

Małgorzata Rzewuska

Działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych II generacji

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Nowe, atypowe neuroleptyki, które ostatnio zwane są lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji stale są badane i porównywane pod kątem specyficzności działań klinicznych, także niepożądanych. Dzięki temu są coraz lepiej poznane, a wyniki ocen objawów niepożądanych pozwalają na rewizję dotychczasowych sądów o bezpieczeństwie stosowania leków, także tradycyjnych, psychotropowych. Dotyczy to szczególnie tzw. niemych objawów do niedawna traktowanych jako niezbędny efekt uboczny terapii. W pracy podsumowano dane o częstości występowania i skutkach klinicznych objawów niepożądanych leków, zwłaszcza drugiej generacji.

Różne w przypadku poszczególnych leków ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych pozwala na uściślenie zasad monitorowania i wyboru terapii.

Summary

New atypical neuroleptics, recently named “antipsychotic drugs of second generation”, are continually studied and compared in terms of their clinical action specificity as well as their undesirable side effects. Consequently, the body of knowledge about these drugs is growing, and results of their side effects evaluation allow to revise the existing opinions about safety of these, as well as other, traditional psychotropic drugs administration. This pertains especially to the so-called silent symptoms, until quite recently regarded as an indispensable side effect of treatment. Data on frequency and clinical consequences of side effects of antipsychotic drugs, above all, of second generation, are summarized in the paper. Particular drugs differ as regards the risk of side effects.

On these grounds the principles of monitoring and the choice of treatment can be specified more precisely.

Coraz powszechniejsza jest opinia, że leki przeciwpsychotyczne II generacji powinny być zaliczone do leków pierwszego rzutu (opinia ekspertów WHO, grudzień 2000). Niewątpliwie leki te odgrywają pierwszoplanową rolę w leczeniu chorych z chorobą Parkinsona, lub z późnymi dyskinezami, ale także u tych, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia nasilonych objawów niepożądanych (chorzy młodzi i w wieku podeszłym, chorzy z pierwszym epizodem schizofrenii). Zmiana leku neuroleptycznego na lek drugiej generacji jest wskazana u pacjentów, u których podczas stosowania dawek terapeutycznych klasycznego neuroleptyku wystąpiła akatyzyja oraz u kobiet, u których leczenie spowodowało zaburzenia miesiączkowania (Raport ekspertów WHO, Sartorius i in. 2000).

Ograniczanie stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji z powodu ich wyższej ceny odzwierciedla piętno choroby psychicznej (Sartorius i in. 2000).

Skuteczność nowych leków w stosunku do objawów wytwórczych i lekoopornych, także negatywnych i korzystny wpływ na funkcje poznawcze służą nie tylko lepszej współpracy chorych w leczeniu, ale i wpływa na poprawę jakości ich życia. Dążeniu do większej dostępności tych leków dla chorych towarzyszą badania zmierzające do perfekcyjnego poznania różnic działania poszczególnych leków. Różnice te dotyczą głównie występowania działań niepożądanych poszczególnych leków u chorych z różnych grup ryzyka. Poznanie tych różnic umożliwia bezpieczniejszy i właściwy dobór leku.

W niniejszym opracowaniu omówiono niektóre uboczne działania leków przeciwpsychotycznych II generacji (amisulprydu, kłozapiny, kwetiapiny, olanzapiny, risperidonu):

- zaburzenia neurologiczne,
- hiperprolaktynemię,
- przyrost masy ciała,
- zaburzenia metaboliczne,
- zaburzenia hematologiczne,
- działanie kardi toksyczne.

Zaburzenia neurologiczne

Objawy pozapiramidowe

Definicja: zaburzenia związane z działaniem antydopaminergicznym leków w zwojach podstawy powodujące wystąpienie objawów ruchowych (drzeń, sztywności, akinezy, dystonii, akatyzji, dyskinez).

Leki przeciwpsychotyczne II generacji rzadziej niż klasyczne neuroleptyki powodują objawy pozapiramidowe. Dotychczas jednak przeprowadzono niewiele metaanaliz, porównujących nowe leki pod względem działania pozapiramidowego. Goldstein (2000) ocenił ryzyko objawów pozapiramidowych na podstawie danych z badań klinicznych (tabela 1).

Przedstawione dane wskazują na to, że podczas stosowania olanzapiny, risperidonu i amisulprydu częstość zaburzeń pozapiramidowych wzrasta wraz

Tabela 1. Odsetek badanych z objawami pozapiramidowymi (Goldstein 2000)

Lek	Dawka dobową	Odsetek chorych z objawami pozapiramidowymi
Placebo	–	13–27%
Haloperidol	4–16 mg	44–56%
Amisulpryd	100–1200 mg	31–55%
Kwetiapina	75–750 mg	4–8%
Olanzapina	5–15 mg	15–32%
Risperidon	2–16 mg	13–31%
	2–6 mg	13–16%

z dawką leku. Objawy pozapiramidowe występują najrzadziej podczas stosowania kwetiapiny (rzadziej niż podczas stosowania placebo). W przypadku risperidonu dawki standardowe (2–6 mg) powodują objawy pozapiramidowe równie często jak placebo. Podobne wyniki dotyczyły olanzapiny, ale tylko w przypadku stosowania małej dawki (5 mg).

Parkinsonizm

Objawy: sztywność mięśni, akineza, drżenia, ślinotok, łojotok, zlewne poty.

Mechanizm: zablokowanie przekazywania dopaminergicznego w układzie nigrostriatalnym.

Czynniki ryzyka: płeć żeńska, młody wiek lub po 50 r.ż., chorzy z poszerzeniem komór bocznych, obecność zaburzeń nastroju.

