

Ograniczenia w stosowaniu neuroleptyków w schizofrenii*

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Wprowadzenie neuroleptyków stanowiło przełom w leczeniu psychiatrycznym. Po ponad 40 latach od czasu, gdy zaczęto stosować chloropromazynę nadal tradycyjne neuroleptyki należą do podstawowych leków przeciwpsychotycznych.

W ostatnich latach coraz więcej uwagi przyciągają neuroleptyki zwane atypowymi. Zainteresowanie tymi lekami wynika z niepowodzeń leczenia tradycyjnymi neuroleptykami u części chorych (brak pozytywnego wyniku leczenia dotyczy w 30–50% kuracji). W około 30% brak poprawy jest wiązany z niedostatecznie jeszcze poznany zjawiskiem lekooporności. Pozostałe niepowodzenia są związane z niekorzystnym działaniem leków, a przede wszystkim z objawami niepożądanymi i występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych. Atypowe neuroleptyki są pozbawione, przynajmniej częściowo, tych wad. Klozapina, jak wykazano, jest skuteczna także w leczeniu części psychoz lekoopornych, nie powoduje nasilonych objawów pozapiramidowych ani wzrostu wydzielania prolaktyny. Risperidon wykazuje słabsze, niż klasyczne neuroleptyki, objawy pozapiramidowe i nie upośledza funkcji poznawczych. Te cechy nowych neuroleptyków sprawiają, że są one chętniej przyjmowane przez chorych, co zmniejsza liczbę rehospitalizacji.

W tabeli 1 porównano działanie i ryzyko występowania objawów niepożądanych związane ze stosowaniem klasycznych neuroleptyków oraz klozapiny i risperidonu.

Za najczęstszą przyczynę rehospitalizacji uważa się **brak współpracy chorego w leczeniu**, przedwczesne odstawianie i nieregularne przyjmowanie leku. Jeśli brak akceptacji leczenia nie wynika z objawów niepożądanych, poprawę współpracy często można osiągnąć zmieniając konwencjonalną postać neuroleptyku na formę depot. Ten sposób farmakoterapii często pozwala na uzyskanie przychylnego nastawienia chorego do leczenia. Stosowanie neuroleptyków w formie depot zazwyczaj pozwala na zmniejszenie lub uniknięcie objawów pozapiramidowych, częściej występujących przy wahaniami stężenia leku we krwi. Istotną rolę w zmianie stosunku chorego do farmakoterapii zdają się odgrywać także inne czynniki, jak zwolnienie z obowiązku regularnego,

* Referat wygłoszony na konferencji Farmakoterapia, psychoterapia i rehabilitacja zaburzeń psychiatrycznych. Nowe standardy w leczeniu schizofrenii, Warszawa, 16–18.01.1997

Tabela 1. Właściwości neuroleptyków (za Keksem, 1996)

Objawy	Neuroleptyki			
	chloropromazyna	haloperidol	risperidon	klozapina
sedacja	+++	+	±	+++
cholinolityczne	+++	+	0	+++
pozapiramidowe	+	+++	±	0
hiperprolaktynemia	++	+++	++	±
hipotonia ortostatyczna	+++	+	+	+++
drgawki	+	0	0	+++
przyrost masy ciała	++	+	+	+++
agranulocytoza	rzadko	0	0	1-2%

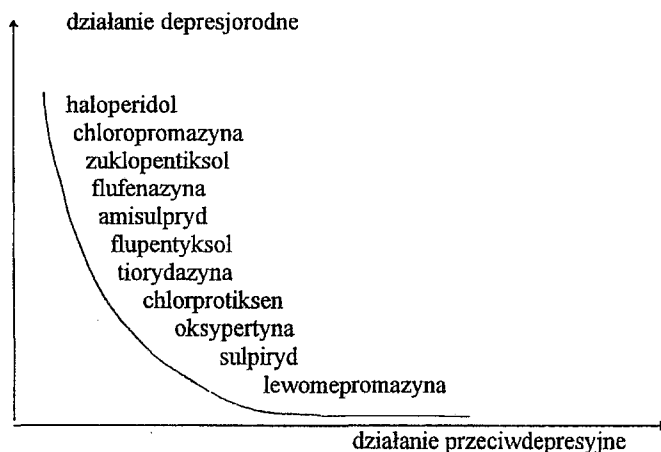
codziennego przyjmowania leku, ustanie kontroli i nagabywania ze strony rodziny w sprawie zażywania leków, regularne wizyty u lekarza, możliwość podjęcia współodpowiedzialności za leczenie.

Do czynników związanych z zachowaniem chorych utrudniających leczenie często zalicza się **współistnienie innych zaburzeń**. Coraz częściej chorzy na schizofrenię nadużywają alkoholu i leków. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w USA (Regier i in. 1990, Shaner i in. 1993) wykazały, że 47-56% chorych na schizofrenię nadużywa różnych leków, 17-25% – kokainy. W społeczeństwie USA wśród chorych na schizofrenię, stosujących leki uzależniające przeważają bezdomni. Chorzy ci niechętnie uczestniczą w programach terapeutycznych (Drake i in. 1991). Niejasne są powiązania pomiędzy próbami samoleczenia a objawami psychozy i objawami polekowymi, chociaż uzależnienie w tej grupie jest zazwyczaj zjawiskiem wtórnym w stosunku do psychozy. Zaobserwowano także (Barnes i in. 1996, Buckley i in. 1994), że około 1/4-1/3 chorych na schizofrenię lekooporną nadużywa alkoholu, leków lub pali marihuanę (Buckley i in. 1994). Kokaina i amfetamina mogą nasilać objawy wytwórcze, a także powodują wzrost zachowań agresywnych i antysocjalnych (Yesevage i in. 1993). Powoduje to zwiększenie liczby chorych, u których pobyt w szpitalu ma na celu ochronę otoczenia (tzw. internowanie).

