardivní formy zařazujeme dystonie, akatizie, choreu, myoklonus, tiky. Přitom část z těchto fenoménů je zahrnuta pod často užívaný termín – tardivní dyskinezy – což je termín užívaný v psychiatrické praxi pro mimovolní neuvědomované klonické pohyby, často v orofaciální oblasti (ale i v jiných lokalizacích); přitom dle neurologické klasifikace tyto dyskinezy tvoří součást fenoménu dystonie. Akutní formy ENÚ se objevují záhy po začátku léčby – vzácně vznikají v průběhu hodin, častěji se rozvinou do několika dnů až týdnů. Chronické, tardivní formy se naopak vyskytují mnohem později a mohou přetrvávat i po vysazení terapie (1).

U některých pacientů se může objevit více ENÚ najednou, a dojde tak k překrývání klinické fenomenologie. Riziko rozvoje konkrétního typu ENÚ lze odvodit od věku a/nebo pohlaví pacienta (Tab. 1). Podobně

Tab. 1. Fenomenologie (typ) rizika extrapyramidových účinků podle věku a pohlaví. Upraveno podle Chena (2)

Věk a/nebo pohlaví	Typ ENÚ
Mladí muži	Dystonické reakce (akutní dystonie)
Starší ženy	Tardivní dyskinezy (chorea, tremor, myoklonus)
Starší pacienti	Parkinsonský syndrom

jako u idiopatických extrapyramidových syndromů – stresové podněty a anxieta mohou příznaky ENÚ exacerbovat.

Patofyziologickou podstatou ENÚ je ovlivnění dopaminergních receptorů ve striátu (2). Tradičně jsou ENÚ spojovány s mírou blokady D2 receptorů v nigrostriální dráze. Okupance D2 receptorů nad 80 % již vede k jejich rozvoji, což způsobuje poměrně úzké terapeutické okno v léčbě D2 blokátory, u kterých je nutné dosáhnout okupance nad 60–70 %, aby měly klinický účinek. Dalším faktorem je nejspíš rychlost uvolnění molekuly farmaka z dopaminových receptorů, která hraje podle některých teorií roli v riziku rozvoje ENÚ. Atypická antipsychotika by tak měla mít kratší dobu vazby na D2 receptor než typická neuroleptika, a tedy také nižší potenciál k vyvolání ENÚ. Vliv má také působení neuroleptik na serotoninové receptory. Atypická antipsychotika blokují serotoninové 2A receptory, čímž dochází k urychlení uvolňování dopaminu z D2 receptorů (díky zvýšené kompetici o D2 receptory mezi uvolněným dopaminem z presynaptické



šterbiny – funkce blokády 5HT₂ receptorů – a farmakem), a riziko rozvoje ENÚ tak klesá. Podobným způsobem jako antipsychotika vyvolávají ENÚ i jiné léky blokující dopaminové receptory (metoklopramid).

Zcela odlišným mechanismem vznikají nejčastější ENÚ – dopaminergní terapií indukované choreatické dyskinézy u Parkinsonovy nemoci. Tyto dyskinézy se z klinického hlediska nezařazují mezi polékové extrapyramidové syndromy, ale svou patofyziologickou podstatou mezi ně jednoznačně patří. Terapie dopaminergními přípravky u chronického neurodegenerativního onemocnění vede k rozvoji choreatických dyskinéz při nadměrné aktivaci dopaminových receptorů. Hlavním rizikem pro rozvoj těchto choreatických dyskinéz je délka trvání onemocnění (stupeň neurodegenerace) a kumulativní dávka dopaminergní léčby (především levodopa). Podobným mechanismem jsou vysvětlovány

i tardivní ENÚ po D₂ blokátorech – po dlouhodobé nadměrné blokaci D₂ receptorů dojde k jejich „hypersenzitivitě“, resp. hyperaktivitě, což se projeví dyskinetickými příznaky.

K rozvoji ENÚ přispívají různé rizikové faktory (Tab. 2).

Klinické charakteristiky a diagnostika ENÚ

Jak jsme již zmínili výše, můžeme ENÚ rozdělit podle délky doby nástupu od nasazení vyvolávající medikace na akutní a chronické/pozdní/tardivní. Druhou možností klasifikace je rozdělení podle klinické fenomenologie, které uvádíme níže. Klíčem k diagnostice všech ENÚ je mimořádně podrobná a cílená léková anamnéza, cílená zejména na období posledního roku před objevením se symptomatologie. Nutno se soustředit i na léky, které byly v tomto období nasazeny a opět vysazeny.

