

*Jolanta Rabe-Jabłońska*

## **Polekowe objawy pozapiramidowe**

II Klinika Psychiatryczna Katedry Psychiatrii Akademii Medycznej w Łodzi

### **Streszczenie**

W pracy przedstawiono przegląd najnowszej wiedzy na temat przyczyn, obrazu, rozpowszechnienia oraz leczenia i zapobiegania EPS, powstających u pacjentów leczonych klasycznymi i nowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Omówiono również jakie grupy pacjentów są szczególnie narażone na rozwój EPS. Przedstawiono także konsekwencje terapeutyczne, społeczne i ekonomiczne nasilonych EPS.

Odkrycie leków przeciwpsychotycznych zrewolucjonizowało leczenie zaburzeń psychicznych, szczególnie schizofrenii. Pojawił się jednak kolejny problem – objawy niepożądane związane z prowadzeniem takiej terapii. Wpływają one niekorzystnie na jakość życia pacjentów i są powodem przerwania, przynoszącej nawet dobre efekty, terapii. Objawy pozapiramidowe – Extrapyramidale Syndrom – EPS stanowią najważniejszą grupę objawów niepożądanych, powstających w toku leczenia przeciwpsychotycznego. Przegląd piśmiennictwa wskazuje na stały wzrost rozpowszechnienia EPS – od 2,3% w późnych latach 50-tych, do 40% w latach 80-tych (1, 3, 8, 9) Większość badaczy uważa, że przyczyną tego zjawiska jest istotnie częstsze używanie wysokich dawek neuroleptyków o dużym potencjale przeciwpsychotycznym (30).

Polekowe zaburzenia ruchowe powstają jednak po stosowaniu różnych leków, nie tylko po przeciwpsychotycznych – tabela 1, 2, 3, 4 (32, 33).

Istnieją różne podziały polekowych zaburzeń ruchowych; Addington w 1998 r. zaproponował następujący: parkinsonizm rzekomy, ostre dyskinezy,

Tabela 1. Przykłady leków powodujących zaburzenia ruchowe. Akatyżja

Akatyżja	
Często	Niezbyt często, rzadko
Klasyczne leki przeciwpsychotyczne Metoklopramid Rzezypina, tetrabenazyna Amoksapina	prochloroperazyna, SSRI, TLPD antagoniści dopaminy cinnaryzyna, etosuksymid

SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Tabela 2. Przykłady leków powodujących zaburzenia ruchowe. Ostre dystonie

Ostre dystonie	
Często	Niezbyt często, rzadko
Klasyczne leki przeciwpsychotyczne Metoklopramid	prochlorperazyna, leki przeciwdepresyjne cinnaryzyna, leki przeciwhistaminowe, przeciwmalaryczne, tetrabenazyna

Tabela 3. Przykłady leków powodujących zaburzenia ruchowe. Parkinsonizm

Parkinsonizm	
Często	Niezbyt często, rzadko
Klasyczne leki przeciwpsychotyczne	klozapina, inne atypowe leki przeciwpsychotyczne SSRI i inne leki przeciwdepresyjne
Metoklopramid Prochloroperazyna Rezerpina Tetrabenazyna	antagoniści kanałów wapniowych metyldopa, petydyna, fenytoina, sole litu toksyny (np. mangan) alkohol – zespół odstawienia

Tabela 4. Leki powodujące zaburzenia ruchowe. Późne dyskinezy

Późne dyskinezy	
Często	Niezbyt często, rzadko
Klasyczne leki przeciwpsychotyczne	leki przeciwhistaminowe, antycholinergiczne
Metoklopramid	doustne środki antykoncepcyjne, amoksapina
Agoniści dopaminy: L-dopa	cinnaryzyna, TLPD
Bromkryptyna, metylfenidat	fenytoina*, karbamazepina*, fenbarbital*
Apomorfina, amantadyna	sole litu

\* w dawkach toksycznych

dystonia, akatyzyja ostra i późna, zespół „króliczkowy”, zespół późnych dyskinez, złośliwy zespół poneuroleptyczny oraz drżenie wywołane przez neuroleptyki (1). Najczęściej jednak wyróżnia się 4 typy EPS, występujących podczas leczenia przeciwpsychotycznego: akatyzyję, dystonię, parkinsonizm i dyskinezy, przy czym każdy z ww. typów może być klasyfikowany jako „ostry” lub „późny”, zależnie od czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia lub przerwania farmakoterapii (1).

Autorzy DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV version) wyróżnili następujące zaburzenia ruchowe będące efektem stosowania leków: 1) parkinsonizm spowodowany neuroleptykami, 2) złośliwy zespół poneuroleptyczny, 3) ostrą dystonię i 4) ostrą akatyzyję spowodowaną neuroleptykami, 5) późną dyskinezę poneuroleptyczną, 6) drżenie posturalne spowodowane lekami oraz inne zaburzenia ruchowe będące wynikiem stoso-

wania różnych leków. Autorzy DSM-IV podkreślają, że termin „neuroleptyk” ma w tym przypadku szerokie znaczenie i odnosi się do leków, które są anatanonistami dopaminy. Obejmuje zarówno tzw. klasyczne leki przeciwpsychotyczne (np. chlorpromazyna, haloperidol, flufenazyna), jak i atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. klozapina) a także niektóre leki blokujące receptory dopaminowe, używane do leczenia dolegliwości gastrycznych, np. nudności (prochloroperazyna, prometazyna, metoklopramid oraz amoksapinę, uznaną za lek przeciwdepresyjny).