Pojawienie się lub utrzymywanie objawów **lęku, depresji i natręctw** wymaga modyfikacji leczenia.

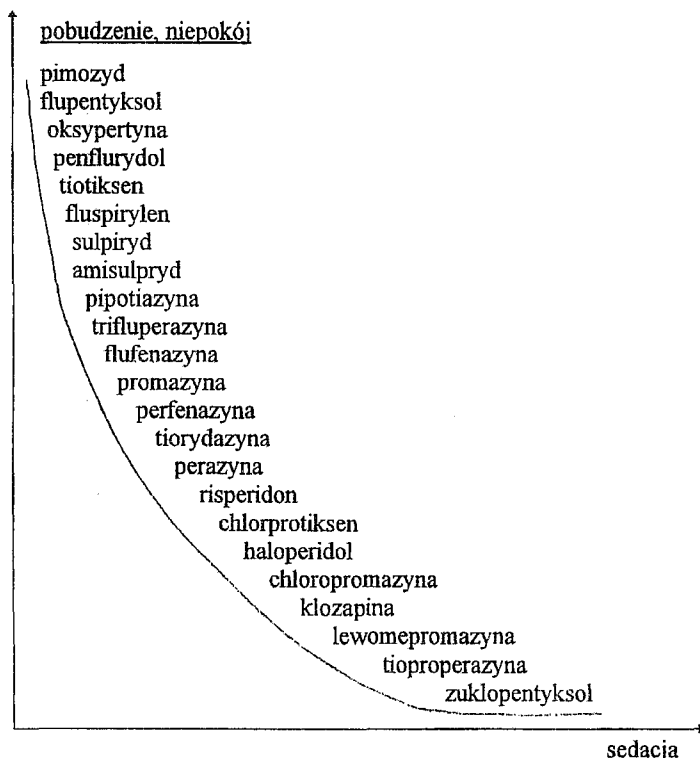
Rycina 1 przedstawia neuroleptyki uporządkowane w zależności od ich wpływu na nastrój. Aczkolwiek niekiedy objawy depresji mijają niezależnie od stosowanego neuroleptyku w chwili ustępowania objawów wytwórczych, jednak właściwy dobór leku może skrócić utrzymywanie się depresji, toteż u chorych ze skłonnością do reakcji depresyjnych należy stosować neuroleptyki wykazujące także działanie poprawiające nastrój.

Pomimo wielu badań, które wskazują na korzystny wpływ atypowych neuroleptyków w schizofreniach z zaburzeniami nastroju, należy uwzględnić fakt, że leki silniej wpływające na układ serotonergiczny (takie jak klozapina czy risperidon) nie zawsze redukują, ale mogą nasilać lub powodować wystąpienie natręctw i kompulsji.



Ryc. 1. Ryzyko wystąpienia depresji oraz działanie przeciwdepresyjne neuroleptyków

Występowanie lęku, niepokoju, napięcia lub nadmiernego stłumienia często nie jest przejawem podstawowego zaburzenia, lecz wiąże się z działaniem leków. Rycina 2 przedstawia neuroleptyki zestawione według częstości powodowania przez nie pobudzenia lub nadmiernej sedacji. Natomiast w kolejnych



Ryc. 2. Ryzyko wystąpienia pobudzenia i niepokoju oraz sedacji

tabelach (2 i 3) zestawiono powinowactwo leków neuroleptycznych do receptorów histaminowych i serotonergicznycy 5HT₂.

Nadmierne stłumienie (sedacja) występuje przede wszystkim podczas stosowania chloropromazyny, lewomepromazyny, klozapiny, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia i w czasie zwiększania dawek, zazwyczaj zmniejsza się po 1–2 tygodniach. Właściwości sedatywne są wykorzystywane przez wielu klinicystów, którzy uspokajające neuroleptyki dołączają do silnych neuroleptyków u chorych pobudzonych. Inni preferują w celu uspokojenia dołączenie do neuroleptyku leku anksjolitycznego (np. pochodnych benzodiazepiny) czy np. wodzianu chloralu. Efekt sedatywny neuroleptyków różni się od działania anksjolitycznego. Niekiedy utrzymuje się u chorych w ciągu długotrwałego leczenia, przejawia się jako stłumienie i senność w ciągu dnia, pogorszenie koncentracji, uwagi i pamięci, wymaga redukcji dawki, a niekiedy powoduje konieczność zmiany leku. W przeciwdziałaniu senności niektórzy autorzy (Buckley i Meltzer 1995) proponują dołączenie lewo-dopa lub metylofenidatu, ale bezpieczeństwo tych kombinacji leków budzi poważne zastrzeżenie (Keks 1996).

W tabeli 4 zestawiono objawy niepożądane towarzyszące leczeniu neuroleptykami. Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi są **objawy pozapiramidowe**. Towarzyszą 50–70% kuracji przeprowadzonych klasycznymi neuroleptykami i wiążą się one z działaniem blokującym receptory dopaminergiczne D₂ w układzie nigrostriatalnym (tabela 5). Siła powinowactwa neuroleptyku do receptorów dopaminergicznych D₂ determinuje potencjał przeciwpsychotyczny, ale w przypadku klasycznych neuroleptyków w podobnym stopniu powoduje występowanie objawów pozapiramidowych. „Atypowość” nowych neuroleptyków polega na tym, że w ich przypadku istnieje duża różnica dawek wywołujących oba te następstwa. W tabeli 6 uszeregowano neuroleptyki według stopnia ich powinowactwa do receptorów dopaminergicznych D₂. W przypadku leku atypowego – klozapiny objawy pozapiramidowe występują znacznie rzadziej (tabela 7). Częstość występowania objawów pozapiramidowych jest tym mniejsza, im większy jest stosunek powinowactwa leków do receptorów serotonergicznycy 5HT₂ względem ich powinowactwa do receptorów dopaminergicznych D₂ (tabela 8).

