

# Polekowe zaburzenia ruchowe

Andrzej Friedman

Wydział Nauki o Zdrowiu, Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie

## STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono objawy pozapiramidowe, wtórne do stosowanych leków. Objawy te podzielono na hipertoniczno-hipokinetyczne (zespoły parkinsonowskie) oraz hiperkinetyczne. Szczegółowo przedstawiono stany zagrożenia życia wynikające ze stosowania lub odstawienia leków oraz postępowanie terapeutyczne. Zaprezentowano również sposoby terapii polekowych objawów pozapiramidowych.

**Słowa kluczowe:** objawy pozapiramidowe, neuroleptyki, parkinsonizm, dyskinezy

## Wstęp

Polekowe zaburzenia ruchowe to częste powikłanie stosowania leków wchodzących w reakcje z układami neurotransmiterów mózgu. Leki te to przede wszystkim, choć nie wyłącznie, klasyczne neuroleptyki, blokujące układ dopaminergiczny. Powikłania ruchowe mogą być następstwem zarówno ich stosowania, jak i nagłego odstawienia leków stymulujących układ dopaminergiczny.

Polekowe powikłania ruchowe można podzielić na przebiegające ze spowolnieniem ruchowym (hipokinezą), czyli odpowiadające parkinsonizmowi oraz przebiegające z ruchami mimowolnymi o różnym charakterze (dystonie, mioklonie, drżenia, płasawica), czyli zespoły hiperkinetyczne.

## Polekowe zespoły hipertoniczno-hipokinetyczne Parkinsonizm polekowy

Wprowadzenie neuroleptyków do leczenia psychiatrycznego było niewątpliwie przełomem. Wkrótce jednak pojawiły się opisy działań niepożądanych, głównie pod postacią zespołów parkinsonowskich. Częstość tych powikłań oceniano na sięgającą 40% leczonych [1]. Nie było wtedy wiadomo, w jaki sposób dochodzi do tych komplikacji terapii. Dopiero odkrycie roli dopaminy w powstawaniu objawów parkinsonizmu pozwoliło na zrozumienie istoty rzeczy [2]. Obecnie od wielu lat wiadomo, że objawy parkinsonizmu polekowego wiążą się z blokowaniem receptora dopaminergicznego  $D_2$ . Należy pamiętać, że, co prawda, najczęściej opisuje się parkinsonizm polekowy w związku z leczeniem neuroleptykami objawów psychiatrycznych, ale leki te bywają również zapisywane w terapii depresji, niepokoju i zaburzeń snu, i wtedy również mogą powodować parkinsonizm. Leki stosowane w przypadku nudności i wymiotów, zwłaszcza takie jak metoklopramid, mogą powodować zaburzenia ruchowe, przede wszystkim — parkinsonizm [3].

Parkinsonizm polekowy może być spowodowany również przez inne leki. Dobrze znane jest takie działanie 2 często zapisywanych leków, tak zwanych naczyniowych — cinaryzyny i flunaryzyny. Pierwszy opis parkinsonizmu wywołany stosowaniem cinaryzyny pochodzi z 1985 roku [4]. Obecnie wiadomo, że może to być częsty zespół (blisko połowa z licznej grupy przypadków parkinsonizmu polekowego, opisanej przez Marti-Masso i Poza [4]). Również flunaryzyna, podobnie jak cinaryzyna — antagonista wapnia, może powodować parkinsonizm polekowy. Jak wynika z badań na zwierzętach, leki te blokują receptor dopami-

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. med. Andrzej Friedman  
Wydział Nauki o Zdrowiu  
Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie  
ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa  
tel./faks: 022 326 58 15  
Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 4, 190-192  
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica  
Copyright © 2006 Via Medica

nergiczny [5]. Parkinsonizm po cinaryzynie nieco częściej opisuje się u kobiet.

Inne leki też mogą wywoływać powyższe objawy. Donoszono o przypadkach parkinsonizmu po stosowaniu litu, amidaronu, fluoksetyny oraz rzadziej progesteronu [6] i kwasu walproinowego [7].

