

NEŽÁDOUCÍ A VEDLEJŠÍ ÚČINKY PSYCHOFARMAK

MUDr. Luboš Janů, Ph.D., MUDr. Sylva Racková

Psychiatrická klinika FN a LF UK, Plzeň

Psychofarmaka mají nezanedbatelný terapeutický potenciál i mimo své hlavní indikace. Termín vedlejší účinky se nepřekrývá automaticky s účinky nežádoucími. Vedlejší účinky mohou u jistých skupin pacientů znamenat přínos. Objasňujeme tyto termíny a popisujeme časté typy vedlejších účinků v běžné praxi.

Klíčová slova: nežádoucí účinky, vedlejší účinky, indikace, antipsychotika, antidepressiva, anxiolytika.

Klíčové slova MeSH: psychofarmaká – účinky nežádoucí; antipsychotiká; antidepressiva; anxiolytika.

ADVERSE EVENTS AND SIDE EFFECTS OF PSYCHOPHARMACOTHERAPY

There is a strong potential for therapeutic action in psychotropic medication except main indication. The term side-effects doesn't overlap with adverse events. Side-effects can have an advantage for special subpopulation of patients. We clarify these terms and describe the common type of side-effects in therapeutic practise.

Key words: adverse events, side-effects, indications, antipsychotics, antidepressants, anxiolytics.

Key words MeSH: psychotropic drugs – adverse effects; antipsychotic agents; anti-anxiety agents.

Psychiatr. prax, 2006; 2: 59–60

Úvod

V současné době jsme zahrnutí řadou studií, kde pojem vedlejší účinky je automaticky chápán jako účinky nežádoucí, kterým bychom se měli vyhnout. Stejně tak v článkách popisujících účinky farmak je text pochopitelně soustředěn jen na oficiální účinek léku. Na druhou stranu řadu „vedlejších účinků“ léků terapeuticky využíváme. Bohužel většina efektů není publikována a není ani předmětem klinických sledování. V následujícím textu se snažíme vnést trochu jasna do těchto pojmů a zmínit některé možnosti využití vedlejších účinků psychofarmak.

Z klinického hodnocení jsme tedy informováni, co je indikací (hlavním účinkem) farmaka – pro antipsychotikum např. akutní a chronická psychóza, co jsou jeho nežádoucí účinky – např. hyperprolaktinémie a extrapyramidový syndrom, dávkování, kde je třeba opatrnosti v kombinaci s ostatními léky (pokud je to známo). Zřídka jsme ale informováni o dalších léčebných potenciálech léků (off-label, mimo indikace), které vyplývají z klinické praxe, a/nebo z terapeutické nouze.

I anglické termíny „side-effect“ a „adverse events“ bývají často zaměňovány. Nicméně všechny vedlejší účinky nelze chápat jako v dané situaci nežádoucí. Můžeme tedy hovořit o *absolutních nežádoucích účincích*, které terapeuticky využít v žádném případě nelze (např. nauzea), a *relativních nežádoucích účincích* (vedlejších účincích – nikoli hlavních terapeutických, viz indikace), které lze v určitých situacích u specifických pacientů (jejich potíží) použít. Zde je typickým příkladem sedace, která může být využita jako hypnotický efekt. V některých prezentacích je dokonce zcela mylně dle výsledků škál zaměřována za známku přirozeného zlepšení spánku, nebo dokonce anxiolytického vlivu zkoumaného léku.

V každém případě bychom měli mít na paměti, že se jedná o použití neověřené, potenciálně zatížené vysokým množstvím rizik a případných nežádoucích

účinků!!! Upřednostňujeme tedy v první i druhé řadě použití ověřených, studiemi prověřených postupů. Bohužel mnohdy se ověřených postupů nedostává, chybí důkazy. Důvodem může být obtížná diagnostika, jen řídký výskyt nebo atypičnost potíží. Samozřejmě průkaz účinnosti je velmi nákladný, proto ho u starších a levnějších farmak lze očekávat jen zřídka.

Skupina psychofarmak v pravém slova smyslu (léčiva ovlivňující CNS) je velmi široká. Pro zjednodušení uvádíme 3 základní skupiny – antipsychotika, antidepre-

siva a anxiolytika (zejména benzodiazepiny). Vzhledem k tomu, že o nežádoucích účincích byla již sepsána řada přehledných publikací, zmíníme se o těch méně známých, či spíše zcela nepublikovaných účincích.