Charakterystykę objawów klinicznych składających się na obraz **zaburzeń pozapiramidowych** ilustruje tabela 9. Zwrócono w niej uwagę na objawy psychiczne często naśladujące depresję lub objawy zaliczane do negatywnych i ustępujące po redukcji dawki neuroleptyku lub jego zmianie.

Dystonie (obraz kliniczny zestawiono w tabeli 10) występują u 2,5–5% leczonych neuroleptykami, zwykle w ciągu pierwszych pięciu dni kuracji, najczęściej w pierwszych 24–72 godzinach. Ich przyczyna leży w zaburzeniu równowagi dopaminergiczno-cholinergicznycy. Może je powodować stosowanie leków wpływających na obrót dopaminy (neuroleptyków, metoklopramidu, lewo-dopa, tetrabenazyny), ale także fenytoiny. Ustępują po podaniu leków działających antycholinergicznycy, ale i po zastosowaniu agonistów GABA (diazepamu, baklofenu).

Tabela 2. Powinowactwo do receptorów histaminowych H₁ (10⁻⁷x¹/Kd)*

risperidon	43
klozapina	36
loksapina	20
tiotiksen	17
chloropromazyna	11
diphenhydramina	7,1
tiorydazyna	6,2
perfenazyna	**
flufenazyna	4,8
lewomepromazyna	**
trifluperazyna	**
haloperidol	0,053
fluspirylen	**
pipotiazyna	**
sulpiryd	**
molindon	0,00081

* wartości podane za Richelsonem (1994)

** brak dokładnie określonych wartości

Tabela 3. Blokowanie receptorów serotoninericznych 5HT₂ przez neuroleptyki

Następstwa

- działanie anksjolityczne
- działanie przeciwdepresyjne
- wydłużenie snu wolnofalowego
- poprawa w zakresie objawów negatywnych

Powinowactwo do receptorów serotoninericznych 5HT₂

- ▲ risperidon
- lewomepromazyna
- chlorprotiksen
- klozapina
- zuklopentyksol
- fluspirylen
- flufenazyna
- flupentyksol
- perfenazyna
- perazyna
- haloperidol
- tiorydazyna
- chloropromazyna
- promazyna
- tiotiksen
- oksyperazyna
- trifluperazyna
- tioproperazyna
- flupentiksol
- pipotiazyna
- pimozyd
- penflurydol
- sulpiryd

Tabela 4. Objawy niepożądane powodowane przez neuroleptyki

pozapiramidowe: ostre reakcje dystoniczne
parkinsonizm
późne dyskinezy

akatyzyja
napady drgawkowe
reakcje alergiczne
złośliwy zespół neuroleptyczny
nadmierna sedacja
depresja lekowa
reakcje odstawienia
leukopenia
agranulocytoza
eozynofilia
zaburzenia krzepliwości krwi
działanie kardiotoksyczne
tachykardia
hipotonia ortostatyczna, zapaść
zmiany pigmentacyjne skórne i oczu
nadwrażliwość na światło
nadwrażliwość zmysłowa
zaburzenia czynności wątroby
żółtaczka zastoinowa
podwyższenie IgM
zaburzenia regulacji temperatury
zaburzenia przemiany cukrowej
przyrost masy ciała
hiperprolaktynemia
mlekotok
zaburzenia miesiączkowania
zaburzenia seksualne
objawy cholinolityczne
dyzrytmie w eeg
zatrucie wodne

Tabela 5. Szlaki dopaminergiczne

mezo limbiczny – śródmózgowie – kora przedczołowa i układ limbiczny
(przegroda, jądra migdałowe)
● poziom wzbudzenia i motywacji

mezo kortykałny – śródmózgowie – kora czołowa i przedczołowa
● funkcje poznawcze, reakcja na stres

nigrostriatalny – śródmózgowie – zwoje podstawy
● objawy pozapiramidowe

guzkowo-lejkowy ● uwalnianie prolaktyny z przysadki

Kolejnym zespołem pozapiramidowym, często występującym w trakcie leczenia neuroleptykami jest polekowy **parkinsonizm** (tabela 11). Czynniki związane z występowaniem parkinsonizmu zestawiono w tabeli 12. Parkinsonizm

Tabela 6. Blokowanie receptorów dopaminergicznych D₂ przez neuroleptyki

Następstwa

- znoszenie objawów wytwórczych
- wywoływanie objawów pozapiramidowych
- wzrost wydzielania prolaktyny
- działanie przeciwwymiotne
- przyrost masy ciała

Powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D₂ (10⁻⁷ x¹/Kd)*

tiotiksen	222
sulpiryd	**
pimozyd	154
flufenazyna	125
trifluoperazyna	**
penfluridol	**
fluspirilen	**
risperidon	32
haloperidol	25
zuklopentyksol	**
perfenazyna	**
lewomepromazyna	**
chloropromazyna	5,3
tiorydazyna	3,8
perazyna	**
loksapina	1,4
molindon	0,83
kłozapina	0,56

* wartość współczynnika za Richelsonem (1994)

** brak dokładnie określonych wartości

Tabela 7. Częstość występowania objawów pozapiramidowych u długo leczonych z powodu przewlekłej schizofrenii (Gerlach i Peacock, 1995)

Objawy pozapiramidowe	Neuroleptyki	
	Klasyczne	Atypowe – kłozapina (dawka (400 mg))
hipokineza	45–65%	33%
szttywność	12–25%	0
drżenie	10–35%	3%
dystonie	10–20%	1%
akatyżja	25–60%	7%
niepokój	15–40%	14%

polekowy występuje u 20–40% leczonych neuroleptykami, zazwyczaj w ciągu pierwszych 10 tygodni. Do wystąpienia objawów parkinsonizmu przyczynia się rozpoczynanie leczenia od dużej dawki, częste dawkowanie, stosowanie więcej niż jednego neuroleptyku. Wystąpienie parkinsonizmu wymaga redukcji dawki neuroleptyku, a niekiedy zmiany leku. W leczeniu stosuje się leki antycholinergiczne.

