

Kardiovaskulární sledování dětí a mladistvých se srdečním onemocněním při léčbě stimulancií

Pavel Jerie

V prvním květnovém čísle *Circulation* 2008 byla uveřejněna „Zpráva Americké kardiologické společnosti“ (AHA Scientific Statement) o problematice dětí a mladistvých léčených centrálními stimulancií pro hyperkinetický syndrom s poruchou pozornosti – **A**ttention **D**eficit/**H**yperactivity **D**isorder (ADHD). Jde o poměrně rozsáhlý a podrobný dokument,⁽¹⁾ zabývající se především účinky sympatikomimetik u pacientů s kardiopatií a u jedinců s pozitivní rodinnou nebo osobní anamnézou, tedy potenciálně ohrožených. V posledním desetiletí vzbudily totiž pozornost zprávy o kardiovaskulárních účincích psychotropních léků u dětí a mladistvých.^(2,3) Vlastním podnětem ke shrnutí dosavadních poznatků bylo však zjištění, že zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku a náhlé srdeční smrti jsou vystaveni pacienti s ADHD a preexistující kardiopatií, kteří jsou léčeni ritalinem, sympatikomimetiky vůbec, psychofarmaky i centrálními antihypertenzivy z řady α -adrenergických agonistů. V dokumentu, který v podstatě představuje oficiální doporučení, jak sledovat ohrožené jedince s ADHD, je po úvodu podána definice a diagnostika psychických poruch typu ADHD a jsou vypočítány rizikové kardiovaskulární faktory s uvedením stupně závažnosti. Další oddíl je věnován historii diskutovaného problému – totiž, jak se došlo k poznání, že podávání stimulancií představuje kardiovaskulární riziko: v postmarketingových studiích s amfetaminem (Adderall XL) bylo v USA a v Kanadě zjištěno více případů náhlých úmrtí. Většina těchto zpráv byla uveřejněna na jaře roku 2008, ačkoli Adderall XL byl v Kanadě stažen z trhu již v roce 2005. V únoru 2007 vyzvala FDA všechny výrobce léků užívaných při ADHD, aby v příbalových letáčcích byly uvedeny všechny informace o povaze onemocnění, způsobu léčby i s výslovným upozorněním na její rizika a nutnost podrobného vyšetření. Tyto instrukce jsou v dokumentu uvedeny u každého léku; upozorňují na všechny kardiopatie představující riziko při léčbě stimulancií a jsou přístupné i na internetu.

Další oddíl publikace, o níž referujeme, vypočítává rizika náhlé smrti. Jde o hypertrofickou kardiomyopatii, syndrom prodlouženého intervalu QT, arytmogenní dysplazie pravé komory, anomálie koronárních arterií, fibrilaci komor a tachykardii, syndrom Wolffův-Parkinsonův-Whiteův, syndrom Brugadaových, Marfanův syndrom, plicní hypertenzi a operace po vrozených vadách.

Další oddíl je věnován sekundární a primární prevenci náhlé srdeční smrti s poukazem na italskou studii se sledováním EKG u aktivních sportovců;⁽⁴⁾ na studii o registraci EKG u novorozenců⁽⁵⁾ a na doporučení olympijského výboru o sledování aktivních sportovců.⁽⁶⁾ Je zdůrazněn význam vyšetření anamnézy a fyzikálního nálezu, registraci EKG, ECHO a sys-

tematická měření intervalu QTc. Za patologické jsou považovány hodnoty vyšší než 450 ms u dospělých mužů, 470 ms u žen a 460 ms u dětí ve stáří od jednoho roku do patnácti let. Nicméně, přes prokázaný význam výsledků z uvedených studií, nebyl výskyt náhlé srdeční smrti ve vztahu k elektrokardiografickému nálezu soustavně sledován.

Další oddíl je věnován farmakoterapii ADHD, u každého léku jsou uvedeny kardiovaskulární účinky a jejich mechanismus účinku. Současná medikamentózní léčba ADHD na podávání následujících preparátů:

- **Methylphenidat** – Ritalin, Concerta, Metadate, Methylin, Focalin, Daytrana: zvyšují tepovou frekvenci i krevní tlak.
- **Amphetamin** – Dextrostat, Adderall: stejný účinek jako předchozí.
- **Atomoxetine** – Strattera: stejný účinek jako předchozí.
- **Clonidin** – Catapresan: zpomalení tepu a snížení TK; „rebound hypertension“ po náhlém vysazení.
- **Guanfacin** – Estulic, Tenex: jako clonidin; „rebound fenomén“ jen při vyšších dávkách.
- **Imipramin, desipramin**: prodloužení intervalu QTc, QRS, PR, tachykardie; případy náhlé zástavy srdeční.
- **Bupropion** – Wellbutrin, Zyban: vzestup TK u dospělých; při předávkování známky kardiotoxicity.
- **Modafinil** – Modiodal, Provigil: vzestup TK u dospělých.

