

Małgorzata Luks, Agnieszka Piróg-Balcerzak

Objawy pozapiramidowe związane z nagłym odstawieniem risperidonu

Extrapyramidal symptoms connected with a sudden discontinuation of risperidone treatment

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Polekowe objawy pozapiramidowe stanowią główną grupę objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem neuroleptyków. U pacjentki, której przypadek przedstawiłam wystąpiły wszystkie 4 rodzaje objawów pozapiramidowych – akatyzyja, dystonie, parkinsonizm i dyskinezy.

Pacjentka JK l. 25 od 5 lat z rozpoznaniem schizofrenii. W 2001 r. po nagłym odstawieniu risperidonu wystąpiły nasilone dyskinezy w postaci kręczy karku oraz dyskinezy oralne i w zakresie kończyn górnych.

Dodatkowo w różnym nasileniu występowały pozostałe EPS. Poprawę stanu psychicznego i znaczną redukcję nasilenia dyskinez uzyskano po zastosowaniu leczenia amisulprydem i klonidyną.

Summary

Extrapyramidal symptoms are the main group of side-effects connected with antipsychotic's treatment. At this case report I describe a patient with all kinds of EPS – acathisia, dyskinesia, parkinsonism and dystonia. 25 year old patient JK diagnosed with schizophrenia for 5 years suffered intense dystonia connected with nape's muscles, oral and upper limbs dyskinesia after rapid risperidone withdrawal. Also, in different intensity, other EPS appear.

The reduction of dyskinesia, and the improvement of patient's mental health has been reached by amisulpride and klonidine treatment.

Słowa kluczowe: objawy pozapiramidowe, schizofrenia, przerwanie farmakoterapii
Key words: withdrawal, schizophrenia, EPS, antipsychotics

Wstęp

Polekowe objawy pozapiramidowe stanowią główną grupę objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem neuroleptyków.

Dotyczą one ponad połowy pacjentów leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi (1). Wyróżniamy 4 typy polekowych zespołów pozapiramidowych (4).

1. akatyzyje
2. dystonie

3. parkinsonizm

4. dyskinezy.

Każdy z tych typów możemy zakwalifikować jako ostry lub późny w zależności od czasu, który upłynął od rozpoczęcia bądź zaprzestania farmakoterapii. U jednego pacjenta mogą współistnieć 2 lub więcej pozapiramidowe objawy polekowe (4).

Obecnie, aby zmniejszyć częstość występowania tych działań niepożądanych należy stosować zasadę najmniejszej skutecznej dawki leku tzn. stopniowe podnoszenie dawki leku przy jednoczesnej obserwacji stanu psychicznego i neurologicznego pacjenta (5).

Za powstanie pozapiramidowych objawów polekowych odpowiadają szczególnie klasyczne neuroleptyki silnie blokujące receptory D2, natomiast antagoniści receptorów 5HT2 wywołują je znacznie rzadziej (zwłaszcza leki przeciwpsychoiczne II generacji) (4).

Objawy pozapiramidowe oceniamy za pomocą skal, najczęściej są stosowane:

1. skala oceny objawów pozapiramidowych Simpson-Angus (1)

2. skala akatyzi Barnes'a

3. AIMS – skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (6).

U pacjentki, której historię choroby zamierzam przedstawić, wszystkie z 4 pozapiramidowych zespołów polekowych występowały o jednym czasie: akatyzie, parkinsonizm polekowy, dyskinezy i dystonie. Miały one zmienne nasilenie w zależności od stosowanej farmakoterapii. Szczególnie uciążliwe w swoim charakterze i nasileniu były objawy dystoniczne: kurczowy kręcz karku i dystonia torsyka.

Zespół kurczowego kręczu karku cechują ruchy mimowolne, ograniczone do mięśni szyi i karku, powolne o wyglądzie bolesnych przykurczów, przy czym zwykle w ciągu kilku sekund głowa pozostaje skrzyżowana silnie w jedną stronę i równocześnie przechylona w tę samą lub przeciwną stronę. Ponieważ równocześnie ulegają napięciu mięśnie antagonistyczne, odnosi się wrażenie jakby się obserwowało walkę dwóch sił, z których jedna w końcu bierze górę (3).

Przy częstym ruchowym kręczu karku znane są trwałe dystonie kręczu karku o różnym czasie trwania.