Tabela 8. Stosunek powinowactwa do receptorów 5HT₂ względem powinowactwa do receptorów D₂ (ryzyko objawów pozapiramidowych)*

klozapina	1,30
loksapina	1,23
risperidon	1,15
promazyna	1,15
chloropromazyna	1,15
mezorydazyna	1,08
tiorydazyna	1,01
prochlorperazyna	0,96
perfenazyna	0,93
trifluoperazyna	0,91
haloperidol	0,89
flufenazyna	0,85
molindon	0,77
tiotiksen	0,74

* wartości podane za Richelsonem (1994)

Tabela 9. Charakterystyka objawów pozapiramidowych

Zespół	Zaburzenia motoryczne	Objawy psychiczne
dystonia	nagie skurcze mięśni (gałek ocznych, języka, tułowia, karku, kończyn), nienaturalne wykręcanie, wykrzywianie pozycji ciała	lęk, strach, stan paniki
parkinsonizm	spowolnienie (twarz maskowata, brak współruchów kończyn, wzmożone napięcie mięśniowe)	apatia, anergia, anhedonia, spowolnienie funkcji psychicznych
dyskinezy	hiperkinezy (ust, języka, mięśni twarzy), ruchy choreoatetotyczne (tułów, kończyny)	—
akatyzyja	dreptanie, szuranie, przymusowe ruchy stóp i kończyn dolnych	poczucie niepokoju, rozdrażnienia, napięcia, dyskomfortu

Tabela 10. Objawy dystoniczne

Objaw	Opis kliniczny
napad wejrzeniowy	ufiksowanie gałek ocznych w krańcowym położeniu (zwykle ku górze)
kręć karku	dystoniczny skurcz mięśni szyi (zwykle mostkowo-obojęzyczkowo-sutkowego), powodujący wykręcenie karku i utrzymywanie głowy w nienaturalnej pozycji
napady ruchów wokół ust	dystonia mięśni żwaczy lub przymusowe otwarcie szczęk, protrusja języka, nagłe otwarcie szczęk może powodować zwichnięcie żuchwy
blepharospasmus	skurcz mięśni oczodołu (częstszy w idiopatycznych i późnych dystoniach)
dystonia krtani	skurcz lub poczucie dławienia w gardle, krtani, duszność, dysfonia
dystonia tułowia	ruchy dystoniczne tułowia, pleców, może wystąpić opistotomus, zwłaszcza u dzieci i pacjentów młodocianych

Tabela 11. Parkinsonizm polekowy

- Mechanizm – zaburzenia równowagi dopaminergiczno-cholinergicznej w zwojach podstawy
- Akineza – osłabienie i męczliwość mięśni
zmniejszona aktywność ruchowa
ból mięśni i stawów
- Sztwność – osłabienie lub utrata współruchów podczas chodzenia
usztwnienie i spowolnienie ruchów dowolnych
zaburzenia chodu i postawy ciała
maskowaty wyraz twarzy
objaw koła zębatego
chód drobnymi kroczkami, niepewny
monotonna wymowa
dyzartria
- Drżenia – rytmiczne drżenie 4–6/sek.
drżenie spoczynkowe
drżenie w okolicy około ust, tułowia i kończyn
- Objawy autonomiczne
ślinotok
łojotok
zlewne poty

Tabela 12. Kliniczne, demograficzne i farmakologiczne czynniki ryzyka występowania parkinsonizmu polekowego (Smeraldi i Cavallaro, 1996)

Czynnik ryzyka	Korelacja	Ryzyko występowania objawów
pleć – kobiety	±	zależy od dawki/kg masy ciała
wiek	+	u młodych chorych, u ludzi po 50 r.ż.
wiek i pleć	+	częściej u kobiet po menopauzie
poszerzenie komór bocznych	+	częściej i bardziej nasilone w schizofreniach u pacjentów z poszerzeniem komór
rozpoznanie, objawy	+	częste i nasilone, gdy występują zaburzenia nastroju
siła działania przeciwdopaminergicznego	+	silne neuroleptyki – większe ryzyko, a słabe i atypowe – mniejsze ryzyko
forma leku – depot	±	występują rzadziej i później niż przy lekach doustnych
stężenie we krwi	± ?	większe ryzyko, gdy jest zablockowanych więcej receptorów D ₂
działanie cholinolityczne	–	mniejsze ryzyko
działanie antyserotoninowe	–	duże powinowactwo z receptorami 5HT koreluje z mniejszym ryzykiem
kombinacja neuroleptyków z solami litu	+	zwiększone ryzyko

- + istotne współwystępowanie
± względne powiązanie
– brak korelacji

Późne dyskinezy występują u ok. 20% osób przewlekle przyjmujących neuroleptyki (Jeste i Caligiuri 1993). Obliczono, że ryzyko pojawienia się późnych dyskinez zwiększa się o 5% w każdym kolejnym roku leczenia (Kane 1996). W większości przypadków objawy dyskinetyczne są nieznacznie nasilone, ale niekiedy mogą poważnie zakłócać lub nawet uniemożliwiać wykonywanie najprostszyc czynności. Czynnikiem usposabiającym do wystąpienia późnych dyskinez są: płeć żeńska, starszy wiek, występowanie zaburzeń nastroju, długotrwałe stosowanie neuroleptyku w dużych dawkach. Najnowsze prace nie potwierdziły wcześniejszego poglądu, że stosowanie leków antycholinergicznyc lub neuroleptyku w formie depot wiąże się z większym ryzykiem występowania późnych dyskinez (Kane 1996). W leczeniu stosuje się środki uwalniające dopaminę lub jej agonistów, benzodiazepiny, witaminę E, blokery kanału wapniowego.