Tab. 2. Rizikové faktory a patofyziologické podklady vzniku ENÚ obecně

Rizikový faktor	Patofyziologický podklad
Vyšší věk	Snížená funkční rezerva CNS
Věk a pohlaví (starší ženy)	Nižší hladiny estrogenu
Užívání blokátorů dopaminových receptorů po dobu delší než 3 měsíce	Zvýšená expozice rizikovému faktoru
Typická neuroleptika	Zvýšená blokáda D ₂ receptorů
Předchozí postižení mozku – strukturální nebo metabolické	Narušení funkčních okruhů CNS
Anamnéza kognitivní poruchy nebo psychózy	Narušení funkčních okruhů CNS
Fenylketonurie	Zvýšené hladiny fenylalaninu
Diabetes mellitus	Porušený metabolismus glukózy
CNS – centrální nervový systém	



Akatizie

Klinické projevy akatizie shrnuje Tab. 3. Akatizie je spojena s užíváním především antipsychotik a antidepresiv ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Příznaky mohou kolísat v čase, nebývají konstantní. V případě akatizie je nutno odlišit léky indukovanou akatizii od neklidu a agitace v rámci základního psychiatrického onemocnění (neklid až agitovanost při psychotickém onemocnění, demenci), ale i afektivního onemocnění – „agitovaná deprese“, mánie. Akutní akatizie se rozvíjí obvykle do 4 týdnů od nasazení neuroleptika. V případě, že se objeví po delší době než 3 měsíce od nasazení vyvolávající medikace, považuje se za tardivní akatizii. Tato se však může projevit až po vysazení vyvolávajícího léku. Pro české písemnictví a neurologii je významné to, že termín akatizie zavedl a první popis publikoval profesor Ladislav Haškovec (4). Přesný patofyziologický podklad akatizie není znám, ale role D2 dopaminových receptorů se zdá být klíčová, úlohu může hrát také farmakokinetika, jak ukazuje pozoruhodná kazuistika pacienta, u kterého se akatizie rozvinula po změně olanzapinu za generický přípravek (5) a po návratu k původnímu originálnímu léku zcela vymizela.

Tab. 3. Klinické příznaky akatizie

Subjektivní příznaky	Objektivní příznaky
Pocit neklidu	Pocházení
Nutnost se pohybovat	Přešlapování – chůze na místě
Stres při zamezení nebo omezení pohybu	Poklepávání nohama, podupávání
	Pohyby trupem v pozici – vsedě
	Další pohyby končetinami

V terapii se doporučuje kromě obecných postupů, uvedených níže, vyzkoušet betablokátor (propranolol, který lze v ČR připravit jako magistraliter přípravek, v nízké dávce – 30–80 mg/den) nebo antimuskarinika (u nás je nejlépe dostupný biperiden, dále benztropin, difenhydramin). Z dalších léčiv lze vyzkoušet amantadin, benzodiazepiny, klonidin, mirtazapin nebo trazodon (2). Rutinní nebo preventivní suplementace železa, jehož deficit je spojen s vyšším rizikem rozvoje akutní nebo tardivní akatizie, se nedoporučuje (6).

Dystonie – akutní a tardivní

Dystonie je mimovolná kontrakce svalů, která uvádí tělo nebo jeho část do vynucené polohy. Akutní poléková dystonie se projevuje obvykle do několika hodin (nebo dnů) po nasazení vyvolávající medikace. Primárně jde o antipsychotika (neuroleptika), antiemetika nebo prokinetika. Vzácné případy akutní dystonie byly popsány po midazolamu, ibuprofenu nebo inhibitoru acetylcholinesterázy (7). Symptomy mohou být fokální nebo generalizované, někdy i lateralizované na jednu končetinu. Jako klasické manifestace jsou popsány okulogyrní krize (konjugované deviace bulbů nahoru nebo do strany), oromandibulární dystonie (kontrakce svalstva oblasti mandibuly působící potíže s otevíráním nebo zavíráním úst) a axiální dystonie (dystonická postura se záklonem šíje, trupu nebo páteře). Vzácněji se vyskytuje blefarospasmus, protruze a dystonie jazyka, respirační stridor nebo spasmy laryngu. Kontrakce svalstva jsou obvykle bolestivé, uvědomované, narušují funkce příslušné oblasti (například omezují dýchání při laryngeálních dystonických spasmech) a mohou být také život ohrožující.

