

Objawy niepożądane przy leczeniu neuroleptykami

Side effects of treatment with neuroleptics

KRYSTYNA NUROWSKA-NIEWIAROWSKA

Z I Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE: Przedstawiono objawy niepożądane związane z leczeniem neuroleptykami, ze szczególnym uwzględnieniem złośliwego zespołu neuroleptycznego i późnych dyskinez. Zestawiono interakcje neuroleptyków z innymi lekami.

SUMMARY: Adverse side effects of the neuroleptic treatment, with an emphasis on the malignant neuroleptic syndrome and tardive dyskinesias, are presented. Interactions of neuroleptics with other drugs are discussed. (Eds.)

Słowa kluczowe: neuroleptic drugs/side effects/interactions

Key words: neuroleptic drugs/ side effects/ interactions

Wprowadzenie przez Delay'a i Denikera w 1952 r. chloropromazyny do leczenia chorób psychicznych, rozpoczęło erę nowoczesnej psychofarmakoterapii. Wyprodukowane później neuroleptyki nie przewyższają skutecznością chloropromazyny, lecz, przynajmniej niektóre z nich, są bezpieczniejsze, dają mniej objawów niepożądanych.

Podstawowe znaczenie dla efektu przeciwpsychotycznego neuroleptyków ma blokowanie receptorów dopaminowych w układzie limbicznym. Leki te blokują także przekaznictwo dopaminowe w strukturze nigro-striatalnej, co manifestuje się klinicznie objawami pozapiramidowymi. Tłumią przewodnictwo w synapsach noradrenergicznych powodując uspokojenie i spadek napędu. Oddziałują na receptory muskarynowe, co objawia się cholinolitycznym działaniem neuroleptyków.

Wpływ na poszczególne receptory jest odmienny dla poszczególnych leków neuroleptycznych. Stąd też wynikają różnice w ich profilach klinicznych i różnice w częstości występowania i nasileniu objawów ubocznych.

PODZIAŁ LEKÓW NEUROLEPTYCZNYCH

Najszerzej stosowanym jest podział zależny od budowy chemicznej neuroleptyków. Podział ten, wraz z oceną nasilenia objawów niepożądanych występujących w trakcie leczenia poszczególnymi neuroleptykami zawarto w tabelicy 1.

CHARAKTERYSTYKA OBJAWÓW NIEPOŻĄDANYCH Z POSZCZEGÓLNYCH NARZĄDÓW I UKŁADÓW

Objawy uboczne często towarzyszą nawet prawidłowo prowadzonym kuracjom neuroleptycznym. Objawy te opisano według skutków działania leku na poszczególne układy i narządy.

Złośliwy zespół neuroleptyczny i późne dyskinezy omówiono bardziej szczegółowo w osobnych podrozdziałach, ponieważ w ich rozpoznawaniu i leczeniu z reguły bierze udział neurolog.

Tablica 1. *Leki neuroleptyczne* */

Nazwa międzynarodowa	Nazwa firmowa	Dawka dobowa (mg)	Objawy niepożądane		
			P	W	I
Pochodne fenotiazyny:					
<i>alifatyczne:</i>					
CHLOROPROMAZYNA	FENACTIL	600	2	2	2
LEWOPROMAZYNA	TISERCIN	300	1	3	2
PROMAZYNA	PROMAZINUM	600	1	1	1
<i>piperydynowe:</i>					
TIORYDAZYNA	THIORIDAZIN	600	0	2	2
PERYCJAZYNA	NEULEPTIL	60	0	0	1
<i>piperazynowe:</i>					
FLUFENAZYNA	MIRENIL	10	3	1	1
PERAZYNA	PERNAZINUM	600	1	1	1
PERFENAZYNA	TRILAFON	64	3	1	1
TRYFLUOROPERAZYNA	STELAZYNA	60	3	1	1
Pochodne tioksantenu:					
CHLOROPROTYKSEN	CHLORPROTHIXEN	600	2	2	1
KLOPENTYKSOL	SORDINOL	150	2	1	1
Pochodne butyrofenonu:					
HALOPERYDOL	HALOPERIDOL	15	3	1	0
Inne neuroleptyki:					
KLOZAPINA	LEPONEX	600	0	3	2
PIMOZYD	ORAP	10	3	1	0
SULPIRYD	DOGMATIL	800	1	0	0

*/ Uwzględniono leki zawarte w USL.