Na obraz kliniczny dystonii torsynej składają się powolne, bardzo silne, przeważnie obrotowe ruchy głowy, także pasa barkowego i tułowia, którym towarzyszą innego rodzaju ruchy kończyn – przede wszystkim atetotyczne ruchy palców rąk. Poza tym, podobnie jak w kurczowym kręczu karku kurczące się mięśnie muszą stale zwalczać opór mięśni antagonistycznie przez co powstaje wrażenie natężonego wysiłku, powodującego ból. Osiągnięta postawa bywa często utrzymywana nawet wówczas, gdy jest bardzo niewygodna (3).

Zarówno w profilaktyce jak i leczeniu pozapiramidowych zespołów polekowych należy się przede wszystkim kierować wspomnianą częściej zasadą najmniejszej skutecznej dawki neuroleptyku (1).

Poza tym w leczeniu stosuje się:

Leczenie akatyzi

1. stopniowa powolna redukcja dawki leku

2. leki beta-adrenergiczne, najczęściej propranolol w dawce 30–120 mg/24 h

3. benzodiazepiny (diazepam, lorazepam)
4. amantadynę (Viregyt) w dawce 100–300 mg/24 h
5. niekiedy klonidynę (0,075 mg/2 × dz), selegilinę (Jumex) w dawce 10 mg/24 h, małe dawki amitryptyliny (10–20 mg/24 h) (2).

Leczenie parkinsonizmu polekowego

1. leki przeciwparkinsonowskie antycholinergiczne (Pridinol, Akineton) przez 3–6 tygodni,
2. amantadyna (Viregyt) (2).

Leczenie późnych dyskinez

1. powolne zmniejszanie dawki neuroleptyku, a w dalszej kolejności zmiana na lek bezpieczniejszy (amisulpryd, kwetiapina, olanzapina, sulpiryd, risperidon, thiorydazyna, klozapina),
2. gdy po 6–12 miesiącach od zmiany leczenia dyskinezy utrzymują się stosujemy:
 - blokery kanału wapniowego diltiazem (Dilzem) do 180 mg/24 h
 - sole litu, lewodopa, amantadynę, seligilina, vit. E, karbamazepinę, benzodiazepinym pochodne kwasu walproinowego (2).

Dystonie

Ostre dystonie opanowujemy stosując biperydon 1–3 mg/24 h, benzodiazepiny: lorazepam i diazepam (2).

Opis przypadku

Pacjenta JK ur. w dniu 14.10.1980 r., w rodzinie nikt nie leczył się psychiatrycznie. Rodzice żyją, nie chorują na przewlekłe choroby. Brat 3 lata młodszy, zdrowy. Z pierwszej ciąży, przebieg ciąży prawidłowy. Urodzona porodem kleszczowym, 10 punktów Apgara. W dzieciństwie rozwijała się prawidłowo, poważnie nie chorowała. Nie doznała urazów głowy.

Szkołę podstawową rozpoczęła w wieku 7 lat, osiągała bardzo dobre wyniki w nauce. Kontynuowała naukę w Liceum Ogólnokształcącym. Do 3 klasy liceum uczyła się bardzo dobrze, w klasie maturalnej pierwsze kłopoty, związane z początkiem choroby. Maturę zdała z wynikiem dobrym, następnie uczęszczała 2 miesiące do pomaturalnej szkoły o profilu ekonomicznym. Zrezygnowała z nauki z powodu narastających objawów psychotycznych.

Pacjentka w 4 roku życia zaczęła ujawniać objawy lękowe m.in. bała się innych dzieci, zamkniętych pomieszczeń, przebywania w miejscu publicznym. Była leczona w PZP dla Dzieci i Młodzieży, przyjmowała Sinequan, a następnie w poradni psychologiczno-pedagogicznej. W okresie szkolnym nadal była nadpobudliwa, lękliwa, zdezorientowana w sytuacjach odpowiedzi czy pisania na lekcjach (cechy fobii społecznej).

Objawy nasiliły się w klasie maturalnej, ponadto pojawiły się nastawienia ksobne – twierdziła, że koledzy są do niej źle nastawieni, wyśmiewają się z niej.

Ponownie została objęta opieką PZP, przyjmowała Sulpiryd 200 mg/24 h i Tisercin 25 mg/24 h.

Stała się wycofana, unikała kontaktów z rówieśnikami, izolowała się.

Od czerwca 2000 r. wystąpiły urojenia ksobne, prześladowcze, wpływu, twierdziła m.in. że kieruje nią szatan, nasyla jej myśli.

