

Małgorzata Rzewuska

Leki przeciwpsychotyczne, wskazania, przeciwwskazania, interakcje, przesłanki ułatwiające wybór leku

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

W pracy przedstawiono podstawowe dane dotyczące działania klinicznego leków przeciwpsychotycznych. Podkreślono te cechy działania leków, które mogą ułatwić wybór preparatu w różnych sytuacjach klinicznych.

Summary

This paper presents a review of antipsychotic drugs, with these data, which are important in choice of drug in difficult therapeutic situations.

Leki przeciwpsychotyczne to leki, które znoszą objawy wytwórcze psychoz (omamy, urojenia, zaburzenia aktywności, uczuciowości, świadomości) niezależnie od przyczyny powstawania zaburzeń. Termin „leki przeciwpsychotyczne” wyparł niemal zupełnie wcześniej stosowane określenie „neuroleptyki” ponieważ do leczenia wprowadzono wiele substancji działających farmakologicznie odmiennie od leków klasycznych. Te nowe leki zwane początkowo „atypowymi neuroleptykami”, obecnie określa się najczęściej terminem „atypowe leki przeciwpsychotyczne”.

RYS HISTORYCZNY

Medycyna była bardzo długo bezradna wobec psychoz, nie dysponowała żadnymi skutecznymi lekami a szpitale psychiatryczne przez stulecia były wyłącznie miejscami izolacji chorych. Stan ten zmieniło pojawienie się leków przeciwpsychotycznych. Nowoczesna psychofarmakologia jest stosunkowo młodą dziedziną i swój rozwój zawdzięcza wielu zbiegom okoliczności i przypadkowym obserwacjom klinicznym.

Pierwsze biologiczne metody leczenia psychoz wprowadzono po I wojnie światowej. Sądzono wówczas, że jedynym sposobem wpływania na przebieg choroby psychicznej może być wywołanie ekstremalnych stanów zaburzeń ustrojowych. Poszukiwano substancji wydzielanych jak wówczas sądzono w stanie umierania, które zwano „akroagoninami” mogących stanowić lek

przeciwpyschotyczny (Deniker 1988). Koncepcja ta tłumaczyła skuteczność praktycznie wprowadzanych wówczas metod biologicznych (śpiączki, wstrząsy, leczenie gorączką malaryczną).

O swoistości zaburzeń psychicznych, nie wynikających ze stanu ogólnego ustroju lecz z zaburzeń funkcji struktur o.u.n. pierwszy pisał w 1943 r. Delay przedstawiając koncepcję zespołu diencefalicznego wywoływanego elektro-wstrząsami. Obserwacja ta miała charakter odkrycia, dowodziła bowiem, że działanie lecznicze w psychozach wiąże się z odpowiedzią struktur o.u.n.

Współczesną farmakoterapię zapoczątkowały obserwacje o działaniu uspokajającym prometazyny stosowanej w zapobieganiu wstrząsu podczas zabiegów chirurgicznych.

Wprowadzone równocześnie (1949 r.) przez Cade sole litu wkrótce wycofano ze względu na toksyczne powikłania i zgony.

Kolejnym krokiem w kierunku odkrycia leku przeciwpyschotycznego były badania z prometazyną Laborita, które doprowadziły do zsyntetyzowania chlorpromazyny. Początkowo chlorpromazynę uważano za „stabilizator wegetatywny”, lek uspokajający skuteczny u niektórych chorych, wąsko działający. Delay i Deniker wykazali wkrótce, że lek ten stosowany dłużej, przez kilka tygodni znosi omamy, urojenia i pobudzenie (1952).

Niemal równocześnie z chlorpromazyną wprowadzono do leczenia psychiatrycznego rezerpinę. Preparaty rauwolfii (nazwanej na cześć Leonarda Rauwolfa, który w 16 wieku badał rośliny lecznicze Azji i Afryki opisane w starożytnej medycynie arabskiej i greckiej) były stosowane od stuleci w medycynie hinduskiej w stanach pobudzenia, ale także w zaburzeniach trawien-nych, gorączkowych, po ukąszeniu węży i owadów. Zachowały się opisy z 1563 r. wskazujące na jej uspokajające działanie w zaburzeniach psychicznych i bezsenności. W latach 30-tych opisano objawy pozapiramidowe jako uboczny efekt stosowania rauwolfii oraz opisy działania na te objawy roztworu beladonny. W 1952 r. Bentham wyizolował z rauwolfii rezerpinę.

