
Snášenlivost a bezpečnost antipsychotik druhé a třetí generace

Češková E., Novotný T.¹, Floriánová A.², Pálenký V.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,

přednosta prof. MUDr. E. Češková, CSc.

Kardiologická klinika LF MU a FN, Brno,

přednosta prof. MUDr. J. Špinar, CSc.

Souhrn

Autoři se nejprve zabývají vývojem nových antipsychotik. V popředí zájmu jsou nyní nová antipsychotika, také nazývaná atypická nebo antipsychotika druhé a třetí generace. I když jsou spojena s menším výskytem vedlejších extrapyramidových účinků, mohou způsobit jiné vedlejší účinky. Tyto mohou být problematické, protože schizofrenní nemocní jsou zatíženi vyšší morbiditou a mortalitou na kardiovaskulární onemocnění bez ohledu na léčbu. K těmto vedlejším účinkům patří přírůstek hmotnosti, narušení glukózového metabolismu, dyslipidémie a prodloužení QT intervalu. Jsou shrnuty dosavadní znalosti o této problematice. Na závěr jsou uvedeny vlastní údaje týkající se výskytu prodloužení QT u neselektované populace nemocných hospitalizovaných na Psychiatrické klinice FN v Brně-Bohunicích. Zjištěný výskyt (4,1 % léčených) je menší než v dostupné literatuře. Je to zřejmě způsobeno změnou preskripce ve smyslu preference antipsychotik druhé generace, užíváním obecně nižších dávek a informovanosti lékařů o tomto fenoménu.

Klíčová slova: antipsychotika druhé a třetí generace, vedlejší extrapyramidové účinky, morbidita, mortalita, prodloužení QT intervalu.

Summary

Češková E., Novotný T., Floriánová A., Pálenký V.: Safety and Tolerability of Second and Third Generation Antipsychotics

At first the authors deal with new antipsychotics. In the centre of interest there are new antipsychotics, often referred to as atypical or antipsychotics of the second or third generation. The atypical antipsychotics carry less risk of EPS, however, they can cause other side effects. These can be a problem, because schizophrenic patients have higher rate of morbidity and mortality from cardiovascular disease independent from treatment. These side effects include weight gain, diabetes, hyperlipidemia and QT prolongation. The published data concerning this topic are summarized. Finally the data concerning the QT prolongation in unselected population of hospitalised psychiatric patients at Brno psychiatric department are presented. The occurrence (4.1 % of patients) of abnormal QTc was lower than in the so-far available literature. This could be connected with the change of spectrum of antipsychotics used, the general trend to use lower doses of antipsychotics and prescribers increasing awareness about this phenomenon.

Key words: second and third generation antipsychotics, extrapyramidal side effects, morbidity, mortality, prolongation of QT interval.

Čes. a slov. Psychiat., 101, 2005, No. 2, pp. 92–97.

VÝVOJ NOVÝCH ANTIPSYCHOTIK

Snaha najít účinnější léčbu s menším výskytem vedlejších účinků a méně závažnými vedlejšími účinky vedla k vývoji antipsychotik (AP) druhé generace. Klozapin byl první z těchto látek, byl následován risepriponem, olanzapinem, amisulpridem, zotepinem, quetiapinem a ziprasidonem. Nejnověji byl vyvinut, klinicky zkoušen a nyní již v některých zemích dostupný aripiprazol, částečný receptorový agonista dopaminových receptorů typu D2, který bývá také nazýván AP třetí generace. AP druhé a třetí generace (atypická, novější AP) jsou komplexnější a ovlivňují více neurotrans-

mitterových systémů v různých neuroanatomických lokalizacích (tab. 1).

Vzhledem k tomu, že se průměrná celková účinnost mezi novými atypickými AP neliší, staly se hlavním faktorem ovlivňujícím výběr AP u jednotlivých nemocných jejich vedlejší účinky. Nová AP jsou spojena s menším rizikem rozvoje extrapyramidové symptomatologie, nicméně mají další vedlejší účinky, které mohou vést ke znepokojení (přírůstek hmotnosti, diabetes, hyperlipidémie, prodloužení QT intervalu).

Srovnání nemocných se schizofrenií s obecnou populací

Předpokládaná délka života u nemocných se

Tab. 1. Antipsychotika 2. a 3. generace.