P - objawy pozapiramidowe, W - objawy wegetatywne, I - inne objawy niepożądane
 Nasilenie objawów niepożądanych: 3 - silne, 2 - umiarkowane, 1 - słabe, 0 - brak

Ośrodkowy układ nerwowy

- zespół parkinsonowski pojawia się zazwyczaj już w ciągu 10 pierwszych dni kuracji u 60-70% leczonych, nieco częściej u kobiet. Zespół ten najczęściej występuje przy stosowaniu butyrofenonów i piperazynowych pochodnych fenotiazyny.

Leczenie polega na zmniejszeniu podawanej dotychczas dawki neuroleptyku i/lub dołączeniu antycholinergicznego preparatu przeciwparkinsonowskiego. L-dopa w przypadkach zespołu polekowego jest nieskuteczna;

- *akatyza* w dosłownym tłumaczeniu (gr.) oznacza "niemożność usiedzenia", jest to nie-

pokój ruchowy, który wyraża się potrzebą ciągłej zmiany pozycji ciała (pacjent "wierci" się na krześle, odczuwa konieczność chodzenia). Akatyzja występuje u 30-60% leczonych, częściej u mężczyzn, na ogół w późniejszej fazie kuracji. Objaw ten jest najbardziej nasilony przy kuracjach piperazynowymi pochodnymi fenotiazyny i pochodnymi butyrofenonu. Akatyzja może ulec zmniejszeniu po zredukowaniu dawki neuroleptyku i podaniu pochodnych benzodwuzepiny (np. diazepam);

- *ostry zespół dyskinetyczny* występuje u 1-2% leczonych neuroleptykami, na ogół u młodych mężczyzn, w pierwszych dniach kuracji. Zespół ten zazwyczaj pojawia się w trakcie leczenia neuroleptykami działającymi silnie na układ nigro-striatalny (pochodne butyrofenonu, piperazynowe pochodne fenotiazyny). Obserwuje się zaciskanie oczu, napady przymusowego patrzenia, wysuwanie języka, zaburzenia mowy, polykania, a nawet trudności w oddychaniu.

Leczenie polega na podawaniu środków przeciwparkinsonowskich. Najszybciej działa podany domięśniowo deksetymid (Tremblex) 0.25 mg do 0.5 mg. Z innych leków, które produkowane są w postaci doustnej, stosujemy prydynol (Pridinol) 4-8 mg, tryheksyfenidyl (Parkopan) 5-10 mg. Jeżeli leczenie to zawodzi, lub gdy ostrym dyskinezom towarzyszy nasilony lęk, podaje się doustnie lub dożylnie diazepam;

- *napady drgawkowe* typu grand mal wiktają ok. 1% kuracji. Największe ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych towarzyszy kuracjom klozapiną i alifatycznymi pochodnymi fenotiazyny. Powikłanie to częściej widzimy u osób z obniżonym progiem drgawkowym i przebytymi poprzednio napadami drgawkowymi. Dla zapobiegnięcia napadom gromadnym podajemy diazepam 10 mg lub klonazepam 0.5 do 1 mg. Leki te można stosować doustnie lub we wstrzyknięciach dożylnych.

Należy pamiętać o tym, że neuroleptyki mogą działać tylko jako czynnik wyzwalający napady drgawkowe. Dlatego też chory po przebytym napadzie powinien być dokładnie zba-

dany w celu wykluczenia ewentualnie istniejącego organicznego uszkodzenia o.u.n., które jest faktyczną przyczyną padaczki.

Układ autonomiczny

Neuroleptyki, zwłaszcza klozapina, tiorydazyna, lewopromazyna, chloropromazyna, powodują wysychanie śluzówek nosa i jamy ustnej, zamazanie widzenia, zaparcia, trudności w oddawaniu moczu.

