

Anna Mosiołek

Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza

Objawy pozapiramidowe w psychiatrii — diagnostyka i leczenie

Extrapyramidal symptoms in psychiatry — diagnosis and treatment

Abstract

Introduction to the treatment of second generation antipsychotics (SGAs) meant that in recent years has often raised the importance of such treatment complications associated with their drug use, such as weight gain, diabetes and metabolic syndrome. It should be emphasized that, with the occurrence of drug-induced extrapyramidal symptoms could be the case for both the first and the second generation of neuroleptics. It is estimated that drug-induced extrapyramidal symptoms, may be present in varying degrees in up to 50% of patients treated with psychotropic drugs, wherein one patient, symptoms belong to different groups such as drug-induced parkinsonism, dystonia, akathisia, and dyskinesia.

Psychiatry 2014; 11, 3: 160–165

key words: *drug-induced parkinsonism, akathisia, dyskinesia, dystonia, neuroleptic malignant syndrome*

Wstęp

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych może powodować wiele działań niepożądanych, mających bezpośredni bądź pośredni wpływ na zdrowie chorego. Chociaż profile tolerancji leków przeciwpsychotycznych pierwszej (FGAs, *first-generation antipsychotics*) i drugiej generacji (SGAs, *second-generation antipsychotics*) różnią się, to problemy związane z bezpieczeństwem ich stosowania oraz wpływem na zdrowie fizyczne (działanie kardiotoxyczne, metaboliczne, pozapiramidowe) mogą się pojawić w przypadku stosowania obu klas leków. Objawy niepożądane mogą ponadto obniżyć jakość życia, powodować stygmatyzację oraz prowadzić do pogorszenia współpracy z pacjentem. Wyniki badań pokazują, że jednym z podstawowych czynników wpływających na stosowanie się chorego do zaleceń, a w konsekwencji na efekt terapeutyczny, jest tolerancja leczenia [1, 2]. W le-

czeniu schizofrenii niezbędne jest zatem uwzględnienie bezpośrednich oraz pośrednich skutków złej tolerancji oraz podejmowanie działań minimalizujących objawy niepożądane, takie jak na przykład polekowe zaburzenia ruchowe [3]. Leki wywołujące objawy pozapiramidowe to, przede wszystkim, choć nie wyłącznie, neuroleptyki działające antagonistycznie na układ dopaminergiczny. Powikłania ruchowe mogą być następstwem zarówno stosowania, jak i nagłego odstawienia leków stymulujących układ dopaminergiczny. W ostatnich latach, w związku z wprowadzeniem do leczenia neuroleptyków atypowych (SGAs) częściej podnosi się znaczenie takich powikłań leczenia jak przyrost masy ciała, zaburzenia gospodarki węglowodanowej czy zespół metaboliczny. Warto jednak podkreślić, że stosowanie leków II generacji nie eliminuje możliwości pojawienia się zaburzeń ruchowych związanych ze zmianami transmisji neuroprzekaznikowej oraz zjawiskiem up-regulacji w prążkowiu [1–4]. Wyniki badań pokazują, że blokada receptora D2 na poziomie 65–72% pozwala na uzyskanie skuteczności terapeutycznej oraz zminimalizowanie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [5]. Uważa się, że pojawianie się objawów pozapiramidowych jest związane z antago-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Mosiołek
Klinika Psychiatryczna WNOZ WUM
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia
im. prof. Jana Mazurkiewicza
ul. Partyzantów 2/4, 05–802 Pruszków
tel.: 22 758 63 71, faks: 22 758 75 70
e-mail: manitka@tlen.pl

nistycznym działaniem neuroleptyków na receptory D2, przy czym parkinsonizm polekowy oraz akatyzyja występują zazwyczaj przy ponad 78-procentowej blokadzie tego receptora [5]. Aktualnie szacuje się, że polekowe objawy pozapiramidowe mogą dotyczyć nawet 50% pacjentów leczonych lekami psychotropowymi, przy czym u jednego pacjenta może jednocześnie występować zarówno parkinsonizm polekowy, jak i dystonia, akatyzyja oraz późne dyskinezy. Warto zaznaczyć, że objawy pozapiramidowe mogą się pojawić również w związku ze stosowaniem niektórych leków przeciwdepresyjnych, głównie z grupy SSRI (*selective serotonin re-uptake inhibitors*), takich jak: escitalopram czy fluoksetyna, leków normotymicznych: kwas walproinowy czy lit, oraz leków nasennych [6–10].