Farmakologický profil	Antipsychotika 2. generace	Antipsychotika 3. generace
specifictví D2 a D3 antagonisté	sulpirid, amisulprid	
serotoninová a dopaminová antagonisté – SDA	risperidon, ziprasidon	
multireceptorová antagonisté – MARTA	klozapin, olanzapin, quetiapin, zotepin	
parciální agonisté D2/D3		aripiprazol

schizofrenní poruchou je 57 roků u mužů a 65 roků u žen, tedy o 20 % kratší než u normální populace. Dále nacházíme u schizofreniků zvýšený výskyt morbidit a mortality na kardiovaskulární choroby. Prevalence diabetu a obezity je 1,5–2,0krát vyšší. Není jasné, zdali schizofrenie sama o sobě bez ohledu na ostatní rizikové faktory spojené s diabetem není zodpovědná za zvýšenou prevalenci. AP mohou dále přispívat k tomuto zvýšenému riziku, protože jejich aplikace je spojena s přírůstkem hmotnosti a rozvojem metabolických abnormit [3, 5]. Zhodnocení vedlejších účinků a jejich významu z hlediska somatického rizika se dostává do popředí zájmu z řady různých důvodů, z nichž ekonomický je rozhodně na jednom z prvních míst právě tak jako snaha optimálně léčit konkrétního nemocného.

Přírůstek hmotnosti

Z krátkodobých studií vyplývá, že aripiprazol, risperidon a ziprasidon ve srovnání s placebem vedou přibližně k dvojnásobné incidenci přírůstku hmotnosti (pokud tento definujeme podle FDA jako 7% a vyšší přírůstek vzhledem k bazálním hodnotám), quetiapin 4násobnému a olanzapin až 10násobnému zvýšení incidence ve srovnání s placebem. Dlouhodobá data ukazují, že ziprasidon a aripiprazol vedou v průměru v průběhu jednoho roku ke zvýšení hmotnosti o 1 kg, quetiapin a risperidon o 2 až 3 kg, olanzapin o 10 kg. Změna na ziprasidon a/nebo aripiprazol je spojena s váhovým úbytkem (zvláště u nemocných s BMI>27) [3]. Z často citové studie Allissonové, která provedla metaanalýzu 81 studií, vyplynulo, že průměrný přírůstek hmotnosti po 10 týdnech byl u pacientů léčených klozapinem 4,45 kg, olanzapinem 4,15 kg, risperidonom 2,92 kg a ziprasidonom pouze 0,04 kg. Pacienti s vyšším přírůstkem hmotnosti měli vyšší hladiny leptinu [1].

V únorovém vydání časopisu Diabetes Care byly zveřejněny výsledky konsenzus konference, která se snažila shrnout údaje o spojení přírůstku hmotnosti, rizika rozvoje diabetu a zhoršení lipidového profilu s novými AP. Zdá se, že klozapin a olanzapin jsou konzistentně spojeny se zvýšeným rizikem přírůstku hmotnosti a diabetem. Risperidon a quetiapin jsou spojeny s menším přírůstkem hmotnosti, avšak údaje o spojení s rozvojem diabetu nejsou konzistentní. Dvě novější AP, aripiprazol

a ziprasidon, nejsou zatím k dispozici dostatečně dlouho, aby bylo možné dělat definitivní závěry vzhledem k jejich vlivu na hmotnost a diabetes. Avšak publikované výsledky již provedených studií ukazují, že nevedou k relevantnímu přírůstku hmotnosti. Klozapin a olanzapin také zhoršují

lipidový profil více než ostatní AP druhé generace. Risperidon a quetiapin jsou v tomto ohledu šetrnější a aripiprazol a ziprasidon neutrální [5, 3, 6].

Řada autorů na základě dostupné literatury uvádí, že relativní riziko přírůstku hmotnosti, diabetu, dyslipidémie a hyperleptinémie je nejvyšší pro klozapin a olanzapin, středně vysoké pro quetiapin, nízké pro risperidon a nejnižší pro ziprasidon a aripiprazol. Všichni tento názor nesdílejí. Z konsenzus mítinku expertů, který proběhl v Evropě v Dublinu, vyplynulo na základě analýzy nonprospektivních a dostupných prospektivních údajů, že výsledky studií, které se soustřeďují na zhodnocení relativního rizika diabetu nových AP, jsou rozporné a přírůstek hmotnosti podstatně riziko diabetu nezvyšoval. Upozornili také na určitá omezení prezentovaných závěrů (nejsou k dispozici dostačující prospektivní údaje pro quetiapin a amisulprid, skupiny sledovaných nemocných jsou malé a studie jsou krátkodobé) [11, 9, 2].