H. Steck opisał w 1954 r. zespół pozapiramidowy i diencefaliczny powodowany zarówno przez chlorpromazynę jak i rezerpinę. Przypadkiem wykazano, że dwie różne chemicznie substancje wykazują podobne działania kliniczne i uboczne. Działanie to Delay i Deniker określili jako „neuroleptyczne”.

Równocześnie odkryto że endogenne neuroprzekazniki które służą do przekazywania informacji pomiędzy neuronami mogą być kontrolowane przez syntetycznie uzyskane leki.

Jedną z koncepcji, która zaowocowała rozwojem badań nad nowymi lekami była wówczas teoria Marraziego i Harta (1955) o znaczeniu zaburzeń równowagi neuroprzekaznictwa w powstawaniu zaburzeń psychicznych.

Delay i Deniker w oparciu o doświadczenia kliniczne wprowadzili w 1960 r. definicję neuroleptyków wiążącą działanie przeciwpyschotyczne z objawami psychomotorycznymi, wegetatywnymi i neurologicznymi. Wielu psychiatrów (Haase 1983, Fl(gel i Bente 1956) uważało wówczas, że o dawce leków skutecznej w terapii decyduje wystąpienie objawów pozapiramidowych.

Niebawem zwrócono uwagę na podobieństwo serotoniny i adrenaliny do związków psychomimetycznych (LSD, meskaliny) sugerujące rolę zaburzeń przemiany i aktywności neuroprzekazników w patogenezie psychoz.

Pojawił się problem zwalczania parkinsonizmu bez naruszania skuteczności przeciwpsychotycznej leków.

W 1963 r. A. Carlsson wykazał, że działanie leków przeciwpsychotycznych wiąże się z blokowaniem postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych.

Po koncepcji hiperdopaminergicznej powstała hipoteza tłumacząca patogenę objawów ubytkowych hipodopaminergią. Żadna z nich nie postulowała przyczyn nadaktywności lub niedoczynności funkcji dopaminergicznych w psychozach, ale podejmowane badania wskazywały na to, że równowaga dopaminergiczna jest niezbędna do regulacji psychicznej normalności.

Obserwacje kliniczne i próby weryfikacji powstających koncepcji dotyczących mechanizmów powstawania psychoz spowodowały rozwój badań wielu nowych leków.

Dyskinezy i senność występujące po chlorpromazynie zdawały się być podobne do zespołów występujących po przebytym zapaleniu mózgu. Dla zbadania wpływu leków na struktury o.u.n. na prośbę Denikera zsyntetyzowano tioproperazynę wywołującą silniejsze działanie pozapiramidowe.

W kolejnych latach P. Janssen wprowadził leki o odmiennej budowie chemicznej: haloperidol, pimozyd, fluspirylen i risperidon. Niedługo po wprowadzeniu chlorpromazyny Janssen dostrzegł podobieństwo zachowań chorych na schizofrenię i kolarzy u których doszło do intoksytacji amfetaminą. Pod tym kątem zaczął badać zsyntetyzowany przez siebie haloperidol. Stosowanym wówczas przy ocenie leków testem zwierzęcym była podwyższona toksyczność amfetamin. Oszczędzając myszy poddane eksperymentowi oceniał u tych samych zwierząt zmiany szerokości źrenic i latencję do wystąpienia reakcji lizania podgrzanej płyty. Pozwoliło mu to na rozróżnienie substancji działających antycholinergicznie, narkotycznie i neuroleptycznie. Chlorpromazyna nie wpływała na szerokość źrenic ale hamowała reakcję lizania. Taką reakcję uzyskał też badając haloperidol.

