

FARMAKOTERAPEUTICKÝ PŘÍSTUP K AUTISMU A MENTÁLNÍ RETARDACI U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ

souborný článek

Viktor Hartoš

Skye House, Adolescent Inpatient
Unit, Stobhill Hospital, Glasgow

Kontaktní adresa:

MUDr. et Mgr. Viktor Hartoš
Skye House – Adolescent
Inpatient Unit
Stobhill Hospital
133 Balornock Road
Glasgow
G21 3UW
United Kingdom
e-mail: viktor.hartos@email.cz

*Předneseno 6. listopadu 2009
na 1. kongresu na téma:
Léčba v psychiatrii, Karlovy Vary*

SOUHRN

Hartoš V. Farmakoterapeutický přístup k autismu a mentální retardaci u dětí a adolescentů

Terapie autismu a mentální retardace z pohledu dětské a adolescentní psychiatrie je svízelná a vyžaduje komplexní terapeutický přístup. Farmakoterapie je jednou z jejích součástí. Je obecně známo, že farmakoterapie u dětí a adolescentů je obtížná mj. i proto, že v případě nových léků je de iure terapií off label. Předložená publikace v souhrnném přehledu uvádí současné trendy v této oblasti a upozorňuje na některé etické aspekty s ní spojené.

Klíčová slova: farmakoterapie, autismus, mentální retardace.

SUMMARY

Hartoš V. Pharmacotherapeutic approach to autism and learning disability in children and adolescents

Therapy for children and adolescents with autism and learning disability is difficult. It requires a multidisciplinary therapeutic approach. Pharmacotherapy is one of its components. It well understood that pharmacotherapy in children and adolescents is complicated because the use of new drugs often becomes an off label prescribing. The submitted publication presents current trends in this area and brings attention to some of the ethical issues.

Key words: pharmacotherapy, autism, learning disability.

ÚVOD

Dětský a adolescentní psychiatr je často postaven do situace, kdy je žádán, ať již rodiči, jinými příbuznými, nebo pečovateli, popř. specialisty jiných oborů, o psychofarmakologickou intervenci u pacientů s autismem nebo mentální retardací (MR). Tato situace je velmi svízelná, protože se jedná o dvě skupiny onemocnění, které jsou samy o sobě naprosto nehomogenní. Na druhé straně však mají také řadu společných rysů. Jejich etiologie je mnohdy

neznámá. Pokud je známa, jako například v případě Rettova syndromu nebo Downova syndromu, nedovedeme, alespoň prozatím, jejich příčinu odstranit. Pro žádné onemocnění z těchto dvou skupin neexistuje kurativní léčba a v současné době není známa ani žádná léčba, která by jednoznačně a sama o sobě vedla k eliminaci nežádoucí symptomatologie. A také až u ¼ dětí s autismem nacházíme nějakou formu mentální retardace.

TEORETICKÁ VÝCHODISKA

Z těchto důvodů se o to důležitější jeví komplexní a multidisciplinární terapeutický přístup, který využívá biopsychosociální model. Jedná se o jeden z nejčastěji užívaných slovních obrátů používaných v psychiatrii. Byl formulován před téměř 30 lety Engelem, který reagoval na pokrok neuropsychiatrie v 70. letech. Základy tohoto modelu vycházejí z historie medicínské praxe a jsou založeny na pochopení, že lékař léčí člověka, a ne pouze patologii. Tento model byl později přijat všemi obory medicíny. Engel sám jej nazval způsobem uvažování, který lékaři znemožňuje konat pouze racionálně v oblastech, které vylučují čistě racionální přístup.¹¹ Biopsychosociální model se zaměřuje na tři oblasti:

- biologická doména zahrnuje genetické faktory, neuropsychiatrické a fyziologické vlivy, zaměřuje se, ale neomezuje, na funkční operace mozku a na to, co by je mohlo přímo negativně ovlivnit;
- psychologická dimenze zahrnuje posouzení psychologické výbavy, pacientových možností a schopností, silných a slabých míst, vědomých a nevědomých vlivů na vzorce chování, reakcí na traumata a stres, strategií jejich řešení;
- sociální rozměr hodnotí pozici dítěte v jeho prostředí, vztahy s rodinou a přáteli i širší společenský kontext – škola, otázky víry, socioekonomický status, etnicita.