Podział polekowych objawów pozapiramidowych

Ze względu na czas, w jakim wystąpiły objawy pozapiramidowe (EPS, *extrapyramidal symptoms*), dzieli się je na tak zwane ostre i przewlekłe. Ostre pojawiają się najczęściej w ciągu kilku dni do kilku tygodni od włączenia leczenia lub zmiany dawki leku psychotropowego, przewlekłe związane są z długotrwałym, często wieloletnim stosowaniem neuroleptyków. Ostre objawy pozapiramidowe to dystonie, parkinsonizm oraz akatyzyja. Do przewlekłych EPS zalicza się późne dyskinezy, utrzymującą się akatyzyję oraz parkinsonizm. Podział objawów pozapiramidowych uwzględnia również ich wpływ na obraz i dynamikę zaburzeń ruchowych. Dzieli się je na związane ze spowolnieniem psychoruchowym (hipokineza, akineza), odpowiadające parkinsonizmowi oraz przebiegające z ruchami mimowolnymi o różnym charakterze (dystonie, mioklonie, drżenia, płasawica), tak zwane zespoły hiperkinetyczne [6]. W ocenie występowania i nasilenia objawów pozapiramidowych pomocne są skale kliniczne, takie jak: *The Barnes Akathisia Rating Scale* służąca do oceny akatyzyji, *Simpson-Angus Scale* służąca do oceny objawów parkinsonowskich oraz *Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)* używana do oceny ruchów mimowolnych [11, 12]. W praktyce klinicznej zazwyczaj nie są one jednak stosowane. Do diagnostyki oraz oceny dynamiki objawów pozapiramidowych, najczęściej wystarczają dokładny wywiad oraz obserwacja chorego pod kątem zaburzeń ruchowych.

Parkinsonizm polekowy

Parkinsonizm polekowy występuje u 15–40% osób leczonych neuroleptykami, przy czym większa częstość występowania oraz większe nasilenie objawów wiążą się ze stosowaniem wysokich dawek leków klasycznych (występuje u 34% chorych leczonych haloperidolem, 17% leczonych amisulpridem, 16% ziprazidonem, 11% kwetiapiną – EUFEST) [13]. Dodatkowo inhibitory wychwytu

zwrotnego serotoniny takie jak: fluoksetyna, sertralina, escitalopram i paroksetyna oraz kwas walproinowy mogą wywoływać polekowy parkinsonizm. Największe ryzyko wystąpienia objawów parkinsonowskich pojawia się w pierwszych tygodniach leczenia, szczególnie narażeni na występowanie tej grupy objawów niepożądanych są osoby po 50. rż. Pojawienie się objawów parkinsonowskich jest związane z polekowym osłabieniem neurotransmisji dopaminergicznej oraz nasileniem neurotransmisji cholinergicznej w prążkowie. Objawy parkinsonizmu to: drżenia – głównie kończyn górnych, zuchwy i języka, zarówno zamiarowe, jak i spoczynkowe, sztywność – objaw tak zwanego koła zębatego lub rury ołowianej, zeszywnienie innych mięśni, akinezyja – zubożenie ruchów, bradykinezyja – powolność i ograniczenie ruchów, maskowata, naoliwiona twarz, przygarbiona sylwetka. Dodatkowo czasem występuje chód drobnymi krokami, pocieranie podszewkami o podłogę i pochylenie tułowia do przodu [6, 14, 15].

Leczenie

W przypadku niemożności zmniejszenia dawek leku lub zamiany na lek o mniejszym potencjale wywoływania EPS stosuje się: amantadynę 100–600 mg/d., biperiden 4–16 mg/d., prydynol 5–20 mg/d.