Poznámka: tyto léky jsou uvedeny ve Zprávě, ne všechny jsou v ČR zavedeny.

Při indikaci léčby je nutné pamatovat na různost účinku jednotlivých farmak, na různou citlivost/reaktibilitu pacientů a dokonale objasnit kardiální stav pacienta. Základem je vždy anamnéza, fyzikální vyšetření a EKG, jež má být i během léčby sledováno.

Závěrečná část dokumentu pojednává o výběru pacientů s ADHD, indikovaných k medikamentózní léčbě. Především musejí být splněna kritéria Americké psychiatrické společnosti z roku 2000. Jde o verzi DSM-IV, anglické vydání textové revize Diagnostického a statistického manuálu psychických poruch. Za optimální je považována kombinace farmakoterapie s psycho-edukativní intervencí, na které se podílejí rodiče a učitelé, případně vychovatelé. Lékaři musejí být spolehlivě instruováni o vyšetřovacím postupu, aby bylo včas poznáno onemocnění srdce nebo vysloveno důvodné podezření. Je třeba dále vědět, jak postupovat v případě, že je srdeční onemocnění prokázáno; a za třetí, jaká léčba je správná – je-li kardiopatie spojena s rizikem náhlé srdeční smrti. Je tedy nutno pátrat po výskytu „záchvatů“, stavu bezvědomí, po snížené tělesné výkonnosti, palpitacích,

Adresa: MUDr. Pavel Jerie, Leymenstrasse 49, CH 4153 Reinach, BL1, Švýcarsko

bolesti na hrudi, zvýšeném TK i po prodělané revmatické horečce. V rodinné anamnéze navíc po výskytu kardiopatií, poruch vedení a náhlé smrti.

Při vlastním vyšetření pak jde především o zachycení poruch rytmu a jakéhokoli abnormálního nálezu na srdci. Pokud jsou nalezeny změny svědčící o zvýšeném riziku, je třeba zhodnotit naléhavost medikamentózní terapie a zvážit, zda podání stimulancií je vhodné či vůbec přípustné. V případě, že je medikamentózní léčba zahájena, je nutno rozhodnout o častosti kontrol a sledovat EKG i fyzikální nález. U pacientů, kteří jsou již stimulancií léčeni a nebyli dosud sledováni, je nutno vyšetření doplnit a pátrat po případném riziku v jejich anamnéze.

V závěru dokumentu jsou doporučeny nové studie a zřízení registru srdeční smrti u dětí a mladistvých. Je uveden též seznam pracovních skupin, autorů a recenzentů, kteří se zabývají aktuální problematikou léčby ADHD, u nichž by mohlo jít o konflikt zájmu.

Seznam literatury obsahuje 161 citací, z nichž nejstarší jsou z roku 1983, většina však již z tohoto století a poslední z roku 2000. Jde většinou o publikace psychiatrické.

Komentář: Jde o dokument, který je důležitý pro psychiatry a dětské kardiology. Čtenář soustavně sledující literaturu se podiví, že FDA se pozastavila nad kardiovaskulárními účinky psychofarmak a stimulací teprve v tomto století, ačkoli tato problematika je známa od padesátých let minulého století. Nicméně ani kardiologická literatura nevěnovala problému přílišnou pozornost. Z velkých monografií zmiňují tyto interakce jen dvě nejnovější díla, totiž Aschermannova „Kardiologie“ a Hurstovo „The Heart“.

Zájem FDA a posléze kardiologické veřejnosti vzbudila během devadesátých let teprve pozorování o závažných nežádoucích účincích řady léčiv, jejichž podání je spojeno s prodlouženým intervalem QT, komorovými tachykardiemi a fibrilací komor.⁽⁷⁾

LITERATURA

1. Vetter VL, Elia J, Erickson Ch, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs. A scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular disease i the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008;117:2407–23.
2. Biedermann J, Thisted RA, Greenhill LL, et al. Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5- to 14-year old children. *J Clin Psychiatry* 1995;56:87–93.
3. Biedermann J, Gastfriend D, Jellinek MS, et al. Cardiovascular effects of desipramine in children and adolescent with attention deficite disorder. *J Pediatr* 1985; 106:1017–20.
4. Corrado D, Basso C, Pavel A, et al. Screening of hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;339:364–9.
5. Goulene K, Stramba-Badiale M, Crozzi L, et al. Neonatal electrocardiographic screening of genetic arrhythmogenic disorders and congenital cardiovascular diseases; prospective data from 31 000 infants. *Eur Heart J* 2005; 26 (Suppl):214 [Abstract].
6. International Olympic Committee Medical Commission, Intern. Olymp. Committee: Sudden Cardiovascular Death in Sport. Lausanne recommendation. Adopted December 10, 2004. Available at: http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report_886.pdf. Accessed September 7, 2007.
7. Jerie P, Vít P. Význam elektrokardiografie ve vývoji nových léků – prodloužení intervalu QT jako ukazatel nežádoucích účinků. *Vnitř Lék* 2002;48/S1:114–9.