Tyto tři dimenze nemohou být posuzovány samostatně, ale vždy z pohledu jejich vzájemného ovlivňování. Pokud jsou hodnoceny společně, stávají se v rámci tohoto modelu účinným nástrojem každého lékaře.

Užití tohoto modelu vyžaduje komplexní a multidisciplinární terapeutický přístup, který zahrnuje speciálněpedagogické postupy a nejrůznější způsoby a metody rehabilitace, ať už jde o fyzioterapeutické postupy, využití některých kognitivně behaviorálních metod při náviku sebeobsluhy, nebo při náviku zvládnání běžných i náročnějších sociálních situací za využití metod sociální terapie. Komplexní terapeutický přístup musí zahrnovat i psychoterapeutickou podporu členům rodiny, případně dalším pečujícím osobám, protože jejich psychický stav může výrazně ovlivňovat chování našich pacientů. Ačkoliv je jmenována na posledním místě, může správně volená a dávkovaná farmakoterapie výrazně pozitivně ovlivnit celkový výsledek léčby. Celý terapeutický postup by měl být veden s perspektivou budoucí možnosti alespoň relativně nezávislého samostatného chráněného bydlení a zaměstnání. Takový výsledek léčby má totiž významný efekt jak sociální, tak i ryze ekonomický, který byl mnohokrát vyčíslován především s podtextem preventivní selekce u těch syndromů a onemocnění, jejichž výskyt je možno regulovat za využití metod prenatální detekce.

CO JE CÍLEM TERAPIE

V perspektivě výše zmíněného je cílem terapie především stimulace a rozvoj nepostížených nebo zachovaných schopností dítěte či adolescenta. Cílem komplexního terapeutického přístupu je bezesporu také eliminace nebo minimalizace dopadů symptomů a onemocnění, které zpomalují, znesnadňují nebo znemožňují jeho další vývoj.

Ačkoliv u nás, alespoň zatím, neexistuje závazný, předem dohodnutý způsob komunikace na základě předepsaných postupů, o to více vystupuje do popředí nutnost komunikace s dalšími specialisty. Např. s dětskými oftalmology a otorinolaryngology při korekci smyslového vnímání, které může samo o sobě zhoršovat nežádoucí poruchy chování. Vzhledem k tomu, že se jak u dětí a adolescentů s onemocněními autistického spektra, tak i s mentální retardací ve zvýšené míře mohou vyskytovat epileptická a jiná neurologická onemocnění, jeví se úzká spolupráce s dětským neurologem jako nezbytná. Pokud je možným zhoršujícím vlivem metabolická porucha, je třeba spolupracovat s endokrinology (např. hypotyreóza) nebo se specialisty na vrozené poruchy metabolismu (např. Wilsonova choroba).

Ve výjimečných případech může psychofarmakologický přístup směřovat k inhibici jedince, jehož behaviorální projevy nedokážeme zvládnout jiným způsobem. V žádném případě však nesmí jít o postup trvalý nebo pravidelný, i když se může z vnějšího pohledu jevit jako pohodlný nebo efektivní. I v těchto případech je třeba respektovat morální status jedince, tím spíše, že není schopen svá lidská a občanská práva hájit sám. Celý terapeutický přístup by měl směřovat k optimálnímu využití všech schopností a dovedností klienta pro jeho úspěšnou socializaci.

FARMAKOTERAPIE

Vzhledem k závažnosti a složitosti symptomatologie a s ohledem na obecně špatnou prognózu těchto onemocnění jistě nepřekvapí, že byla vyzkoušena celá řada léčebných postupů. Problematický design studií však obvykle nedovoluje jejich systematické posouzení.¹⁷ Zprávám o skvělém efektu nového léku se v tisku objeví v průměru každých 6 měsíců tak, jak jsou farmaceutickými firmami uváděny na trh.²⁶ Krátkodobé studie mohou někdy reflektovat nespecifický efekt léčby, který se později klinicky neprokáže. Jednou z mála výjimek je využití syntetického sekretinu v léčbě autismu.^{18,25} Existuje řada retrospektivních studií o užití psychotropik v terapii dospělých s mentální retardací, přehled uvádí Spreat.²⁴ Bohužel neexistuje práce, která by podobným způsobem zhodnotila farmakoterapii u dětí a/nebo adolescentů s mentální retardací. Norská studie¹³ zjistila, že u 37 % dospělých s mentální retardací nebyly léky předepisovány v souladu s doporučeními, zejména tehdy, když léky předepisovali praktičtí lékaři. V některých případech neodpovídala zvolená medikace diagnóze, jindy nebyly hledány alternativy k medikaci. Často se zcela opomíjelo hodnocení nežádoucích účinků. Můžeme se domnívat, že podobná situace by mohla nastat i u dětí a adolescentů.¹⁰