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji częstość występowania objawów parkinsonowskich jest podobna. Porównanie dokonane przez Gonzalesa i wsp. (2001) wykazało następującą częstość występowania poszczególnych objawów:

Sztywność stwierdzono u:

- 34,4% leczonych haloperidolem,
- 9,7% leczonych olanzapiną,
- 18,0% leczonych risperidonem,
- 7,9% leczonych kwetiapiną.

Hipokinezę stwierdzono u:

- 47,2% leczonych haloperidolem,
- 26,0% leczonych olanzapiną,
- 35,0% leczonych risperidonem,
- 25,0% leczonych kwetiapiną.

Drżenia stwierdzono u:

- 48,4% leczonych haloperidolem,
- 14,2% leczonych olanzapiną,
- 25,3% leczonych risperidonem,
- 15,8% leczonych kwetiapiną.

Hiperkinezy stwierdzono u:

- 8,3% leczonych haloperidolem,
- 1,9% leczonych olanzapiną,
- 7,9% leczonych risperidonem,
- 3,2% leczonych kwetiapiną.

Z porównania wynika, że drżenia, hiperkinezy i sztywność obserwowano rzadziej u chorych leczonych olanzapiną i kwetiapiną. Hiperkinezy podczas

stosowania risperidonu obserwowano prawie tak samo często, jak u leczonych haloperidolem. Wyniki te wskazują na to, że objawy parkinsonowskie po risperidonie notowano częściej niż podczas stosowania olanzapiny i kwetiapiny.

Ostre reakcje dystoniczne

Objawy: napadowe skurcze mięśni.

Mechanizm: zaburzenia równowagi dopaminergiczno-cholinergiczej.

Czynniki ryzyka: płeć-mężczyźni, młody wiek, pierwsze zastosowanie leku przeciwpsychotycznego, początek (pierwsze dni) leczenia.

Ostre dystonie występują u kilku procent leczonych neuroleptykami. W grupie 561 leczonych klasycznymi neuroleptykami Raja i Azzoni (2001) obserwowali dystonie u 3% chorych. Częstość dystonii po lekach drugiej generacji była istotnie niższa. Nie obserwowano ich u leczonych kłozapiną, po risperidonie (495 leczonych) wystąpiły u 0,8%, po olanzapinie (95 leczonych) u 1,1%, u jednego chorego z 15 leczonych kwetiapiną.

Także wyniki podawane przez innych autorów (Gonzalez i wsp. 2001) wskazują na wielokrotnie rzadsze niż po klasycznych neuroleptykach występowanie dystonii podczas stosowania leków II generacji. Gonzalez i in. stwierdzili je u 13,2% leczonych haloperidolem, u 2,6% leczonych kwetiapiną, u 5,3% leczonych olanzapiną, u 4,1% leczonych risperidonom.

Akatyzja

Objawy: subiektywnie odczuwane znaczne napięcie, uciążliwe podminowanie, niepokój, dysforia z zazwyczaj towarzyszącym niepokojem ruchowym w obrębie kończyn dolnych.

Występowanie: u 20–24% leczonych klasycznymi neuroleptykami, u 10,3% chorych przyjmujących leki II generacji.

Okres pojawienia się: zazwyczaj w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia (Ayd 1961).

Rozpoznanie różnicowe: pobudzenie, zaostrzenie psychotyczne, manie (Van Putten 1975).

Czynniki zwiększające ryzyko: płeć (2 × częściej u kobiet), równoczesne stosowanie inhibitorów wychwyty serotoniny (Ghaemi 2001).

Kłozapina

W badaniu kontrolowanym (Claghorn i in. 1987) wykazano, że podczas stosowania kłozapiny akatyzja występowała podobnie często, jak u leczonych chlorpromazyną. Podobnie ocena naturalistycznego przebiegu leczenia w ślepej próbie wykazała występowanie akatyzji u 39% chorych przyjmujących kłozapinę i u 45% biorących klasyczne neuroleptyki (Cohen i in. 1991).

Wystąpienie akatyzji u leczonych kłozapiną jest uważane za wskaźnik złej prognozy (Ghaemi 2001).

Risperidon

W rocznym badaniu porównywano risperidon, klozapinę i klasyczne neuroleptyki (Miller i in. 1998). Akatyzyja występowała najrzadziej u leczonych klozapiną (u 7%), częściej podczas stosowania risperidonu (u 13%) i najczęściej po haloperidolu (u 24%). W badaniu tym oceniano jednak tylko tych chorych, którzy przyjmowali leki przez przynajmniej 3 miesiące. W badaniu hiszpańskim EIRE u 234 chorych leczonych risperidonem (w przeciętnej dawce 5,3 mg/dz) akatyzyja występowała u 19,7% istotnie rzadziej niż u leczonych haloperidolem (notowano je u 36,8% chorych).

Olanzapina

Według oceny 1.796 leczonych olanzapiną bądź haloperidolem (Tran i in. 1997) akatyzyja występowała u 7 i 21,5% chorych.

W innym badaniu klinicznym (Tollefson i in. 1997) stosowanie olanzapiny (u 1.336 chorych) i haloperidolu (u 660 chorych) przez 6 tygodni – akatyzyję stwierdzono u 14% leczonych olanzapiną i 35,5% leczonych haloperidolem.

W badaniu EIRE akatyzyja u leczonych olanzapiną (w przeciętnej dawce dobowej 13,5 mg) występowała u 11,4%, istotnie rzadziej niż u leczonych haloperidolem lub risperidonem.

Kwetiapina

W badaniu EIRE (Gonzalez i in. 2001) wśród 43 osób leczonych kwetiapiną (w przeciętnej dawce dobowej 360,5) akatyzyję notowano u 2,6%, rzadziej niż u chorych leczonych haloperidolem, olanzapiną lub risperidonem.