EPS spowodowane stosowaniem leków pojawiają się zwykle w określonym porządku czasowym: najpierw akatyzya i dystonie, następnie parkinsonizm, w końcu dyskinezy (zwykle późne), zdarza się jednak, że współistnieją objawy dwóch lub więcej EPS. Rozpowszechnienie EPS, podając od najwyższego do najniższego układu się identycznie (1). Należy jednak pamiętać, że w populacji ogólnej, a więc i u części pacjentów, występują tzw. spontaniczne EPS. Z tego powodu twórcy rozdziału „Zaburzenia ruchowe spowodowane lekami” w DSM-IV podkreślają, że często trudno jednoznacznie określić związek między objawami EPS a stosowanym leczeniem, potencjalnie mogącym je powodować.

Cunningham (1999) podaje, że objawy akatyzyi obserwuje się u 6–21% nigdy nie leczonych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, dyskinezy u 4–15% populacji ogólnej w podeszłym wieku, a parkinsonizm u 17% nigdy nie leczonych osób z pierwszym epizodem schizofrenii (13, 24).

Wiedza na temat polekowych objawów pozapiramidowych kształtowała się przez ponad pół wieku. Pierwszy opis obrazu klinicznego tych objawów – parkinsonizmu spowodowanego używaniem alkalodów rauwolfii, opublikował De, w 1944 r., w Indiach. Pierwsze sympozjum na temat objawów niepożądanych z zakresu układu ruchowego, występujących u pacjentów leczonych chlorpromazyną, odbyło się niecałe 50 lat temu, w 1953 r., w Bazylei (8).

Początkowo obserwacje poczynione przez badaczy w latach 50 i 60-tych prowadziły do wniosku, że skuteczność działania neuroleptyków nierozdzielnie wiąże się z wystąpieniem określonych objawów niepożądanych. Wprowadzono nawet termin tzw. progu neuroleptycznego. Brak objawów niepożądanych (pozapiramidowych) podczas kuracji neuroleptycznej miał świadczyć o stosowaniu zbyt niskiej, nieskutecznej dawki (8). Jednak już w 1956 r. Baruk twierdził, że zbyt duże dawki neuroleptyków nie dają lepszych rezultatów, lecz powodują wystąpienie niebezpiecznych objawów neurologicznych, które są przemijające, ale jeśli zbyt wysokie dawki stosuje się przewlekłe, to może nastąpić trwałe, nieodwracalne uszkodzenie pewnych struktur o.u.n. (8).

Obecnie już od wielu lat obowiązuje zasada stosowania najniższej skutecznej dawki, którą można realizować poprzez stopniowe podnoszenie dawek leków przeciwpsychotycznych i wnikliwą obserwację stanu psychicznego i ruchowego pacjenta (11). Jak powszechnie wiadomo, różnice pomiędzy dawką terapeutyczną i toksyczną (okno terapeutyczne) w przypadku klasycznych leków przeciwpsychotycznych są często niewielkie. Ustalono, że blokada 80% receptorów dopaminowych D2 w prążkowiu i jądrach podstawy powoduje

pojawienie się EPS u większości pacjentów przyjmujących klasyczne neuroleptyki (10). Zdaniem większości autorów, dla osiągnięcia efekty przeciwpowrotnej konieczna jest blokada co najmniej 60% tych receptorów w praktyce (13, 15, 19).

Znaczenie innych podtypów receptorów dopaminowych ( $D_1$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ) dla powstania EPS nie jest jasne. Podkreśla się również znaczenie innych neuroprzekaźników, np. acetylocholiny czy serotoniny w rozwoju EPS. Leki antycholinergiczne od lat są używane do leczenia zarówno idiopatycznego, jak i spowodowanego lekami, parkinsonizmu. Istnieją dowody, że leki przeciwpowrotne, działające jako antagoniści  $5-HT_2$ , znacznie rzadziej niż inne wywołują EPS (13). Haloperidol, klasyczny neuroleptyk, jest typowym przykładem antagonisty receptora  $D_2$ . Blokada 80% tych receptorów następuje szybko podczas podawania tego leku, co prowadzi do EPS. Klozapina – pierwszy atypowy neuroleptyk, działa na wiele różnych receptorów, przede wszystkim różni się działaniem na receptory  $5-HT_2$ , ale także działaniem antyadrenergicznym i antycholinergicznym. Oddziaływanie na wiele receptorów różni nowe, lepiej tolerowane leki przeciwpowrotne od klasycznych. Nowe leki przeciwpowrotne rzadziej wywołują wczesne i późne EPS, mają korzystniejsze, szersze okno terapeutyczne (26, 27).

Różny metabolizm leków przeciwpowrotnych, najprawdopodobniej zależny m.in. od odmiennej aktywności cytochromu CYP2D6 (u 7% populacji europejskiej stwierdzono nieprawidłowe działanie tego cytochromu) i może odgrywać istotną rolę w powstaniu EPS, tym bardziej, że pojawienie się nasilonych EPS często wiąże się ze słabą odpowiedzią na leczenie przeciwpowrotne (13).

W pracy tej podjęto próbę przedstawienia wszystkich wczesnych postaci EPS.

## Akatyzja

Większość badaczy uważa, że akatyzja należy do najczęstszych, najbardziej uciążliwych polekowych objawów pozapiramidowych, nie rzadko nie rozpoznawanych przez lekarzy, szczególnie wówczas, gdy jej nasilenie nie jest duże, choć już zakłóca funkcjonowanie i pogarsza jakość życia pacjenta.