Kolejną grupę neuroleptyków wprowadzanych do leczenia przez duńską firmę Lundbeck od 1958 r. były tioksanteny. Należą tu leki działające nie tylko przeciwpsychotycznie, ale i przeciwdepresyjnie (chlorprotiksen, flupentiksol) oraz wyróżniający się silnym działaniem przeciwmaniakalnym klopentiksol, zwłaszcza jego postać acuphase, przeznaczona do opanowywania pobudzenia u chorych bardzo niespokojnych i takich, u których niezbędne jest stosowanie leków we wstrzyknięciach.

Pod koniec lat 60-tych (1968) leczenie psychiatryczne wzbogaciło się o pierwszy lek z grupy benzamidów – sulpiryd. W odróżnieniu od innych neuroleptyków lek ten wykazuje szczególnie silne działanie antyautystyczne, przeciwdystymiczne i wywołuje znacznie słabsze działania pozapiramidowe. W małych dawkach działa przeciwdepresyjnie, w większych przeciwpsychotycznie. Odkrycie działania przeciwpsychotycznego benzamidów podważyło słuszność tezy że leki o działaniu przeciwpsychotycznym (u ludzi) zawsze wywierają (u zwierząt) działanie kataleptyczne.

Sulpiryd, w odróżnieniu od „klasycznych” neuroleptyków, blokuje receptory dopaminergiczne D_2 wybiórczo w układzie mezolimbicznym. Selektywność ta sprawia, że lek nie wywiera objawów pozapiramidowych, nie znosi stereotypii po apomorfynie i nie indukuje u zwierząt katalepsji. Kolejnymi lekami z tej grupy są: wywierający jeszcze silniejsze niż sulpiryd działanie przeciwpsychotyczne amisulpiryd oraz, mniej popularny, silnie działający przeciwmaniakalnie sultopryd. Remoksypryd, lek silnie działający przeciwmaniakalnie i uznany za skuteczny w schizofreniach lekoopornych został wycofany ze względu na objawy niepożądane (anemie aplastyczne).

Kolejną grupą leków wprowadzanych do leczenia były pochodne dibenzepiny (klozapina, klotiapina, loksapina). Badania nad właściwościami klinicznymi klozapiny wszczęto w 1960 r., szczęśliwie, zanim jeszcze zaczęła obowiązywać koncepcja wiążąca działanie przeciwpsychotyczne leków z efektem kateptogennym i antagonizmem apomorfinowym u zwierząt doświadczalnych. Pierwsze doświadczenia z klozapiną były niezbyt korzystne i być może lek nie zostałby wprowadzony do leczenia psychiatrycznego, gdyby nie okazało się, że po jego odstawieniu wystąpiło znaczne pogorszenie stanu psychicznego u 77% leczonych (1966). Późniejsze badania wykazały przewagę klozapiny nad chlorpromazyną zarówno w działaniu przeciwpsychotycznym jak i pod względem występowania objawów niepożądanych. W 1975 r. w Finlandii zastosowano klozapinę u 2800 pacjentów. U 16 leczonych wystąpiła granulocytopenia, a u 13 z tych chorych agranulocytoza (8 chorych zmarło). Spowodowało to wycofanie leku z rynku w wielu krajach. Jednakże potwierdzona później skuteczność leku w schizofreniach lekoopornych sprawiła, że pomimo istotnie większego, niż podczas stosowania innych leków, ryzyka agranulocytozy klozapina nie tylko jest nadal stosowana, ale została zarejestrowana w wielu krajach. Jednak jej stosowanie jest obwarowane systematyczną kontrolą obrazu krwi. Mniejszy wpływ klozapiny na układ pozapiramidowy i większa skuteczność przeciwpsychotyczna jest wiązana z mniejszym powinowactwem leku do receptorów D_2 oraz znacznym do receptorów serotoninerгіcznych $5HT_2$. Toteż dalsze poszukiwania skuteczniejszych i bezpieczniejszych leków przeciwpsychotycznych skierowano ku lekom o podobnych właściwościach farmakodynamicznych. Doprowadziło to do wprowadzenia do leczenia tzw. atypowych neuroleptyków (risperidon, olanzapina, kwetiapina, ziprasidon, zotepina). Leki te klinicznie wyróżnia nie tylko większa niż klasycznych neuroleptyków skuteczność w stosunku do schizofrenii lekoopornych, ale także wykazują one korzystny wpływ na objawy negatywne, schizofreniczne zaburzenia poznawcze i afektywne.

