

LÉČBA TOURETTEOVA SYNDROMU ARIPIPRAZOLEM U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ – OBSERVAČNÍ STUDIE

původní práce

Eva Malá^{1,2}

¹Denní psychoterapeutické
sanatorium Ondřejov

²Neurologická klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Eva Malá, CSc.
Denní psychoterapeutické
sanatorium Ondřejov
Klánova 62
140 00 Praha 4
e-mail: mala.e@volny.cz

SOUHRN

Malá E. Léčba Touretteova syndromu aripiprazolem u dětí a adolescentů – observační studie

Výsledky naturalistické studie – použití aripiprazolu „off label“ u 15 adolescentů, včetně iniciální dysforické reakce – ukazují, že při léčbě Touretteova syndromu aripiprazolem dochází k signifikantnímu zlepšení symptomů.

Doporučení: bylo by vhodné rozšířit indikaci užití aripiprazolu u těžkých forem Touretteova syndromu jak u dospělých, tak u adolescentů.

Klíčová slova: aripiprazol, iniciální dysforická reakce (IDR).

SUMMARY

Malá E. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette syndrome

Analysis of possible medication and a description of a naturalistic study and its results: off-label use of aripiprazole in 15 adolescents, including an initial dysphoric reaction.

The study has shown significant improvement of Tourette syndrom by aripiprazole treatment.

Recommendation: aripiprazole should be more widely prescribed to both adults and adolescents suffering from severe TS.

Key words: aripiprazole, initial dysphoric reaction (IDR).

ÚVOD

Na ambulanci Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha 2 (přednosta prof. MUDr. E. Růžička, DrSc., primář MUDr. P. Mečíř) byla provedena krátkodobá studie, jejímž cílem bylo ověření literárních údajů (většinou kazuistických), udávajících vysokou účinnost léčby TS aripiprazolem u dětí a adolescentů.

Aripiprazol je antipsychotikum s novými farmakodynamickými vlastnostmi. Redukuje, ale neblokuje zcela dopaminergní přenos v CNS. Pokud je endogenní aktivita dopaminu nízká, aripiprazol ji zvyšuje tím, že účinkuje jako parciální agonista; je-li vysoká, působí jako parciální antagonist. Při vysoké hladině dopaminu tedy snižuje

dopaminový přenos, při nízké hladině ho naopak zesiluje. Totéž se týká serotonergních receptorů (parciální agonista 5-HT_{1A} a parciální antagonist 5-HT_{2A}), proto bývá označován jako „dopaminový a serotoninový stabilizátor“. Aripiprazol má nižší výskyt nežádoucích účinků. Pozitivně ovlivňuje anxieta a depresivní symptomy a v dlouhodobých studiích dokonce zlepšuje neurokognitivní funkce. V klinické praxi je podávání aripiprazolu provázeno nižším výskytem nežádoucích účinků (např. nárůst glykémie, cholesterolémie, prolaktinémie, tělesné hmotnosti, prodloužení QTc intervalu a extrapyramidových reakcí). Klinické studie prokazují vyšší účinnost aripiprazolu ve srovnání s placebem a srovnatelnou účinnost s atypickými antipsychotiky v terapii schizofrenie, schizoaфекtivních poruch, akutní mánie a psychotických projevů u demencí. Aripiprazol byl zkoušen „off label“ u emočně nestabilní poruchy, u schizotypní poruchy a u Touretteova syndromu.