W piśmiennictwie, dane dotyczące rozpowszechnienia akatyzji wśród pacjentów przyjmujących leki przeciwpowrotne są bardzo zróżnicowane, zależnie m. in. od rodzaju stosowanych leków, dawek i mieszczą się w przedziale od 5 do 75%. Fleischhacker (1997) podaje, że akatyzja podczas kuracji przeciwpowrotnej dotyczy zwykle ponad 25% pacjentów (16, 17).

Część autorów definiuje akatyzję jako subiektywnie doświadczanie uczucia niepokoju ruchowego, niemożności odpoczynku (1), inni, bardziej konserwatywni badacze, wskazują na konieczność stwierdzenia obiektywnych objawów, takich jak: niezdolność do odpoczynku, ciągła potrzeba poruszania kończynami dolnymi, niemożność przyjęcia na czas dłuższy jednej pozycji ciała, ruchy kołyszające tułowia, konieczność ustawicznego poruszania się (6).

Sachev przedstawił w 1995 r. operacyjne kryteria rozpoznawania akatyzi, zgodnie z którymi, oprócz stwierdzenia ww. objawów, należy potwierdzić używanie leków powodujących tego typu zaburzenia ruchowe oraz wykluczyć brak pierwotnych innych przyczyn (34, 35). Wyróżnia on trzy podtypy akatyzi. Typ ostry rozpoznajemy wtedy, gdy objawy pojawiają się w ciągu 6 tygodni od zastosowania leku lub wzrostu jego dawki, jeśli nie było przerwania podawania leku przeciw akatyzi w ciągu ostatnich 2 tygodni. Ten warunek obowiązuje również przy definiowaniu następnego podtypu. Diagnozę typu późnego stawiamy wówczas, gdy objawy pojawiają się po co najmniej 3 miesiącach przyjmowania leków przeciwpsychotycznych. Ostatni typ obejmuje sytuację odstawienia leku przeciwpsychotycznego, przyjmowanego przez co najmniej 3 miesiące. Objawy akatyzi mogą pojawić się w ciągu 6 tygodni od odstawienia lub zmniejszenia dawki leku przeciwpsychotycznego (34, 35).

Różnicowanie akatyzi polekowej z innymi objawami, które mogą pojawić się w wyniku istnienia psychomotorycznego pobudzenia w przebiegu rozmaitych zaburzeń psychicznych czy określonych zaburzeń neurologicznych (np. choroba Parkinsona, zespół Ekboma – niespokojnych nóg, uszkodzenie podwzgórza, obwodowe neuropatie, miopatie, dyskineza późna), zaburzeń metabolicznych (np. nadczynność tarczycy, niedoczynność przytarczyc, niewydolność nerek, hipoglikemia), stanów niedoborowych (np. obniżenie zasobów żelaza), rozmaitych chorób układu naczyniowego jest czasem bardzo trudne. Należy pamiętać, że leki należące do SSRI mogą również powodować wystąpienie akatyzi o identycznym obrazie jak spowodowanej neuroleptykami.

Największe kłopoty w codziennej praktyce lekarza–psychiatry związane są z różnicowaniem akatyzi i psychomotorycznego pobudzenia, pojawiającego się w przebiegu różnych zaburzeń psychicznych – tabela 5 (32). Prawidłowe przeprowadzenie tego różnicowania jest szczególnie ważne z tego względu na to, że niewłaściwa diagnoza pociąga za sobą zastosowanie nieodpowiedniego leczenia, które może nasilać objawy albo akatyzi (w sytuacji podwyższenia dawki leku przeciwpsychotycznego), albo nie zmieniać nasilenia pobudzenia psychoruchowego.

Tabela 5. Różnicowanie akatyzi i psychomotorycznego pobudzenia

Za rozpoznaniem akatyzi przemawia stwierdzenie następujących faktów:
1. Wystąpienie objawów wiąże się czasowo z włączeniem leczenia przeciwpsychotycznego, zwiększeniem dawki leku lub jego odstawieniem
2. Obrazowe opisywanie przez pacjenta swoich dolegliwości
3. Odczuwanie przez pacjenta „obcej” natury objawów
4. Nie zmniejszanie się nasilenia objawów po odwróceniu uwagi, próbie podjęcia aktywności, uspokojeniu
5. Lokalizowanie objawów w niższych częściach ciała, szczególnie w kończynach dolnych
6. Nietypowe doznania w kończynach
7. Mioklonie, szczególnie w nocy
8. Ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia objawów po zastosowaniu leczenia przeciw akatyzi

Tabela 6. Objawy parkinsonizmu polekowego (1)

- Sztywność mięśniowa (objaw „rury ołowiowej” lub „koła zębatego”)
- Chód drobnymi krokami z charakterystycznym przyspieszaniem, pocieranie podszwami o podłogę, pochylenie tułowia ku przodowi
- Spowolnienie aż do bezruchu
- Ślinotok, „naoliwienie” twarzy
- Drżenie podczas wykonywania ruchów oraz spoczynkowe, regularne i grubofaliste, rzadziej typu „kręcenia pigułki”, czasem (po długim leczeniu) drżenie wokół ust – tzw. zespół króliczkowy
- Twarz maskowata
- Apatia, brak energii, zmęczenie, czasem tzw. akinetyczna depresja
- Zaburzenia mowy (cicha, zaburzenia intonacji, artykulacji)
- Brak współruchów ramion, osłabienie gestykulacji

Tabela 7. Diagnoza różnicowa parkinsonizmu

- Idiopatyczna choroba Parkinsona
- Wielosystemowa atrofia o. u. n.
- Postępujące porażenie nadjądrowe – zespół Steele – Richardson – Olszewski
- Choroba rozlanych ciałek Lewy’ego
- Choroba Alzheimer’a
- Choroba Wilsona
- Choroba Picka
- Choroba Huntingtona
- Wodogłowie o różnej etiologii
- Encefalopatia związana z HIV
- Nowotwory o. u. n.
- Zapalenie śpiączkowe mózgu
- Zespół odstawienia alkoholu
- Zatrucie metalami ciężkimi (np. manganem)
- Zespół parkinsonizm–otępienie – SLA (Guam)
- Zespoły degeneracyjne o. u. n.