Nowe, atypowe leki przeciwpsychotyczne są coraz częściej zalecane jako pierwszego rzutu u większości chorych na schizofrenię a w szczególności w początkowym okresie choroby. Z tymi lekami wiąże się nadzieja na zmianę dynamiki schizofrenii, pojawiają się bowiem prace wskazujące nie tylko na poprawę w stosunku do niepodatnych na leki klasyczne zaburzeń funkcji poznawczych, ale także na nawrotowość psychozy.

PODZIAŁY LEKÓW PRZECIWPSYCHOTYCZNYCH

Pierwsze próby podziału leków przeciwpsychotycznych uwzględniały różnice w działaniu klinicznym, wpływ na napęd, odhamowujący, przeciwpsychotyczny i sedatywny, stosowanych dawek dobowych, siły działania neuroleptycznego i w ryzyku występowania późnych dyskinez (Davis 1975, Bobon i in. 1972). Obejmowały one jednak wybrane leki, częściej stosowane przez autorów podziałów i nie były potwierdzone badaniami, w których stosowanoby określone narzędzia oceny działania leków w diagnostycznie jednorodnych grupach chorych. Do dziś nie dysponujemy podziałem leków przeciwpsychotycznych, który opierałby się na różnicach w działaniu klinicznym.

Istniejące podziały częściowo tylko odpowiadają oczekiwaniom klinicystów i opierają się na różnicach:

- budowy chemicznej
- siły działania neuroleptycznego
- poznany powinowactwie z receptorami neuroprzeżywalności

Żaden z podziałów nie pozwala na stworzenie grup homogennych pod względem działania klinicznego. Różnorodność efektów klinicznych, różnice w działaniach niepożądanych a także brak markerów, które pozwalają na przewidzenie skuteczności leku w określonych grupach chorych powodują próby wydzielania różnych, często wybiórczych (opartych na uwzględnianiu jednego lub kilku aspektów działania) podgrupy leków. Nawet wnikliwe oceny badań poświęconych działaniu leków przeciwpsychotycznych nie pozwalają na stworzenie jasnego i przejrzystego podziału.

1. Podział leków przeciwpsychotycznych na podstawie budowy chemicznej

Leki przeciwpsychotyczne są pochodnymi wielu substancji chemicznych. W tabeli 1 zestawiono leki podzielone według budowy chemicznej.

Ten klasyczny podział jest stale przytaczany w podręcznikach, chociaż jego przydatność kliniczna jest wątpliwa. Podobieństwo struktury chemicznej nie zawsze oznacza zbliżone działania terapeutyczne i niepożądane. W doborze leków nie można kierować się wyłącznie budową chemiczną, ponieważ niekiedy środki o podobnej strukturze mogą wywoływać zgoła odmienne efekty. Równocześnie jednak zakłada się większą szansę uzyskania korzystnego wyniku leczenia po zmianie jednego nieskutecznego leku na substancję o zupełnie innej budowie chemicznej.