Przyczyny występowania **akatyzi** są związane z różnymi mechanizmami (tabela 13). Akatyzia występuje w postaci zaburzeń ostrych u 25–75% leczonych, a jako zaburzenia przewlekłe u 24–41% osób przyjmujących neuroleptyki. Kliniczne formy akatyzi i efektywność leczenia ilustruje tabela 14.

Neuroleptyki obniżają próg drgawkowy, toteż stosowanie, zwłaszcza dużych dawek tych leków, zwiększa ryzyko wystąpienia **napadów drgawkowych**. Wyjątek stanowi risperidon. Najczęściej występują napady drgawkowe, zarówno duże, jak i miokloniczne podczas leczenia klozapiną (w zależności od dawki, nawet u 20% leczonych) (Welch i in. 1994).

Tabela 13. Akatyzia – hipotetyczne mechanizmy powstawania, czynniki ryzyka

Mechanizmy

hipoteza dopaminergiczna Marsden i Jenner (1980): odhamowanie w układzie mezo-kortykalnym blokady dopaminergicznej, co w wyniku sprzężenia zwrotnego prowadzi do nadaktywności powodującej niedobór dopaminy

noradrenergiczna: blokowanie beta-receptorów

gabaergiczna: benzodiazepiny i piracetam przynoszą poprawę

serotonergiczna: stosowanie l-tryptofanu i ritanseryny (antagonista 5HT₂) przynosi poprawę, metyzergidu (antagonisty 5HT) może powodować akatyzię

blokada 5HT₂+D₂ – leki atypowe wiążą się z mniejszym ryzykiem wystąpienia akatyzi

Czynniki ryzyka:

płeć – kobiety

picie alkoholu

stosowanie estrogenów

wiek

uszkodzenia organiczne o.u.n.

niski poziom żelaza we krwi

siła leku, dawka, szybkie tempo zwiększanie dawek

Leki wywołujące: neuroleptyki, metoklopramid, domperidon, rezerpina, alfa-metyl-dopa, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lit, buspiron, blokery kanału wapniowego, selektywne inhibitory wychwytu serotoniny

Tabela 14. Kliniczne formy akatyzzji i efektywność leczenia (za Sachdev i Lonegram)

Cechy związane z wystąpieniem akatyzzji	Ostra akatyzzja	Przewlekła akatyzzja	
		ostra przetrwała	późna
stosowanie neuroleptyku	początek leczenia zwiększenie dawki leku	6 miesięcy po zmianie leku	miesiące, lata leczenia, odstawienie leku
związek z dawką	zależny	nie zależy	duże dawki redukują objawy, związek z odstawieniem leku
objawy subiektywne	nasilone	maleją w czasie	maleją w czasie
inne towarzyszące objawy	parkinsonizm	często późne dyskinezy	często późne dyskinezy
leki przydatne w łagodzeniu objawów	„beta-blokery”, benzodiazepiny, leki cholinolityczne, pogorszenie po neuroleptyku	działające dopaminergicznie, leki cholinolityczne – brak poprawy	leki dopaminergiczne, ponownie neuroleptyk

Ryzyko wystąpienia drgawek zależy nie tylko od leku i wysokości dawek, ale też od długości leczenia. Pacia i Devinsky (1994) w grupie 5629 osób przyjmujących przez 6 miesięcy kłozapinę stwierdzili wystąpienie napadów drgawkowych u 1,3% leczonych. Występowały zarówno podczas stosowania małych dawek w okresie ich zwiększania, jak i podczas podawania dużych dawek w leczeniu podtrzymującym. Większe ryzyko drgawek wiąże się także z szybkim zwiększaniem dawek. U leczonych przez 10 lat kłozapiną napady pojawiają się u 10% chorych (Devinsky i in. 1991). Jeśli wystąpi napad, lek należy odstawić na 24 godziny, a następnie zastosować dawkę w wysokości połowy dawki uprzedniej (Barnes i in. 1996). U chorych leczonych dużymi dawkami niekiedy należy dołączyć lek przeciwpadaczkowy. Lekiem z wyboru jest kwas walproinowy. Nie należy stosować karbamazepiny ze względu na ryzyko kumulacji działania leków na układ krwiotwórczy. Fenytoiny nie stosuje się, gdyż znacznie indukuje metabolizm wątrobowy kłozapiny, powodując istotny spadek jej stężenia we krwi (Kando i in. 1994).

Ortostatyczny spadek ciśnienia krwi jest kolejnym objawem ograniczającym stosowanie neuroleptyków. Przemieszczanie krwi do żył kończyn dolnych przy zmianie pozycji ciała z leżącej na stojącą powoduje równie dużą zmianę, jaka występuje przy utracie 300–500 ml krwi. W reakcji na nią w ciągu 30 sekund poprzez pobudzenie ośrodka wazomotorycznego dochodzi do odpływu krwi do tętniczek. Wtórnią reakcją jest pobudzenie wydzielania reniny i angiotenzyny oraz przyspieszenie akcji serca i siły skurczu mięśnia sercowego (Mathias 1995). Za zwężenie naczyń odpowiada reakcja z udziałem receptorów adrenergicznych α_1 , natomiast częstość tętna i kurczliwość mięśnia sercowego są regulowane przy udziale receptorów β_1 . Receptory adrenergiczne α_2 nie

Tabela 15. Blokowanie receptorów adrenergicznych α_1 przez neuroleptyki

Następstwa

hipotonia ortostatyczna
zaburzenia ejakulacji
sedacja
wzrost łaknienia

Powinowactwo neuroleptyków do receptorów α_1 (10^{-7} x^1/Kd)*

risperidon	123
oksypertyna	**
zuklopentiksol	**
chlorpromazyna	38
chlorprotiksen	**
tiorydazyna	20
promazyna	**
tioproperazyna	**
haloperidol	16
klozapina	11
flufenazyna	11
tiotiksen	9,1
fentolamina	6,7
perfenazyna	**
pipotiazyna	**
loksapina	3,6
fluspirilen	**
pimozyd	1,2
sulpiryd	**
molindon	0,04
amisulpryd	**

* wg Richelzona (1994)

** brak dokładnie określonych wartości

są czynnościowo odpowiedzialne za obwodowy przepływ krwi, ale uczestniczą w ośrodkowej regulacji ciśnienia krwi.