Fleischhacker proponuje następujące zasady leczenia akatyzi: po pierwsze, jeśli to możliwe, zmniejszenie dawki leku przeciwpsychotycznego, a jeśli nie można uczynić tego kroku lub nie przynosi on efektu, proponuje włączenie (jeśli nie ma przeciwwskazań): beta-blokerów (np. propranololu w dawce 30–120 mg/dobę, benzodiazepiny, np. klonazepamu (2 mg/dobę) lub lorazepamu (3 mg/dobę) albo klonidyny (0,3 mg/dobę). Benzodiazepiny należy stosować przez krótki okres czasu, zwykle zaleca się je przez 2 tygodnie lub nie dłużej niż miesiąc, stopniowo zmniejszając dawki. Jeśli objawy akatyzi nadal są obecne, to ostatnim posunięciem może być próba dołączenia leku działającego jako antagonist receptoru 5-HT<sub>2</sub> lub zmiana leku na inny – atypowy lek przeciwpsychotyczny. Należy zaznaczyć, że leki antycholinergiczne i amantadyna z reguły nie przynoszą istotnej zmiany, chyba, że współistnieją objawy akatyzi i parkinsonizmu (17).

Tabela 8. Ważniejsze leki przeciwparkinsonowskie stosowane w lecznictwie psychiatrycznym

Nazwa leku	Preparaty stosowane w Polsce	Dawka w mg/dobę
Benzotropina	–	1–8
Trójhkksyfenidyl	Parkopan	2–10
Biperyden	Akineton	2–6
Prydynol	Pridinol	5–15
Amantadyna	Viregyt	100–300
Difenhydramina	–	25–300

Rozpoznanie akatyzji i właściwe jej leczenie jest niezwykle ważne, ze względu na to, że większość pacjentów jednocześnie ma objawy męczącej ich i otoczenie dysforii, a poważne nasilenie akatyzji jest tak trudne do zniesienia, że czasem staje się powodem podjęcia prób samobójczych. Ponadto pacjenci z akatyzją są bardziej narażeni na rozwój późnych dyskinez (14, 25).

## Dystonia

Dane na temat rozpowszechnienie ostrych dystonii wśród pacjentów leczonych przeciwpsychotycznie mieszczą się w szerokim przedziale, niektórzy badacze stwierdzali je u 2–5%, inni u 25–40% pacjentów, zależnie od cech badanej populacji (wiek, rodzaj stosowanego leku przeciwpsychotycznego, dawek) (1, 13, 24, 27). Ostre dystonie mogą pojawić się u osób w każdym wieku w trakcie leczenia każdym lekiem przeciwpsychotycznym (najczęściej po tiorydazynie i nowych lekach), szczególnie gdy dokonuje się szybkiego podnoszenia dawek. Uważa się jednak, że ten rodzaj EPS dotyczy częściej osób młodych, z poważnym nasileniem choroby, szczególnie młodych mężczyzn z pierwszym epizodem psychozy (do 90% przy klasycznych, silnych neuroleptykach), nigdy wcześniej nie leczonych neuroleptykami, z tzw. miękkimi objawami neurologicznymi, u pacjentów leczonych lekami o dużym potencjale przeciwpsychotycznym (2, 21).

Objawy ostrej dystonii rozwijają się zazwyczaj w ciągu 24–48 godzin od rozpoczęcia leczenia, u 48% pacjentów rozwijają się w tym czasie, a u 90% pacjentów w ciągu 4–5 dni od podania pierwszych dawek leku przeciwpsychotycznego (1, 13). Do obrazu dystonii należą objawy związane z przyjmowaniem nieprawidłowej postawy ciała wskutek długotrwałych skurczów tonicznych różnych grup mięśni. Najczęściej obserwuje się je w tylnej części głowy i szyi pod postacią kręczy kurczowego, kręczy tylnego karku, ale także skolizy, lordozy, skrętów tułowia, a u dzieci zdarza się nawet opistotonus. Czasem występują skurcze mięśni krtanii i głośni, prowadzące do dyzartii, dysfagii, zaburzeń oddychania, sinicy. Powolne i długotrwałe lub szybkie skurcze mogą również dotyczyć mięśni, wpływających na ruchomość szczęk, co prowadzi do szczękościsku, przymusowego otwierania ust, czasem aż do zwichnięcia w stawach żuchwowych, grymasowania, zwijania i wysuwania języka. Obecne są

również „napady wejrzeniowe” – przymusowe ustawienie gałek ocznych do góry, blepharospasmus.

Subtelne formy dystonii, np. trudności w mówieniu, żuciu, wzmożone napięcie pewnych grup mięśniowych, dające odczucia bólowe i utrudniające działania są nieprawidłowo rozpoznawane jako objawy histeryczne, a czasem jako objawy padaczki, natomiast niektóre, wyjątkowo nasilone postacie sprawiają czasem trudności w różnicowaniu z katatonią.