Fenotiazyny są pochodnymi trójpierścieniowymi z wbudowanym w środkowy pierścień atomem azotu. W zależności od budowy bocznego łańcucha wydzielają się pochodne:

- alifatyczne
- piperazynowe
- piperydynowe

Tabela 1. Podział leków na podstawie budowy chemicznej

Nazwa międzynarodowa	Dawka dobową w mg*	Preparaty**	Czas półtrwania eliminacji*** w godz.	Postać leku
Pochodne fenotiazyny z łańcuchem alifatycznym				
Alimemazyna	300-450	Theralene	8	
Chlorpromazyna	300-450	Fenactil	15-30	amp. 25, 50 mg, tabl. 10, 25, 100 mg
Cyjamemazyna	200-300	Tercjan	10	
Lewonpromazyna	300-450	Tiscrin	17	amp. 25 mg, tabl. 25 mg
Promazyna	300-450	Promazin	4-29	amp. 100 mg, draż. 25, 50, 100 mg
Triflupromazyna	200-300	Psyqil	6	
Pochodne fenotiazyny z grupą piperazynową				
Butaperazyna	5-10	Randolectil	6-26	
Prochlorperazyna	300-450	Chlorpernazinum	7	tabl. 10 mg
Flufenazyna	5-10	Mirenil	15	amp. 0,001, depot 0,025 draż. 1, 25 mg
Perazyna	300-450	Pernazin	8-16	amp. 50 mg, draż. 25, 100 mg
Perfenazyna	24-32	Trilafon	8-12	amp. 5 mg, depot 0, 1, draż. 8 mg
Tiopropierazyna	5-10	Majeptil		
Trifluoperazyna	20-40	Apo-Trifluoperazine	12	tabl. 1, 2, 5, 10, 20 mg
Pochodne fenotiazyny z grupą piperidynową				
Perycjazyna	50-200	Neuleptil	-	kaps. 10 mg, tabl. 25 mg, krople 30 ml
Pipotiazyna	5-15	Piportil	7-8	
Tioridazyna	300-450	Thioridazin	30	draż. 10, 25, 100, 200 mg
Tioksanten				
Chlorprofiksen	300-450	Chlorprotixen	8-12	tabl. 15, 50 mg
Flupentiksol	3-10	Fluanxol	30	draż. 0,5 mg, tabl. 3 mg, depot 0,02, 0,04
Zuklopentiksol	10-50	Clopixol	24-31	tabl. 10, 25mg, depot 0,2 acuphase amp. 50, 100 mg
Tiotykssen	20-40	Navane	34	

C.d. tab 1

Nazwa międzynarodowa	Dawka dobową w mg*	Preparaty**	Czas półtrwania eliminacji*** w godz.	Postać leku
Pochodne dibenzodiazepiny				
Klotiapina	10-150	Entumine		
Klozapina	300-450	Klozapol	12	tabl. 25, 100 mg
Loksapina	60-150	Loxapac	8	
Kwetiapina	300-750	Seroquel	7	tabl. 25, 100, 200 mg
Olanzapina	15-20	Zyprexa	15	tabl. 10, 20 mg
Zotepina	200-300	Lodopin	13-16	
Pochodne butyrofenonu				
Bromperidol	10-20	Impromen	20-36	
Haloperidol	5-10	Haloperidol	13-30	
Melperon	75-200	Buronil	3	amp. 5 mg, tabl. 1, 1, 5, 2, 5, 10 mg krople 30 ml, depot 0,05
Pipamperon	40-120	Dipiperone		
Trifluiperidol	0,5-5	Trisedyl	15-20	
Pochodne indolowe				
Molindon	100-200	Moban	6,5	
Oksypertyna	10-60	Integrin		
Sertindol	12-20	Serdolect	24-200	wycofany ze względu na kardiotoxycyzność
Pochodne difenulobutyloaminy				
Fluspirylen	4-10/tydz.	Imap	7-14 dni	
Penfluridol	6-12	Semap	15-20	
Pimozyd	3-10	Orap	24-43	

C.d. tab 1

Nazwa międzynarodowa	Dawka dobową w mg*	Preparaty**	Czas półtrwania eliminacji*** w godz.	Postać leku
Benzamidy				
Amisulpiryd	300–600	Solian	2–3	tabl. 50, 200mg, amp. 200 mg
Sulpiryd	300–600	Sulpiryd	8	amp. 100 mg, kaps. 50, 100, 200 mg
Sultoprid	300–600	Bernetil	3–5	
Leki o budowie dwupierscieniowej				
Risperidon	4–6	Risipolept	3	tabl. 1, 2, 3, 4 mg, krople 100 ml
Ziprasidon	80–160	Zeldox	5–10	