### Różnicowanie parkinsonizmu polekowego i choroby Parkinsona

Parkinsonizm polekowy, w odróżnieniu od choroby Parkinsona, jest z reguły symetryczny i ta symetryczna obustronność objawów ujawnia się, inaczej niż w chorobie Parkinsona, od początku. Drżenie obserwowane w tym powikłaniu jest też od początku obustronne i częściej ma charakter posturalny. Oczywiście podstawą rozpoznania parkinsonizmu polekowego jest stwierdzenie stosowania leków w wywiadzie. Odstawienie leków, o ile jest możliwe, z reguły prowadzi do ustąpienia objawów parkinsonizmu. Należy jedynie pamiętać, że niekiedy podanie neuroleptyków ujawnia prawdziwą chorobę Parkinsona i wtedy odstawienie ich nie powoduje ustąpienia objawów.

Leczenie parkinsonizmu polekowego jest dość trudne. Oczywiście najlepiej odstawić neuroleptyk, ale nie zawsze jest to możliwe. Ponadto psychiatrzy często nie zgadzają się na zmniejszenie dawki, uważając, że właśnie dopiero pojawienie się objawów parkinsonizmu świadczy o osiągnięciu właściwej dawki. Rozsądną alternatywą stosowania typowych neuroleptyków może być podanie leku atypowego. W takim przypadku najlepsze efekty daje klozapina. Jej stosowanie w dawkach psychiatrycznych wymaga stałego monitorowania obrazu krwi, ponieważ może dojść do neutropenii. Podawanie lewodopy i agonistów dopaminy chorym z parkinsonizmem poneuroleptycznym wydaje się mało sensowne, bo neuroleptyki blokują receptor dopaminergiczny. Można zatem próbować stosowania leków antycholinergicznych, pamiętając jednak o możliwych powikłaniach pod postacią zaburzeń funkcji poznawczych.

### Złośliwy zespół poneuroleptyczny i złośliwy zespół jak poneuroleptyczny

Zablokowanie pobudzenia receptorów dopaminergicznych przez neuroleptyki, a także gwałtowne obniżenie stymulacji dopaminergicznej przez odstawienie leków przeciwparkinsonowskich może prowadzić do złośliwego zespołu poneuroleptycznego, który odpowiada ostrej niewydolności dopaminergicznej. Klinicznie przejawia się narastającą sztywnością mięśni z wysoką temperaturą ciała,

dlatego czasem mówi się o „zespołe parkinsonizmu z hiperpyreksją”. Ponadto opisuje się narastające zaburzenia świadomości, dysautonomię, a w badaniach dodatkowych u około połowy chorych stwierdza się podwyższenie stężenia kinazy kreatynowej. W leczeniu stosuje się środki stymulujące układ dopaminergiczny oraz dożylnie dantrolen — lek blokujący ucieczkę jonów wapnia z mięśni [8]. Donoszono o złośliwym zespole poneuroleptycznym zarówno po podawaniu typowych, jak i nietypowych neuroleptyków, a również po stosowaniu metoklopramidu [9].

### Hiperkinezy polekowe

#### Późne dyskinezy

Późne dyskinezy (TD, *tardive dyskinesia*) to ruchy mimowolne będące następstwem stosowania leków blokujących układ dopaminergiczny (głównie neuroleptyków). Najczęściej są to ruchy o charakterze dystonicznym (np. kręcz karku), jednak opisuje się także TD pod postacią płasawicy, mioklonii i drżenia. Późne dyskinezy po raz pierwszy opisano krótko po wprowadzeniu do terapii leków neuroleptycznych [10]. Częstość TD w przypadku terapii klasycznymi neuroleptykami wynosi około 20% [11]. Zapadalność na późne dyskinezy zwiększa się z wiekiem chorych. Innymi czynnikami ryzyka wystąpienia tego powikłania są: płeć żeńska, współistnienie otępienia, dłuższe leczenie neuroleptykami i stosowanie leków przeciwparkinsonowskich w wywiadzie. Opisuje się samoistne remisje TD [12]. Częstość późnych dyskinez zmniejszyła się po wprowadzeniu do leczenia tak zwanych atypowych neuroleptyków. Zagrożenie tym powikłaniem w przypadku stosowaniu klozapiny i kwetiapiny jest znikome, natomiast inne neuroleptyki atypowe, takie jak risperidon i olanzapina, niosą pewne ryzyko jego wystąpienia. Jak się wydaje, od czasu wprowadzenia atypowych neuroleptyków istnieje pewien trend w kierunku zmniejszenia się częstości TD [13].