Złośliwy zespół poneuroleptyczny

Złośliwy zespół poneuroleptyczny (NMS, *neuroleptic malignant syndrome*) jest poważną, potencjalnie śmiertelną komplikacją leczenia silnymi neuroleptykami lub polipragmazji z litem, powstałą w efekcie blokady receptorów DA w prążkowie i podwzgórzu. Zwykle objawami tego zespołu są: sztywność mięśniowa, gorączka, dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego i zmiany stanu psychicznego pacjenta. Śmiertelność NMS wynosi około 10% (5–30%) i jest najczęściej wynikiem powikłań sercowych, krążeniowych, nerkowych oraz oddechowych [16, 17]. Aktualnie ocenia się, że złośliwy zespół poneuroleptyczny występuje u około 0,01–0,02% pacjentów leczonych neuroleptykami. Objawy złośliwego zespołu poneuroleptycznego najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia lekami przeciwpsychotycznymi lub w przypadku wieloletniego brania leków po nagłym zwiększeniu dawki [16]. U około 16% pacjentów pojawiają się już w ciągu pierwszej doby po podaniu neuroleptyków, natomiast u 66% występują w ciągu pierwszego tygodnia [6]. Do leków mogących wywołać NMS w leczeniu skojarzonym z neuroleptykami należą: sole litu, karbamazepina, fenytoina, tetrabenazyna, mianseryna oraz fluoksetyna [6, 16]. Istnieją doniesienia o samodzielnym wywoływaniu przez mianserynę i fluoksetynę zespołów podobnych do NMS, ale nie jest do końca pewne czy nie są to odmiany

zespołu serotoninowego [18]. W 2011 roku zostały zaproponowane przez Guerrera, Stanleya, Caroffa, Manna i Levensona uaktualnione kryteria rozpoznawania NMS [19].

Diagnostyka:

- terapia lekiem dopaminolitycznym lub odstawienie leku dopaminomimetycznego w ciągu ostatnich 72 h;
 - hipertermia tj. temperatura powyżej 38°C, w NMS temperatura ciała może wzrosnąć do 42°C (narasta nawet o 1°C w ciągu 15 min);
 - sztywność mięśniowa typu „rury ołowianej” dotyczy wszystkich grup mięśni i może osiągnąć znaczny stopień. Często, jednocześnie występujące z napięciem mięśni drżenie może dawać objaw „koła zębatego”. W niektórych przypadkach sztywność mięśniowa bywa tak duża, że może upośledzić ruchomość klatki piersiowej i spowodować niewydolność oddechową pacjenta wymagającą mechanicznej wentylacji. Poza tym rzadziej obserwowane są: *opistotonus*, szczyłkościsk i inne dyskinezy, dystonie oraz ruchy płasawicze;
 - zmiana stanu psychicznego pacjenta przejawiająca się zaburzeniami świadomości z pobudzeniem ruchowym lub mutyzmem i objawami katatonii;
 - co najmniej 4-krotne podwyższenie stężenia kinazy kreatynowej w stosunku do normalnej wartości;
 - labilność autonomicznego układu nerwowego objawiająca się co najmniej dwoma objawami takimi jak podwyższone ciśnienie tętnicze, fluktuacje ciśnienia tętniczego, wzmożona potliwość, nietrzymanie moczu;
 - podwyższona aktywność metaboliczna organizmu pacjenta objawiająca się tachykardią, zaburzeniami rytmu serca, *tachypnoe*, wzrostem produkcji CO₂.
- W diagnostyce pomocne są badania laboratoryjne, które dodatkowo pozwalają na ocenę dynamiki złośliwego zespołu poneuroleptycznego. Wśród odchyłań od normy w wynikach badań laboratoryjnych stwierdza się wysokie stężenie w osoczu fosfokinazy kreatyninowej (CK, CPK), typowo powyżej 1000 j.m./l, dochodzące nawet do 60 000 j.m./l w najcięższych postaciach zespołu [6], leukocytozę 15 000–30 000 K/ml, mioglobiniurię, podwyższone stężenia transaminaz ALAT i AspAT, dehydrogenazy mleczanowej, aldolazy, fosfatazy alkalicznej oraz kwasicy metaboliczną [6, 19–21].

Leczenie:

- odstawienie leków przeciwpsychotycznych;
- leki dopaminergiczne: dożylnie – amantadyna 200–600 mg/d. w powolnych wlewach kroplowych. W przypadku, gdy pacjent nie ma zaburzeń połykania można stosować doustnie amantadynę 100–600 mg/d. lub bromokryptynę 5–80 mg/d.