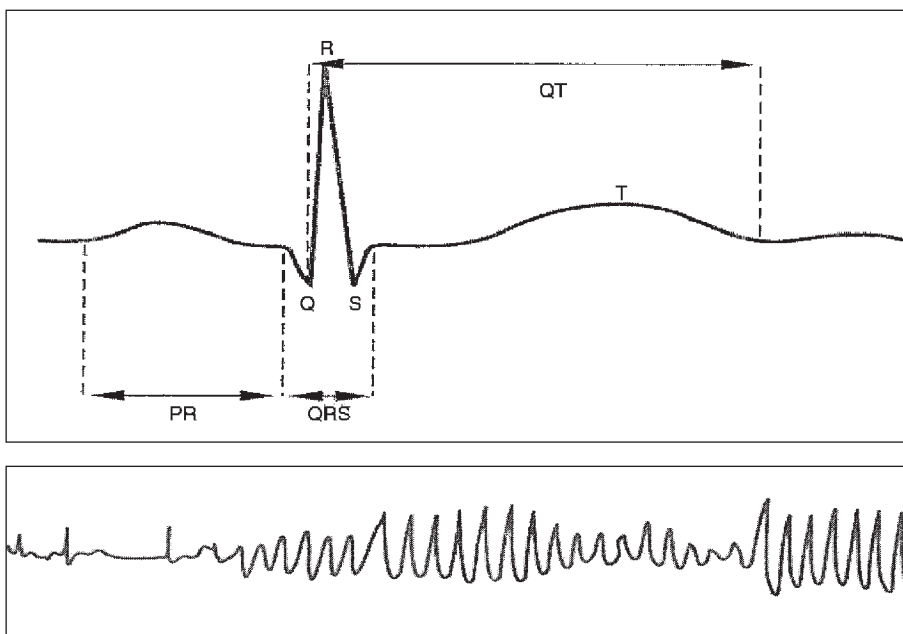
V souvislosti s atypickými AP bývá také často zmiňován metabolický syndrom. Metabolický syndrom představuje určitou konstelaci hmotnostních, glukózových a lipidových abnormit, které vedou k významné morbiditě a mortalitě na diabetes a kardiovaskulární onemocnění. Tyto abnormity spolu vzájemně souvisejí a zlepšení jedné může pozitivně ovlivnit i další [17].

Jak uvedeným problémům předcházet?

Důležitá je již volba léku. Je nutno zvažovat rizika nežádoucích metabolických účinků, pohovořit si o rizikových faktorech a vedlejších účincích jak s nemocným, tak se členy rodiny. Než nasadíme atypické AP, měli bychom odebrat důkladně rodinnou a osobní anamnézu zaměřenou na pátrání po metabolických poruchách a stanovit relevantní tělesné a laboratorní parametry, tj. krevní tlak, hmotnost, BMI (body mass index), obvod pasu, lipidový profil, glykémii.

Monitorování by mělo být pravidelné, v iniciální fázi léčby častější, a frekvence by měla být dána úrovní rizika u konkrétního nemocného. V tomto je již obecná shoda, není však zatím známo, jak se tyto požadavky plní v realitě všedního dne, kdy jsme pod časovým i ekonomickým tlakem.

Pokud dojde během léčby ke zvýšení hmotnosti,



Obr. 1. QT interval a projevy TdP na EKG.

hyperlipidémii, hyperglykémii a/nebo rozvoji diabetu, máme několik možností:

- vyměnit medikaci za látku s menším rizikem rozvoje metabolických komplikací,
- pokud léčbu nelze vysadit, resp. vysazení by mohlo být riskantní, snažíme se podávat minimální ještě účinnou dávku a nemocného pravidelně sledovat,
- poslat nemocného k příslušnému specialistovi a tyto komplikace léčit, pokud je to uznáno za vhodné,
- nemocný by měl být poučen příslušnými odborníky ohledně výživy a tělesné aktivity (což asi zatím v našich podmínkách je hudba budoucnosti) [10].