Patomechanizm późnych dyskinez nie jest do końca jasny. Pod uwagę bierze się nadwrażliwość receptorów dopaminergicznych, aktywację receptorów D<sub>1</sub> oraz zmniejszenie aktywności GABA-ergicznej w jądrze niskowzgórzowym.

Fenomenologia TD obejmuje ruchy o charakterze dystonicznym (często zespół Meige'a i kręcz karku), drżenia i ruchy o charakterze tików.

#### Akatyzja polekowa (akatyzyza późna)

Akatyzja, czyli niepokój ruchowy, jest objawem, który często towarzyszy parkinsonizmowi pozapalnemu czy chorobie Parkinsona. Może być też

samoistną chorobą. Akatyzja występuje również jako powikłanie leczenia neuroleptykami. Ruchy mimowolne w przebiegu późnej akatyzji mogą mieć postać niepokoju ruchowego kończyn górnych, tułowia i kończyn dolnych, które występują zarówno w pozycji siedzącej, jak i stojącej. Warunkiem rozpoznania późnej akatyzji jest utrzymywanie się objawów przez co najmniej miesiąc u chorego aktualnie leczonego neuroleptykami lub jeśli przyjmował neuroleptyki w ciągu ostatnich 3 miesięcy [14].

#### Leczenie późnych dyskinez

Odstawienie neuroleptyku nie zawsze prowadzi do poprawy, która niekiedy następuje dopiero po wielu miesiącach. Niekiedy można uzyskać poprawę, podając rezerpinę. Czasem nie pozostaje nic innego, jak ponowne zastosowanie neuroleptyków, co może zmniejszyć nasilenie dyskinez.

## PIŚMIENNICTWO

- Hall R.A., Jackson R.B., Sawin J.M. Neurotoxic reactions resulting from chlorpromazine administration. *J. Am. Med. Assoc.* 1956; 161: 214–218.
- Carlsson A., Lindquist M., Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 1957; 180: 1200.
- Grimes D., Hassan M.N., Presron D.N. Adverse neurologic effects of metoclopramide. *Can. Med. Assoc. J.* 1982; 126: 23–25.
- Marti-Masso J., Poza J.J. Cinnarizine-induced parkinsonism: Ten years later. *Mov. Disord.* 1998; 13: 453–456.
- Fadda F., Gessa G.L., Mosca E., Stefanini E. Different effects of the calcium antagonists nimodipine and flunarizine on dopamine metabolism in the rat brain. *J. Neural. Transm.* 1989; 75: 195–200.
- Demirkiran M., Aslan K., Bicakci S., Bozdemir H., Ozeren A. Transient parkinsonism: induced by progesterone or pregnancy? *Mov. Disord.* 2004; 19: 1382–1384.
- Hauben M., Reich L. Valproate-induced parkinsonism. *Mov. Disord.* 2005; 20: 387–388.
- Kipps C., Fung V.S.C., Gratten-Smith P., de Moore G.M., Morris J.G.L. Movements disorders emergencies. *Mov. Disord.* 2005; 20: 322–334.
- Samie M.R. Neuroleptic malignant-like syndrome induced by metoclopramide. *Mov. Disord.* 1987; 2: 57–60.
- Sigwald J., Bouttier D., Raymondeaud C., Piot C. Quatre cas de dyskinesie facio-bucco-linguo-masticatrice à l'évolution prolongée secondaire à un traitement par les neuroleptiques. *Rev. Neurol.* 1959; 100: 751–755.
- Smith J.M., Baldessarini R.J. Changes in prevalence, severity and recovery in tardive dyskinesia with age. *Arch. Gen. Psychiatry* 1980; 37: 1368–1373.
- Glazer W.M., Morgenstern H., Doucette J.T. Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medication. *J. Clin. Psychiatry* 1993; 54: 133–139.
- Tarsy D., Beldessarini R.J. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov. Disord.* 2006; 21: 589–598.
- Burke R.E., Kang U.J., Jankovic J., Miller L.G., Fahn S. Tardive akathisia: an analysis of clinical features and response to open therapeutic trials. *Mov. Disord.* 1989; 4: 157–175.