Typická antipsychotika

Jedná se o nejprozkoumanější a k „léčbě“ mentální retardace nejčastěji užívanou skupinu léků. Zároveň však design studií často nedovoluje posoudit dostatečně objektivně efekt typických antipsychotik pro léčbu psychotických poruch a poruch chování u pacientů s mentální retardací. Studie, které kritéria splňovaly, neprokázaly specifický efekt pro léčbu nebo zlepšení problematického chování lidí s mentální retardací.⁷ Zároveň však byly opakovaně zjiště-

ny nežádoucí účinky haloperidolu v podobě akutní dystonie nebo projevy dyskinezy při jejich vysazování. 34 % dětí s autismem dlouhodobě léčených haloperidolem mělo dyskinetické potíže při vysazování léku.⁸ V současnosti se doporučuje použít typická antipsychotika pouze u těžkých, jinak farmakologicky rezistentních případů.

Atypická antipsychotika

Účinní antagonisté serotoninových 5HT a dopaminových receptorů mají výhodu nižšího rizika nežádoucích účinků v podobě akutních extrapyramidových projevů a tarditviny dyskinezy. Dvojitě slepé, placebem kontrolované studie prokázaly efekt risperidonu v dávce 0,02–0,06 mg/kg/den,^{3,23} při kterém došlo k 50% snížení poruch chování, účinek byl vyšší než u placeba a somnolence byla jen přechodná. Nebyl zaznamenán jejich negativní vliv na kognitivní funkce. Nevýhodou byl nárůst hmotnosti a zvyšování hladiny prolaktinu po dobu léčby. Atypická antipsychotika mají vyšší riziko metabolického syndromu a rozvoje diabetes mellitus.¹² Revize 84 případů potvrdila dobrou účinnost i toleranci clozapinu.⁶ Jeho nevýhodou je nutnost pravidelného a zpočátku relativně častého sledování krevního obrazu pro nebezpečí rozvoje agranulocytózy. V současné době FDA (The US Food and Drug Administration) rozšířila indikaci pro použití aripiprazolu k léčbě iritability spojené s autismem u dětí a adolescentů ve věku od 6 do 17 let. Doporučená počáteční dávka 2 mg/den s postupným zvýšením na 5 mg/den. Zvyšování by mělo být postupné v intervalu 1 týdne nebo i delším. Pokud je potřeba, je možné dávku dále zvýšit na 10 nebo 15 mg/den.²⁷

Mezi úskalí terapie antipsychotiky patří zvýšená sedace, sekundární snížení kognitivních funkcí a sebeobsluha. U lidí s mentální retardací jsou při léčbě antipsychotiky časté extrapyramidové příznaky, tremor a další mimovolní pohyby. Lidé s omezenou mentální kapacitou nemusejí rozumět možné příčině svého neklidu a to může vést ke zvýšení úrovně stresu a agitace. Takové chování může chybně vést ke zvyšování dávky antipsychotik, která celou situaci ještě zhorší. Pečovatelé jsou někdy překvapeni snížením neklidu a agresivity po redukci dávky.²¹

Antidepresiva

U lidí s omezenými verbálními schopnostmi může být obtížné diagnostikovat poruchy nálady, protože běžné metrické nástroje nelze u lidí s mentální retardací použít a lidé s poruchami autistického spektra obvykle nedokážou své emoce prezentovat okolí. Vzhledem ke své relativní bezpečnosti nahradily SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) tricyklická antidepresiva, která mají vyšší toxicitu a zároveň i vyšší nežádoucí účinky.¹⁰ Mezi nejběžnější nežádoucí účinky SSRI patří agitovanost a nauzea. V účinnosti jednotlivých SSRI při léčbě poruch nálady u dětí s mentální retardací nebyly prokázány rozdíly. Pro snadnější titraci na začátku léčby jsou výhodnější tekuté formy antidepresiv. SSRI se uplatňují v léčbě repetitivního chování a perseverace u poruch autistického spektra a sebepoškozujícího chování u obou.^{14,22} Kontrolované studie na dětech a adolescentech nebyly publikovány.