- w 2–3 dawkach podzielonych (w przypadku gdy istnieje możliwość zachłyśnięcia się pacjenta, zalecane jest podawanie leków przez sondę żołądkową);
- lorazepam 3–10 mg/d.;
- ochładzanie ciała, okłady, leki przeciwgorączkowe (należy ostrożnie stosować ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby);
- tlenoterapia (4–6 l/min) w przypadku zaburzeń oddychania;
- w przypadku nasilonych objawów NMS należy rozważyć włączenie dantrolenu *i.v.* w dawce 1–2,5 mg/kg/d. do dawki maksymalnej 10 mg/kg/d.;
- zalecane jest leczenie elektrowstrząsowe (6–10 zabiegów EW bilateralnych) w sytuacji nieskuteczności leczenia farmakologicznego lub utrzymywania się objawów parkinsonowskich albo katatonicznych;
- w przypadku wystąpienia powikłań ogólnoustrojowych, przy utrzymującej się temperaturze > 40°C, tętno > 120/min zalecane jest leczenie na oddziałach intensywnej opieki [6, 15, 16].

Ostra reakcja dystoniczna

Ostra reakcja dystoniczna to niekontrolowany skurcz pewnych grup mięśniowych: gałek ocznych (tzw. objawy wejrzeńowe), twarzy, szyi (opadnięta, zablokowana żuchwa, wysunięty język, przekręcona głowa, kręcz karku), czasem mięśni kończyn i tułowia. Objawy pojawiają się nagle, zwykle kilka godzin do kilku dni po rozpoczęciu leczenia neuroleptykami i często mają ostry, dramatyczny początek [22, 23]. Reakcja dystoniczna zazwyczaj jest bolesna dla chorego, wywołuje ponadto duży lęk i cierpienie u pacjenta.

Leczenie

Leczenie obejmuje, w zależności od nasilenia objawów, leki podawane doustnie, domięśniowo lub dożylnie (odpowiedź po lekach *i.v.* występuje po ok. 5 min, po lekach *i.m.* po ok. 20 min). W niektórych przypadkach ostre dyskinezy, prowadząc do zaburzeń oddychania, mogą być stanem zagrażającym życiu. Niezbędna jest wówczas szybka interwencja w postaci podania leku w formie dożylniej bądź domięśniowej. Zalecane jest podawanie 200 mg amantadyny w powolnym wlewie dożylnym bądź biperidenu 2 mg domięśniowo. W mniej nasilonych dystoniach stosuje się doustnie leki przeciwcholinergiczne: biperiden 2 mg lub prydydol 5 mg, diazepam 5–10 mg, amantadynę 100 mg [6, 14, 23].

Akatyzja

Akatyzja jest subiektywnym stanem wewnętrznego niepokoju zazwyczaj połączonego z silną potrzebą lub przymusem poruszania się. Pojawia się najczęściej