Neuroleptyki powodują ortostatyczny spadek ciśnienia krwi prawdopodobnie zarówno przez obwodowy wpływ na receptory α_1 , jak i poprzez wpływ na regulację ośrodkową. Powinowactwo neuroleptyków do receptorów α_1 zestawiono w tabeli 15. Lekiem silnie blokującym receptory α_1 jest risperidon, toteż podczas stosowania tego leku może dochodzić do ortostatycznego spadku ciśnienia krwi.

Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej należy też starszy wiek, osobnicza podatność, a także równoczesne stosowanie innych leków, obniżających ciśnienie lub leków moczopędnych (Tonkin 1992). Konsekwencje spadku ciśnienia mogą być groźne, zwłaszcza u ludzi starszych – może dojść do niedokrwienia mózgu, a nierzadko do urazów i złamań kości. Zapobiegać można hipotonii przez ostrożne zwiększanie dawek, umiejętne rozłożenie dawek leku w ciągu doby, uprzedzenie chorych o konieczności powolnej zmiany pozycji ciała, z utrzymywaniem przez kilka minut pozycji

siedzącej ze spuszczoneymi nogami przed próbą wstania. Niekiedy jednak niezbędna jest zmiana leku na inny. Czasem może zmniejszyć tendencję do spadku ciśnienia podawanie fluorokortyzonu (Hopson i in. 1993), monitorowanie stężenia elektrolitów, noszenie przez pacjentów elastycznych pończoch.

Objawy ze strony serca (tzw. **kardiotoksyczność**) podczas stosowania neuroleptyków często są przeoczone. Mogą wystąpić zaburzenia związane z wpływem leków na układ współczulny, jak i przywspółczulny, z działaniem chininopodobnym na przewodnictwo, jak też z toksycznym wpływem na mięsień sercowy (Risk i in. 1981). Wśród neuroleptyków największe działanie kardiotoksyczne wywierają: klozapina, tiorydazyna, pimozyd.

Duże ryzyko wystąpienia działania kardiotoksycznego pojawia się u osób z przebytymi schorzeniami mięśnia sercowego. Do zaburzeń rejestrowanych w ekg należą:

- tachykardia
- obniżenie odcinka ST
- wydłużenie czasu QT (opisane także podczas stosowania risperidonu – van Kammen i Marder 1995) i PR
- zmiany załamka T.

Zaburzenia te często trudno jest odróżnić od zmian rejestrowanych w niedotlenieniu mięśnia sercowego. Przedawkowanie, zwłaszcza tiorydazyny lub klozapiny, grozi wystąpieniem poważnych zaburzeń rytmu, wymagających stosowania chinidyny lub innych leków przeciwarrytmicznych (Gelberg i in. 1991).

Przed rozpoczęciem leczenia neuroleptykami u chorych z przebytymi schorzeniami serca i u pacjentów w wieku powyżej 40 r.ż. należy rutynowo wykonywać zapis ekg.

Objawy cholinolityczne występujące podczas stosowania neuroleptyków wynikają z blokowania receptorów cholinergicznych M_1 (tabela 16).

Najsilniejsze działanie cholinolityczne wywiera klozapina, a także olanzapina (Bymaster i in. 1996). Nieznaczące działanie wywiera haloperidol, i z nowych leków – sertyndol, a praktycznie pozbawiony jest tego działania risperidon (Umbrich i Kane 1995). Działanie antycholinergiczne ośrodkowe może się przejawiać w osłabieniu pamięci, nasilonych zaburzeniach procesów poznawczych, zaburzeniach świadomości, w tym w majaczeniu. Do poważnych objawów obwodowych należą: sprowokowanie nagłego wzrostu ciśnienia śródgałkowego w jaskrze z wąskim kątem przesączania, porażenie jelit, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, retencja moczu i zaparcia. Ryzyko wystąpienia objawów cholinolitycznych, zarówno obwodowych, jak i ośrodkowych jest większe u chorych w podeszłym wieku, usposabia do nich obecność jaskry, schorzeń przewodu pokarmowego, pęcherza, serca i upośledzenia procesów poznawczych. U takich osób mogą pojawić się nasilone objawy cholinolityczne, nie tylko, gdy dołączony jest cholinolityk, ale też podczas stosowania samych neuroleptyków. Objawy cholinolityczne zazwyczaj przemijają po zmianie neuroleptyku na taki, który nie wykazuje silnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Nagłe przerwanie stosowania neuroleptyków

Tabela 16. Blokowanie receptorów cholinergicznyc M_1 przez neuroleptyki

Następstwa

- objawy atropinowe:
 - suchość w ustach
 - zamazane widzenie
 - zaparcia, ileus
 - retencja moczu
 - zmącenie świadomości
- ryzyko późnych dyskinez
- mniejsze ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, zwłaszcza ostrych oraz dyskinez i akatyzi

Powinowactwo leków do receptorów cholinergicznyc $M_1(10^{-7} \text{ x}^1/\text{Kd})^*$

atropina	42
klozapina	8,3
tioridazyna	5,6
zুক্লópentiksól	**
lewomepromazyna	**
pimozyd	2,8
trifluoperazyna	**
promazyna	**
chloropromazyna	1,4
loksapina	**
flufenazyna	**
tiotiksen	0,034
risperidon	0,034
haloperidol	0,0042
fluspirilen	**
penflurydol	**
molindon	0,00026
sulpiryd	**
pipotiazyna	**
oksypertyna	**

* wartości za Richelsonem (1994)