Ośrodkowy zespół antycholinergiczny występuje u ok. 1% leczonych. Najczęściej zespół ten pojawia się przy szybkim zwiększaniu dawek neuroleptyków wykazujących ośrodkowy wpływ cholinolityczny (lewopromazyna, chloropromazyna, tiorydazyna, klozapina). Zespół ten obserwujemy częściej u ludzi starych i u osób z organicznym uszkodzeniem o.u.n. Klinicznie przejawia się on stanem majaczeniowym. Ma przeważnie przebieg łagodny. U części chorych rozwój majaczenia zatrzymuje się w fazie objawów prodromalnych, takich jak: niepokój, upośledzenie koncentracji, euforia, drażliwość.

Pojawienie się zaburzeń świadomości jest wskazaniem do przerwania kuracji. Dla zwiększenia eliminacji neuroleptyków stosujemy płyny infuzyjne. Dodatkowo podajemy witaminy z grupy B, kokarboksylazę. W ciężkich przypadkach należy rozważyć możliwość zlecenia fizostygminy, której działanie jest krótkotrwałe (15 - 30 minut) oraz obarczone ryzykiem poważnych objawów niepożądanych, takich jak bradykardia, hipotonia, zaburzenia oddychania.

Układ krążenia

Alifatyczne pochodne fenotiazyny najczęściej powodują spadki ciśnienia krwi, zapaści ortostatyczne. Przy spadku ciśnienia można stosować noradrenalinę, dihydroergotaminę. Nie wolno podawać adrenaliny!

Neuroleptyki, zwłaszcza fenotiazynowe, wywołują przyspieszenie czynności serca, a niekiedy działają antyrytmicznie. Kuracjom towarzyszą zmiany w zapisie EKG. Najsilniej kardiotoksycznie działa tiorydazyna. Nieprawi-

długości w zapisie EKG występują u 50% leczonych niewielkimi dawkami (do 200 mg na dobę) tego neuroleptyku. Zmiany te wyrażają się wydłużeniem odcinka PQ i QT, spłaszczeniem, poszerzeniem lub inną deformacją załamka T oraz obniżeniem odcinka ST.

W części przypadków nagłych zgonów występuje migotanie przedsionków, spowodowane podawaniem fenotiazyn. Zwiększone ryzyko działania kardiotoksycznego stwierdza się u osób chorych na serce, niedoczynność tarczycy i przy niedoborze potasu.

Obraz krwi, krzepliwość

Niewielkie obniżenie liczby krwinek białych prawie zawsze towarzyszy kuracjom fenotiazynowym. U około 0.5% leczonych, zazwyczaj po kilku tygodniach stosowania neuroleptyku, pojawia się agranulocytoza (spadek ilości granulocytów poniżej $500/\text{mm}^3$).

Klozapina 2-3 krotnie częściej niż inne neuroleptyki powoduje wystąpienie granulocytopenii i agranulocytozy. Najczęstszym okresem występowania tego zaburzenia jest pierwsze 18 tygodni kuracji. Jednakże ryzyko wystąpienia powikłania utrzymuje się przez cały czas leczenia.

Ryzyko to może być zmniejszone przez monitorowanie leukocytozy, co pozwala na wczesne rozpoznanie znamienego spadku liczby białych krwinek oraz szybkie przerwanie kuracji neuroleptykiem.

W trakcie kuracji klozapiną obowiązuje zasada kontrolowania liczby i wzoru odsetkowego krwinek białych co tydzień przez 18 tygodni leczenia, a następnie co miesiąc. Pacjent powinien być poinformowany o tym, że przy pierwszych objawach infekcji ma wykonać badanie krwi.

Agranulocytoza wymaga specjalistycznego leczenia hematologicznego. (Uwaga: w stanach granulocytopenii wywołanej podawaniem Leponexu, firma Sandoz dostarcza nieodpłatnie preparat Leucomax /rHu GM-CSF/).

Neuroleptyki fenotiazynowe mogą powodować u 2% leczonych zwiększenie krzepliwości krwi i powikłania zakrzepowe. Wydaje się, że

dużą rolę w występowaniu tego działania ubocznego odgrywają gwałtowne zmiany dawkowania.

Wątroba

U około 1% leczonych występuje żółtaczką zastoinowa spowodowana skurczem przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych pochodzenia uczuleniowego. Żółtaczką najczęściej pojawia się przy leczeniu alifatycznymi pochodnymi fenotiazyny.

Układ hormonalny

U 5% leczonych kobiet występuje mlekotok, zdarzają się także zaburzenia miesiączkowania.