Tardivní dystonie může být vyvolána širokým spektrem léků – Tab. 4. Rozvíjí se s odstupem několika měsíců až let po nasazení medikace, ne-

Tab. 4. Léky často asociované s tardivními/pozdními extrapyramidovými syndromy – dystonií a dyskinezemi (1). Upraveno podle Bhidayasiri (3). Léky označené * jsou dostupné v ČR

Léková skupina	Nejčastější léky vyvolávající tardivní ENÚ
Fenothiaziny	chlorpromazin* triflupromazin thioridazin mesoridazin trifluoperazin prochlorperazin perfenazin flufenazin* perazin
Thioxanthy	chloprothixen thiothixen
Butyrofenony	haloperidol* droperidol
Difenylbutylpiperidin	pimozid
Benzodiazepiny (dibenzazepin, dibenzodiazepin, thienobenzodiazepin)	loxapin* klozapin* kvetiapin* olanzapin*
Substitutované benzamidy	metoklopramid* tiaprid* sulpirid* kleboprid remoxiprid veraliprid
Indolony	molindon

Pyrimidinon	risperidon*
Tricyklická antidepresiva	amoxapin
Blokátory kalciových kanálů	glunarizin cinarizin* amlodipin/olmesartan (4)

bo i do tří měsíců po jejím vysazení. Závažnost kolísá, bolest nemusí být vyjádřena. Klinické spektrum je široké. Spontánní remise je neobvyklá (7).

V terapii lze, kromě obecných postupů (viz dále), doporučit možnost aplikace botulotoxinu do svalů zahrnutých do dystonického vzorce (v případě fokální dystonie) nebo hlubokou mozkovou stimulaci oblasti globus pallidum internum (v případě generalizované dystonie, axiální dystonie s postižením trupu nebo terapeuticky neovlivnitelné fokální dystonie). V případě život ohrožujícího stavu s kontinuální dystonií – status dystonicus – lze akutně indikovat hlubokou mozkovou stimulaci jako život zachraňující výkon (8). V off-label indikaci by bylo možné doporučit i tetrabenazin, který je v ČR indikován zatím jen k terapii chorey u Huntingtonovy nemoci.

Myoklonus

Myoklonus je náhlý, velmi rychlý pohyb svalu. Jedná se o mimovolný pohyb způsobený obvykle svalovou kontrakcí (vzácněji svalovou inhibicí) (9). Skupiny léků nejčastěji vyvolávající polékový myoklonus jsou antibiotika (chinolony), antidepresiva (SSRI), anxiolytika (benzodiazepiny), opiáty, antiepileptika (karbamazepin), inhibitory acetylcholinesterázy, antiarytmika, anestetika, cytostatika (5-fluorouracil) (10). V diagnostice je základem podrobná anamnéza a časová souvislost mezi vznikem myoklonu a nasazením podezřelého léku. V situacích, jako je Alzheimerova nemoc léčená



inhibitory acetylcholinesterázy, kdy se může myoklonus rozvinout jako symptom základního onemocnění nebo také jako nežádoucí účinek léku, může jít o diagnostický problém. Terapeuticky se zaměřujeme na snížení dávky (antiepileptika) nebo vysazení vyvolávajícího léčiva.

Tremor

Diagnózu polékového tremoru je obvykle možné stanovit až po vyloučení jiných příčin (esenciální tremor, Parkinsonova nemoc, strukturální léze – vaskulární léze nebo tumory – v oblasti bazálních ganglií nebo kmene, metabolické syndromy). Klinický obraz tremoru není pro polékový tremor zcela typický – po léčích se může rozvinout jak klidový, tak posturální nebo akční tremor (8). Polékový tremor je charakteristický absencí jiných parkinsonských symptomů (rigidity, bradykinézy), je nedostatečně ovlivnitelný obvyklými léky užívanými na léčbu tremoru. Polékový tremor se může rozvinout jako součást polékového parkinsonismu (uvedeno níže) nebo samostatně. Lékové skupiny vyvolávající tremor jsou uvedeny v Tab. 5.

Léčebné postupy zahrnují snahu o změnu medikace, která tremor vyvolává. Z cílených postupů lze nasadit propranolol v případě akčního tremoru a anticholinergika nebo amantadin na klidový tremor.