Antipsychotika

Přestože byla atypická antipsychotika určena téměř výhradně pro léčbu psychotických onemocnění, bylo popsáno užití cca 70% atypických antipsychotik v off-label indikacích již v roce 1999 (3). Většinu publikovaných prací tvořily in-

Tabulka 1. Popis u léčiv uvedených na trh (upraveno dle www.sukl.cz)

Terapeutické indikace

Způsob použití se neuvádí všeobecně, ale indikace se uvedou co nejpřesněji se zohledněním výsledků provedených klinických hodnocení a s ohledem na cílovou populaci. Vyznačuje se, zda jde o léčbu, prevenci nebo stanovení diagnózy.

Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

- Upozornění na nežádoucí účinky celé farmakodynamické skupiny a specifické nežádoucí účinky daného léčiva.
- Varování i podložené doporučení, u kterých podskupin pacientů je zvláště výhodné přípravek použít.
- Parametry (např. biochemické, hematologické), které je vhodné při léčbě sledovat.
- Možnost vzniku tolerance a závislosti, včetně opatření při jejich vzniku a upozornění na případná nebezpečí náhlého vysazení.
- Upozornění na smrtící nebo závažné nežádoucí účinky a doporučení, jak jejich výskyt snížit. Pokud je léčivý přípravek součástí kombinované léčby, je vhodné zde uvést odkaz na SPC příslušných léčivých přípravků.

Nežádoucí účinky

Srozumitelně informuje o všech nežádoucích účincích, které mohou být způsobeny daným léčivým přípravkem. Měly by být tedy zahrnuty všechny nežádoucí účinky, jejichž hodnocení kauzality je „možné“.

Tabulka 2. Vymezení pojmů užívaných ve farmakovigilanci (upraveno dle www.sukl.cz)

Nežádoucí příhoda (Adverse Event – AE) – se rozumí jakákoli **nepříznivá** změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt klinického hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem.

Nežádoucím účinkem léčivého přípravku (Adverse Drug Reaction – ADR) – se rozumí nepříznivá a nezamýšlená odezva na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčbě či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě či jinému ovlivnění fyziologických funkcí.

Závažnou nežádoucí příhodou (Serious Adverse Event – SAE) a **závažným nežádoucím účinkem** (Serious Adverse Drug Reaction – SADR) se zabývá § 2 odst. 26 zákona, kde jsou následky léčby – stavy takto charakterizované přesně vyjmenovány. Musí být neprodleně (do 24 hodin) hlášeny na Státní úřad kontroly léčiv (SUKL), hlášení ostatních nežádoucích účinků není přesně časově vymezeno.

Neočekávaným nežádoucím účinkem léčivého přípravku (Unexpected Adverse Drug Reaction – UADR) – se rozumí takový nežádoucí účinek, jehož povaha nebo závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s dostupnými informacemi nebo informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku.

Dále jsou známé termíny závažný neočekávaný nežádoucí účinek a podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek.

dikace obsedantně kompulzivní poruchy, posttraumatické stresové poruchy, pervazivních poruch, dekompenzace poruch osobnosti a abúzu psychoaktivních látek.

V terapeutické nouzi jsou v **psychiatrii** antipsychotika využívána v léčbě úzkostných a obsedantně kompulzivních poruch. Volba bazálních a spíše atypických antipsychotik je motivována snahou dosáhnout antihistaminového účinku a co nejnižších jiných nežádoucích účinků. Preferován bývá risperidon, a zejména quetiapin (4). Při využití antipsychotik u pacientů bez psychózy je vysoké riziko vzniku extrapyramidového syndromu, hyperprolaktinémie, anticholinergního vlivu a dalších nežádoucích účinků. Větší opatrnosti z důvodu provokace delirií je třeba u starších pacientů.

Potenciál **antiemetického efektu** je závislý na D2 blokádě – kromě haloperidolu lze využít i novější antipsychotika, např. sulpirid a risperidon. I jiná centrální antiemetika – např. thiethylperazin (f. o. Torecan) – mají masivní potenciál D2 blokady. Pozor tedy i zde na akathisie a další extrapyramidové symptomy!!! (5).