Wielu badaczy podkreśla, że charakterystycznym, choć nie wyjaśnionym, zjawiskiem, mającym znaczenia dla diagnozy różnicowej, jest ustępowanie lub zmniejszenia nasilenia objawów dyskinetycznych po napomnieniu, uspokojeniu, odwróceniu uwagi czy hipnozie (1, 13). Podczas napadu ostrej dystonii pacjent zazwyczaj przeżywa silny lęk, uczucie zagrożenia, szczególnie wówczas, gdy objawy są powodem bólu czy trudności w oddychaniu. Działania redukujące lęk mogą zmniejszyć nasilenie objawów EPS lub, jak twierdzą niektórzy autorzy, dyskomfort pacjenta.

Objawy ostrych dystonii powstają najprawdopodobniej w wyniku kompensacyjnego wzrostu aktywności układu dopaminergicznego, wskutek wzrostu presynaptycznego uwalniania dopaminy, spowodowanego lekami oraz nadwrażliwości postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych.

Zmniejszenie częstości występowania ostrych dystonii u osób w wieku podeszłym tłumaczy się spadkiem liczby receptorów D2 w prążkowie, co prowadzi do hypodopaminergii (1, 13, 27).

Ustalono, że gen odpowiedzialny za ujawnienie się idiopatycznej dystonii torsyjnej stwierdza się u 0,5–1,0% populacji ogólnej. Jego penetrację ustalono na 40%. Są pewne dane sugerujące częstsze rozpowszechnienie tego genu wśród osób z dystonią poneuroleptyczną (27).

Leczenia ostrych dystonii polega na:

- 1) Dostosowaniu dawki leku przeciwpsychotycznego (stopniowe jej podnoszenie, co w wielu przypadkach prowadzi do rozwoju tolerancji i objawy dystonii nie pojawiają się)
- 2) Działania doraźne polegają na: podaniu leków przeciwparkinsonowskich (zazwyczaj domięśniowo lub dożylnie), diazepamu – 10 mg dożylnie, rzadziej innych benzodiazepin doustnie.

W piśmiennictwie można odnaleźć informacje o stosowaniu amobarbitalu, kofeiny z benzoesanem sodu, lub hipnozy.

- 3) Zmiana leku, jeśli objawy nie ustępują, najczęściej na nowy lek przeciwpsychotyczny (1, 13, 27).

Niektórzy autorzy rozważają stosowanie leczenia „zapobiegającego” rozwojowi ostrych dystonii wśród grupy pacjentów z wysokim ryzykiem ich pojawienia się: u młodych mężczyzn z pierwszym epizodem schizofrenii, u osób, u których w poprzednich, leczonych epizodach występowały ostre dystonie oraz u osób ze spontanicznymi dyskinezami (1, 2, 11).

U chorych, którym nagle odstawiono neuroleptyki, pojawiają się niekiedy tzw. dystonie po odstawieniu, charakteryzujące się przemijającymi objawami



(podobnymi do późnych dyskinez), które zwykle utrzymują się przez kilka dni. Mechanizm ich nie jest jasny, być może stanowią wczesną postać późniejszych dyskinez.

## Parkinsonizm

Zdaniem większości autorów, parkinsonizm rzekomy – polekowy występuje u ok. 15% leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, ale istotnie częściej u wieloletnich schizofreników, którzy przebyli liczne kuracje klasycznymi neuroleptykami (40–75%). Najczęściej objawy parkinsonizmu pojawiają się u osób po 40 roku życia, a im pacjenci są starsi, tym objawy są częstsze. Zwykle pierwsze symptomy można stwierdzić między 15 a 90 dniem farmakoterapii. Ustalono, że dwukrotnie częściej występują one u kobiet niż u mężczyzn (1, 24, 27, 31, 44).

Parkinsonizm rzekomy może pojawić się w trakcie leczenia każdym lekiem przeciwpsychotycznym, lecz częściej jego objawy obserwuje się u osób leczonych lekami o dużym potencjale przeciwpsychotycznym i słabych właściwościach antycholinergicznym (np. po trifluoroperazynie). Objawy parkinsonizmu obecne są również, choć istotnie rzadziej niż po klasycznych lekach neuroleptycznych, u pacjentów przyjmujących nowe leki przeciwpsychotyczne, np. olanazapinę czy risperidon (w przypadku tego ostatniego leku są one ściśle związane z jego dawką) – wykres 1 i 2 (29, 39).

Pojawienie się objawów parkinsonizmu rzekomego wiąże się z zablokowaniem przekazywania dopaminowego w układzie nigrostralnym – istocie czarnej i prążkowie (13).

Diagnoza różnicowa parkinsonizmu obejmuje szereg schorzeń, głównie chorób neurologicznych – tabela 7 (1, 44).

Niektóre objawy parkinsonizmu, szczególnie o niezbyt dużym nasileniu, np. spowolnienie psychoruchowe, maskowatość twarzy, apatia, czy brak energii mogą przypominać objawy negatywne schizofrenii i prowadzić do pomyłek w ocenie stanu klinicznego pacjentów.

Zasady leczenia parkinsonizmu polekowego (wg Borrisona) są proste i obejmują następujące działania:

- 1) zmniejszenie dawki leku przeciwpsychotycznego, jeśli to możliwe
- 2) włączenie amantadyny w dawce 100–300 mg/dobę, leków antycholinergicznym
- 3) zmiana leku na inny, np. klasycznego neuroleptyku na nowy lek przeciwpsychotyczny (7).

Leki stosowane do leczenia parkinsonizmu mogą powodować poważne objawy niepożądane, np. podczas używania amantadyny pojawiają się zawroty głowy, a także możliwe jest zaostrzenie objawów psychotycznych. Leki antycholinergiczną są również częstą przyczyną pojawienia się wielu dokuczliwych objawów niepożądanych: suchości w ustach, niewyraźnego widzenia, zaparcie, majaczenia, dezorientacji, zaburzeń pamięci świeżej, hipertermii. W ten sposób,

podejmując działania mające na celu zniesienie jednych objawów niepożądanych, powodujemy powstanie innych, często równie uciążliwych.