Tiky

Tiky jsou rychlé, u daného jedince často poměrně stereotypní mimovolní pohyby, které jsou ovlivnitelné (alespoň částečně potlačitelné) vůlí. Jejich ovlivnitelnost vůlí a nepříjemné pocity až anxieta během jejich potlačování a následný pocit úlevy po provedení pohybu jsou hlavními charakteristickými vlastnostmi tiků. Jinak může být tikem jakýkoli pohyb (záškub – v případě simplexních tiků) nebo komplikovaný rozsáhlý pohyb (komplexní tiky).

Tab. 5. Léky vyvolávající polékový tremor

Léková skupina	Typický lék vyvolávající tremor a typ tremoru
Antiarytmika	amiodaron (P)
Antidepresiva	SSRI, amitryptilin (P, K)
Antimikrobiální léky	kotrimaxazol (K)
Stabilizátory nálady	lithium (P, K, A)
Antiepileptika	valproát (P)
Bronchodilatancia	salbutamol (P, K)
Chemoterapeutika	cytarabin, thalidomid (P, K, A)
Léky působící na GIT	metoklopramid (P, K)
Hormony	levothyroxin (P)
Imunosupresiva	cyklosporin (P, K)
Stimulancia	methylnfenidát (P)
Neuroleptika	haloperidol (P, K)

K – klidový tremor, P – posturální tremor, A – akční tremor

Samozřejmě mohou mít i charakter vokalizací od jednoduchých zvuků až po komplexní vokalizace charakterizované slovní produkcí. Mohou být vyvolány celou řadou léků (7), jako jsou stimulancia (metylnfenidát), antidepresiva (amisulpirid), antiepileptika (karbamazepin). Terapeuticky se může kromě obecných postupů (viz dále) uplatnit nasazení haloperidolu (7).

Poléková chorea a tardivní dyskinezy

Tardivní dyskinezy v kontextu polékových postneuroleptických syndromů jsou definovány jako mimovolní neuvědomované pohyby, které



vznikají alespoň po třech měsících léčby neuroleptiky a které nemají jinou vyvolávající příčinu (11, 12). Z neurologického hlediska se pod pojmem tardivních dyskínéz skrývají rozličné fenomenologické entity – především chorea, stereotypie s choreatickou složkou, ale také již výše zmíněné tiky, tremor, myoklonus, dystonie nebo akatizie. Nejobvyklejší příčinou polékové chorey je terapie levodopou u Parkinsonovy nemoci, kde se chorea rozvíjí po 5 letech asi u 40 % pacientů. Klasická chorea se může dále objevit po antipsychotické (neuroleptické) medikaci často ve formě oro-linguální nebo perorální chorey (13), někdy také po náhlém vysazení antipsychotik (neuroleptik). Z dalších léků vyvolávajících choreu je nutno zmínit hormonální kontraceptiva (obsahující estrogen i progesteron), tricyklická antidepresiva a SSRI, psychostimulancia, antiepileptika (fenytoin), anticholinergika a vzácně i antihistaminika (8). Akutní nebo subakutní chorea vymizí po vysazení léku. Vysazování neuroleptik by mělo být pokud možno postupné. Tardivní dyskínézy však mohou být chronické a obtížně ovlivnitelné. Protože se s nimi nejčastěji setkáváme při léčbě psychotických poruch, zejména schizofrenie, není možné ukončit léčbu antipsychotiky a je doporučováno převedení na klopazin, což je antipsychotikum 2. generace s unikátním receptorovým profilem a minimálním rizikem rozvoje ENÚ. Vedle toho je možné podávat GABA-ergika (klonazepam), antioxidanty (ginkgo biloba, vitamin E), zvažují se cholinomimetika (inhibitory acetylcholinesterázy – donepezil) (14).