** brak dokładnie określonych wartości

silnie działających cholinolitycznie może spowodować wystąpienie zespołu odstawiennego, a więc nudności, wymiotów, utraty apetytu, biegunki, złego samopoczucia, kataru, zlewnych potów, lęku, podniecenia i bezsenności. Niekiedy występują też na tym tle dyskinezy, akatyzi i parkinsonizm. Leki neuroleptyczne wykazujące silne działanie powinny się odstawiać stopniowo lub dołączyć do neuroleptyku lek działający cholinolitycznie. Przeciwdziałanie objawom cholinolitycznym zależy od ich rodzaju i nasilenia. Suchość w ustach łagodzi czasem żucie gumy bez cukru, zwilżanie jamy ustnej witaminą A + E. Suchość gałek ocznych łagodzi krople, przy zaparciach pomocne jest dodawanie do diety pożywienia bogatego we włókniak, zwiększenie spożywania napojów. Nieostremu widzeniu i zaburzeniom akomodacji, podobnie jak nasilonej

suchości jamy ustnej, można przeciwdziałać stosując 1% roztwór pilokarpiny (3–4 × dziennie kroplę). Doustnie stosuje się też agonistę układu cholinergicznego – betanechol w dawce 10–30 mg 1–2 × dziennie (Kaplan i Sadock 1993).

Przyrost masy ciała. Za wyjątkiem molindonu, loksapiny i remoksyprydu (Keks 1996) stosowanie neuroleptyków usposabia do tycia. Co prawda zazwyczaj nie pociąga to za sobą poważnych konsekwencji, ale może zwiększać ryzyko zaburzeń z układu krążenia, usposabia do bezczynności, a ponadto często pogarsza wygląd i samopoczucie chorych. Jedynym sposobem zapobieżenia tyciu jest utrzymywanie przez chorych odpowiedniej diety.

Zaburzenia seksualne. Zarówno klasyczne, jak i atypowe neuroleptyki mogą powodować przy udziale różnych mechanizmów (cholinergicznego, serotonergicznego, adrenergicznego i endokrynych) wiele zaburzeń seksualnych: brak orgazmu, zaburzenia wzwodu, impotencję, przedwczesny i bolesny wytrysk, spadek libido. Te zaburzenia, częściej niż się sądzi, są przyczyną niechęci chorych do przyjmowania leków.

Leczenie tych zaburzeń zależy od przyczyn. W przypadku upośledzenia wytrysku i wzwodu związanych z działaniem cholinolitycznym – skuteczne bywa stosowanie neostygminy (7,5–15 mg na pół godziny przed zbliżeniem) lub systematyczne przyjmowanie betanecholu. Antagonista histaminy i serotoniny – cyproheptydyna oraz agonista dopaminy – amantadyna mogą być również pomocne u niektórych chorych. W przypadku, gdy przyczyną zaburzeń jest zwiększone uwalnianie prolaktyny można ostrożnie stosować bromokryptynę.

Zwiększenie wydzielania prolaktyny wynika z blokowania przez neuroleptyki receptorów dopaminergicznych D_2 szlaku guzkowo-lejkowego (Keks 1987). Zwiększenie stężenia prolaktyny może powodować pojawienie się mlekotoku, zaburzeń miesiączkowania, ginekomastii, mogą też wystąpić zaburzenia pociągu płciowego i impotencja związane ze spowodowaną przez hiperprolaktynemię redukcją stężenia testosteronu u mężczyzn i estrogenów u kobiet (Bitton i Schneider 1992). Wzrost stężenia prolaktyny występuje przejściowo u 50% chorych długo przyjmujących neuroleptyki (Copolov i Rubin 1987). Spośród stosowanych neuroleptyków jedynie klozapina nie powoduje długotrwałego zwiększania wydzielania prolaktyny. Stężenie prolaktyny można obniżyć stosując agonistów receptorów dopaminergicznych – amantadynę lub bromokryptynę, należy jednak pamiętać, że stosowanie tych leków wiąże się z ryzykiem zaostrzenia psychozy (Matsouka i in. 1986, McEvoy 1987).

Zaburzenia hematologiczne. Leukopenia najczęściej występuje podczas stosowania neuroleptyków o budowie trójpierścieniowej (jak np. chloropromazyne, tiorydazyne), zaś agranulocytoza występuje u jednego chorego spośród 3–4 tysięcy leczonych. Podczas leczenia klozapiną ryzyko jest znacznie większe, agranulocytoza wikała leczenie u 1–2% chorych.

Inne objawy. Zmiany pigmentacyjne skóry i siatkówki pojawiają się najczęściej po długotrwałym przyjmowaniu tiorydazyny, ale też i chloropromazyny. Częściej zmiany te występują u szatynek o brązowym ubarwieniu tęczówek. W przypadku wystąpienia podczas stosowania neuroleptyków ślinotoku, którego mechanizm nie jest poznany dostatecznie, uzyskiwano poprawę stosując amitryptylinę (Copp i in. 1991) lub klonidynę (Grabowski 1992).

Wnioski

1. Każdy z leków przeciwpsychotycznych charakteryzuje odmienny profil działania receptorowego.

2. Różnice powinowactwa do receptorów poszczególnych neuroprzekazników wiążą się z odmiennymi działaniami niepożądanymi, wywieranymi przez leki neuroleptyczne.

3. W sytuacji, gdy podczas leczenia pojawiają się objawy niepożądane, znajomość mechanizmów receptorowych działania leków ułatwia właściwą modyfikację leczenia.

4. Istotny postęp w farmakoterapii schizofrenii stanowi wprowadzenie do leczenia nowych leków, które jeśli są stosowane w optymalnych dawkach nie wykazują nasilonego powinowactwa do receptorów cholinergicznym ani dopaminergicznym D_2 , a ponadto wyraźnie blokują receptory $5HT_2$ (jak np. risperidon).