w kilka godzin lub dni (do 6 tyg.) od włączenia leku przeciwpsychotycznego lub zwiększenia jego dawki. Opisywane są również przypadki wystąpienia akatyzi po nagłym odstawieniu zarówno neuroleptyku, jak i leków przeciwcholinergicznym [14, 15, 22, 24]. Zdarza się, że nasilona akatyza bywa mylona z pobudzeniem psychotycznym, co może stać się przyczyną błędnych decyzji terapeutycznych i zwiększenia stresu pacjenta. W przypadku akatyzi o niewielkim nasileniu pacjenci zgłaszają nieokreślony lęk, złe samopoczucie oraz napięcie i dysfориę. Przejawem akatyzi z dużym nasileniem objawów są wewnętrzna potrzeba ruchu, przechodzenie z nogi na nogę, kroczenie do przodu i tyłu, częsta zmiana pozycji ciała, krzyżowanie nóg, tupanie, chodzenie bez przerwy dla rozładowania napięcia, niezdolność do siedzenia lub stania w miejscu przez nawet krótki czas. Obiektywnym objawom przymusu ruchowego towarzyszą subiektywne objawy psychiczne dużego niepokoju i napięcia, zazwyczaj zlokalizowanego w kończynach, głowie i szyi, klatce piersiowej lub brzuchu [15, 22]. Niepokój ruchowy oraz uczucie napięcia utrzymują się przez cały czas, nie wykazując dynamiki dobowej. Rozpowszechnienie akatyzi szacuje się na poziomie 25%, choć w piśmiennictwie pojawiają się doniesienia, że może ona występować nawet u 50% osób leczonych neuroleptykami [24, 25]. Uważa się, że akatyza może odpowiadać za nasilenie tendencji suicydalnych lub zachowań agresywnych.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów akatyzi zalecane jest zmniejszenie dawki leku przeciwpsychotycznego lub zmiana na lek o mniejszym potencjale wywołania akatyzi. W przypadku, gdy modyfikacja leczenia jest niewskazana, najczęściej w terapii stosuje się β -adrenolityki, których skuteczność w leczeniu akatyzi przewlekłej ocenia się na poziomie 75%. Zalecane jest włączenie propranololu w dawkach podzielonych 30–160 mg/d., jako najskuteczniejszego leku z grupy β -adrenolityków [28–30]. W leczeniu akatyzi stosuje się ponadto amantadynę w dawkach 100–300 mg/d., klonidynę (selektywny antagonist receptorów β_2 -adrenergicznych) w dawce 0,150 mg/d. ($2 \times 0,075$) oraz doraźnie benzodiazepiny [31]. Niekiedy skuteczne bywają leki przeciwdepresyjne, głównie z grupy nioselektywnych agonistów serotoninericznych, takich jak na przykład mianseryna, mirtazapina oraz trazodon. Leki antycholinergiczne w leczeniu akatyzi uważane są za mało skuteczne [6, 15, 32].

Dyskinezy

Jest to zespół objawów motorycznych pod postacią mimowolnych, powtarzających się ruchów warg, żuchwy, języka, rzadziej tułowia i kończyn. Klasycznym przykładem późnych dyskinez są stereotypowe i powtarzające się ruchy cmokania, lizania i żucia, dotyczące ust, języka i żuchwy. Dyskinezy polekowe powstają na skutek przewlekłej terapii lekami przeciwpsychotycznymi, prowadzącej do up-regulacji receptorów dopaminergicznym oraz ich hipersensytyzacji [21, 22]. Powstają w trakcie długotrwałego leczenia neuroleptykami (> 6 mies., mogą pojawić się podczas zmniejszenia dawki lub odstawiania), mają charakter przewlekły, ustępują zaledwie w 5–40% przypadków [6, 14, 15, 33, 34]. Uważa się, że mechanizm powstawania dyskinez może być związany również z nadmierną aktywnością glutaminergiczną korowo-prążkowiowych dróg projekcyjnych prowadzących do rdzenia, dlatego leczenie obejmuje podanie antagonistów receptora NMDA (amantadyny) hamujących transmisję glutaminergiczną. Późne dyskinezy rozwijają się nawet u 20% pacjentów leczonych neuroleptykami. Rzadkie przypadki późnych dyskinez obserwowano podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych i litu. Późne dyskinezy mogą się utrzymywać długotrwale, nawet do 5 lat po odstawieniu wywołującego je leku [35]. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia dyskinez polekowych należą: płeć żeńska, wiek powyżej 50 lat, uszkodzenie centralnego układu nerwowego (CUN).

Leczenie

Zalecane leczenie dyskinez obejmuje zmianę leku na atypowy, przy czym najskuteczniejsza w redukcji dyskinez jest klozapina. W piśmiennictwie opisywane są próby leczenia dyskinez za pomocą kwasu walproinowego lub klonazepamu, jednak ich skuteczność w redukcji objawów jest dyskusyjna. W terapii dyskinez stosuje się: leki antycholinergiczne, na przykład: prydynol 5–15 mg/d., biperiden 2–12 mg/d., trihexyphenidil 4–12 mg/d. (na okres kilku tygodni), leki blokujące kanały wapniowe, na przykład: diltiazem 30–120 mg/d., nifedipina 30 mg/d. [36]. Wnioski z metaanalizy 11 badań klinicznych (2012), potwierdzają skuteczność amantadyny w leczeniu dyskinez [37]. Amantadyna była stosowana z pozytywnym skutkiem w leczeniu fluktuacji i dyskinez w chorobie Parkinsona, gdzie jej wysoką skuteczność obserwowano w dyskinezach o typie płasawicznym [38].