Leczenie lekami przeciwparkinsonowskimi należy rozpocząć od niskich dawek i podnosić je stopniowo do momentu ustąpienia objawów. Większość autorów podkreśla, że leki przeciwparkinsonowskie należy odstawić po 4–6 tygodniach stosowania. U 50% pacjentów nadal utrzymują się objawy parkinsonowskie. Objawy parkinsonizmu rzekomego mogą również utrzymywać się po odstawieniu leków przeciwpsychotycznych; u młodych pacjentów przez okres około 2 tygodni, u starszych osób obserwuje się je nawet przez okres do 3 miesięcy od przerwania leczenia. Przez ten czas konieczna jest kontynuacja leczenia przeciwparkinsonowskiego (1, 32, 33).

Prawidłowe rozpoznanie, szczególnie słabo nasilonych postaci parkinsonizmu, jest szczególnie ważne, bo umożliwi właściwe postępowanie poprawiające jakość życia pacjentów, co zwykle poprawia współpracę w leczeniu, oraz, jak wykazują najnowsze badania, najprawdopodobniej zmniejsza również ryzyko rozwoju późnych, opornych na leczenie dyskinez (18).

Z analizy danych dotyczących pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi, wynika, że ponad 10% z nich otrzymuje antycholinergiczne leki przeciwparkinsonowskie, co wskazuje na pewne rozpoznanie u nich EPS. Uderza różnica w częstości rozpoznawania EPS w trakcie badań, nastawionych na ich wykrycie i w praktyce dnia codziennego. Doskonale to zjawisko ilustrują wyniki badań uzyskane przez Weidena i wsp. W badaniu przeprowadzonym w 1991 r. w Bronx Psychiatric Hospital (43). Porównywano w nim częstość rozpoznawania EPS przez lekarzy praktyków i badaczy i wykazano istotne rozbieżności – tabela 9.

Tabela 9. Częstość rozpoznawania EPS przez lekarzy praktyków i badaczy

EPS	Częstość rozpoznawania (%)*
Dystonia	33
Parkinsonizm	59
Akatyzja	26
Późna dyskineza	10

\* Zanotowano procent rozpoznań EPS przez klinicystów, w stosunku do liczby rozpoznań badaczy

Wy tłumaczenie tego zjawiska jest złożone: badacze nastawieni są na wykrycie nawet łagodnych EPS, prowadzą wnikliwą i systematyczną obserwację stanu ruchowego pacjentów, używają w tym celu specjalnych skal, z których najbardziej znane i powszechnie stosowane to: AIMS – Abnormal Involuntary Movement Scale, Simpson – Angus Rating Scale, Barnes Akathisia Scale, Extrapyramidal Symptoms Reporting Scale, Yale Extrapyramidal Symptom Scale (1, 5, 36).

Z drugiej strony lekarze praktycy uważają za cel główny podjętej terapii zniesienie objawów psychotycznych i dopuszczają koszty z tym związane w postaci obecności EPS. Jak wykazał w swoich badaniach Hoge, odmiennie niż pacjenci, oceniają znaczenia EPS dla decyzji przerwania leczenia przez pacjentów – tabela 10 (23).

Tabela 10. Powody odstawienia leków przeciwpsychotycznych

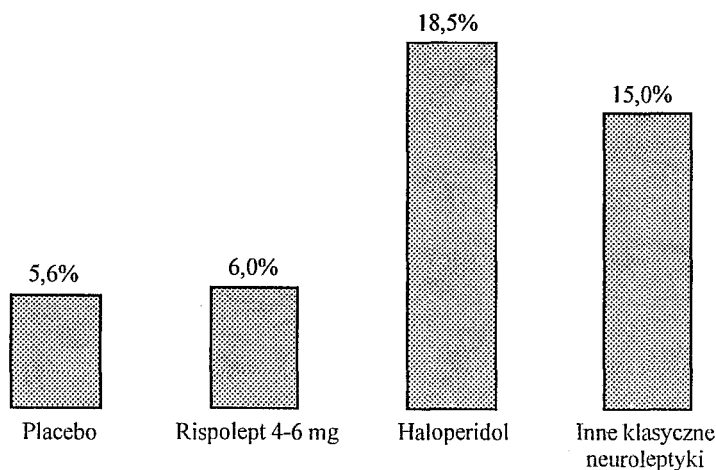
Powody wg pacjentów	Częstość (%)
Objawy uboczne (EPS)	35
Objawy psychotyczne	30
Brak poczucia choroby	21
Brak skuteczności leku	12
Powody wg lekarzy	
Objawy psychotyczne	49
Objawy uboczne	7

Z analizy danych zawartych w tabeli 10 wynika, że w ocenie pacjentów EPS stanowią jeden z zasadniczych powodów złej współpracy w leczeniu i samodzielnej decyzji o zmniejszeniu lub odstawieniu leków przeciwpsychotycznych. Spstrzeżenia te zostały również potwierdzone w badaniach van Puttena (41, 42).

Liczne badania wykazują, że nowe leki przeciwpsychotyczne (np. olanzapina, sertindol, kwetiapina, ziprazidon i risperidon) różnią się między sobą i od klasycznych neuroleptyków oddziaływaniem na określone receptory i powodują EPS równie często (jak po placebo) i istotnie statystycznie rzadziej niż po haloperidolu (4, 12, 22, 29, 37, 38, 40) – wykres 1, 2.