Prodloužení QT intervalu

Je vedlejším účinkem řady medikamentů. Dnes víme, že predisponuje k rozvoji ventrikulární arytmie typu torsades de pointes (TdP) a ventrikulární fibrilaci, která může vést ke vzniku synkopy, kardiální zástavě a náhlé kardiální smrti. V minulé dekádě byla prolongace QT intervalu spojená s výskytem TdP nejčastější příčinou stažení nebo omezeného užití látek, které již byly na trhu (9 strukturálně odlišných preparátů) [18, 15].

Vzhledem k tomu, že QT interval se mění s pulzem, je obvykle vypočítáván tzv. korigovaný QT interval (QTc). Byla vypracována řada metod (např. dle Bazetta, Fridericia, Framinghama), nejčastěji se užívá Bazettova korekce. Normální hodnoty QT jsou závislé na pohlaví a věku s tím, že ženy a děti mají delší QTc než muži. QT interval je znázorněn na obrázku 1.

K faktorům spojeným se zvýšeným rizikem QT prolongace a rozvoje TdP patří: bazální prolongace

QT, ženské pohlaví, pokročilý věk, hypokalémie, hypomagnesémie, bradykardie, kongestivní srdeční selhání, arytmie, kombinace léků (blokátory iontových kanálů a inhibitory enzymatického systému CYP 450), genetický polymorfismus genů kódujících srdeční iontové kanály nebo léky degradující enzymy. Obvykle je zapotřebí kombinace více faktorů [18].

Ke skupině léků, spojovaných s prodloužením QT, patří antiarytmika, AP, antidepresiva, antihistaminika, antimikrobiálně působící látky a řada dalších obtížněji zařaditelných. Relativně dobře byla z tohoto aspektu zkoumána AP.

K AP s minimálním nebo žádným rizikem patří haloperidol (perorálně podávaný), olanzapin, risperidon, klozapin a quetiapin, s mírným rizikem haloperidol (parenterální), chlorpromazin, sulpirid. K AP s vysokým rizikem pak thioridazin, mesoridazin, pimozid, setindol, droperidol. Doposud nebyly v literatuře popsány případy vzniku TdP spojené s podáváním olanzapinu, quetiapinu, risperidonu a ziprasidonu. Tento fakt je důležitý, protože prodloužení neznamená automaticky rozvoj TdP [16].

V kontextu s QT bývá nejčastěji citována studie, kterou provedla firma Pfizer na vyžádání FDA v rámci registračního řízení. V této studii bylo srovnáno prodloužení QTc způsobené ziprasidonom s prodloužením navozeným jinými AP (risperidonom, olanzapinem, quetiapinem, thioridazinem a haloperidolem). Thioridazin měl nejvýraznější efekt na délku trvání QTc intervalu. Při použití Bazettovy korekce to bylo průměrné prodloužení o 35,8 msec při dávce 150 mg dvakrát denně. Ziprasidon vedl k malému, ale klinicky významnému prodloužení, v průměru o 20,6 msec. Všechny ostatní sledované látky prodloužovaly QTc o méně než 15 msec. Podání metabolických inhibitorů metabolismu jednotlivých léků neovlivnilo významně trvání QTc intervalu [16].

Psychiatrickí pacienti jsou rizikovou skupinou z hlediska prodloužení QT a z hlediska náhlé smrti. Dvě nedávno publikované studie se zabývaly výskytem prodlouženého QT u této populace. V první studii bylo zjištěno prodloužení QT u 8 % (40/495) sledovaných nemocných. Významnými prediktory prodloužení byl věk nad 65 roků, aplikace TCA, thioridazinu, droperidolu a dávka AP. Ve druhé studii bylo nalezeno prodloužení QT u 6,7 % (11/163) a významnými prediktory byla

aplikace chlorpromazinu, flupenthixolu a flufenazin dekanóatu [14, 4]. Byl pozorován významný vztah k dávce. Je také obecně akceptováno, že u psychiatrických nemocných zvyšují AP riziko náhlé smrti [8]. Nejčastěji bývá v této souvislosti zmiňována studie, kdy bylo sledováno téměř půl milionu jedinců registrovaných v rámci pojišťovacího systému ve státu Tennessee. Tito byli sledováni v průměru dva a půl roku. Bylo identifikováno 1487 náhlých nečekaných kardiálních úmrtí. Riziko náhlého úmrtí jedinců, kteří brali AP, bylo 2,39krát vyšší než jedinců, kteří AP neužívali. Podobně jako v dalších studiích byly výsledky ovlivněny věkem, pohlavím a přítomností srdečního onemocnění [13].