* podane w tabeli wartości obejmują rozpiętość dawek dobowych stosowanych w psychozach i maniach za skuteczne przeciwpsychotyczne (McEvoy i in. 1999) tzw. optymalnych. Mniejsze wartości dotyczą leczenia chorych pierwszorazowych i leczenia podtrzymującego, większe leczenia w zaostrzeniach psychotycznych nawracających. Stosowanie większych niż podano w tabeli dawek nie wiąże się z większą skutecznością przeciwpsychotyczną. W psychozach lekoopornych oraz u chorych długo przyjmujących leki w dużych dawkach można stosować leki w większych dawkach, ale nie powinny one przekraczać dwukrotnej wartości górnej granicy dawki optymalnej.

** preparaty zarejestrowane w Polsce podkreślono

*** za: Psychotropics 2000/2001 Lundbeck

Tioksanteny mają budowę trójpierścieniową z atomem węgla w pozycji, w której fenotiazyny zawierają azot. W zależności od budowy łańcucha bocznego dzielą się na alifatyczne (chlorprotiksen) lub piperazynowe (tiotiksen).

Dibenzoksazepiny także są to leki trójpierścieniowe zawierające azot w środkowym pierścieniu składającym się z 7 atomów. Należy tu loksapina, klozapina, serokwel i olanzapina.

Spośród **pochodnych butyrofenonu** w Polsce zarejestrowany jest jedynie haloperidol.

Pochodne indolowe oraz **pochodne difenylobutyloaminy** o budowie zbliżonej do butyrofenonów nie są dostępne w Polsce.

Benzamidy są grupą leków działających wybiórczo na receptory dopaminergiczne D_2 i D_3 w układzie mezolimbicznym.

Leki o budowie dwupierścieniowej. Należą tu dwa leki zaliczane do antagonistów dopaminergicznych i silnie blokujące receptory serotoninergiczne $5HT_2$: zarejestrowany w Polsce risperidon oraz jeszcze niedostępny ziprasidon.

2. Podział na podstawie „potencjału neuroleptycznego”

W 1954 roku Haase wprowadził pojęcie siły działania neuroleptycznego, przyjmując jako miernik chlorpromazynę (Haase, 1983). Siłę działania wszystkich później wprowadzanych leków ustalono w stosunku do tej wartości. Pierwotny podział neuroleptyków na podstawie siły działania opierał się na analizie dawek leków powodujących zmianę pisma odręcznego leczonych. Taka dawka dobową neuroleptyku została nazwana oknem terapeutycznym.

Później siłę działania neuroleptycznego zaczęto określać na podstawie powinowactwa leków wobec receptorów dopaminergicznych D_2 . Obydwa stosowane pojęcia potencjału neuroleptycznego zostały ostatnio wyparte przez kryteria wynikające z praktyki, oparte na wielkości dobowych dawek leków. Przyjmują one (Sadock i Kaplan, 2000), że silne neuroleptyki to te, które wywierają działanie przeciwpsychotyczne w dawce dobowej rzędu kilku-kilkunastu miligramów. Słabe neuroleptyki znoszą objawy psychoz w dawkach znacznie większych, zwykle przekraczających 200 mg. Neuroleptyki o pośredniej sile działania to leki stosowane w dobowych dawkach kilkudziesięciu miligramów.

Dawki dobowe znoszące objawy psychoz są zwane dawkami optymalnymi. Stosuje się je w tzw. krótkotrwałym leczeniu psychoz: schizofrenii, zaburzeń schizotypowych, urojeniowych, ostrych zaburzeń psychotycznych, zaburzeń schizoafektywnych, epizodów maniakałnych, depresji z objawami psychotycznymi.

3. Podział uwzględniający powinowactwo z receptorami neuroprzekazników

Na podstawie powinowactwa z receptorami dopaminergicznymi D_2 oraz innych działań receptorowych można leki podzielić na kilka grup.