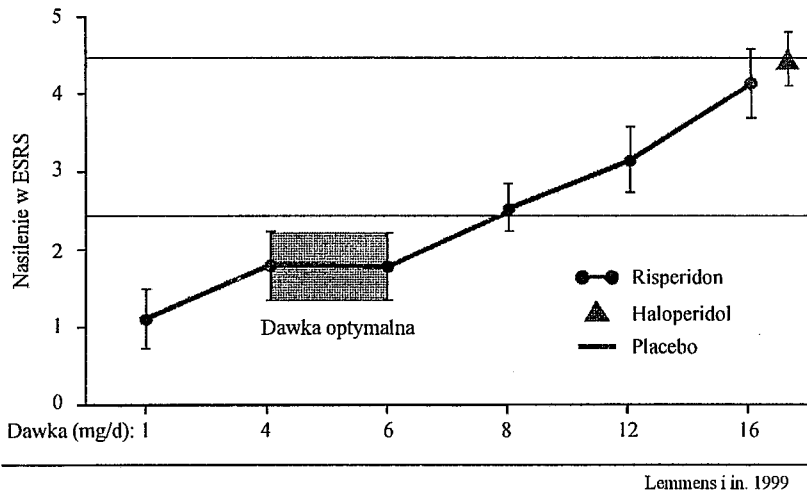
Risperidon - częstość występowania objawów pozapiramidowych

Antery i wsp. 1997



Wykres 1. Częstość występowania EPS podczas leczenia placebo, risperidonem, haloperidolem i innymi klasycznymi neuroleptykami

## Risperidon - nasilenie objawów pozapiramidowych w zależności od dawki



Wykres 2. Risperidon – nasilenie EPS w zależności od stosowanej dawki leku

**Podsumowanie**

Większość pacjentów uważa, że EPS zdecydowanie pogarsza jakość ich życia, prowadzi do stygmatyzacji, odrzucenia przez środowisko, przy czym psychiczne następstwa EPS (poneuroleptyczna dysforia, zaburzenia funkcji poznawczych, akinetyczna depresja) są równie uciążliwe jak objawy fizyczne. Subiektywne, psychiczne odczucia, pojawiające się u osób leczonych przeciwpsychotycznie są jednak znacznie trudniejsze do oceny niż objawy fizyczne. W 1992 r., podczas International Roundtable Meeting, przedstawiono koncepcję tzw. poneuroleptycznego zespołu ubytkowego (neuroleptic-induced deficit syndrome – NIDS), zwracając w ten sposób uwagę na niekorzystne działanie niektórych leków przeciwpsychotycznych na afekt (dysforia poneuroleptyczna), funkcje poznawcze i społeczne funkcjonowanie pacjentów (28).

Przerwanie leczenia z powodu EPS jest jedną z ważnych przyczyn nawrotów lub zaostrzeń choroby, ponownych hospitalizacji, przedłużenia nieśprawności, inwalidyzacji, a w konsekwencji wzrostu kosztów leczenia.

Niezwykle ważne jest więc prawidłowe rozpoznawanie i leczenie wszystkich postaci EPS. Umożliwia to wnikliwa systematyczna obserwacja pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne, minimalizowanie stosowania leków blokujących receptory  $D_2$ , szczególnie w grupach pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju pewnych postaci EPS (np. u dzieci i młodzieży, u osób w podeszłym wieku, młodych mężczyzn z pierwszym epizodem nasilonych objawów schizofrenii, u osób, które wcześniej, podczas poprzedniego leczenia, miały objawy EPS, u osób ze spontanicznymi EPS, współistniejącymi zaburzeniami

neurologicznymi) oraz przestrzeganie zasady stosowania najniższej skutecznej dawki. Należy pamiętać, że stosowane powszechnie leki antycholinergiczne działają wyłącznie symptomolitycznie (redukują objawy ostrej aktyzji, dysforię, objawy ostrych dyskinez i parkinsonizmu, lecz zwykle nasilają objawy przewlekłej aktyzji i późnych dyskinez) i mogą wywoływać nowe dokuczliwe objawy niepożądane.

Jak dotąd nie wykryto sposobów skutecznego zapobiegania i znoszenia EPS. Istnieją doniesienia na temat takiej roli EW w zapobieganiu parkinsonizmowi oraz roli witaminy E w zmniejszaniu nasilenia różnych postaci EPS. (1, 18, 20). Leczenie „przerywane” nie jest polecane dla większości pacjentów. Tak więc, jeśli doraźne działania nie przynoszą efektu, obniżenie dawki stosowanego leki przeciwpsychotycznego lub, jeśli nie jest to możliwe, zmiana leku na atypowy lek przeciwpsychotyczny ciągle wydaje się jedynym rozsądnym postępowaniem (20).