Piśmiennictwo

- Barnes T.R.E., McEvedy C.J.B., Nelson H.E.: Management of treatment resistant schizophrenia unresponsive to clozapine. *Br J Psychiatry* 1996, 169 (Suppl. 31) 31–40.
- Bitton R., Schneider B.: Endocrine, metabolic and nutritional effects of psychotropic drugs. w: Kane J.M., Lieberman J.A.(red:) *Adverse Effects of Psychotropic Drugs*. New York: Guilford, 1992, 341–355.
- Bolden C., Cusack B., Richelson E.: Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *J. Pharmacol Exp.Ther*, 1992, 260, 576–580.
- Buckley P.F., Meltzer H.Y.: Treatment of schizophrenia. w: Schatzberg A.F. (red:) *Textbook of Psychopharmacology*. Washington DC: American Psychiatric Press. 1995, 615–639.
- Buckley P., Thompson P., Way L. i in.: Substance abuse among patients with treatment resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 385–389.
- Bymaster F.P., Calligaro D.O., Falcone J.F. i in.: Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996, 14, 87–96.
- Centorrino F., Baldessarini R.J., Kando J. i in.: Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry*, 1994, 151, 123–125.
- Copolov D.L., Rubin R.T.: Endocrine disturbances in affective disorders and schizophrenia. w: Nemeroff C., Loosen P.T., (red:) *Handbook of Clinical Psychoneuroendocrinology*. New York: Guilford, 1987, 160–194.

- Copp P.J., Lament R., Tennent T.G.: Amitriptyline in clozapine-induced sialorrhoea. *Br J Psychiatry*, 1991, 159, 166.
- Creese I., Burt D.R., Snyder S.H.: Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976, 192, 481-483.
- Devinsky O., Honingfeld G., Patin J.: Clozapine-induced seizures, *Neurology* 1991, 41, 369-371.
- Duke P., Pantelis C., Barnes T.R.E.: South Westminster Schizophrenia Survey: substance abuse and its relationship to symptomatology (Abstract). *Biological Psychiatry*, 1991, 29, (Suppl). 664.
- Gelenberg A.J., Bassuk E.I., Schoonover S.C.: *The practitioner's guide to psychoactive drugs*. New York: Plenum, 1991.
- Grabowski J.: Clonidine treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Journal of Psychopharmacology*, 1992, 12, 69-70.
- Hopson J.R., Rea R.F., Kienzie M.G.: Alterations in reflex function contributing to syncope: orthostatic hypotension, carotid sinus hypersensitivity and drug-induced dysfunction. *Herz* 1993, 18, 164-174.
- Jeste D.V., Caligiuri M.P., Tardive dyskinesia. *Schiz Bull.* 1993, 19, 303-316.
- Kando J.C., Tohen M., Castillo J. i in.: Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, 255-257.
- Kane J.M.: Factors which can make patients difficult to treat. *Br J Psychiatr* 1996, 169 (suppl. 31) 10-14.
- Kaplan J.I., Sadock B.J.: *Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993.
- Keks N.: Receptors involved in the cardiovascular system. *Schiz Rev.* 1996, 4, suppl 1, 6-8.
- Keks N.A., Copolov D.L., Singh B.S.: Abnormal prolactin response to haloperidol challenge in men with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1987, 144, 1335-1337.
- Leysen J.E., Gommeren W., Eens A. i in.: Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J. Pharmacol Exp. Ther* 1988, 247, 661-670.
- Mathias C.J.: Orthostatic hypotension: causes, mechanisms and influencing factors. *Neurology* 1995, 45 (Suppl 5), S6-S11.
- Memmer M.K.: Acute orthostatic hypotension. *Heart Lung* 1988, 17, 134-143.
- Matsuoka I., Nakai T., Miyake M., Hirai M., Ikawa G.: Effects of bromocriptine in neuroleptic-induced amenorrhoea, galactorrhea and impotence. *Jap. J. Psychiatry Neurol*, 1986, 40, 639-646.
- McEvoy J.P.: A double-blind crossover comparison of antiparkinson drug therapy: amantadine vs anticholinergic in 90 normal volunteers with an emphasis on differential effects on memory function. *J. Clin. Psychiatry*, 1987, 48 (Suppl.9), 20-23.
- Meltzer H.Y., Matsubara S., Lee J.C.: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂ and serotonin₂ pK₁ values. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 1989, 251, 238-246.
- Pacia S.V., Devinsky O.: Clozapine-related seizures: experience with 5629 patients. *Neurology*, 1994, 44, 2247-2249.
- Regier D.A., Farmer M.E., Rae D.S. i in.: Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA*, 1990, 264, 2511-2518.
- Richelson E., Nelson A.: Antagonism by neuroleptics of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. *Eur. J. Pharmacol*, 1984, 103, 197-204.
- Risch S.C., Groom G.P., Jankowsky D.S.: Interfaces of psychopharmacology and cardiology. Part 1. *J. Clin. Psychiatry*, 1981, 42, 23-34.
- Seeman P., Lee T., Chau-Wong M., Wong K.: Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976, 261, 717-719.
- Shaner A., Khalsa M.E., Roberts L.J. i in.: Unrecognized cocaine use among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 1993, 150, 758-762.
- Tonkin A., Wing L.: Pharmacodynamics and drug action. *Clin Pharmacol Ther.* 1992, 52, 277-285.

- Umbricht D., Kane J.M.: Risperidone: efficacy and safety. *Schizophr Bull* 1995, 21, 593–606.
- Van Kammen D.P., Marder S.R.: Dopamine receptor antagonists. w: Kaplan H.I., Sadock B.J. (red.): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6th ed. Baltimore: William & Wilkins, 1995, 1987–2022.
- Van Kammen D.P., Docherty J.P., Marder S.R. i in.: Lithium attenuates the activation-euphoria but not the psychosis induced by d-amphetamine in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 1985, 87, 111–115.
- Yesavage J., Zarcone V.: History of drugs abuse and dangerous behaviour in inpatient schizophrenics. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 44, 259–261.
- Welch J., Manschrek T., Redmond D.: Clozapine induced seizures and EEG changes. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 1994, 6, 250–256.