Dane dotyczące występowania akatyzyji zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Częstość występowania akatyzyacji, porównywanie klasycznych neuroleptyków i leków przeciwpsychotycznych II generacji

Autor, rok	Odsetek akatyzyacji	Rodzaj badania (liczba chorych)
Claghorn i in. 1987	klozapina 6% chlorpromazyna 5%	podwójnie ślepa próba (n=151)
Cohen i in. 1991	klozapina 39% klasyczne neuroleptyki 45%	ślepa próba w populacji leczonej (n=52)
Miller i in. 1998	klozapina 7% risperidon 13% haloperidol 24%	naturalny przebieg leczenia (n=106)
Tran i in. 1997	olanzapina 7% haloperidol 21,5%	podwójnie ślepa próba (n=2.606)
Tollefson i in. 1997	olanzapina 14% haloperidol 35,5%	podwójnie ślepa próba (n=1.996)
Gonzalez i in. 2001	haloperidol 36,8% olanzapina 11,4% risperidon 19,7% kwetiapina 2,6%	chorzy ambulatoryjni, naturalny przebieg leczenia (n=636)

Dostępne dane pozwalają uznać, że akatyzja występuje znacznie rzadziej po lekach drugiej generacji, niż po klasycznych neuroleptykach. Wskazują także na to, że o ile działanie antycholinergiczne leków zmniejsza ryzyko drżeń i sztywności mięśni, to nie zapobiega akatyzji (Fleischhacker i in. 1990).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Objawy: hipertermia, hipokineza, dyskinezy, sztywność i drżenia mięśni, zaburzenia układu autonomicznego (tachykardia, zwyżka ciśnienia krwi), zaburzenia świadomości, podwyższenie poziomu kinazy kreatyninowej, leukocytoza, podwyższenie stężenia kreatyniny, aktywności aminotransferaz, mioglobinuria.

Okres i częstość występowania: u 0,2% leczonych neuroleptykami, zwykle rozwija się po kilku tygodniach stosowania leków.

Mechanizm: zablokowanie aktywności receptorów dopaminergicznych w prążkowiu i podwzgórzu.

Różnicowanie: ośrodkowy zespół antycholinergiczny, złośliwa hipertermia, ostra katatonia, zapalenie mózgu, tężec, zatrucie strychniną.

Czynniki ryzyka: młody wiek, płeć męska, uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, choroby somatyczne, odwodnienie.

Złośliwy zespół neuroleptyczny może wystąpić podczas stosowania każdego leku przeciwpsychotycznego (Lazarus i in. 1989). Dotychczas opublikowano trzy przypadki u leczonych kwetiapiną, u 19 chorych przyjmujących olanzapinę (Ayd, 2001), u 19 leczonych klozapiną i u 13 risperidonem (Hasan i Buckley 1998).

Późne dyskinezy

Kilkuletnie obserwacje przyjmujących leki drugiej generacji wskazują na to, że późne dyskinezy występują do dziesięciu razy rzadziej niż podczas stosowania klasycznych neuroleptyków (Beasley i in. 1999).

Klozapina prawdopodobnie nie przynosi ustąpienia późnych dyskinez, lecz je tłumi. Świadczy o tym występowanie dyskinez po przerwaniu jej stosowania (Yootchera i in. 2000).

Hiperprolaktynemia

Mechanizm: hamowanie receptorów dopaminergicznych w układzie guzkowo-lejkowym.

Czynniki ryzyka: przebyta ciąża.

Hiperprolaktynemia towarzyszy stosowaniu (nawet w małych dawkach) neuroleptyków klasycznych, ale także stosunkowo często pojawia się podczas stosowania risperidonu, sulpirydu i amisulpirydu. Mniejsze ryzyko hiperprolaktynemii istnieje podczas leczenia olanzapiną. Klozapina i kwetiapina nie

powodują długotrwałego wzrostu stężenia prolaktyny. Badania hiperprolaktynemii polekowej u szczurów i występowanie prolaktynozależnych nowotworów (głównie gruczolakoraka) wykazały istotny związek. Zdaniem niektórych autorów stężenie prolaktyny przekraczające 100 ug/L zwiększa ryzyko guza przysadki, bólów głowy i zaburzeń widzenia (Hamner i Arana 1998). Wieloletnie stosowanie neuroleptyków wskazuje na to, że hiperprolaktynemia u ludzi nie wiąże się ani z częstszym występowaniem nowotworów ani osteoporozy. Wykazano brak zależności pomiędzy poziomem prolaktyny a objawami klinicznymi takimi jak zaburzenia miesiączkowania, mlekotok, zaburzenia funkcji seksualnych (Kleinberg i in. 1999).

W przypadku wystąpienia hiperprolaktynemii z objawami klinicznymi najbardziej korzystna jest zmiana leku na kwetiapinę.

Przyrost masy ciała

Leki II generacji często powodują wzrost masy ciała. Największy przyrost wagi towarzyszy stosowaniu klozapiny, w dalszej kolejności olanzapiny i kwetiapiny. Mniejszy przyrost masy ciała występuje podczas leczenia risperidonem i amisulpirydem (Taylor i McAskill 2000, Horrigan 2000).