## Piśmiennictwo

1. Addington D: A literature review of „The burden of extrapyramidal side – effects in schizophrenia”. Clear perspectives management issues in schizophrenia. Vol. 1, 4. Franklin Scientific Projects Ltd. London 1998
2. Aquilar EJ, Keshavan MS, Martines Quiles MD, Harnandez J, Gomez-Beneyto M, Schooler WR: Predictors of acute dystonia in first-episode psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1994, 151: 1819–1821
3. Ayd FJ: A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *J Am Med Society* 1961, 175: 1054–1060
4. Baldwin DS, Montgomery SA: First clinical experience with olanzapine (LY 170053): results of an open – label safety and dose ranging study in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1995, 10, 239–244
5. Barnes TA: A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989, 154: 672–676
6. Blaisdell G: Akathisia: a comprehensive review and treatment summary. *Pharmacopsychiatry* 1994, 27, 139–146
7. Borrisson R, Arvanitis L, Niller B: Us Seroquel Study Group. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1996, 16: 158–169
8. Caldwell A: The history of psychopharmacology (2nd Ed). Academic Press, New York 1978: 9–40
9. Casey D: Motor and mental aspects of extrapyramidal syndromes. *Int Clin Psychopharmacol* 1995, 10 (Suppl 3): 105–114
10. Casey D: Extrapyramidal syndromes: epidemiology, pathophysiology and the diagnostic dilemma. *CNS Drugs* 1996, 5 (1): 1–12
11. Chaplin R, Mc Guigan S: Antipsychotic dose: from research to clinical practice. *Psychiatry Bull* 1996, 20: 452–454
12. Chengappa K., Shekton M, Baker R. et al.: The prevalence of akathisia in patients receiving stable doses of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1994, 55: 142–145
13. Cunningham ODG: A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs. Cambridge University Press, UK 1999
14. Drake R, Erlich J: Suicide attempts associated with akathisia. *Am J Psychiatry* 1985, 142: 499–501

15. Ebadi M, Srinivasan S: Pathogenesis, prevention, and treatment of neuroleptic-induced movement disorders. *Pharmacol Rev* 1995, 47 (4): 575–604
16. Fleischhacker WW, Miller C, Barnas C et al.: The effect of activation procedures on neuroleptic induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1993, 163: 781–784
17. Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM: The pharmacologic treatment of neuroleptic induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1990, 10: 12–21
18. Gardos G, Casey D, Cole J: Changes of dyskinesia and parkinsonism over fifteen years. *Neuropsychopharmacology* 1994, 10 (Suppl 3): 443S
19. Gerlach J, Peacock L: Intolerance to neuroleptic drugs: the art of avoiding extrapyramidal syndromes. *Eur Psychiatry* 1995, 10 (Suppl 1): 275–315
20. Goldstein J: Preclinical tests that predict clozapine – like atypical antipsychotic actions. W: Brunello N, Racagni G, Langer S, Mendlewicz J (red.): *Critical issues in the treatment of schizophrenia*. Karger, Bazylea 1995: 95–101
21. Gupta S, Andreasen N, Arndt S: Neurological soft signs in neuroleptic naive and neuroleptic treated schizophrenic patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1995, 152: 191–196
22. Harrigan EP, Reeves KR: The efficacy and safety of 28-day treatment with ziprasidone in schizophrenia? *Schizoaffective disorder (Abs)*. 149-th American Psychiatric Association Meeting, New York 1996
23. Hoge SK, Appelbaum PS, Lawlor T, Beck JC, Litman R, Greer A, Gutheil T G, Kaplan E: A prospective, multicenter study of patients' refusal of antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47 (10): 949–956
24. Johnson D: Prevalence and treatment of drug-induced extrapyramidal symptoms. *Br J Psychiatry* 1978, 132: 27–30
25. Kahn E, Munetz M, Davies M, Schultz S: Akathisia: Clinical phenomenology and relationship to tardive dyskinesia. *Compr Psychiatry* 1992, 33: 233–236
26. Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE: Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1983, 40: 1113–1117
27. Lieberman JA.: Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996, 57 (Suppl 11): 68–71
28. NIDS Working Group Neuroleptic-Induced Deficit Syndrome (NIDS). *J Clin Psychiatry* 1994, 55: 493–500
29. Owens DG: Extrapyramidal side effects and tolerability of risperidone: a review. *J Clin Psychiatry* 1994, 55: 29–35
30. Reardon GT, Rifkin A, Schwartz A, Myerson A, Siris SG: Changing pattern of neuroleptic dosage over a decade. *Am J Psychiatry* 1989, 146: 726–729
31. Richardson M, Haugland G, Craig T: Neuroleptic use, parkinsonian symptoms, tardive dyskinesia and associated factors in children and adolescent patients. *Am J Psychiatry* 1991, 148: 1322–1328
32. Rzewuska M: *Leczenie farmakologiczne w psychiatrii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997
33. Rzewuska M. (red.) *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000
34. Sachev P: The epidemiology of drug-induced akathisia: Part I. Acute akathisia. *Schizophr Bull* 1995, 21 (3): 431–449
35. Sachev P: The epidemiology of drug-induced akathisia: Part II. Chronic, tardive, and withdrawal akathisia. *Schizophr Bull* 1995, 21 (3): 451–461
36. Simpson GM, Angus J: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970, (Suppl 112): 11–19
37. Small J, Hirsch S, Arvanitis L: Quetiapine in patients with schizophrenia: a high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54 (6): 549–557
38. Tran P, Dellva M, Tollefson G et al.: Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine vs haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997, 58 (5): 205–211

39. Tran P, Hamilton SH, Kuntz A et al.: Double-blind comparison of olanzapine vs risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997, 17: 1407–1418
40. Van Kammen D, Mc Evoy J, Targum S. Et al.: A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996, 124 (1/2): 168–175
41. Van Putten T: Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974, 31: 67–72
42. Van Putten T, May P, Marder S: Response to antipsychotic medication: the doctor's and the consumer's view. *Am J Psychiatry* 1984, 14 (1): 16–19
43. Weiden PJ: Clinical non-recognition of neuroleptic-induced movement disorders. *Am J Psychiatry* 1991, 286: 1229–1230
44. Whitworth A, Fleischhacker W: Adverse effects of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol* 1995, 9 (Suppl 5): 21–27