Neméně je využíván **sedativní efekt**. Popisován je jako nežádoucí účinek, ale při jinak nezvládnutelné nespavosti a neklidu je stále hojně využíván. Mohutný sedativní potenciál má např. levomepromazin (f. o. Tisercin), využíván je i **analgetický** (spíše antalgický – hypoteticky působen prostřednictvím ovlivnění distribuce, resp. snížení pozornosti) efekt, může působit proti úpornému **svědění, zvracení, škytavce** apod. Stejně jsou využívána i další antipsychotika s antihistaminovým účinkem. Analgetické působení je samostatnou kapitolou. Vliv na vnímání bolesti mají nejen podávaná farmaka, ale i event. přítomná úzkost a depresivní rozlady. Mechanismus působení není zcela přesně znám.

Další oblastí potenciálního účinku antipsychotik jsou **gastrointestinální potíže**. Zde bývají sulpirid (f. o. Dogmatil, Prosulpin, Sulpirol...) a některá další antipsychotika využívána hl. při **syndromech dráždivého tračníku** – což je problematika často spojená s úzkostnými poruchami (1). Účinek zřejmě souvisí s ovlivněním dopaminové neurotransmise, opět zejména prostřednictvím blokady D2 receptorů.

Antidepresiva

Antidepresiva jsou v nepsychiatrických indikacích využívána mnohem častěji než antipsychotika. Bylo zmiňováno **analgetické působení**. Mohutně zde působí například amitriptylin, doc. Baštecký opakovaně ověřoval účinnost dosulepinu u pacientů s malignitou, zmiňován je také mirtazapin a v zahraniční literatuře duloxetin (přehled 2). Obecně lze říci, že vyšší potenciál mají TCA (tricyklická antidepresiva – mají přímý analgetický vliv) než SSRI, SNRI a NASSA jsou nadějná. Mezi nejčastější bolestivé syndromy patří (tenzní) bolesti hlavy, migrény, bolesti zad (VAS), útrobní bolest. Antiepileptika (karbamazepin, ale více již novější preparáty např. gabapentin) se používají u migrény a neuralgií trigeminu, neuropatické bolesti, nadějně jsou

výsledky u útrobní bolesti. Mechanismus působení souvisí zřejmě s ovlivněním noradrenergí neurotransmise (obecně 9, přehled problematiky 1).

Použití antidepresiv – SSRI (selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu) – v **terapii kardiovaskulárních chorob** zahájila studie SADHART (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial). Již dříve byla ale SSRI využívána v terapii esenciální arteriální hypertenze, ICHS a dalších (přehled v 10).

Anticholinergní efekt TCA (tricyklických antidepresiv, často také u antipsychotik první generace vyjma haloperidolu) je využíván v **léčbě gastrointestinálních potíží** (tzv. funkčních zažívacích potíží jako dyspepsie, ale i u proctocolitis apod.), **urogenitálních poruch** – pánevní bolest a zejména inkontinence moči, enuréze. Principem je ovlivnění motoriky hladkého svalstva a sekrece žláz. Nejčastěji bývá podáván dosulepin a melipramin.

SSRI jsou ověřena (řada kazuistik, posterů, v ČR prof. Kolomazník) v terapii **ejaculatio praecox**, registrován je sertralin. V terapii premenstruálního dysforického poruchy (ale i premenstruálního syndromu) byla již úspěšně použita řada SSRI (přehled 6, 7) stejně tak je řada antidepresiv (moklobemid, mirtazapin, tianeptin) zkoušena v terapii nejen SSRI-indukovaných sexuálních dysfunkcí (8).

Důležité je použití antidepresiv u chorob, kde je zapotřebí **snížit tenzi a úzkost**, aniž bychom působili myorelaxačně nebo útlumem dechového centra. Je přerušen bludný kruh anticipační úzkosti a následně dochází i ke zlepšení základního onemocnění – př. astma bronchiale, chronická obstrukční bronchopulmonální choroba, zmíněné kardiovaskulární choroby, poruchy sluchu a rovnováhy a další.

Farmaka s anticholinergním efektem (př. TCA) by neměla být podávána u starších pacientů, zejména pro delirogení potenciál.