Przyrost masy ciała podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych (Allison i in. 1999, Taylor 2000) w ciągu 10 tygodni w kilogramach zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Wzrost masy ciała (w kg) po 10 tyg. leczenia

Stosowany lek	Wzrost masy ciała
Klozapina	4,45
Olanzapina	4,15
Kwetiapina	3,67
Tiorydazyna	3,19
Chlorpromazyna	2,58
Risperidon	2,10
Haloperidol	1,08
Amisulpryd	0,82
Flufenazyna	0,43
Ziprasidon	0,04

Przyrost masy ciała, a w jego następstwie otyłość wynika generalnie z braku równowagi pomiędzy dowozem a zużyciem energii. Przyczyn może być wiele. Często jest spożywanie nadmiaru pożywienia bogatego w tłuszcze i węglowodany. Nadmierny apetyt na słodczy związane jest z działaniem blokującym receptory serotoninericzne w jądrze pośrodkowym (Liebowitz i Alexander 1998), ale i z upośledzającym metabolizm blokowaniem receptorów β -adrenergicznych. Blokowanie receptorów 5HT_{2C} w jądrach podwzgórza wpływa na ośrodek

ciepłoty ciała, co pobudza zachowania zmierzające do zwiększenia poziomu cukru jako źródła energii (termogeneza). Proces ten jest tłumiony przez blokowanie receptorów $5HT_{2C}$, powoduje obniżenie katabolizmu i zwiększenie syntezy glikogenu, a w efekcie lipogenezy. Zwiększony poziom insuliny także ogranicza rozkład tłuszczu i indukuje powstawanie trójglicerydów. Szczególnie znaczny przyrost masy ciała po lekach przeciwpsychotycznych obserwuje się u dzieci, co jest związane z większą wrażliwością receptorów serotonergicznymi $5HT_{2C}$.

W przypadku klopazyny, olanzapiny i kwetiapiny poza interakcją leków z receptorami serotonergicznymi istotną rolę w powstawaniu masy ciała przypisuje się wpływowi leków na receptory histaminowe (Taylor i McAskill 2000).

Przyrost masy ciała po sulpirydzie i risperidonie jest związany z wpływem hiperprolaktynemii na wrażliwość na insulinę i równowagę steroidów (androgenów i estrogenów). Toteż u chorych leczonych risperidonem lub sulpirydem nadmiernemu przyrostowi wagi można przeciwdziałać dołączając leki dopamimetyczne (bromokryptynę lub amantadynę) obniżające prolaktynemię (Baptista 1999).

Zaburzenia metaboliczne

Zaburzenia regulacji przemiany glukozy

U chorych na schizofrenię częściej niż w populacji ogólnej występują zaburzenia przemiany glukozy i cukrzyca typu II.

Leki przeciwpsychotyczne nasilają zaburzenia przemiany cukrowej:

- nasilają istniejącą cukrzycę,
- powodują wystąpienie cukrzycy typu II (po wprowadzeniu chlorpromazy do leczenia odsetek cukrzycy u chorych na schizofrenię wzrósł z 4,2% do 17,2%),
- zaburzają metabolizm glukozy.

Przyrost masy ciała nie zawsze towarzyszy cukrzycy, ale może nasilać zaburzenia przemiany glukozy.

Czynniki usposabiające do zaburzeń przemiany glukozy to: podatność uwarunkowana genetycznie (cukrzyca w rodzinie), rasa (inna niż kaukaska), płeć – mężczyźni, wiek (starszy niż 40 lat), otyłość, bezczynność, indeks masy ciała (największy u amerykańskich Murzynów, 28–29 u rasy kaukaskiej, 23–25 u Azjatów).

Zaburzenia tolerancji glukozy rozpoznaje się gdy glikemia na czczo jest większa niż 110 mg/dL (6,1 mmol/L) i niższa niż 126 mg/dL (7 mmol/L), a po obciążeniu 75 g glukozy po dwóch godzinach mieści się w granicach 140–200 mg/dL (7, 8–11,1 mmol/L).

Wartości wyższe pozwalają na rozpoznanie cukrzycy. Aż 85–95% cukrzycy stanowi cukrzyca typu II, cechująca się niedoborem insuliny lub opornością na insulinę. Jest to przewlekła choroba obejmująca zaburzenia metabolizmu węglowodanów, lipidów i białek. Występuje u 10–12% ludzi w wieku powyżej 40 lat.

Zespół zaburzeń metabolicznych (syndrome X) opisany podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych (Cohn i in. 2001) obejmuje:

- oporność na insulinę,
- wzmożone wydzielanie insuliny,
- otyłość,
- dyslipidemię (\uparrow trójglicerydy, \downarrow cholesterol HDL),
- nadciśnienie tętnicze,
- mikroalbuminurię,
- hiperuricaemię,
- zwiększenie krzepliwości krwi,
- zaburzenia funkcji śródbłonna.

U połowy chorych z zespołem metabolicznym występują zaburzenia naczyniowe (zmiany miażdżycowe w naczyniach wieńcowych, mózgowych, obwodowych, zawał mięśnia sercowego, udary, nagłe zgony).

Wyniki wstępnych badań Cohna i wsp. (2001) sugerują, że zespół zaburzeń metabolicznych częściej występuje podczas stosowania klozapiny i olanzapiny, niż leczenia klasycznymi neuroleptykami, risperidonem i kwetiapiłą.

Zaburzenia przemiany węglowodanowej występujące podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zestawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Wpływ leków przeciwpsychotycznych na metabolizm glukozy (Dwyer i in. 2001)

Lek	Hamowanie metabolizmu	Hiperglikemia	Cukrzyca
Chlorpromazyna	+	++	++
Tiorydazyna	nie badano	+	+
Flufenazyna	+	+	+
Haloperidol	nie stwierdzono	nie obserwowano	nie obserwowano
Risperidon	+	nie obserwowano	+
Klozapina	+	+	++
Olanzapina	+	+	++
Kwetiapią	+	nie obserwowano	+

Jak wynika z przedstawionej tabeli ryzyko wystąpienia cukrzycy dotyczy szczególnie chlorpromazyny, olanzapiny i klozapiny. Doniesienia o cukrzycy u chorych na schizofrenię od czasu wprowadzenia leków nowej generacji pojawiają się 2–3 razy częściej (Iqbal i in. 2001). Mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie cukrzycy nie są dostatecznie zbadane. Postuluje się znaczenie silnego antagonizmu leków w stosunku do receptorów adrenergicznych α_1 , hamowanie transportu glukozy i indukcję transporterów glukozy (Dwyer i in. 2001).