Polékový parkinsonský syndrom

Klinické projevy polékového parkinsonismu mohou být zejména v období stanovení diagnózy identické s příznaky Parkinsonovy nemoci (hypokineticko-rigidní syndrom s tremorem) a v případě chybějící nebo

nedostatečné farmakologické anamnézy je velmi náročné obě entity odlišit. Léky s nejvyšším rizikem polékového parkinsonského syndromu jsou uvedeny v Tab. 6, jako nejrizikovější se jeví typická neuroleptika. Představuje téměř 12 % případů parkinsonismu (13) a jeho incidence díky změnám v preskripci klesá (až o 68 % za posledních 30 let) (15). Polékový parkinsonismus by mohl mít teoreticky symetrický výskyt příznaků na obou stranách těla, zatímco Parkinsonova nemoc se obvykle projevuje asymetricky. V diferenciální diagnostice lze s výhodou použít diagnostickou metodu, která je součástí oboru nukleární medicíny – DaT scan (ioflupanový SPECT). Tato metoda umožňuje zobrazení rozložení dopaminových transportérů, které koreluje s množstvím tzv. presynaptických receptorů. U polékového parkinsonismu je nález fyziologický.

Tab. 6. Nejčastější lékové skupiny vyvolávající polékový parkinsonský syndrom

Antipsychotika
Antiemetika/prokinetika
Blokátory kalciových kanálů
Cholinergika
Chemoterapeutika
Depletory dopaminu
Jiné léky (valproát, lithium, SSRI)

Neuroleptický maligní syndrom

Je specifickým urgentním problémem, který se částečně vymyká tématu této práce. Krátce se o této problematice zmiňujeme pro jeho závažnost. Maligní neuroleptický syndrom je akutní, život ohrožující



komplikace, která mj. vzniká při léčbě neuroleptiky anebo při náhlém vysazení antiparkinsonik (16). V etiologii se uplatňuje blokáda dopaminových receptorů a nerovnováha mezi dopaminergním, serotoninergním a gabaergním systémem. Klinický obraz zahrnuje z extrapyramidových symptomů rigiditu, ale dále především celkové příznaky – hyperpyrexii, arteriální hypertenzi, tachykardii – s následným rizikem vzniku poruchy vědomí, renálního nebo multiorgánového selhání. Mezi rizikové faktory (kromě náhlého vysazení dopaminergní terapie u Parkinsonovy nemoci nebo náhlého nasazení terapie antipsychotiky – především ze skupiny butyrofenonů a fenothiazinů) patří vyšší věk, interkurentní infekce, hormonální dysbalance a dehydratace.

Obecný terapeutický přístup k extrapyramidovým nežádoucím účinkům léků

ENÚ jsou z principu iatrogenním postižením a teoreticky je nejvýhodnější možností jejich ovlivnění prevence. Úplné vyloučení farmak, která mohou ENÚ vyvolat, asi není možné, z praktického hlediska je výhodné nasazovat léky velmi postupně u skupin pacientů, kteří jsou z hlediska ENÚ riziková. Je nutno zvážit, zda jsou extrapyramidové polékové projevy natolik závažné, aby vyžadovaly léčbu či změnu stávající medikace. U části pacientů může být především polékový parkinsonismus velmi mírný a nemá progresivní charakter.

Snížení dávky, vysazení a/nebo náhrada vyvolávajícího léku by měly být základem léčby ENÚ. Obecně je doporučováno časně vysazení vyvolávající medikace, které zvyšuje možnost remise.

Mimovolní pohyby lze zkusit tlumit podáním klonazepamu (zejména u dystonie nebo akatizie), amantadinu. Depletor dopaminu – tetrabena-

zin, který byl zmíněn výše, není v ČR registrován k léčbě tardivních dyskinií, na rozdíl od některých jiných zemí (Kanada, Izrael). Antihistaminika a anticholinergika jsou podle některých autorů (17) doporučována k ovlivnění akutně vzniklých hyperkinez, ale mohou je také paradoxně zhoršit. Častým lékem využívaným v terapii hyperkinez je propranolol, pravděpodobně na základě svého neselektivního antagonismu beta receptorů již v poměrně malé dávce (která je například v léčbě tremoru nižší než dávka antiarytmická). Chronické/tardivní hyperkinezy pak anticholinergika zhoršují (14).

U dystonických syndromů je vhodné zvážit indikaci botulotoxinu respektive hluboké mozkové stimulace (neuromodulační neurochirurgický výkon se zavedením tenkých intrakraniálních elektrod do globus pallidum a neurostimulátoru) (18).

Specifickým problémem je terapie polékového parkinsonského syndromu vyvolaného antipsychotiky. Symptomatická terapie může být silně omezena kvůli kontraindikaci dopaminergní léčby pro riziko psychotických stavů. Přesto se v terapii uplatňuje amantadin, spíše je však léčba vedena cestou snížení dávky, změny za antipsychotikum s nižším potenciálem k ENÚ (antipsychotika 2. generace, zejména klozapin), event. podáním anticholinergika (biperiden).