Anxiolytika

Použití anxiolytik je zdaleka nejčastější, vzhledem k potenciálu návyku a omezenému účinku ale ne vždy zcela šťastné. Hlavní indikací je samozřejmě akutní **tlumení úzkosti**. Tento efekt bývá využit např. při akutním infarktu myokardu (prevence zhoršení ischemie srdečního svalu).

Tlumení úzkosti u chorob zmíněných v kapitole antidepresiva je komplikované ovlivněním-útlumem dechového centra benzodiazepiny (převažující skupina anxiolytik).

Sedativní a myorelaxační efekt je využíván pro navození **spánku, zklidnění syndromu neklidných nohou, některých funkčních dyspepsií, svědění, svalových spazmů** („úšťel“) apod. Specifické je použití v sexuologii, přesahuje však rámec tohoto sdělení. Některé benzodiazepiny byly přímo uvedeny v hypnotických indikacích (flunitrazepam, nitrazepam), jiné benzodiazepiny s převažujícím anxiolytickým efektem (alprazolam, bromazepam) lze použít tam, kde v usnutí brání nadměrná úzkost. Vyšší myorelaxační efekt vykazuje např. diazepam a klonazepam, zároveň je jejich účinek relativně dlouhý.

Anxiolytika ze skupiny benzodiazepinů by v žádném případě neměla být podávána všem pacientům. Jsou určena jen pro terapii na přechodnou dobu, zatížena vysokým rizikem závislosti (iatrogenní poškození), neslučitelná s řízením motorových vozidel. Také u starší populace často (zvláště preparáty s delším poločasem) vyvolávají deliria a kognitivní poruchy. Lze říci, že anxiolytika jsou obecně nadužívána.

Závěr

Uvedený text není klinickým vodítkem, ale zprávou o použití psychofarmak mimo běžné indikace a vyjasněním běžně používaných a zaměňovaných pojmů. Předpokládáme, že indikace psychofarmak se budou spíše rozšiřovat. Jako příklady z posledních let lze připomenout objev vlivu sertralinu na endotelální stěnu a erytrocyty, rozšiřování indikací atypických antipsychotik na terapii afektivních poruch nebo průkaz neuroprotektivního vlivu psychofarmak více skupin. Mnohé off-label indikace vzhledem k náročnosti průkazu a velikosti subpopulace pacientů zřejmě zůstanou předmětem kazuistických sledování nebo vedlejším nálezem naturalistických postmarketingových studií.

MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN a LF UK

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín

e-mail: janu@fnplzen.cz

Literatura

1. Baštecký J, Šavlík J, Šimek J: Psychosomatická medicína. Praha, Grada, 1993
2. Bomholt SF, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro G: Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. Neuropharmacology. 2005 Feb; 48(2): 252–63.
3. Fountoulakis KN, Nimitoudis I, Iacovides A, Kaprinis G: Off-label indications for atypical antipsychotics: A systematic review. Ann Gen Hosp Psychiatry. 2004 Feb 18; 3(1): 4.
4. Galyenker I, Khan A, Grenchenko Y, Ten A, Malaya L, Yanowitch P, Cohen LJ: Low-dose risperidone and quetiapine as monotherapy for comorbid anxiety and depression. J Clin Psychiatry. 2005 Apr; 66(4): 544.
5. Janů L: Thiethylperazine-induced akathisia. Presented at XIII WPA World Congress of Psychiatry. Cairo September 2005
6. Luisi AF, Pawasauskas JE: Treatment of premenstrual dysphoric disorder with selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacotherapy. 2003 Sep; 23(9): 1131–40.
7. Mitwally MF, Kahn LS, Halbreich U: Pharmacotherapy of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder: current practices. Expert Opin Pharmacother. 2002 Nov; 3(11): 1577–90.
8. Roose SP: Compliance: the impact of adverse events and tolerability on the physician's treatment decisions. Eur Neuropsychopharmacol. 2003 Sep; 13 Suppl 3: S85–92.
9. Saarto T, Wiffen P: Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20; (3): CD005454.
10. Swenson JR, O'Connor CM, Barton D, Van Zyl LT, Swedberg K, Forman LM, Gaffney M, Glassman AH: Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group: Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2003 Dec 1; 92(11): 1271–6.
11. www.sukil.cz