Spośród leków przeciwpsychotycznych II generacji nieznaczny wpływ na przemianę glukozy wywiera risperidon i kwetiapią (Gianfrancesco i in. 2001, Procyshyn i in. 2000, Melamed i in. 1998).

Natomiast stwierdzono powstanie cukrzycy typu II u 12–36% leczonych klozapiną (Henderson i in. 2000) i u 6–35% pacjentów przyjmujących

olanzapinę (Casey 2000). Co prawda według danych producenta olanzapiny cukrzycę notowano u 3,1% pacjentów objętych badaniem leku, ale założono granicę normy w wysokości ponad 160 mg/dL. Po przyjęciu obowiązujących kryteriów rozpoznawania cukrzycy w tej grupie badanych można by ją rozpoznać u 18% chorych (Shiigi i in. 1999).

Do marca 2001 (Newcomer 2001) opublikowano w piśmiennictwie fachowym opisy cukrzycy, która wystąpiła po klozapinie u 72 pacjentów, u 82 leczonych olanzapiną, u 2 chorych leczonych kwetiapiną i u 1 chorego biorącego risperidon.

Henderson i wsp. (2000) stwierdzili pojawienie się cukrzycy u 30 spośród 82 chorych leczonych przez ponad pół roku klozapiną. U chorych tych nie stwierdzono związku cukrzycy z przyrostem masy lub indeksem masy ciała. Stwierdzono natomiast wzrost stężenia trójglicerydów. Po 4 latach leczenia stwierdzono zależność pomiędzy wzrostem masy ciała i zaburzeniami przemiany tłuszczowej, (wzrost stężenia trójglicerydów, niskie stężenie HDL, hipercholesterolemie).

U leczonych olanzapiną Melkersson i wsp. (2001) stwierdzili wzrost stężenia trójglicerydów u 62%, zaś cholesterolu u 85% pacjentów.

Casey (2000) ocenił częstość cukrzycy rozpoznanej u chorych leczonych klozapiną i olanzapiną w poradni dla weteranów w Portlandzie. Wśród 74 chorych leczonych klozapiną cukrzyca wystąpiła u 13 osób (18%): w ciągu pierwszego roku terapii u 14,7% leczonych, w 2–3 roku u 18,5%, w 4–5 roku u 23%.

W grupie 202 pacjentów leczonych olanzapiną cukrzyca wystąpiła u 52 osób (26%): w pierwszym roku leczenia u 26,7%, a w drugim u 24,4%. Dane te sugerują, że w miarę wydłużania się okresu leczenia klozapiną i olanzapiną rośnie ryzyko powikłania cukrzycą.

Wyniki badań klinicznych sugerują, że z zaburzeniami tolerancji glukozy u chorych na schizofrenię koreluje ryzyko wystąpienia nasilenia późnych dyskinez (Munkherjee i in. 1989, Schultz i in. 1999) oraz większe zaburzenia funkcji poznawczych (Newcomer i in. 1999). Wykazano także że stan psychiczny chorych na schizofrenię z cukrzycą był gorszy (Schimmelbush i in. 1971, Surrige i in. 1984), częściej chorzy byli agresywni i lekooporni (Ward 2000).

W piśmiennictwie psychiatrycznym opisano dotychczas 26 przypadków kwasicy metabolicznej po lekach przeciwpsychotycznych II generacji (u 10 chorych leczonych klozapiną, u 14 leczonych olanzapiną, po jednym przypadku leczenia kwetiapiną i risperidonem).

Kwasica metaboliczna jest groźnym powikłaniem cukrzycy (śmiertelność wynosi 2–10%), rozwija się nagle. Obraz kliniczny obejmuje polyurię, nudności, wymioty, spłylenie oddechu, zwiększenie ciepłoty ciała, polidypsję, bóle brzucha. W badaniach dodatkowych poziom glukozy zwykle przekracza 300 mg/dL, ketonuria 3 mM, pH krwi jest niższe niż 7,3 lub HCO_3 powyżej 15 mEq/L.

Te kazuistyczne opisy kwasicy metabolicznej związanej z cukrzycą typu II u chorych przyjmujących leki przeciwpsychotyczne nakazują szczególną ostrożność w stosowaniu leków przeciwpsychotycznych II generacji, jeśli wystąpi hiperglikemia. Przed podjęciem leczenia, ale także okresowo w trakcie stoso-

wania leków przeciwpsychotycznych (zwłaszcza kłozapiny i olanzapiny) należy badać stężenie cukru i profil lipidowy.

Zaburzenia hematologiczne – neutropenia i agranulocytoza

Zaburzenia układu krwiotwórczego pod postacią neutropenii i agranulocytozy są rzadkim powikłaniem stosowania klasycznych neuroleptyków. Neutropenia jest definiowana jako spadek granulocytów obojętnochłonnych powyżej 1000/mm³, agranulocytozę rozpoznaje się gdy granulocytów jest mniej niż 500 w mm³.

W początkowym okresie stosowania kłozapiny częstość agranulocytoz oceniano na 1–2% leczonych. Dane z amerykańskiego systemu monitorowania wskazują na występowanie agranulocytozy u 0,38% leczonych kłozapiną.