W okresie 30.06.–27.07.2002 r. przebywała w szpitalu psychiatrycznym im. Babińskiego w Krakowie. Rozpoznano: schizofrenię urojeniową, przyjmowała Risperlept 4 mg/24 h. Kontynuowała to leczenie do lipca 2001 r., kiedy to bez konsultacji z lekarzem zaniechała leczenia.

W sierpniu 2001 r. pojawiły się dyskinezy dotyczące mięśni mimicznych twarzy, języka, szyi, obręczy barkowej, napady spojrzeń.

W związku z równoczesnym nasileniem się objawów psychotycznych włączono do leczenia olanzapinę w dawce 10 mg/24 h (Zyprexa) i lewopromazynę 75 mg/24 h.

Objawy dyskinez narastały, pacjentka niesystematycznie przyjmowała zalecane leki co w efekcie doprowadziło do zaostrzenia objawów wytwórczych. W okresie 19.02.–14.03.2002 r. była pacjentką Oddziału Dziennego w Nowym Sączu. W tym okresie dyskinezy były znacznie nasilone, utrudniające aktywność, pacjentka wymagała pomocy osób drugich w spożywaniu posiłków, toalecie, ubieraniu się (nasilone ruchy mimowolne mięśni twarzy – mlaskanie, ruchy języka obrotowe, wysuwanie języka, dyskinezy mięśni wokół ust, mięśni szyi – skręcanie szyi w prawą stronę, dyskinezy dotyczące mięśni rąk).

Zmieniono leczenie – odstawiono olanzapinę, pacjentka zaczęła przyjmować pernazynę 150 mg/dz i Tisercin 50 mg/dz, dołączono Clonazepam 1,5 mg/dz.

Rozpoczęto diagnostykę neurologiczną. Wykonano badania neuroobrazowe: tomografia komputerowa mózgu, rezonans magnetyczny pozostawały w granicach normy. Zapis EEG był prawidłowy. Obserwowano dalsze narastanie pozapiramidowych objawów polekowych, które oprócz objawów dyskinezy przyjmowały obraz dystonii połowicznej prawostronnej z nasilonym prawostronnym kręczem szyi.

W okresie 25.11.–10.12.2003 r. przebywała w Klinice Neurochirurgii Szpitala Bródnowskiego w Warszawie. W dniu 5.12.2003 zastosowano leczenie operacyjne – u pacjentki wykonano pallidotomię lewostronną. Po operacji uzyskano krótkotrwałą poprawę (ok. 1,5 miesiąca) sprawności ruchowej w obrębie kończyn ze zmniejszeniem napięcia i ruchów dystonicznych oraz redukcją kręczu szyi (pacjentka stale przyjmowała pernazynę 200 mg/dz, Tisercin 50 mg/dz i Clonazepam 2 mg/dz).

Nasilające się objawy kręczu karku i dystonii, a także dyskinezy mięśni mimicznych i rąk w znaczny sposób upośledzały funkcjonowanie pacjentki. Narastały również dolegliwości bólowe, pacjentka na stałe przyjmowała duże dawki niesterydowych leków przeciwzapalnych (Ketonal 200 mg/dz + Naproxen 200 mg/dz).

W dniu 12.02.2004 r. wykonano iniekcję Dysportu (toksyna botulinowa) do mięśnia mostkowo-obojętkowo-sutkowego prawego i czworobocznego prawego uzyskując niewielką, kilkutygodniową poprawę w nasileniu kręczu szyi.

W dniu 16.05.2004 r. pacjentka została przyjęta do Oddziału F3A Instytutu Psychiatrii i Neurologii.

W przeprowadzonym badaniu psychiatrycznym stwierdzono – powierzchowny kontakt, niedostosowanie afektywne, obniżenie nastroju. Pacjentka spontanicznie wypowiadała urojenia o charakterze paranoidalnym: ksobne, prześladowcze, wpływu, odslaniała oraz relacjonowała pseudohalucynacje słuchowe słowne m.in. czuła się owładnięta przez szatana, słyszała jego głos w głowie. Rozpoznano schizofrenię paranoidalną.

W badaniu neurologicznym głowa skrzywiona w prawo, bez możliwości przygięcia do klatki piersiowej. Napięty lewy mięsień mostkowo-obojęczykowo-sutkowy. Symetrycznie wzmożone napięcie mięśniowe w kończynach górnych i dolnych (zespół parkinsonowski polekowy). Dyskinezy mięśni twarzy (mięśni wokół ust, cmokanie, mlaskanie, objaw ssania cukierka, ruchy języka usuwanie i wsuwanie, ruchy obrotowe, dyskinezy z zakresu kończyn górnych. W/w objawy były znacznie nasilone, pacjentka miała znaczne trudności z samodzielnym funkcjonowaniem – wymagała pomocy przy spożywaniu posiłków, toalecie.