Skóra

Uczuleniowe zmiany skórne zdarzają się u ok. 6% leczonych. Poza tym większość pochodnych fenotiazynowych powoduje wzmożoną wrażliwość skóry na promienie słoneczne.

ZŁOŚLIWY ZESPÓŁ NEUROLEPTYCZNY

Złośliwy zespół neuroleptyczny (*neuroleptic malignant syndrome - NMS*) jest ciężkim, często zagrażającym życiu powikłaniem kuracji neuroleptykami.

Po wprowadzeniu fenotiazyn i butyrofenonów ukazały się nieliczne kazuistyczne opisy NMS. Dopiero w późnych latach sześćdziesiątych określono dokładniej ten zespół i wykazano znaczenie neuroleptyków w jego patogenezie. Ustalenie precyzyjnych kryteriów diagnostycznych zawdzięczamy Levensonowi (1985 r.), który opisał NMS jako jednolity zespół o określonej patogenezie, objawach i przebiegu.

Patogeneza

Przyjmuje się, że przyczyną tego zespołu jest blokada postsynaptycznych receptorów dopaminowych, w wyniku której dopamina nie przechodzi do receptorów. Powoduje to znaczne osłabienie lub pełne zahamowanie transmisji dopaminowej.

Zmienione przewodnictwo dopaminy wpływa na inne układy przekaźnikowe, powodując wzmoczenie aktywności układu cholinergicznego, wzrost poziomu noradrenaliny we krwi i moczu ("stan hiperadrenergiczny") oraz obniżenie obrotu metabolicznego kwasu gamma-aminomastowego.

Pewną rolę w patogenezie NMS odgrywają jony wapnia.

Obraz kliniczny i przebieg

Podstawowe objawy NMS to:

- podwyższona ciepłota ciała,
- wzmoczenie napięcia mięśniowego,
- wzrost poziomu kinazy fosfokreatyniny (CPK) w surowicy.

Jako inne charakterystyczne objawy wymienia się:

- zaburzenia świadomości,
- przyspieszenie czynności serca,
- wahania ciśnienia krwi,
- przyspieszenie oddechu,
- wzmożoną potliwość,
- leukocytozę.

Najczęściej pierwszym objawem rozwijającego się NMS jest wzrost napięcia mięśni. Sztywności mięśniowej towarzyszą zahamowania ruchowe, a niekiedy ruchy dyskinetyczne. Rzadziej zespół ten rozpoczyna się zaburzeniami świadomości.

Ciepłota ciała gwałtownie podwyższa się w pierwszych dniach rozwijania się zespołu. Do wczesnych objawów należą także tachykardia i podwyższone ciśnienie krwi, które w dalszym przebiegu ma tendencję do wahań.

U większości pacjentów objawy zespołu pojawiają się w ciągu kilkunastu godzin i narastają lub utrzymują się przez 5 - 14 dni. Zdarzają się przypadki, w których stan ciężki trwa do miesiąca, niekiedy dłużej.

Śmiertelność ocenia się na 10-15%. Bezpośrednią przyczyną zgonu najczęściej bywa niewydolność krążenia, zapalenie płuc, uszkodzenie nerek.

Rokowanie jest gorsze u chorych, u których przed ujawnieniem się NMS stwierdzano organiczne uszkodzenie mózgu, znaczne pobudze-

nie ruchowe lub przy stosowaniu łącznym paru neuroleptyków.

Badania laboratoryjne

Poziom CPK wzrasta we wszystkich przypadkach NMS (jest to wynik uszkodzenia tkanki mięśniowej). Obserwuje się korelację między stanem chorego a poziomem CPK w surowicy (im cięższy stan chorego tym wartości CPK są wyższe). Zmiany wartości CPK mogą być pomocne dla oceny przebiegu NMS i skuteczności leczenia. Zaleca się wykonywanie oznaczeń CPK w surowicy 1-2 razy na dobę. CPK, zależnie od nasilenia stanu chorobowego, może podnosić się od ok. 400 do 30000 j.m./l.

Inne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych są mniej charakterystyczne. Obserwuje się leukocytozę (przeciętnie od 10 000 - 20 000 w mm³), podwyższenie poziomu transaminaz i fosfatazy alkalicznej.