Anxiolytika

Specifické studie o léčbě úzkosti u osob s mentální retardací nejsou známy. Z praxe je známo zlepšení projevů fobií, symptomů generalizované úzkostné poruchy a obsedantně kompulzivní poruchy při léčbě SSRI u lidí s mentální retardací, podobně jako u běžné populace. Benzodiazepiny nejsou v léčbě behaviorálních a emočních poruch u mentální retardace indikovány nebo jen minimálně. Jsou však široce užívány při léčbě epilepsie, která je u obou skupin častou komorbiditou. Benzodiazepiny, zejména klonazepam, vedou často k desinhibici chování a zvýšené iritabilitě osob s organickým poškozením CNS.¹⁵ Pokud se tyto projevy u pacienta s mentální retardací, který je léčen benzodiazepiny, vyskytnou, je třeba zajistit neurologické konzilium a požádat o návrh alternativní antikonvulzivní léčby.

Stabilizátory nálady

Typická bipolární porucha je u osob s mentální retardací občas pozorována, ale častější je spíše fluktuace zvýšené vzrušivosti, podrážděnosti a aktivity a jejich poklesu se ztrátou zájmu o okolí. Retrospektivní studie¹⁶ zjistila signifikantní zlepšení těchto projevů u 42 % osob s mentální retardací léčených lithiem. Lithium je také užíváno k léčbě impulzivního agresivního chování, ale jeho účinnost v této indikaci je diskutabilní. U lidí s Downovým syndromem jsou časté poruchy funkce štítné žlázy, a proto je při léčbě lithiem nutné sledovat její funkci. Valproát a carbamazepin mají oproti lithiu výhodu nižší toxicity. Přes časté užití existuje překvapivě málo studií o jejich účinku. Určitou nevýhodou carbamazepinu je nutnost častějšího sledování sérové hladiny.

Antikonvulziva

Jsou u lidí s mentální retardací často předepisována vzhledem ke zvýšené incidenci epilepsie v této populaci. Jsou také indikovány jako stabilizátory nálady, jak bylo uvedeno výše.

Stimulancia a další léky k léčbě ADHD

Indikace jejich použití k léčbě projevů ADHD u dětí s mentální retardací se zásadně neliší od ostatních dětí. Odpověď na léčbu není u středně těžké a těžké mentální retardace tak dobrá jako u dětí s lehkou mentální retardací.³ Mohou zhoršovat epilepsii, anxieta, tiky, které jsou u mentální retardace běžné. Paradoxně nebyl systematicky studován jejich „anorektický“ efekt u syndromu Prader-Willi.¹¹ Atomoxetin měl v randomizované studii pozitivní vliv na projevy ADHD u dětí s autismem.⁴ Klonidin snižoval projevy hyperaktivity u dětí s mentální retardací, ovšem za cenu zvýšené sedace, zpomalení vývoje a s nutností sledovat krevní tlak.¹

Nootropika

Jejich použití je poněkud kontroverzním tématem. Zatímco počátkem 90. let byla často doporučována, současné učebnice jejich použití v souvislosti s mentální retardací nebo poruchami autistického spektra ani nezmiňují. Indikace pro jejich použití v terapii dětí se specifickými poruchami učení zůstává.

Profesor Rasore-Quartino výslovně zmiňuje nulový efekt nootropik u osob s Downovým syndromem.¹⁹ Spíše než efekt léčby bývají pozorovány jejich nežádoucí účinky.

Léky k potlačení libida

Nevhodné sexuální chování některých adolescentů s mentální retardací nebo autismem může přitahovat nežádoucí pozornost okolí a vést k restriktivním opatřením. Farmakologickou alternativou může být medikace antagonisty testosteronu, vzhledem k orální aplikaci je v této indikaci užíván cyproterone, jehož nevýhodou je zvyšování hmotnosti. Analogy gonadoliberinů jsou účinnější a bezpečnější volbou, ale jsou drahé, a tudíž méně dostupné.²⁰ Z etického hlediska je nutno upozornit, že k preskripci těchto léků by mělo dojít až po neúspěchu behaviorálních a edukačních metod.⁹

ZÁVĚR

Psychiatr je často vystaven velkému tlaku ze strany pečovatелů – okamžitě předepsat léčbu, která by nejlépe ihned zvládla nežádoucí projevy chování. Je dobré přeformulovat někdy příliš náročné, a tedy nerealistické požadavky na změnu chování jako: „Aby nebyl tak divoký...“ „Aby lépe spolupracoval...“ na dosažitelnější, například: „Aby ostatní tolik nebouchal do zad.“ Dobře víme, že medikace je neúčinnější po podrobném vyšetření. Proto je dobré vyhradit si podmínku, že předepsaná urgentní medikace je jen krátkodobým řešením s tím, že brzy musí následovat podrobné vyšetření. Farmakoterapie musí být integrální součástí ostatních druhů léčby a vyžaduje nutnost dobré komunikace s ostatními kolegy – terapeuty.