Zgłaszała nasilone dolegliwości bólowe, szczególnie mięśni szyi i karku, domagała się wysokich dawek leków przeciwbólowych. Zdecydowano o odstawieniu Pernazyny i Tiserciny, podjęto próbę leczenia klozapiną. Przy dawce klozapiny 100 mg/dz obserwowano objawy niepożądane: ślinotok, spadki ciśnienia do 85/60 z zasłabnięciami.

Po 4 tygodniach leczenia klozapiną nie uzyskano poprawy w zakresie polekowych objawów pozapiramidowych, a w związku z objawami niepożądanymi i brakiem możliwości podwyższenia dawki neuroleptyku zdecydowano o zmianie leku.

W okresie od 29.06.04–30.08.2004 r. pacjentka była leczona Seroquelem w dawce do 900 mg/dz, który tolerowała dobrze i Dilzemem do 180 mg/dz, również tolerowanym dobrze.

Mimo wysokich dawek kwetiapiny obserwowano nasilenie się objawów psychotycznych, znaczne pogorszenie kontaktu z pacjentką; bez widocznych zmian w stanie neurologicznym chorej. Kolejną zastosowaną kuracją był sulpiryd, początkowo w dawce 400 mg/dz, obserwowano stopniowe ustępowanie parkinsonizmu, zespołu polekowego, natomiast nadal bez zmian utrzymywały się objawy dystoniczne i dyskinezy. W związku z brakiem poprawy stanu psychicznego zwiększono sulpiryd do dawki 600 mg/dz. Uzyskano znaczną redukcję objawów psychotycznych, poprawę w zakresie kontaktu z pacjentką, nastroju i aktywności. Aby zredukować objawy dyskinez i dystonii włączono początkowo vit. E w dawce 100 mg/dz przez 3 tygodnie – bezskutecznie, a następnie ponownie dilzem w dawce 180 mg/dz – wówczas nie obserwowano poprawy w zakresie objawów neurologicznych.

Kolejna zmiana kuracji polega na podstawieniu sulpirydu amisulprydem w dawce 600 mg/dz, co przyniosło dalszą poprawę w zakresie stanu psychicznego – pacjentka nie ujawniała objawów wytwórczych.

Następnym krokiem było dołączenie klonidyny (Iporel) w dawce 0,057 mg 2 × dziennie.

Taki zestaw leków pacjentka otrzymywała od 9.10.2004 r.; obserwowano całkowite wycofanie się zespołu parkinsonowskiego polekowego i znaczną redukcję kręczu szyi (z odchylenia niemal o 90° do odstawienia twarzy w linii pośrodkowej), redukcję objawów dyskinezy – pacjentka stała się w pełni samodzielna – ustąpienie dyskinez mięśni rąk.

Utrzymywały się miernie nasilone dyskinezy z zakresu mięśni twarzy i szyi – okresowe skręty głowy w prawą stronę.

Całkowicie ustąpiły bóle mięśniowe, pacjentka nie korzystała z leków przeciwbólowych. Znacznie poprawiło się funkcjonowanie społeczne pacjentki. Chętnie nawiązywała kontakt z innymi pacjentkami, korzystała z zajęć terapeutycznych.

Wypisana do domu na początku grudnia 2004 r. z zaleceniem kontynuowania leczenia: Solian 600 mg/dz i Iporel 0,075 mg 2 × dz..

Z informacji telefonicznej uzyskanej od rodziców pacjentki w czerwcu 2005 r. wiadomo, że utrzymuje się stan remisji, objawy pozapiramidowe nie uległy zmianie w stosunku do dnia wypisu. Pacjentka kontynuuje zalecaną terapię.

Piśmiennictwo

1. Rzewuska M.: Leczenie zaburzeń psychicznych.
2. Rzewuska M.: Leki przeciwpsychotyczne, wskazania, przeciwwskazania, interakcje. *Farm. Psychiatr. Neurol.* 2001, 1, 3–56.
3. Mumentheler M.: *Neurologia PZWL* 1978.
4. Rabe-Jabłońska J.: Polekowe objawy pozapiramidowe. *Farm. Psychiatr. Neurol.* 2001, 1, 57–71.