U ponad połowy chorych występuje myoglobinemia i myoglobinuria. W części przypadków stwierdza się podwyższenie metabolitów dopaminy: kwasu homowanilinowego (HVA) i kwasu dwuhydroksyfenylooctowego (DO-PAC).

Wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego jest na ogół prawidłowy. Zapis EEG zazwyczaj nie odbiega istotnie od normy.

Różnicowanie

Złośliwy zespół neuroleptyczny należy różnicować z:

- *zapaleniem opon mózgowych i mózgu*, które mogą wprawdzie przebiegać z wysoką ciepłotą i zaburzeniami świadomości, jednakże dla tych chorób nie jest charakterystyczna sztywność mięśniowa z jednoczesnym znacznym wzrostem poziomu CPK. Dla postawienia rozpoznania rozstrzygające są wyniki badania neurologicznego oraz wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego;

- *ostrą śmiertelną katatonią*, która wystąpiła w trakcie leczenia neuroleptykami. Podczas narastania stuporu katatonicznego mogą pojawić się objawy nietypowe dla NMS, takie jak: po-

budzenie, negatywizm czynny, objawy echo-we. Poziom CPK w śmiertelnej katatonii bywa podwyższony, ale nie osiąga wartości występujących w złośliwym zespole neuroleptycznym.

Różnicowanie ostrej katatonii z NMS niekiedy nastręcza duże trudności, jest jednak istotne ze względu na postępowanie lecznicze. W NMS niezbędne jest odstawienie podawanych neuroleptyków, natomiast w ostrej katatonii leczenie neuroleptykami może być kontynuowane. Jednakże leczeniem z wyboru w ostrej katatonii jest zastosowanie elektro-wstrząsów. Pozostałe zasady postępowania terapeutycznego w tych dwóch zespołach są zbliżone;

- *złośliwą hipertemią (malignant hypertermia - MH)*. Podobieństwo obrazu klinicznego MH do złośliwego zespołu neuroleptycznego jest uderzające. Niektórzy autorzy podejrzewają nawet, iż złośliwy zespół neuroleptyczny jest jedną z postaci MH. Złośliwa hipertermia występuje rodzinnie. Pojawia się po podaniu leków anestetycznych, przeciwbólowych i środków zwiotczających (zwłaszcza sukcynylocholino). Charakteryzuje się gwałtownym wzrostem temperatury ciała (39° - 42° C), do którego szybko dołączają się wzmoczone napięcie mięśni, tachykardia lub arytmia, spadek ciśnienia krwi i sinica.

W odróżnieniu od NMS, w złośliwej hipertermii zazwyczaj sztywność mięśniowa i zahamowanie ruchowe są mniejsze. CPK może być podwyższona, ale nie osiąga wartości spotykanych w złośliwym zespole neuroleptycznym;

- *intoksykacją neuroleptykami*, która jest wynikiem jednorazowego przyjęcia zbyt wysokiej dawki leku. Przejawia się ona wzmoczeniem napięcia mięśniowego, dyskinezami, drżeniem, tachykardią, sennieścią. Temperatura ciała ma tendencję do obniżania się (hipotermia). W przypadkach znacznego przedawkowania leków neuroleptycznych - szybciej niż z NMS - dochodzi do soporu lub śpiączki. Ostre zatrucie neuroleptykami łączy się z mniejszym wzrostem CPK w surowicy krwi. Zwykle stwierdza się podwyższony poziom leku, podczas gdy poziom neuroleptyku w NMS nie

przekracza na ogół poziomów obserwowanych w trakcie prowadzenia kuracji.

Leczenie

Stwierdzenie NMS obliguje do natychmiastowego odstawienia neuroleptyku, bez względu na dotychczas stosowaną dawkę.

Leczenie przyczynowe polega na podaniu agonistów dopaminy. Najlepsze rezultaty uzyskano stosując bromokryptynę (Parlodel tabletki 2,5 mg, kapsułki 5 mg i 10 mg, nie ma leku w ampułkach). Lek ten należy podać niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. Średnia dawka dzienna wynosi 15 mg, w trzech podzielonych porcjach. Bromokryptynę należy podawać przez okres nie krótszy niż 5-7 dni, nawet jeśli objawy NMS ustąpią wcześniej.