Již na základě dostupných znalostí byly vysloveny určité návody jak postupovat, abychom zabránili komplikacím spojeným s prodlouženým QT intervalem. Všichni nemocní by měli být dotazováni na výskyt synkop, předchozí srdeční onemocnění, polyfarmacii a rodinnou anamnézu náhlého úmrtí před aplikací psychofarmaka, které potenciálně proloužuje QT interval. Nové symptomy, které se projeví v průběhu léčby (palpitace, závratě, synkopy) by měly vést k šetření ohledně možné kardiální příčiny. Je vhodné také zohlednit bazální EKG, pokud je dostupné. Při $QTc \leq 0,41$ sec není nutné sledování, při QTc v rozmezí $0,42-0,44$ sec je riziko proarytmie velmi nízké a je dostačující provedení EKG po první dávce AP a při stabilizované hladině. Pokud je $QTc \geq 0,45$ sec, je doporučováno monitorování EKG. $QTc > 0,50$ sec je významně spojeno se zvýšeným rizikem arytmie. Na základě dostupných znalostí je vhodné monitorovat EKG u rizikových nemocných.

K těmto nepochybně patří: 1. nemocní s anamnézou kardiální arytmie, s diagnostikovanou ischemickou chorobou srdeční a s rodinnou anamnézou závažné srdeční arytmie nebo náhlého úmrtí, 2. nemocní, kterým jsou podávány léky které mohou proloužovat QT nebo inhibovat metabolismus podávaného léku, 3. jedinci s bazálním $QTc > 0,44$ sec, s kongenitálním syndromem dlouhého QT, 4. psychiatrickí pacienti pro zvýšenou incidenci morbidit a mortality na kardiovaskulární onemocnění, expozici polyfarmacii a abúzu – ať již skrytému nebo otevřenému [18, 7].

VLASTNÍ STUDIE

Cílem bylo zkoumat výskyt prolongace QTc u nevýselektované populace psychiatrických nemocných léčených psychotropními látkami se známým nebo dosud nezkoumaným proarytmickým potenciálem.

METODA

Zařazeni byli nemocní, kteří byli konsekutivně hospitalizováni na uzavřených odděleních Psychiatrické kliniky v Brně Bohunicích v období od 30. srpna 2002 do 30. června 2004, byli léčeni antipsychotiky a/nebo antidepresivy po dobu dostačující k dosažení stabilizované plazmatické hladiny. Dalším kritériem pro vstup do studie byla schopnost v této době podstoupit vyšetření EKG a podpis informovaného souhlasu. U těchto bylo provedeno 12svodové EKG. QT interval byl měřen manuálně, pro tepovou korekci byla použita Bazettova formule.

VÝSLEDKY

U celkového počtu 315 nemocných, 242 mužů a 73 žen, v věkovém rozmezí od 18 do 80 let, bylo získáno 404 EKG záznamů. Rozdílný počet EKG záznamů vzhledem k počtu sledovaných léčených je dán rehospitalizacemi a také vyšším počtem léčebných kúr u některých farmakorezistentních jedinců. U 13/315 nemocných (4,1 %) a u 17/404 záznamů (4,2 %) byly získány hraniční nebo patologické hodnoty QTc intervalu ($>0,46$ sec). U žádného nemocného nebylo zjištěno prodloužení nad 0,48 sec. Z uvedených hraničních nebo patologických záznamů ve třech případech byla podávána kombinace AP, v ostatních případech se jednalo o monoterapii AP druhé generace nebo SSRI. Postupně je u nemocných s těmito hraničními, resp. patologickými záznamy, prováděna mutační analýza genů spojených s kongenitálním dlouhým QT syndromem. U 4 ze 13 nemocných již byla tato mutační analýza realizována a nebyla zjištěna žádná riziková mutace.