Reference o efektu aripiprazolu u Touretteova syndromu shrnuli ve svém článku Drtílková a Teiner¹ takto:

„...V recentní literatuře bylo publikováno několik otevřených studií a kazuistik, které uváděly příznivé zkušenosti s aripiprazolem v léčbě Touretteova syndromu u dětí i dospělých.^{2,3,4,5,6,7,8} Striatum, se svou vysokou denzitou dopaminergní inervace, je klíčovou strukturou v patofyziologii Touretteova syndromu, což zpětně potvrzuje schopnost dopaminových antagonistů (včetně aripiprazolu) tlumit tikové dyskinézy. Nedávné studie PET ukázaly neobvykle vysoké obsazení striatálních D₂ receptorů (více než 80%) při nízkých dávkách aripiprazolu, bez výskytu extrapyramidových účinků a hyperprolaktinémie. Efekt aripiprazolu mimo to ukazuje, že také parciální D₂ agonismus a jeho stabilizující vlastnosti umožňují potlačit tiky. Seo et al.,⁷ kteří úspěšně použili aripiprazol k léčbě Touretteova syndromu u dětí a adolescentů, připomínají, že vedle typických neuroleptik také D₁/D₂ agonisté (například pergolid) byli účinní v léčbě TS.⁹ Někteří smíšené dopaminové agonisté pravděpodobně mohou v malých dávkách antagonistovat dopaminové funkce prostřednictvím selektivní aktivity na presynaptických receptorech. Hounie et al.⁵ předpokládají, že aripiprazol umožňuje kontrolu tiků dalším mechanismem, který částečně vychází z modulace glutamatergických projekcí v neokortexu. Zvýšená dopaminergní stimulace ve striatálním regionu u Touretteova syndromu souvisí se zvýšeným uvolňováním glutamátu v thalamokortikálních drahách, což je jednou z příčin vzniku mimovolních pohybů. Aripiprazol, vedle parciálního agonismu na D₂ receptorech, ukazuje také antagonistismus k 5-HT_{2A} receptorům a parciální agonismus k 5-HT_{1A} receptorům. Většina 5-HT_{1A} receptorů v neokortexu je situována v glutamatergických pyramidových neuronech, které svojí inhibiční aktivitou mohou tlumit glutamatergní excitaci...“

METODIKA

15 adolescentů ve věkovém rozmezí 13–19 let se základní diagnózou Touretteův syndrom, dle DSM-IV, bylo vzato do tříměsíční otevřené studie. Ambulantním pacientům (po informovaném souhlasu rodičů) byl podáván aripiprazol v dávce 5 mg/24 hod., pouze u 3 pacientů byla dávka zvýšena na 10 mg/24 hod. U všech pacientů

byla vyhodnocena tíže symptomů škálou Yale Global Tic Severity Scale na začátku a při ukončení studie. Čtyři pacienti (26%) byli ze studie vyřazeni, protože se u nich po podání aripiprazolu objevila iniciální dysforická reakce (IDR). Jedenáct pacientů dokončilo tříměsíční studii, ale po ukončení studie jim byl preparát ponechán, takže vlastně je nyní pozorování již jednorozční.

VÝSLEDKY

U všech pacientů došlo k výraznému poklesu na škále YGTSS a zároveň jak rodiče, tak pacienti kladně hodnotili zlepšení (např: „Jsem Vám moc vděčná, jelikož léky zabírají perfektně, je to opravdu v pohodě. Nyní jsem na praxi v šumperské knihovně a Tourett mě vůbec neomezuje a také se snažím zhubnout, jak jsem přibrala po Rispenu a už mám 2 kg dole.“). U 6 pacientů byl kontrolován prolaktin a nedošlo k žádnému vzestupu, také se u nikoho nezvýšila hmotnost. Mírně se zlepšily i komorbidní poruchy, hlavně impulzivita u 2 pacientů s ADHD. U 7 pacientů (46%) s komorbidní OCD poruchou byla přidána SSRI antidepressiva a u 3 pacientů i klonazepam. U všech pacientů byl aripiprazol dobře tolerován bez objevení se jakýchkoliv vedlejších příznaků obvykle popisovaných u dospělých pacientů.

DISKUSE

Výsledky naší studie ukázaly vysokou účinnost aripiprazolu u těžkých forem Touretteova syndromu, jakož i mírné zlepšení symptomů ADHD a nezhoršení příznaků OCD. Aripiprazol bylo možno bez problémů kombinovat s SSRI antidepressivy a s klonazepamem.

Nový poznatek vhodný pro ambulantní praxi je reakce adolescentů na podání aripiprazolu. Jde o rychle nastupující dysforickou reakci. U prvního pacienta, který si stěžoval, jsme se domlouvali na pokračování terapie, ale ta stejně po třech dnech, pro výrazný pocit nepohody po užití aripiprazolu, musela být vysazena.

Iniciální dysforická reakce (IDR) je pacienty dávana do souvislosti s farmakoterapií a pravděpodobně souvisí s blokadou DA receptorů. Může být obecnou reakcí na snížení DA neurotransmise v mozku. IDR se objevila do 12 hod. po podání aripiprazolu u dalších 3 pacientů, u nichž jsme lék okamžitě vysadili. Dalších 11 pacientů aripiprazol tolerovalo dobře, s dobrým až velmi dobrým efektem. Zajímavé zjištění je, že ze čtyř pacientů s IDR tři trpěli polyvalentní alergií. Z našeho hlediska by bylo vhodné rozšířit indikaci použití aripiprazolu také na těžké formy TS, a to i u dětských a adolescentních pacientů.

Iniciální dysforická reakce: Již před půlstoletím si pacienti stěžovali, že po neuroleptikách nemohou myslet, mají pocit tuposti a cítí se jako „zombie“. Později byl tento stav diagnostikován jako neuroleptická dysforie. Iniciální dysforická reakce (IDR) je spojena s rozvojem negativní afektivní reakce již během 48 hodin po podání prvních dávek (eventuálně první dávky) antipsychotika. IDR může přetrvávat po týdny až měsíce. Někteří autoři ji popisují již v prvních 4–24 hodinách po podání AP.¹⁰ Prevalence IDR se pohybuje u pacientů medikovaných antipsychotiky

Tab. 1. Charakteristika pacientů, jejich diagnózy, předchozí terapie a vyhodnocení tíže symptomů na škále YGTSS před terapií a po léčbě aripiprazolem

Pacient	Pohlaví	Věk	Dg	Předchozí terapie	Současná	YGTSS	Po 3 měs th aripip YGTSS
1	M	15	TS	risperidon, tiaprid	5 mg aripip	78	42
2	M	15	TS OCD	tiaprid, ziprasidon, haloperidol, klonazepam, sertralin	5 mg aripip	96	48
3	M	16	TS OCD ADHD	tiaprid, haloperidol, klonazepam, sertralin	10 mg aripip	92	36
4	M	14	TS OCD ADHD	risperidon, tiaprid, flupentixol, fluoxetin, hydroxizin	5 mg aripip	90	IDR
5	M	16	TS OCD CD	tiaprid, haloperidol, valproát	5 mg aripip	93	IDR
6	Ž	19	TS OCD	tiaprid, ziprasidon, haloperidol, klonazepam, sertralin	10 mg aripip	81	25
7	M	17	TS,OCD	tiaprid, haloperidol, olanzapin, valproát, fluoxetin, lithium	10 mg aripip	98	56
8	M	13	TS,OCD, ADHD	risperidon, tiaprid, valproát, methylphenidat	5 mg aripip	88	41
9	M	16	TS OCD	tiaprid, sertralin, klonazepam	5 mg aripip	76	44
10	M	19	TS, Emoční por	tiaprid, haloperidol, zotepin, klonazepam	5 mg aripip	90	32
11	M	16	TS	tiaprid, risperidon, ziprasidon, klonazepam, sertralin	5 mg aripip	80	IDR
12	Ž	18	TS	haloperidol, risperidon, olanzapin, sertralin	5 mg aripip	92	19
13	M	13	TS,OCD	tiaprid, haloperidol, ziprasidon, klonazepam, sertralin	5 mg aripip	96	28
14	M	12	TS,ADHD	risperidon, tiaprid, setralin	5 mg aripip		IDR
15	M	16	TS	risperidon, tiaprid, klonazepam	5 mg aripip	85	56