Wczesne objawy kliniczne obejmują: osłabienie, senność, wzrost temperatury, ból gardła. Czynniki ryzyka obejmują starszy wiek, płeć żeńską, równoczesne stosowanie innych leków tłumiących funkcje szpiku.

Agranulocytoza po kłozapinie występuje częściej u potomków Żydów aszkenazyjskich i Amerykanów pochodzenia afrykańskiego (dwukrotnie częściej niż u chorych rasy kaukaskiej). Ryzyko wystąpienia agranulocytozy jest największe w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia. W USA od 1997 r. obowiązuje cotygodniowe badanie krwi przez pół roku, a w ciągu dalszego leczenia co 2 tygodnie. W innych krajach okres badania krwi co tydzień obowiązuje przez 4 miesiące, a w dalszym okresie zaleca się kontrolować liczbę leukocytów co miesiąc.

W ostatnich latach pojawiły się pojedyncze doniesienia o agranulocytozie podczas leczenia olanzapiną. Ponieważ część chorych przeżyła powikłanie hematologiczne po kłozapinie, istnieje przypuszczenie, że leukopenia po kłozapinie może być czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń ze strony układu krwiotwórczego po olanzapinie (WHO 1999).

W jednym przypadku agranulocytozy po olanzapinie, określono haplotyp antygeny leukocytarnego. Był on inny niż w przypadku agranulocytozy po kłozapinie (Buchman i in. 2000).

Jednak eksperci w kilku krajach zalecają szczególną ostrożność w przypadku podejmowania leczenia olanzapiną chorych z przebytymi zaburzeniami hematologicznymi i podkreślają potrzebę okresowej kontroli obrazu krwi (Lambert i in. 2000).

Działanie kardiotoksyczne – tachyarytmia i nagłe zgony

Wydłużenie czasu QT jest ubocznym działaniem leków przeciwpsychotycznych, które może u chorych ze schorzeniami serca wywołać tachyarytmię potencjalnie zagrażającą życiu. Potencjalne ryzyko arytmii istnieje u pacjentów z QT wynoszącym 450–500 msek, a zwiększone ryzyko gdy QT przekracza 500 msek.

Zagrożenie jest większe u chorych z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią, hipomagnezemią), przyjmujących inne leki wydłużające QT (głównie antyarytmiczne, antyhistaminowe) lub hamujących izoenzym cytochromu P450 zwłaszcza 3A4 (ketokonazol). Nagłe zgony związane z zatrzymaniem akcji serca występują u 1,2/1000 leczonych (Hanessy i in. 2001).

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji za wyjątkiem sertindolu nie powodują wydłużenia QT grożącego arytmia. Z danych Pfizera porównujących wpływ leków przeciwpsychotycznych na QT wynika, że wydłużenie QT, nawet po dołączeniu inhibitorów metabolizmu haloperidolu, risperidonu, olanzapiny i kwetiapiny jest nieznaczne (średnie wydłużenie wynosiło odpowiednio 4,7 msek, 9,1 msek, 6,8 msek i 14,5 msek), nieco większe podczas stosowania ziprasidonu (20,3 msek), znacznie większe przy leczeniu tiorydazyną (35,6 msek).

Uwzględniając dostępne dane dotyczące ryzyka działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji Lambert i wsp. w 2000 roku zaproponowali zasady monitorowania leczenia poszczególnymi lekami. Kolejność badań proponowanych przez cytowanych autorów odzwierciedla ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Risperidon

- Ekg przed leczeniem
- RR w okresie zwiększania dawki
- prolaktynemia (przed leczeniem i okresowo)
- morfologia krwi (okresowo)
- waga (co tydzień)
- transaminazy, lipidy, elektrolity (okresowo)

Olanzapina

- morfologia z obrazem krwi (przed leczeniem i okresowo)
- waga (co tydzień)
- profil glikemii przed leczeniem i okresowo
- EKG przed leczeniem
- transaminazy, lipidy, elektrolity (okresowo)
- prolaktynemia (przed leczeniem i po ustaleniu dawki)
- RR w okresie zwiększania dawki

Klozapina

- konieczne badanie obrazu krwi (co tydzień przez 4 m-ce, potem stale co miesiąc)
- przed leczeniem EKG
- przed leczeniem i po ustaleniu dawki EEG
- RR w okresie zwiększania dawki
- waga co tydzień
- profil glikemii przed leczeniem i w ciągu leczenia

- transaminazy, lipidy, elektrolity w toku leczenia
- prolaktynemia przed leczeniem i po ustaleniu dawki

Kwetiapina

- EKG przed leczeniem
- RR w okresie zwiększania dawek
- morfologia (okresowo)
- waga (co tydzień) i glikemia
- transaminazy, lipidy, elektrolity w trakcie leczenia
- prolaktynemia (przed leczeniem i po ustaleniu dawki)

Amisulpryd

- prolaktynemia (przed leczeniem i w toku)
- waga (co tydzień)
- morfologia (przed leczeniem, okresowo)
- EKG przed leczeniem
- RR w okresie zwiększania dawki
- transaminazy, lipidy (okresowo)

Postępowanie

Bezwarunkowego odstawienia i zmiany leku wymaga wystąpienie

- agranulocytozy,
- złośliwego zespołu neuroleptycznego,
- wydłużenie QT do 500 msek.

W przypadku agranulocytozy, jeśli dalsze leczenie farmakologiczne jest niezbędne stosuje się lek o innej budowie chemicznej. Spośród leków drugiej generacji bezpieczniejsze pod względem wpływu na układ krwiotwórczy są risperidon i amisulpryd.

Wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest wskazaniem do zmiany leku na klozapinę. Nie dysponujemy dotychczas danymi klinicznymi o bezpieczeństwie stosowania u chorych z przebyłym złośliwym zespołem neuroleptycznym innych, teoretycznie bezpieczniejszych nowych leków (np. kwetiapiny).

Wydłużenie QT do 500 msek wymaga zmiany leku na lek o innym działaniu i stałego monitorowania ekg.

Nasilone dyskinezy lub akatyzyja są wskazaniem do zmiany leku, jeśli redukcja dawki i postępowanie objawowe (dołączenie leków przeciwparkinsonowskich lub betablokerów) jest nieskuteczne. Dotychczasowe dane przemawiają za tym, że zaburzenia najrzadziej towarzyszą leczeniu kwetiapiną.

W przypadku późnych dyskinez dane dotyczące większej grupy leczonych zebrano jedynie w stosunku do klozapiny, ale z doświadczenia klinicznego wiadomo, że także po zmianie na inny lek atypowy (kwetiapinę, olanzapinę, amisulpryd, risperidon) można uzyskać ustąpienie objawów.

Hiperprolaktynemia z objawami klinicznymi (brakiem miesiączek, mleko-tokiem) jest wskazaniem do redukcji dawki lub zmiany leku. W tym ostatnim przypadku najkorzystniejsza jest zmiana na kwetiapinę lub kłozapinę.

Znaczny i powodujący brak akceptacji leczenia przez pacjenta przyrost masy ciała po leczeniu olanzapiną lub kłozapiną wymaga niekiedy zmiany leku. U tych chorych korzystna może być redukcja dawki i dołączenie drugiego leku atypowego (risperidonu, kwetiapiny, amisulprydu) lub klasycznego neuroleptyku (flufenazyny, haloperidolu).

Hiperglikemię i cukrzycę po kłozapinie lub olanzapinie jak wynika z ka-zuistyk klinicznych można opanować redukując dawkę i dołączając kwetiapinę lub risperidon. Utrzymywanie się hiperglikemii u leczonych olanzapiną jest wskazaniem do zmiany leku. U chorych, u których nie można odstawić kłozapiny należy stosować leki przeciwcukrzycowe.

Niestety nie dysponujemy wiedzą, która pozwoliłaby przewidzieć skuteczność wprowadzanego leku. Dlatego też, bezpieczniejsza jest zmiana leku na inny w okresie ustabilizowanej poprawy. Toteż w przypadku niektórych działań niepożądanych (np. nadmiernego tycia, nienasilonych objawów pozapiramidowych lub hiperprolaktynemii) korzystniejsze wydaje się objawowe opanowanie tych działań do chwili uzyskania ustabilizowanej poprawy stanu psychicznego.

Także bezpieczniejsza jest stopniowa, w ciągu dłuższego czasu zmiana leków, od szybkiego i całkowitego odstawienia zmienianego preparatu. Równoczesne, nawet długotrwałe stosowanie dwóch różnych leków drugiej generacji, jak wynika z zebranego doświadczenia, nie wiąże się z żadnymi poważnymi interakcjami.

Piśmiennictwo

1. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. i in.: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry*, 1999, 156, 1686–1696
2. Ayd F. Jr: A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA* 1961, 175, 1054–1060
3. Ayd F.J.: Neuroleptic malignant syndrome and olanzapine. Editor's comment. *Int. Drug Ther. Newsl.* 2001, 36, 5, 36
4. Baptista T.: Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand.* 1999, 100 (1), 3–16
5. Beasley C.M., Dellva M.A., Tamura R.N., i in.: Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Brit. J. Psychiatry*, 1999, 174, 23–30
6. Buchman N., Strous R.D., Ulman A-M., Lerner M., Kotler M.: Olanzapine-induced leukopenia with human leukocyte antigen profiling. *Intern. Clin. Psychopharmacology* 2001, 16, 55–57
7. Casey D.E., Prevalence of diabetes during extended clozapine and olanzapine treatment. Annual Meeting of the ACNP. San Juan, Puerto Rico: December 10–14, 2000. *Intern. Drug Ther. News.* 2001, Vol. 36, 3, 24
8. Claghorn J., Honigfeld G., Abuzzahab F.S. i in.: The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1987, 7, 377–384