Z innych leków wpływających na przewodnictwo dopaminowe podaje się słabiej działającą amantadynę (Viregyt tabletki 100 mg), w dawce 400 mg/dobę. Jest ona mniej skuteczna niż bromokryptyna. Niektórzy autorzy radzą łączne stosowanie amantadyny z bromokryptyną.

Poza agonistami dopaminy w leczeniu NMS znajduje zastosowanie dantrolen (Dantrium kapsułki 25, 50, 100 mg i fiołki 20 mg). Dantrolen obniża napięcie mięśniowe, poprzez hamowanie uwalniania wapnia z komórki mięśniowej. Lek podaje się dożylnie 1 mg/kg wagi ciała, 3-4 razy dziennie. Dobowa dawka maksymalna wynosi 10 mg/kg.

Z innych leków działających myorelaksacyjnie zalecane są pochodne benzodiazepiny: diazepam (40-60 mg/dobę) i klonazepam (1.5 mg na dobę).

Bardzo istotne w terapii NMS jest wyrównywanie gospodarki wodno-elektrolitowej oraz utrzymywanie równowagi kwasowo-zasadowej. Poza tym należy starać się przeciwdziałać narastającej cieplocie ciała (zimne okłady, leki przeciwgorączkowe), dbać o stan krążenia. Ze względu na duże prawdopodobieństwo powikłania zapaleniem płuc zaleca się stosowanie antybiotyków. Przy zaburzeniach oddechu, spowodowanych sztywnością mięśni oddecho-

wych, konieczna jest intubacja i prowadzenie oddechu kontrolowanego.

Dializa nie jest skuteczna, ponieważ neuroleptyki są związane z białkiem osocza (może okazać się niezbędna w przypadkach niewydolności nerek).

PÓŹNE DYSKINEZY

Późne dyskinezy (*tardive dyskinesia* - TD) są chorobą układu pozapiramidowego, występującą po długotrwałym stosowaniu leków neuroleptycznych. Zespół ten jest także opisywany jako: "dyskinezy trwałe", "dyskinezy nieodwracalne", "dyskinezy złożone", "zespół krańcowej niewydolności pozapiramidowej".

Późne dyskinezy pojawiają się najczęściej po odstawieniu lub zmniejszeniu dawek dotychczas podawanych środków neuroleptycznych, po upływie kilku do kilkunastu dni, a nawet kilku tygodni.

W ocenie różnych autorów występowanie późnych dyskinez waha się w bardzo szerokich granicach, od 2% do 32% leczonych.

Zagrożenie jest większe u osób starszych. Poniżej 30 roku życia dyskinezy występują tylko sporadycznie. Powyżej 60 roku życia objawy dyskinezy notowano prawie pięciokrotnie częściej niż w grupie chorych do lat 40. Bardziej narażeni na to powikłanie są także pacjenci z organicznymi uszkodzeniami mózgu (miażdżyca tętnic, stany pourazowe, poinfekcyjne i in.). Późne dyskinezy występują częściej u kobiet niż u mężczyzn. Istotne znaczenie dla powstania tego zespołu mogą mieć: czas trwania leczenia, wysokość stosowanych dawek, rodzaj używanego neuroleptyku, sposób jego podawania lub jednoczesne podawanie neuroleptyków z innymi lekami.

Późne dyskinezy pojawiają się częściej u przewlekle leczonych dużymi dawkami neuroleptyków. Najwyższym stopniem ryzyka są obarczone neuroleptyki, które wykazują największe powinowactwo do układu pozapiramidowego. Są to butyrofenony (haloperidol) oraz piperazynowe pochodne fenotiazyny (flufenazyna, trójfluoroperazyna i perfenazyna).

Jednoczesne przewlekle podawanie neuroleptyków wraz z przeciwparkinsonowskimi lekami antycholinergicznymi usposabia do łatwiejszego ujawnienia się późnych dyskinez.

Patogeneza

Długotrwałe podawanie neuroleptyków prowadzi do zwiększenia wrażliwości postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych. Odstawienie lub zmniejszenie dawki neuroleptyku powoduje nasilenie przewodnictwa dopaminowego, czego wynikiem jest zwiększone działanie dopaminy na zmieniony podczas kuracji receptor. Zjawisko to jest prawdopodobnie przyczyną reakcji hiperkinetycznych. Zaburzenia te są identyczne z obserwowanymi przy przedawkowaniu L-dopa.