LITERATURA

- Agarwal V, Sithoey P, Kumar S, Prasad M. Double blind, placebo-controlled trial of clonidine in hyperactive children with mental retardation. *Ment Retard* 2001; 39: 259–267.
- Aman M et al. Clinical effect of methylphenidate and thioridazine in intellectually subaverage children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 246–256.
- Aman M et al. Risperidone treatment of children with disruptive behavior symptoms and subaverage IQ: A double blind, placebo controlled study. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 1337–1346.
- Arnold LE et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spektrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry* 2006; 45: 1196–1205.
- Boyd RD. Antipsychotic malignant syndrome and mental retardation: Review and analysis of 29 cases. *Am J Ment Retard* 1993; 98: 143–155.
- Buzan RD et al. Use of clozapine in 10 mentally retarded Adults. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 93–95.
- Brylewski J, Duggan L. Antipsychotic medication for challenging behaviour in people with learning disability. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; CD000377.
- Campbell M et al. Antipsychotic-related dyskinesias in autistic children: A prospective longitudinal study. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry* 1997; 36: 835–843.
- Clarke DJ et al. Antilibidinal drugs and mental retardation: A review. *Medicine Science and Law* 1989; 29: 136–146.
- Einfeld S, Emerson E. Intellectual disability. In: *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*, 5th edition. Blackwell Publishing; 2008: 820–840.
- Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 535–544.
- de Hert M, van Eyck D, Nayren A. Metabolic abnormality associated with second generation of antipsychotic: Fact or Fiction? Development of guidelines for screening and monitoring. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: S11–S15.
- Holden B, Gitlesen JP. Psychotropic medication in adults with mental retardation: Prevalence, and prescription practices. *Research in Development Disabilities* 2004; 29: 509–521.
- Janowsky DS et al. Serotonergic antidepressant effect on aggressive, self-injurious and destructive/disruptive behaviours in intellectually disabled adult: Retrospective, open-label, naturalistic trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 37–48.
- Kalachnik JE et al. Benzodiazepine behavioral side effects: Review and implications for individuals with mental retardation. *Am J Ment Retard* 2002; 107: 376–410.
- Langee HR. Retrospective study of lithium use for institutionalized mentally retarded individuals with behavior disorders. *Am J Ment Retard* 1990; 94: 448–452.
- Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delay. *Paediatrics* 2006; 117 (6): 2304–2316.
- Owley T, McMahon W, Cook EH, Laulhere T, South M, Mays LZ, Shernoff ES et al. Multisite, double-blind, placebo-controlled trial of porcine secretin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (11): 1293–1299.
- Rasore-Quartino A. The adults with Down syndrome. John Wiley & Sons; 2002.
- Reilly DR et al. Protocols for use of cyproterone, medroxyprogesterone, and leuprolide in the treatment of paraphilia. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 559–563.
- Sachdev S. Psychoactive drug use in an institution for handicapped persons. *Medical Journal of Australia* 1991; 155: 75–79.
- Singh A, Kleynhans D, Barton G. Selective serotonin re-uptake inhibitors in the treatment of self-injurious behaviour in adults with mental retardation. *Human psychopharmacology* 1998; 13: 267–270.
- Snyder R et al. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1026–1036.
- Spreat S, Conroy JW, Fullerton A. Statewide longitudinal survey of psychotropic medication use of persons with mental retardation: 1994 to 2000. *Am J Ment Retard* 2004; 109: 322–331.
- Unis AS, Munson JA, Rogers SJ et al. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of porcine versus synthetic secretin for reducing symptom of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (11): 1315–1321.
- Volkmar FR, Lord C, Klin A, Schultz R, Cook EH. Autism and the pervasive developmental disorders. In *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry*, 4th edition. Williams & Wilkins; 2007: 381–400.
- Waknine Y. FDA Approves Aripiprazole to Treat Irritability in Autistic Children. 24th November 2009; <http://www.medscape.com/viewarticle/713006>.