9. Cohen B.M., Keck P.E., Satlin A. i in.: Prevalence and severity of akathisia in patients on clozapine. *Biol. Psychiatry* 1991, 29, 1215–1219
10. Cohn T., Remington G., Leiter L., Kameh H.: Antipsychotics medication and insulin resistance. APA, Nowy Orlean 2001
11. Dwyer D.S.: Inhibition of glucose transport by antipsychotic drugs. 7 Światowy Kongres Psychiatrii Biologicznej, Berlin, Lipiec 2001 (*Ann. Clin. Psychiatry*. In press)
12. Fleischhacker W.W., Roth S.D., Kane J.M.: The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J. Clin. Psychopharmacol* 1990, 10, 12–21
13. Ghaemi S.N.: Akathisia and atypical antipsychotics. *Int. Drug Ther. Newsl.*, 2001, 36, 6. 41–48
14. Gianfrancesco F., Grogg A., Mahmoud R., Markowitz J., Nasrallah H.A.: Association of new-onset diabetes and antipsychotics: findings from a large health plan database. Kongres APA, Nowy Orlean 2001
15. Goldstein J.M.: The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they? *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2000, 3, 339–349
16. Gonzalez P., Bobes J.B., Garcia M. i in.: Frequency of neurological side effects with atypical antipsychotics and haloperidol: results from the EIRE study Kongres APA, 2001, Nowy Orlean (Abstract) 152
17. Hamner M.B., Arana G.W.: Hyperprolactinemia in antipsychotic-treated in patients. Guidelines for Avoidance and Management *CNS Drugs* 1998, 10, 217–222
18. Hannessy S., Bilker W.B., Margolis D.J., Kimmel S.E., i in.: Cardiac Arrest Risk Appears to Vary Little by Choice of Antipsychotic Drug. Światowy Kongres Psychiatrii Biologicznej, Berlin 2001
19. Hasan S., Buckley P.: Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am. J. Psychiatry* 1998, 155, 1113–1116
20. Henderson D.C., Cagliero E., Gray C. i in.: Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am. J. Psychiatry*. 2000, 157, 975–981
21. Horrigan J.P.: Developmental aspects of weight gain due to atypical neuroleptics. *Int. Drug Ther. Newsl.* 2000, 2, 9–16
22. Iqbal N., Oldan R.L., Schwartz B. i in.: Diabetes mellitus induced by atypical antipsychotics. Poster presentation. APA 52nd Institute on Psychiatric Services. Philadelphia: Oct. 25–29, 2000, *Intern. Drug Ther. News*. 2001, Vol. 36, 3, 24
23. Kleinberg D.L., Davis J.M., de Coster R. i in.: Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1999, 10, 57–61
24. Lambert M., Moritz S., Haasen C., Naber D.: Richtlinien zur ambulanten und stationären Behandlung. *Nervenarzt* 2000, 71, 859–875
25. Lazarus A., Mann S.C., Caraff S.N.: The neuroleptic malignant syndrome and related conditions. Washington DC, APA, 1989
26. Leibowitz S.F., Alexander J.T.: Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol. Psychiatry* 1998, 44, 851–864
27. Melamed Y., Mazeh D., Elizur A.: Risperidone treatment for a patient suffering from schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, 1998, 43, 956
28. Meikerson K.J., Hulting A-L., Brismar K.E.: Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J. Clin. Psychiatry*, 2000, 61, 10, 742–749
29. Meyer J.M.: A retrospective comparison of lipid, glucose, and weight changes at one year between olanzapine – and risperidone-treated inpatients. APA Annual Meeting, May 5–10, 2001, New Orleans
30. Miller C.H., Mohr F., Umbricht D. i in.: The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, 69–75
31. Mir S., Taylor D.: Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Inter. Clin. Psychopharmacol.*, 2001, 16, 63–74

32. Mukherjee S., Decina P., Bocola V., Saraceni F., Scapicchio P.L.: Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. 1996, 37, 68–73
33. Mukherjee S., Roth S.D., Sandyk R., Schnur D.B.: Persistent tardive dyskinesia and neuroleptic effects on glucose tolerance. *Psychiatry Res*. 1989, 29, 17–27
34. Newcomer J.W., Melson A.K., Selke G., Fucetola R., Schweiger J.A.: Atypical antipsychotic-associated changes in glucose regulation in schizophrenia may occur independent of changes in adiposity. *American College of Neuropsychopharmacology 38th Annual Meeting Scientific Abstracts*. 1999, 212
35. Pfizer Study 54, FDA Psychopharmacological Drug Advisory Committee, 19.07.2000
36. Procyshyn R.M., Pande S., Tse G.: New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can. J. Psychiatry* 2000, 45, 668–669
37. Raja M., Azzoni A.: Novel antipsychotics and acute dystonic reactions. 7 Światowy Kongres Psychiatrii Biologicznej, Berlin, Lipiec 2001 (poster)
38. Sachdev P.: The development of the concept of akathisia: A historical overview. *Schizophr. Res.*, 1995, 16, 33–45
39. Sartorius N., Fleischhacker W., Gjerris A. i in.: Przydatność i zastosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. *Opinia ekspertów. WHO Genewa*, 2000
40. Schimmelbusch W.H., Muller P.S., Sheps J.: The positive correlation between insulin resistance and duration of hospitalization in untreated schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 1971, 118, 429–436
41. Schultz S.K., Arndt S., Ho B.C., Andreasen N.C.: Impaired glucose tolerance and abnormal movements in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1999, 156, 640–642
42. Shiigi Y., Casey D.E., Danielson E.M.: Weight gain and glucose metabolism with atypical antipsychotics. *American College of Neuropsychopharmacology 38th Annual Meeting Scientific Abstracts*. 1999, 202
43. Shiloh R., Nutt D., Weizman A.: *Atlas of psychiatric Pharmacotherapy*, London, Dunitz, 2000
44. Surridge D.H., Erdahl D.L., Lawson J.S. i in.: Psychiatric aspects of diabetes mellitus. *Br. J. Psychiatry*. 1984, 145, 269–276
45. Taylor D.M., Mc Askill R.: Atypical antipsychotics and weight gain: A systematic review. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2000, 101, 416–432
46. Taylor D.M., Mc Askill R.: Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2000, 101, 416–432
47. Tollefson G.D., Beasley C.M., Tran P.V. i in. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an international collaboration. *Am. J. Psychiatry* 1997, 154, 457–465
48. Tran P.V., Dellva M.A., Tollefson G.D. i in.: Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 205–211. [Published erratum appears in *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 275]
49. Van Putten T.: The many faces of akathisia. *Compr. Psychiatry* 1975, 16, 43–47
50. Ward A.: Risk of developing diabetes among patients treated with olanzapine or risperidone. *Int. Soc. Pharmacoecon. Out Res. Conference Antwerpia*, 2000
51. WHO Drug Information, 1999, 13, 171 52. Yootchera S.P., Stanley-Tilt C., Moles J.K.: Clozapine treatment. *Schizophr. Res.*, 2000, 46, 107–109