Przewaga przewodnictwa dopaminowego powoduje osłabienie aktywności układów cholinergicznego i GABA-ergicznego.

Obraz kliniczny i przebieg

Późne dyskinezy neuroleptyczne wyrażają się najczęściej zespołem twarzowo-policzkowo-językowo-sutkowym ("*bucco-lingual-masticatory syndrom*" - zespół BLM), który składa się z następujących ruchów mimowolnych: zaciskanie warg, otwieranie ust, cmokanie, ssanie, drganie górnej wargi ("zespół królika"), wydymanie policzków przy zaciśniętych wargach, obracanie i wysuwanie języka, przeżuwanie, przechylanie głowy do tyłu i na boki.

Czasem dołączają się także mioklonie, tiki ruchowe i głosowe, nierównomierne oddychanie na skutek dyskinezy przepony.

Zazwyczaj początek późnych dyskinez jest powolny. Najczęściej pierwszym objawem są "robaczkowate" ruchy języka.

Czas potrzebny do ustąpienia późnych dyskinez jest bardzo różny. Poprawę obserwuje się po kilku tygodniach, miesiącach, a nawet latach. Dlatego też nie ustalono okresu trwania późnych dyskinez, po którym można uznać ruchy mimowolne za nieodwracalne. Opisano np. ustąpienie późnych dyskinez utrzymujących się powyżej pięciu lat.

W badaniach prospektywnych stwierdzano wyleczenie z późnych dyskinez u 30% chorych po 6 tygodniach od odstawienia neuroleptyku, zaś po upływie 12 miesięcy odsetek popraw podwoił się.

Leczenie

W leczeniu późnych dyskinez stosuje się środki z następujących grup:

antagoniści układu dopaminowego - ok. 65% popraw,

leki GABA-ergiczne - ok. 40% popraw,

leki cholinergiczne - ok. 10% popraw.

Spośród antagonistów dopaminy najczęściej w leczeniu późnych dyskinez stosowane są neuroleptyki. Jednakże uzyskane poprawy są z reguły przejściowe, a nawroty dyskinez po kolejnym odstawieniu podawanego neuroleptyku mają jeszcze cięższy przebieg. Najbardziej skuteczny w leczeniu późnych dyskinez jest haloperydol (2-12 mg na dobę).

Z leków nieneuroleptycznych, które wybiórczo blokują receptory D2, stosuje się tiapryd i metoclopramid. Pomyślne wyniki obserwowano także przy podawaniu klozapiny. Najczęściej stosowanymi pochodnymi benzodwuzepin są klonazepam i diazepam). Oprócz tych leków stosuje się także pochodną kwasu gamma-amino masłowego - baklofen, w dawce 30-100 mg/dobę.

Spośród preparatów o działaniu cholinergicznym stosowano deanol, cholinę i lecytynę. Opinie o skuteczności tych leków nie są zgodne.

W razie stwierdzenia późnych dyskinez należy odstawić wszystkie leki o działaniu cholinolitycznym (w tym leki przeciwparkinsonowskie), ponieważ powodują one nasilenie ruchów mimowolnych.

INTERAKCJE

Najważniejsze interakcje umieszczono w tablicy 2.

Tablica 2. *Interakcje neuroleptyków z wymienionymi lekami.*

Leki, z którymi zachodzi interakcja	Objawy kliniczne	Uwagi
alkalizujące	obniżenie absorpcji neuroleptyków z przewodu pokarmowego	należy podawać neuroleptyki 2 godz. przed lekami alkalinizującymi
aminy sympatykomimetyczne (adrenalina)	znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi	łączenie niebezpieczne, podanie adrenalin podczas zapaści poneuroleptycznej może ją pogłębić
aminofilina	spadek ciśnienia krwi	łączenie z zachowaniem ostrożności
anksjolityczne	wzmoczone działanie sedatywne	wykorzystywane w leczeniu
barbiturany i inne nasenne	nasilenie działania tłumiącego o.u.n., zmniejszenie wpływu przeciwdrgawkowego, obniżenie efektu p/psychotycznego	łączenie z zachowaniem ostrożności
blokujące receptory beta-adrenergiczne (np. propranolol)	spadek ciśnienia krwi, hamujący wpływ na przyspieszoną akcję serca	stosowane w małych dawkach dla opanowania tachykardii neuroleptycznej
cholinolityczne	zmniejszenie działania p/psychotycznego, nasilone objawy niepożądane ze strony układu autonomicznego, wpływ na termoregulację (hipertermia)	łączenie dozwolone z zachowaniem ostrożności