DISKUSE

V české literatuře doposud tato problematika zpracována nebyla a výskyt prodlouženého QT intervalu nebyl u psychiatrické populace v ČR zmapován. Byla publikována jediná pilotní studie [12] na pracovišti spoluautorů sdělení, cílená hlavně na sledování genetického polymorfismu u syndromu dlouhého QT. Provedená mutační analýza nepřinesla žádná pozitivní zjištění. Autoři se domnívají, že je nutná souhra více faktorů k výskytu prodloužení QT intervalu. V naší studii byl výskyt abnormního QTc nižší než v dostupné literatuře [4, 14] a nebyl zjištěn žádný případ vysoce rizikového prodloužení. V tomto kontextu je důležité zjištění, že z 329 léčebných kúr bylo pouze 26 typickými AP. Pokud se týká antidepresiv,

situace není zdaleka tak jasná, ale je skutečností, že převaha léčebných kúr byla provedena SSRI, resp. novými duálně působícími antidepresivy. Pouze 3 z 83 léčebných kúr bylo prováděno TCA.

ZÁVĚR

Nové poznatky o možných somatických vedlejších účincích (hlavně rizika rozvoje metabolického syndromu) vedou psychiatry k tomu, aby pečlivě posoudili somatický stav svého nemocného a pro-

blematiku rizikových faktorů a vedlejších účinků prodiskutovali s nemocným a/nebo jeho nejbližšími. Při volbě atypického antipsychotika (tj. skupina, která je nyní jednoznačně preferována) je třeba zohlednit přítomnost rizikových faktorů u konkrétního jedince a zvážit, které vedlejší účinky jsou pro nemocného akceptovatelné. Pokud se týká prodloužení QT intervalu na základě literárních údajů a vlastních zkušeností, docházíme k závěru, že nižší výskyt prodloužení QTc by mohl být spojen se změnou spektra užívaných AP, obecným trendem k užití nižších dávek a zvýšenou informovaností lékařů o vedlejších účincích, včetně prodloužení QT.

LITERATURA

1. **Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M. et al.:** Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry*, 156, 1999, pp. 1686–1696.
2. **Buse, Ch., Leopard, B.:** Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data. *Br. J. Psychiatry*, 184, 2004, suppl. 47, pp. 87–93.
3. **Casey, D. E., Haupt, D. W., Newcomer, J. W. et al.:** Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psych.*, 65, 2004, suppl. 7, pp. 4–20.
4. **Chong, S. A., Mythily, L. A., Goh, H. Y., Chan, Y. H.:** Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 18, 2003, pp. 647–649.
5. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27, 2004, pp. 596–601.
6. **Cohen, D.:** Atypical antipsychotic and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry*, 37, 2004, pp. 1–11.
7. **Elming, H., Sonne, J., Lublin, H. K. F.:** The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr. Scand.* 107, 2003, pp. 196–201.
8. **Glassman, A. H., Digger, T. J.:** Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, Torsade de Pointes, and sudden death. *Am. J. Psychiatry*, 158, 2001, pp. 1774–1782.
9. **Haddad, P. M.:** Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data. *Br. J. Psychiatry*, 184, 2004, suppl. 47, pp. 80–86.
10. **Lebovitz, H. E.:** Metabolic consequences of atypical antipsychotic drugs. *Psychiatric Quarterly*, 74, 2003, pp. 277–290.
11. **Melkersson, L., Dahl, M. L.:** Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. Literature review and clinical implications. *Drugs*, 64, 2004, pp. 701–723.
12. **Novotný, T., Floriánová, A., Semrád, B. et al.:** The monitoring of proarrhythmic effects of noncardiovascular drugs – a pilot study. *Cor Vasa*, 45, 2003, pp. 513–515.
13. **Ray, W. A., Meredith, S., Tlapa, P. B. et al.:** Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58, 2001, pp. 1161–1167.
14. **Reilly, J. G., Avis, S. A., Ferrier, I. N. et al.:** QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 355, 2000, pp. 1048–1052.
15. **Roden, D. M.:** Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.*, 350, 2004, pp. 13–22.
16. **Taylor, D. M.:** Review article antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr. Scand.*, 107, 2003, pp. 85–95.
17. **Thakore, J. H.:** Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 184, 2004, suppl. 47, pp. 76–79.
18. **Zareba, W. et Lin, D. A.:** Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatric Quarterly*, 74, 2003, pp. 291–305.

Dodáno redakci: 14. 10. 2004

Po skončení recenzního řízení: 2. 11. 2004

*Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno*