

RISPERIDON V LÉČBĚ HYPERKINETICKÉ PORUCHY / ADHD U DĚTÍ

souborný článek

Ivana Drtílková

Psychiatrická klinika FN Brno
a LF MU v Brně

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.
Psychiatrická klinika FN Brno
a LF MU v Brně
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: idrtilkova@fnbrno.cz

Podpořeno projektem MZ ČR
konceptního rozvoje výzkumné
organizace 65269705 (FN Brno).

SOUHRN

Drtílková I. Risperidon v léčbě hyperkinetické poruchy / ADHD u dětí

V poslední dekádě došlo k významnému zvýšení užití psychiatrické medicíny u dětí, zejména dopaminových agonistů (stimulancií) a dopaminových antagonistů (antipsychotik) pro léčbu ADHD. Risperidon není registrován pro léčbu ADHD, je schválen k léčbě agresivního chování u dětí. Poruchy chování jsou přítomny u cca 35 % dětí s ADHD. Pokud je agresivita závažná, pervasivní a perzistentní u dětí nebo adolescentů s ADHD, mělo by být zváženo přidání atypického antipsychotika, zejm. risperidonu ke stimulanci, nebo monoterapie risperidonomem.

Klíčová slova: risperidon, metylfenidát, ADHD, děti.

SUMMARY

Drtílková I. Risperidone in the treatment of hyperkinetic disorder / ADHD in children.

There has been a significant increase in the use of psychiatric medication in children over the last few decades, specifically dopamine agonists (stimulants) and dopamine antagonists (antipsychotics) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Risperidone is not registered for the treatment of ADHD, it is approved for aggressive behaviour in children. Conduct disorder co-exist with ADHD approximately in 35% of children. Where aggression is severe, pervasive and persistent in the child or adolescent with ADHD, it may be justifiable to add in an atypical neuroleptic e.g. risperidone to the stimulant, or monotherapy with risperidone.

Key words: risperidone, methylphenidate, ADHD, children.

ÚVOD

Léčba atypickými antipsychotiky (AAP) u dětí a adolescentů se zvyšuje ve všech vyspělých zemích světa, zejména u různých typů behaviorálních poruch, bez ohledu na úzké spektrum oficiálně schválených indikací. Cooper et al.¹ uvádějí, že v USA došlo k vzestupu od roku 2005 do roku 2009 až o 114 %, v Evropě je číslo poněkud nižší. V dětském věku jsou antipsychotika nejčastěji používá-

na k léčbě ADHD (17 %), poruch nálady (16 %), poruch chování (14 %), psychotických poruch (13%) a k léčbě tiků.¹

U dětí jsou antipsychotika často užívána dlouhodobě, například McKinney² v publikaci z roku 2011 uvádí průměrnou dobu léčby risperidonomem u dětí od 1 do 6 let 179 dní, u dětí od 7 do 12 let 334 dní a u mladistvých ve věku

13–18 let 408 dní. I když přibývají rešerše v této oblasti, mechanismus účinku a rizika při dlouhodobé léčbě nejsou dostatečně známé. Medikace AAP u dětí může ovlivnit kognitivní, sociální i tělesný vývoj. Nežádoucí účinky AAP interferují s aktivitami v oblasti výuky, volného času a vztahů s vrstevníky. Experti se domnívají, že široká preskripce antipsychotik u dětí by měla být přehodnocena a pokud možno omezena na schválené indikace, při pečlivém monitoringu nežádoucích účinků.¹

Na druhé straně, v řadě zemí jsou oficiálně schválené pediatrické indikace atypických antipsychotik velmi úzké a v praxi se nelze vyhnout užití také v off label indikacích. V České republice jsou pro děti schválena následující antipsychotika: risperidon pro léčbu poruch chování s agresivitou od 5 let v krátkodobé léčbě do 6 týdnů (do roku 2010 platilo schválení také pro dětský autismus od 5 let); ziprasidon pro léčbu manických nebo smíšených epizod bipolární afektivní poruchy ve věku 10–17 let, tiaprid u dětí od 3 let (kapky) k léčbě těžkých poruch chování a mimovolních pohybů a aripiprazol k léčbě schizofrenie od 15 let.

Studie cílená na preskripci AAP v USA upozorňuje, že i když nejsou důkazy v podobě kontrolovaných studií, které by doporučovaly léčbu antipsychotiky u ADHD, zvýšení preskripce souvisí zejména s nadužíváním risperidonu u této diagnózy.³

RISPERIDON U DĚTÍ A BEZPEČNOST LÉČBY

Risperidon je nejčastěji používané AAP v dětské psychiatrii. Vedle schválené indikace pro léčbu poruch chování je užíván off label zejména k léčbě dětských psychotických poruch, tiků a agresivity, která často doprovází poruchy autistického spektra nebo některé typy mentálních retardací. Specifickou, off label indikací je léčba hyperkinetické poruchy chování, kterou uvádějí i současná vodítka léčby.

Risperidon patří do skupiny serotoninových, dopaminových a alfa1 adrenergických antagonistů (SDA), se známými nežádoucími účinky, ke kterým patří zejména somnolence, sedace, dyskinéze, akatizie, závratě, úzkost, agitace, nespavost, GIT potíže, hypersalivace, rhinitis, tachykardie, gynekomastie, galaktorea, amenorea, zvýšení jaterních enzymů... Je doporučována opatrnost při kombinaci s léky prodlužujícími QT interval a s inhibitory CYP2D6 (zvýšení hladiny). Rovněž genotyp může ovlivnit toleranci risperidonu.

Pro děti platí zvláštní upozornění dle SPC: sedativní účinek risperidonu u dětí je nutno monitorovat vzhledem k možnému vlivu na schopnost učit se. Je spojován se středními přírůstky tělesné hmotnosti a BMI. Dlouhodobý vliv na sexuální zrání a růst nebyl plně vyhodnocen. Vzhledem k potenciálnímu vlivu hyperprolaktinémie na růst a sexuální zrání u dětí a mladistvých je vhodné pravidelné klinické posouzení endokrinologického stavu, výšky, hmotnosti, sexuální zralosti, monitorování menstruace a jiných účinků potenciálně spojených s prolaktinem. Také je nutné provádět pravidelná vyšetření extrapyramidových symptomů a jiných poruch hybnosti.⁴

Pringsheim² upozorňuje, že děti a adolescenti jsou k nežádoucím účinkům antipsychotik (extrapyramidovým i metabolickým) vnímavější než dospělí. V dlouhodobých studiích po léčbě risperidonom byl v této populaci přítomen vysoce významný výskyt extrapyramidových příznaků, signifikantní zvýšení váhy a BMI a různě velké zvýšení hladiny prolaktinu. V dlouhodobých studiích (3–6 měsíců) došlo v průměru proti kontrolám ke zvýšení váhy o 5,3 kg, obvodu pasu o 5,1 cm ($p < 0,001$), zvýšení triglyceridů o 9,74 mg/dl a ke zvýšení prolaktinu o 20,3 ng/mL proti 9,6 ng/mL po placebo ($p < 0,00001$). K maximálnímu zvýšení hladiny prolaktinu došlo mezi 1. a 2. měsícem po začátku léčby, od 2. měsíce léčby se hladina prolaktinu postupně snižovala, avšak zůstávala stále signifikantně vyšší ve srovnání s hodnotami před zahájením terapie.

Dle názoru kanadských expertů (CAMESA group), kteří se podíleli na vypracování vodítek bezpečnosti léčby atypickými antipsychotiky u dětí, je doporučována kontrola somatického stavu (výška, váha, BMI, obvod pasu, krevní tlak, neurologické vyšetření) a laboratorních hodnot (glukóza, inzulin, AST, ALT, LDL-C, HDL-C, triglyceridy, TSH, prolaktin) před zahájením terapie a dále ve 3., 6. a 12. měsíci léčby.² První signifikantní změny váhy se objevují u dětí již během prvních 4 týdnů léčby APP, což by mělo být signálem pro včasné preventivní opatření (změna životního stylu, cvičení, strava...), event. změna APP (obézní děti!). Prevalence metabolických abnormalit byla signifikantně vyšší u dětí s nadváhou a obezitou.

Při středně zvýšené hladině prolaktinu bez klinických symptomů je doporučováno opakované sledování hladiny prolaktinu a kontinuální sledování výskytu klinických projevů. Při perzistentní, zvýšené hladině s klinickými symptomy hyperprolaktinémie je vhodné snížit dávky antipsychotika, nebo vyměnit za jiné AAP (např. quetiapin), případně zvážit konzultaci s endokrinologem a nasazení dopaminergika.

PROBLEMATIKA INDIKACE RISPERIDONU U HYPERKINETICKÉ PORUCHY / ADHD

Risperidon je v běžné praxi velmi často používán (měsíce i roky) při léčbě hyperkinetické poruchy, bez ohledu na to, zda jde o subtyp poruchy pozornosti s hyperaktivitou (nejvíce odpovídající kritériím pro ADHD dle DSM-IV), nebo subtyp hyperkinetické poruchy chování. Mezi nejčastější sporné důvody vedoucí k nasazení antipsychotika v těchto indikacích patří:

- snaha potlačit psychomotorický neklid, který často narůstá večer po odeznění účinku metylfenidátu a ztěžuje nástup spánku, tedy „jako večerní sedativum“,
- v kombinaci s metylfenidátem při nedostatečném efektu samotného metylfenidátu k tlumení hyperaktivity (případně k tlumení komorbidních projevů úzkosti a opozičního vzdoru),
- v kombinaci s metylfenidátem jako „prevence“ nebo potlačení tiků.

I když některé starší klinické studie uváděly u léčby ADHD vyšší efekt při kombinaci stimulancia s antipsycho-

tiky než samotného stimulantia,⁵ výsledky novějších studií (o které se opírají vodítka léčby) nepotvrdily specifický efekt antipsychotik u symptomů ADHD. Výjimkou jsou ojedinělé studie, které uvádějí příznivý účinek risperidonu u dětí s některými komorbidními poruchami, například u ADHD s bipolární afektivní poruchou,⁶ nebo popisují efekt aripiprazolu u ADHD,⁷ který se však svým parciálním dopaminergním působením odlišuje od typického profilu většiny antipsychotik. Praxe a nedostatek cílených, kontrolovaných studií rovněž nepotvrdily jednoznačně hypotézu o možném efektu velmi malých dávek antipsychotik u ADHD, které „nestačí“ blokovat postsynaptické receptory a působí jen presynapticky (dopaminergně) – tento dvoufázový účinek je popisován zejména u sulpiridu.

„Obliba“ kombinované léčby stimulantia s risperidone m pravděpodobně přetrvává z minulých let, kdy nebyl k dispozici atomoxetin a léčba metylfenidátem nebyla vždy u všech dětí s ADHD dostatečně úspěšná (cca 20–30 % nonrespondentů). Monoterapie dopaminergně a stimulačně působícím preparátem selhávala zejména u dětí s komorbidními úzkostnými poruchami, s tiky nebo problémy se spánkem. Podle současných vodítek léčby by měl být u těchto pacientů lékem první volby atomoxetin, preparát s 24hodinovým, noradrenergním účinkem, který nezhoršuje, v některých případech dokonce zmírňuje uvedenou komorbidní symptomatologii.

Je nesporné, že antipsychotika tlumí agresivitu, která však nepatří k jádrovým symptomům ADHD (poruše pozornosti s hyperaktivitou dle MKN-10). Agresivní projevy však doprovázejí ADHD s komorbidními poruchami chování (což odpovídá hyperkinetické poruše chování dle MKN-10) a v těchto případech patří antipsychotika mezi léčebnou strategii. Existuje shoda autorů zahraničních vodítek léčby ADHD včetně české verze: „Pokud u ADHD s komorbidní poruchou chování stimulantia nejsou účinná, je doporučena kombinace s atypickým antipsychotikem nebo antipsychotikum v monoterapii. Z antipsychotik je doporučován risperidon, který má schválenou indikaci pro léčbu poruch chování u dětí. Dalším krokem by měl být atomoxetin.“⁸

RIZIKA VZNIKU STIMULANT-ANTIPSYCHOTICKÉHO SYNDROMU (SAS)

Při léčbě ADHD s poruchami chování metylfenidátem a risperidone m je třeba mít na paměti, že jde o preparáty s určitým „protichůdným“ mechanismem účinku v dopaminergní oblasti, což s sebou nese rizika některých nežádoucích reakcí při nevhodném postupu léčby. Methylfenidát blokuje zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu, zvyšuje jejich vesikulární uvolňování, zvyšuje hladinu dopaminu mezi neurony a působí jako nepřímý dopaminový agonista. Naopak risperidon, který patří do skupiny dopaminových a serotoninových antagonistů, blokuje serotoninové S_2 receptory a dopaminové D_2 receptory. Oba preparáty působí v limbickém systému a kortexu, přičemž risperidon vykazuje nejnižší extrastriální selektivitu mezi AAP.

V průběhu kombinované léčby, při náhlém nasazování a vysazování těchto preparátů nebo při náhlé změně dávky, bychom měli postupovat velmi citlivě a pozvolna. Je známo, že při náhlém vysazení antipsychotik nebo převodu na léky s jiným farmakologickým profilem se mohou objevit rebound fenomény (vzplanutí potlačených příznaků), s různými neurovegetativními projevy. V případě dopaminergního rebound fenoménu se může objevit agitovanost, tachykardie, hypertenze, anxiety, insomnie, akatizie nebo dyskinezy, případně i hypersenzitivní psychóza.⁹ I když jsou uvedené příznaky popisovány především u dospělých pacientů, užívajících vysoké dávky antipsychotik, existuje paralela se vznikem nežádoucích reakcí u dětí, při náhlém vysazení a nasazení rozdílně působících preparátů s vlivem na dopamin, nazývaná „Stimulant-Antipsychotic Syndrome (SAS)“, se vznikem extrémních hyper- nebo hypodopaminergních stavů. Yanofski¹⁰ vysvětluje mechanismus vzniku SAS následovně: antipsychotikum časem vyvolá postsynaptickou up-regulaci dopaminových receptorů a při náhlém vysazení antipsychotika hypersenzitivní dopaminové receptory zvýší hladiny dopaminu. Po přidání dopaminergně působícího stimulantia se tato hladina ještě dále zvýší a může vzniknout hyperdopaminergní stav. V literatuře byla publikována řada kazuistik, které popisují nežádoucí psychické a kinetické reakce u dětí při náhlé změně antipsychotika na metylfenidát nebo amfetamin. Například u sedmiletého chlapce s ADHD byl vysazen risperidon a nasazen metylfenidát (Concerta). Během několika hodin se objevily dyskinezy a bouřlivý psychomotorický neklid.¹¹ Podobně u dalších tří dětí s diagnózou ADHD léčených metylfenidátem a risperidone m vznikla po vysazení risperidonu těžká hyperaktivita a agitovanost.¹² Jedná se vlastně o rebound fenomény umocněné nebo superponované přidáním nepřímého dopaminového agonisty.

Jako prevence těchto nežádoucích projevů se doporučuje pomalé vysazování APP, delší zkřížená titrace při převodu z risperidonu na metylfenidát. Rovněž se doporučuje vyhnout se prudké změně dávek při kombinované léčbě rozdílně působícími preparáty s vlivem na dopamin. Yanofski¹⁰ upozorňuje, že pokud byl při převodu z risperidonu na metylfenidát vložen delší interval bez léčby, nedošlo k nežádoucí reakci. „Drug-free“ interval je doporučen jako prevence nežádoucích účinků. Pokud se objeví nežádoucí kinetické reakce a neklid, je doporučováno přechodné přidání benzodiazepinů, prometazinu, event. propranololu. Při převodu z risperidonu na noradrenergně působící atomoxetin nebyl SAS, který je vázán na dopaminové účinky, popsán. Při kombinované léčbě metylfenidátem a risperidone m je třeba počítat také s tím, že při náhlém vysazení metylfenidátu se naopak mohou zvýraznit nežádoucí účinky risperidonu (sedace, extrapyramidové účinky...).

ZÁVĚR

Risperidon v monoterapii ani kombinace risperidonu s metylfenidátem by neměly být používány u dětí se subtypem poruchy pozornosti s hyperaktivitou / ADHD (F 90.0) s cílem tlumit hyperaktivitu, impulzivitu a poru-

chu pozornosti nebo jako prostředek k sedaci po odeznění účinku metylfenidátu. Pokud léčba metylfenidátem není dostatečně účinná, v souladu s vodítky léčby ADHD je doporučenou alternativou atomoxetin. Risperidon je indikován pouze u závažné hyperkinetické poruchy chování (F 90.1) s agresivitou, při nedostatečném účinku metylfenidátu – v monoterapii nebo v kombinaci s metylfenidátem. Při převodu z risperidonu na metylfenidát je nutné vyhnout se prudké změně dávek nebo abruptivnímu vy-

sazení risperidonu s následným nasazením vyšších dávek metylfenidátu, které mohou způsobit hyperdopaminergní stav.

Současná literatura upozorňuje na nadužívání risperidonu při léčbě různých behaviorálních poruch u dětí a adolescentů. Je třeba zvažovat rizika dlouhodobé léčby risperidonom zejména u dětí s nadváhou a během léčby je nutné u všech pacientů monitorovat jeho vliv na tělesný stav, metabolismus, na endokrinní a sexuální vývoj.¹³

LITERATURA

1. Cooper WO, Arbogast PG, Ding H et al. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Ambul Pediatr* 2006; 6 (2): 79–83.
2. Pringsheim T, Panagiotopoulos C et al. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011 August; 20 (3): 218–233.
3. McKinney C, Renk K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: safety guidelines and recommendations. *Clin Psychol Rev* 2011 Apr; 31 (3): 465–471.
4. Zdroj: SPC RISPERDAL, SÚKL, VIII. 2012.
5. Gittelman-Klein R, Klein DF, Katz S. et al. Comparative effects of methylphenidate and thioridazine in hyperkinetic children. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1217–1231.
6. Biederman J, Hammerness P, Doyle R. Risperidone treatment for ADHD in children and adolescents with bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4 (1): 203–207.
7. Findling RL, Short EJ, Leskovec T et al. Aripiprazole in children with ADHD. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18 (4): 347–354.
8. Drtílková I, Hrdlička, Paclt I. Hyperkinetické poruchy (ADHD) u dětí. In: Raboch et al. Doporučené postupy psychiatrické péče III. *Tribun EU*; 2010: 219–224.
9. Švestka J. Aktuální poznatky o léčbě bipolární poruchy aripiprazolem. *Konsenzus expertů 2012. Psychiatrie* 2012; 2: 111–115.
10. Yanofski J. The dopamine dilemma: using stimulants and antipsychotics concurrently. *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7 (6): 18–23.
11. Hollis CP, Thompson A. Acute dyskinesia on starting methylphenidate after risperidone withdrawal. *Pediatr Neurol* 2007; 37 (4): 287–288.
12. Sabuncuoglu O. Risperidone-to-methylphenidate switch reaction in children: three cases. *J Psychopharmacol* 2007 Mar; 21 (2): 216–219.
13. Correll Ch, Lencz T, Malhotra A. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011 Feb; 17 (2): 97–107.

Marcela Lippertová-Grünerová

REHABILITACE PACIENTŮ V KÓMATU



Preklinické i klinické ošetření pacientů v kómatu s těžkým poškozením mozku dnes zahrnuje diferencované interdisciplinární terapeutické přístupy. V těchto oblastech bylo v posledních letech dosaženo značného pokroku, který vedl v první řadě ke snížení mortality těchto pacientů. Nové formy rehabilitace, k nimž patří hlavně různé koncepty terapeutické stimulace, již při-

nesly pozitivní zkušenosti. Multisenzoricky orientovaná stimulace tvoří dnes společně s profylaktickými formami terapie základ včasné neurorehabilitace se zaměřením na zlepšení vědomí a dosažení první schopnosti reakce a komunikace. V okamžiku dosažení zlepšeného vědomí a schopnosti komunikace je možné začít rozvíjet celé spektrum rehabilitační terapie.

290 Kč, Galén, první vydání, 116 s., barevně, 155 × 225 mm, brožovaná