Krótki przewodnik po najczęściej używanych lekach w leczeniu objawów pozapiramidowych

W leczeniu pozapiramidowych objawów niepożądanych najczęściej stosuje się siarczan amantadyny, biperiden,

prydynol, benzodiazepiny, β -adrenolityki oraz antagonistów wapnia. Są to preparaty z różnych grup, o odmiennych mechanizmach działania, a ich skuteczność jest zróżnicowana w zależności od charakteru pozapiramidowych objawów niepożądanych.

Amantadyna (Amantix[®], Viregyt-K[®]) jest niekompetywnym antagonistą receptorów NMDA, ma również działanie antagonistyczne wobec glutaminianu, wykazuje pośrednie działanie agonistyczne w stosunku do receptorów dopaminergicznych w prążkowiu. W psychiatrii stosuje się ją w leczeniu ciężkich i zagrażających życiu przypadków złośliwego zespołu poneuroleptycznego, objawów występujących w zespołach parkinsonowskich (sztywność, drżenie, hipokineza, akineza), w pozapiramidowych działaniach niepożądanych neuroleptyków, takich jak parkinsonizm, akatyzja i dyskinezy polekowe. W stężeniach terapeutycznych amantadyna (za pośrednictwem receptorów NMDA) hamuje uwalnianie acetylochliny i przez to wykazuje działanie antycholinergiczne. Z punktu widzenia klinicznego amantadyna, oprócz leczenia objawów niepożądanych, chroni jednocześnie przed zjawiskiem neurodegeneracji, co w przebiegu chorób długoterminowych, takich jak schizofrenia, może poprawiać odpowiedź na leczenie. Lek prawdopodobnie ma działanie neuroprotektoryjne. Zarejestrowane wskazania do stosowania leku obejmują: terapię objawów występujących w chorobie Parkinsona oraz zespołach parkinsonowskich, takich jak sztywność, drżenie, hipokineza i akineza, jak również znoszenie pozapiramidowych działań niepożądanych neuroleptyków i innych leków o podobnym działaniu, takich jak wczesne dyskinezy, akatyzja i parkinsonizm.

Biperiden (Akineton[®]) oraz prydynol (Polmesilat[®], Pridinol[®]) są lekami przeciwcholinergicznymi stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona oraz zaburzeń pozapiramidowych w postaci mimowolnych, nieprawidłowych ruchów. Leki, wiążąc się z receptorami muskarynowymi, zmniejszają nasilenie takich objawów, jak sztywność mięśni, mimowolne drżenia mięśni, spowolnienie ruchowe czy mimowolne ruchy. Wskazania do stosowania tych leków obejmują leczenie zaburzeń ruchowych (objawów pozapiramidowych), spowodowanych działaniem neuroleptyków lub innych leków o podobnym działaniu, takich jak: skurcze języka, skurcze mięśni gardła i napady przymusowego patrzenia ze zwrotem gałek ocznych w górę (dyskinezy wczesne), pobudzenie ruchowe, przymus bycia w ciągłym ruchu (akatyzja) oraz dolegliwości podobne do choroby Parkinsona (objawy parkinsonoidalne). Leki te stosowane przewlekłe

mogą wywierać działanie euforyzujące, prowadzące do uzależnienia.

Leki blokujące kanały wapniowe, np.: diltiazem (Oxycardil[®], Diacordin[®], Diltiazem[®]), nifedipina (Cordafen[®]), działając poprzez blokadę kanałów wapniowych, uniemożliwiają wnikanie jonów wapnia do komórki, przez co prowadzą do rozluźnienia mięśni (blokując kanał wapniowy, zmniejszają niezbędną do skurczu ilość wapnia w komórkach). Wskazania do stosowania leków z tej grupy nie obejmują leczenia objawów pozapiramidowych. Stosowanie ich jest procedurą *off-label*. Beta-adrenolityki są lekami blokującymi receptory adrenergiczne β -1 i β -2, co doprowadza do zahamowania działania układu współczulnego. Propranolol – nieselektywny β -adrenolityk, jest lekiem mającym ponadto działanie stabilizujące błonę komórkową. Charakterystyki produktu leczniczego zarówno propranololu (najczęściej stosowany lek), jak i innych leków z tej grupy nie obejmują we wskazaniach leczenia objawów pozapiramidowych, w tym akatyzji. Stosowanie leku w tym wskazaniu wymaga zgody pacjenta (*off-label*).