M – muž; Ž – žena; TS – Touretteův syndrom; OCD – obsedantně kompulzivní porucha; ADHD – hyperkinetická porucha (porucha pozornosti a aktivity); IDR – iniciální dysforická reakce; YGTSS – Yale Global Tic Severity Scale (Yale Child Study Center)

v širokém rozmezí mezi 10 a 60 %. Rozvoj dysforie je spojován s ovlivněním dopaminergního systému ve striatu, ale i extrastriálně. Naprostá většina studií měřila striální D2 okupanci, kde je zjišťována vyšší koncentrace D2 receptorů a měření je jednodušší než v oblastech lokalizovaných extrastriálně. U pacientů užívajících antipsychotika byla prokázána korelace mezi D2 okupancí ve striatu a výskytem dysforické reakce. Za rozhodující pro rozvoj IDR byla D2 okupance 70 %, pacienti s okupancí vyšší než 70 % výrazně častěji udávali výskyt dysforické reakce.¹¹

ZÁVĚR

Výsledky naší studie, i když jsme si vědomi, že je naturalistická (tzn., že imituje reálnou klinickou praxi, má vysoké riziko bias a nižší sílu důkazu), ukázaly vysokou účinnost aripiprazolu u těžkých forem Touretteova syndromu i TS

s komorbiditami ADHD a OCD. Kombinace aripiprazolu s ostatními psychofarmaky byla bezproblémová. Během studie, ale ani po ní nedošlo ke zvýšení hmotnosti, nevyšly se extrapyramidové nežádoucí příznaky, nezvýšila se hladina prolaktinu a u 9 pacientů (82 %) byla účinná dávka jen 5 mg aripiprazolu / 24 hod.

Poznámka: Všechny 11 pacientů bylo léčeno dále aripiprazolem a po jednom roce se u 4 pacientů zlepšily příznaky natolik, že jsme postupně preparát pomalu vysazovali a doporučili medikaci slabšími farmaky (tiaprid v kombinaci s klonazepamem).

Časně terapeutické komplexní intervence jsou důležité pro dobré interpersonální vztahy, školní a pracovní úspěšnost a pro všechny další společenské aktivity. U části pacientů s těžkými projevy je nutná léčba antipsychotiky.

Z našeho hlediska by bylo vhodné rozšířit indikaci aripiprazolu na možnost použití u těžkých forem TS nejen u dospělých, ale i u dětí.

LITERATURA

- Drtilková I, Theiner P. Aripiprazol v off-label indikaci léčby Touretteova syndromu. Čes a slov Psychiat 2010; 106 (2): 107–110.
- Husman C, Coffey BI, Schlechter R et al. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008; 18 (5): 509–515.
- Davies I, Stern JS, Agrawal N, Robertson MM. A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. Hum Psychopharmacol 2006; 21 (7): 447–453.
- Duane DD: Aripiprazole in childhood and adolescence for Tourette syndrome. J Child Neurol 2006; 21 (4): 358.
- Hounie A, Dc Mythus A, Sampaio AS et al. Aripiprazole and Tourette syndrome. Rev Bras Psiquiatr 2004; 26 (3): 213.
- Murphy TK, Bengtson MA, Soto O et al. Case series on the use of aripiprazole for Tourette syndrome. Int J Neuropsychopharmacol 2005; 8 (3): 489–490.
- Seo WS, Sung HM, Sea HS et al. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004; 4 (2): 255–266.
- Yoo HK, Choi SH, Park S et al. An open label study of the efficacy and tolerability aripiprazole for children and adolescents with tic disorders. J Clin Psychiatr, 2007; 68 (7): 1088–1093.
- Gilbert DL, Dure L, Sethuraman G, et al. Tic reduction with pergolide in a randomized controlled trial in children. Neurology 2003; 60 (4): 604–6011.
- Schimmelmann BG, Schacht M, Perro C et al. The initial dysphoric reaction (IDR) to the first dose of neuroleptics. J Nervenarzt 2004; 75 (1): 36–43.
- Racková S, Janů L. Proč také pacienti nechtějí antipsychotika? Psychiatr pro praxi 2007; 4: 166–168.