Závěr

Extrapyramidové nežádoucí účinky neuroleptik jsou známy od 50. let dvacátého století. Postupně se zvyšuje počet léků z dalších skupin, u kterých je dokumentován rozvoj parkinsonského syndromu nebo abnormních mimovolních pohybů – hyperkinez. ENÚ můžeme rozdělit na akutní a chronické formy. Mezi akutní formy patří především par-



kinsonský syndrom, dystonie a akatizie. Mezi chronické tardivní formy zařazujeme dystonie, akatizie, dyskineze, myoklonus a tiky. Diagnostika může být obtížná, někdy je nevyhnutné vyloučit jiné příčiny vyvola-

ného fenoménu. Pro terapii je zásadní fenomenologická klasifikace a rozhodnutí, o jakou konkrétní hyperkinézu nebo jiný extrapyramidový syndrom se jedná.

LITERATURA

1. Dostál V, Ehler E. Polékové extrapyramidové syndromy. *Neurol. Pro Praxi*, 2003; 3: 140–143.
2. Chen JJ. Drug-induced movement disorders. *Mental Health Clinician*, 2012; 1(7): 67–173.
3. Bhidayasiri R, Suthida B. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. *Postgrad Med J* 2011; 87: 132–141.
4. Haskovec L. L'Akathisie. *Rev Neurol* 1901; 9: 1107–1109.
5. Goldberg JF. A case of akathisia after switching from branded to generic high dose olanzapine. *J. Clin. Psychiatry* 2012; 73(4): 497.
6. Gold R, Lenox RH. Is there a rationale for iron supplementation in the treatment of akathisia? A review of the evidence. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56(10): 476–83.
7. Zádori D, Veres G, Szalárdy L, Klivényi P, Vécsei L. Drug-induced movement disorders Expert Opinion on Drug Safety 2015; 14(6): 877–890.
8. Apetauerova D, Schirmer CM, Shils JL, Zani J, Arle JE. Successful bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus for persistent status dystonicus and generalized chorea: Report of 2 cases. *Journal of Neurosurgery*, 2010; 113(3): 634–638.
9. Baláž M, Bočková M. Myoklonus. *Neurol. pro praxi* 2011; 12(1): 22–25.
10. Brefel-Courbon C, Gardette V, Ory F, Montastruc JL. Drug-induced myoclonus: a French pharmacovigilance database study. *Neurophysiol Clin* 2006; 36: 333–336.
11. Fahn S. The Tardive Dyskinesias in Recent Advances in Clinical Neurology, 1984, Vol 4. WB Matthews and GH Glasser (eds.), Edinburgh, Churchill Livingstone, 229–260.
12. Baldessarini RJ, Cole JO, Davis JM, Simpson G, Tarsy D, Gardos G. Tardive dyskinesia: summary of a Task Force Report of the American Psychiatric Association. *Am J Psych*, 1980; 137: 1163–1172.
13. Mehta SH, Sethi KD. Drug-induced movement disorders. In: *Movement disorders in Neurologic and Systemic Disease*. 2014 W. Poewe, J. Jankovic (eds.), Cambridge University Press, 203–220.
14. Jankelowitz SK. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 1371–1380.
15. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Mielke MM, Rocca WA. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord*. 2017; 32: 227–234.
16. Kopal A, Dostál V, Geier P, Ehler E. Neuroleptický maligní syndrom u pacientky s Parkinsonovu nemocí a interkurentní infekcí. *Neurol. pro praxi*, 2006; 3: 158–159.
17. Sachdev PS. Neuroleptic-induced movement disorders: an overview. *Psychiatr Clin North Am*. 2005; 28(1): 255–274.
18. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen MA, Visser-Vandewalle VE, van Harten PN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2012; 73(11): 1434–1438.



Thumbnails

Psychiatrie pro praxi 2016 1E

Obsah

1

2

3

4

Psychiatrie pro praxi

pages: 29 / 30

Q

© SOLEN

Aktuální strana

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Vyhledávání v dokumentu

Odkaz na časopis

Navigační prvky pro posun stránek

Náhledy stránek

Záložky

Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích

Nástroj k výběru textu

Tisk

Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače

Nástroj k ovládání zvuku

Nástroje k zvětšení strany



www.psychiatriepropraxi.cz