Podsumowanie

W psychozie, wskutek silnej stymulacji glutaminergicznej receptorów NMDA, prowadzącej do toksycznego pobudzenia neuronu, może dochodzić do zjawiska ekscytotoksyczności, odpowiadającego między innymi za słabszy efekt terapeutyczny, lekooporność oraz gorszą tolerancję leczenia. Naturalną konsekwencją niepełnej bądź braku odpowiedzi na farmakoterapię jest stosowanie bardzo wysokich dawek leków (często *off-label*), potencjalizacji leczenia przeciwpsychotycznego czy politerapii. Większość badań ocenia częstość stosowania dwóch lub więcej neuroleptyków (z powodu oporności na leczenie) na poziomie 10–30% (w USA do 50%) [39]. Postępowanie takie zwiększa ryzyko wystąpienia poneuroleptycznych działań niepożądanych. Niekiedy na poprawę tolerancji i bezpieczeństwa leczenia wpływa sama modyfikacja farmakoterapii, zdarza się jednak, że w niektórych przypadkach postępowanie takie nie jest zalecane (możliwość nawrotu) bądź nieskuteczne. Dlatego też wiedza na temat strategii postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych jest równie niezbędna, jak wiedza na temat stosowanego w schizofrenii leczenia. Optymalizując efekt terapeutyczny, powinniśmy uwzględnić wpływ objawów niepożądanych na funkcjonowanie chorego. Pomocne są w tym leki poprawiające tolerancję leczenia, a jak wiadomo, lepsza tolerancja oznacza lepszą współpracę.

Streszczenie

Wprowadzenie do leczenia leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (SGAs) spowodowało, że w ostatnich latach częściej podnosiło się znaczenie takich powikłań leczenia, związanych z ich przyjmowaniem, jak przyrost masy ciała, cukrzyca czy zespół metaboliczny. Warto jednak podkreślić, że z występowaniem polekowych objawów pozapiramidowych możemy mieć do czynienia zarówno w przypadku stosowania neuroleptyków pierwszej (FGAs), jak i drugiej generacji (SGAs). Szacuje się, że polekowe zaburzenia ruchowe mogą występować w różnym nasileniu nawet u 50% pacjentów leczonych lekami psychotropowymi, przy czym u jednego pacjenta mogą występować objawy należące do różnych grup, takich jak parkinsonizm polekowy, dystonie, akatyzja i dyskinezy.

Psychiatria 2014; 11, 3: 160–165

słowa kluczowe: parkinsonizm polekowy, akatyzja, dyskinezy, dystonie, złośliwy zespół poneuroleptyczny