digoksylna (doustnie)	zwiększenie absorpcji digoksylny, nasilenie jej działania	przerwa między podawaniem poszczególnych dawek obu leków powinna być jak najdłuższa
estrogeny (środki antykoncepcyjne)	przerost gruczołów sutkowych, zwiększenie objawów pozapiramidowych	łączenie dozwolone z zachowaniem ostrożności
fenytoina	zwiększenie ryzyka intoksykacji fenytoiną	łączenie dozwolone z zachowaniem ostrożności, monitorowanie poziomu fenytoiny
inhibitory MAO	znaczne wzmożenie reakcji ubocznych, nadciśnienie, objawy pozapiramidowe	łączenie niewskazane
kortykosterydy (doustnie)	zwiększenie absorpcji kortykosterydów, nasilenie ich działania	przerwa między podawaniem poszczególnych dawek obu leków powinna być jak najdłuższa
l-dopa	zmniejszenie działania l-dopy, osłabienie p/psychotycznego działania neuroleptyków	unikanie łączenia jeśli to możliwe
lit (węglan litu)	obniżenie poziomu litu w surowicy (zwiększone wydalanie z moczem), możliwość efektu hiperglikemicznego, ujawnienia cukrzycy utajonej, obniżenie progu drgawkowego, ryzyko nasilenia objawów pozapiramidowych i zaburzeń świadomości, łączenie z haloperidolem prowadzi do ciężkich reakcji pozapiramidowych	łączenie z zachowaniem ostrożności, łączenie z haloperidolem niewskazane
moczopędne	osłabienie działania p/psychotycznego. ewentualna hipokalemia może nasilać kardiotoksyczne działanie tiorydazyny	łączenie z zachowaniem ostrożności. unikanie jednoczesnego podawania tiorydazyny
narkotyczne	potencjalizacja działania hamującego na o.u.n. zagrożenie powikłaniami oddechowymi	wykorzystywane w anestezjologii wymaga ostrożnego postępowania
obniżające ciśnienie tętnicze: guanetydyna	obniżenie efektu hipotensyjnego	unikanie łączenia ze względu na wahania ciśnienia krwi
metyldopa	znaczne spadki ciśnienia krwi, zapaść, senność	unikanie łączenia ze względu na wahania ciśnienia krwi
przeciwaritmiczne (chinidyna)	synergistyczny wpływ na przewodnictwo w mięśniu sercowym, zaburzenia rytmu serca	łączenie z zachowaniem ostrożności
przeciwcukrzycowe	obniżenie działania hipoglikemicznego	kontrola poziomów cukru, ewentualne zwiększenie dawek leków przeciwcukrzycowych
przeciwdepresyjne (trójcykliczne)	uzyskanie bardziej wybiórczego działania przeciwpsychotycznego, nasilenie reakcji cholinolitycznych i kardiotoksycznych	łączenie przydatne w terapii, wymaga ostrożności i odpowiedniego doboru dawek
przeciwgorączkowe	zwiększone ryzyko leukopenii	kontrola obrazu krwi
przeciwkrzepliwe	zwiększenie lub rzadziej obniżenie działania przeciwkrzepliwego	kontrola krzepliwości krwi, regulacja dawek

przeciw- parkinsonowskie	leczenie zespołu parkinsonowskiego poneuroleptycznego, osłabienie działania przeciwpyschotycznego. Zwiększone ryzyko wystąpienia ośrodkowego zespołu antycholinergicznego, długotrwałe łączenie może przyczynić się do wystąpienia późnych dyskinez	łączenie wskazane tylko w uzasadnionych przypadkach
sukcynylocholina	możliwość wystąpienia przedłużonego bezdechu	łączenie wymaga zaplecza anestezjologicznego

*Adres: Dr Krystyna Nurowska-Niewiarowska, I Klinika Psychiatryczna IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*