Piśmiennictwo

- Haddad P.M., Sharma S.G. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*. 2007; 21 (11): 911–936.
- Sharif Z. Side effects as influencers of treatment outcome. *J. Clin. Psychiatry* 2008; 69 (supl. 3): 38–43.
- Werner F.M., Coveñas R. Safety of antipsychotic drugs: focus on therapeutic and adverse effects. *Expert Opin. Drug Saf.* 2014; 30: 1–12.
- Weiden P.J., Buckley P.F. Reducing the burden of side effects during long-term antipsychotic therapy: the role of “switching” medications. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68 (supl. 6): 14–23.
- Kapur S., Zipursky R., Jones C., Remington G., Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind study of first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 514–520.
- Rabe-Jabłońska J., Pawełczyk T., Strzelecki D. Przewodnik psychofarmakoterapii – działania niepożądane i powikłania. *Via Medica, Gdańsk* 2010: 32–34, 121–146.
- Shimizu S., Mizuguchi Y., Tataru A. i wsp. 5-HT1A agonist alleviates serotonergic potentiation of extrapyramidal disorders via postsynaptic mechanisms. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2013; 46: 86–91.
- Bilen S., Saka M., Ak F., Oztekin N. Persistent dystonia induced by fluoxetine. *Intern. Med. J.* 2008; 38 (8): 672–674.
- Kolíšcak L.P., Makela E.H. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced akathisia. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2003; 49 (2): e28-36; quiz e37-8.
- Ak S., Anil Yağcıoğlu A.E. Escitalopram-induced Parkinsonism. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2014; 36 (1): 126.e1-2.
- Barnes T.R. The Barnes Akathisia Rating Scale – revisited. *J. Psychopharmacol.* 2003; 17 (4): 365–370.
- Blanchet P.J., Rompré P.H. Clinimetric evaluation of the Simpson-Angus Scale in older adults with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2014; 34 (1): 36–39.
- Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. i wsp.; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371 (9618): 1085–1097.
- Sapa J. Wybrane choroby i zaburzenia polekowe – możliwości profilaktyki i leczenia. *Część I. Farm. Pol.* 2009; 65 (10): 733–742.
- Zyss T., Banach M., Zięba A. Akatyzja – diagnoza, patofizjologia i terapia. *Psychiatria Polska* 2009; XLIII (4): 387–402.
- Szafrański T., Woźniak A. Stany nagłe w psychiatrii. *Psychiatria Polska* 2007; XLI (6): 871–938.
- Bogucki A., Gajos A., Cybertowicz M. Stany nagłe w pozapiramidowych zaburzeniach ruchowych – diagnostyka i postępowanie. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2006; 2 (4): 183–189.
- Strawn J.R., Keck P.E., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome. *Am. J. Psych.* 2007; 164 (6): 870–876.
- Gurrera R.J., Caroff S.N., Cohen A. i wsp. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J. Clin. Psych.* 2011; 72 (9): 1222–1228.
- Shalev A., Hermesh H., Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J. Clin. Psych.* 1989; 50 (1): 18–25.
- Velamoor V.R., Norman R.M., Caroff S.N. i wsp. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1994; 182 (3): 168–173.
- Munetz M.R., Cornes C.L. Distinguishing akathisia and tardive dyskinesia: a review of the literature. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1983; 3: 343–350.
- Casey D.E. Tardive dyskinesia. *West J. Med.* 1990; 153 (5): 535–541.
- Barnes T.R.E., Braude W.M. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1985; 42: 874–878.
- Weiner W.J., Luby E.D. Tardive akathisia. *J. Clin. Psych.* 1983; 44 (11): 417–419.
- Vernon G.M. Drug-induced and tardive movement disorders. *J. Neurosc. Nurs.* 1991; 23 (3): 183–187. [brak odnośnika]
- Adler L.A., Peselow E., Rosenthal M., Angrist B. A controlled comparison of the effects of propranolol, benztropine, and placebo on akathisia: an interim analysis. *Psychopharmacol. Bull.* 1993; 29 (2): 283–286.
- Kulik A., Wilbur R. Case report of propranolol (Inderal) pharmacotherapy for neuroleptic-induced akathisia and tremor. *Progn. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1983; 7: 223–225.
- Ruedrich S., Grush L., Wilson J. Beta adrenergic blocking medications for aggressive or self-injurious mentally retarded persons. *Am. J. Ment. Retard.* 1990; 93: 607–617.
- Sharma A., Madaan V., Petty F. Propranolol treatment for neuroleptic-induced akathisia. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 2005; 7 (4): 202–203.
- Amann B., Erfurth A., Grunze H. Treatment of tardive akathisia with clonidine: a case report. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1999; 2 (2): 151–153.
- Blaisdell G.D. Akathisia: a comprehensive review and treatment summary. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27 (4): 139–146.
- Aquino C.C., Lang A.E. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20 (supl. 1): S113-7.
- Aia P.G., Revuelta G.J., Cloud L.J., Factor S.A. Tardive dyskinesia. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2011; 13 (3): 231–241.
- Jasińska-Myga B. Zespoły pozapiramidowe osób w podeszłym wieku. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010; 6 (4): 196–201.
- Holloman L.C., Marder S.R. Management of acute extrapyramidal effects induced by antipsychotic drugs. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1997; 54 (21): 2461–2477.
- Elahi B., Phielipp N., Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can. J. Neurol. Sci.* 2012; 39 (4): 465–472.
- Sławek J. Fluktuacje I dyskinezy w chorobie Parkinsona – fenomenologia, mechanizmy i metody postępowania. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8 (4): 145–155.
- Correll C.U., Rummel-Kluge C., Corves C., Kane J.M., Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr. Bull.* 2009; 35 (2): 443–457.