Powinowactwo z receptorami wiąże się z występowaniem objawów niepożądanych a także z pewnymi różnicami w działaniu klinicznym.

I. Grupa neuroleptyków o powinowactwie z wieloma receptorami i o stosunkowo słabym powinowactwie z receptorami dopaminergicznymi D_2 („słabe leki przeciwpsychotyczne”) – tabela 2.

Tabela 2. Leki przeciwpsychotyczne działające słabo antydopaminergicznie. Powinowactwo do receptorów neuroprzekaznictwa

	D_2	D_3	$\alpha 2$	5HT _{2A}	$\alpha 1$	M ₁	H ₁
A. Klasyczne neuroleptyki							
Chlorpromazyna	2	2	1	4	6	5	3
Chlorprotiksen	2	2	1	3	5	3	3
Lewomepromazyna	2	2	2	4	5	5	3
Perazyna	2	–	2	1	1	1	1
Tiorydazyna	2	2	1	1	5	6	1
B. Leki atypowe							
Klozapina	1	3	5	3	5	6	4
Kwetiapina	1	2	5	1	2	3	4
Olanzapina	2	3	4	4	1	5	6
C. Selektywnie działające antydopaminergicznie							
Sulpiryd	4	3	–	–	–	–	–
Amisulpiryd	4	4	–	–	–	–	–
D. Antagoniści dopaminergiczno-serotoninergergiczni							
Risperidon	3	1	5	6	5	1	4
Ziprasidon	3	1	2	6	3	1	3

Należy tu kilka grup leków.

A. Alifatyczne pochodne fenotiazyny i tioksantenu.

B. Zbliżone powinowactwo z receptorami i działanie kliniczne wywierają leki atypowe, pochodne dibenzoksazepiny.

Leki te działają silnie uspokajająco, anksjolitycznie, przeciwdepresyjnie. Nie wykazują działania aktywizującego. Na zaburzenia poznawcze i negatywne wpływają tylko leki atypowe.

Najczęstsze objawy niepożądane obejmują objawy cholinolityczne, wynikające z powinowactwa z receptorami adrenergicznymi $\alpha 1$ ortostatyczne spadki ciśnienia krwi oraz przyrost masy ciała związany z działaniem na receptory H₁ (tabela 3). Tiorydazyna często dotychczas stosowana w leczeniu jest obecnie

Tabela 3. Objawy niepożądane leków psychotycznych działających słabo antydopaminergicznie

Objawy niepożądane	A. leki klasyczne					B. leki atypowe			C. benza- midy		D. anta- goniści D ₂ /5HT ₂	
	chlorpromazyna	chlorpromaksen	lewomepromazyna	perazyna	tiorydazyna	klozapina	kwetiapina	olanzapina	sulpiryd	amisulpiryd	risperidon	ziprasidon
z ośrodk. układu nerwowego												
bezsennaść	2	2	2	1	2	4	2	3	1	1	2	1
drgawki	3	3	3	1	3	4	1	2	1	1	1	3
pozapiramidowe												
akatyzyja	4	5	4	4	4	1	1	1	1	1	2	–
dystonie	5	5	4	4	4	1	1	1	1	1	2	1
parkinsonizm	5	4	5	4	3	1	1	1	1	1	2	1
z ukł. sercowo-naczyniow.												
tachykardia	5	5	5	4	5	3	1	2	1	1	2	3
hipotonia ortost.	6	6	6	3	6	4	3	2	1	1	2	3
wydl. QT, PR	3	2	2	3	6	2	2	2	2	2	2	3
z układu trawiennego												
↑ enzymów wątrobowych	4	3	3	–	3	3	2	3	2	2	2	3
żółtaczką	3	–	–	2	2	–	–	–	–	–	–	–
przyrost masy ciała	5	4	4	–	5	6	2	6	4	1	3	1
antycholinergiczne	2	4	4	2	5	4	2	3	1	1	1	1
reakcje alergiczne	5	5	4	2	5	–	–	1	–	–	1	2
nadwrażliwość na światło	5	3	5	–	5	1	–	–	2	2	3	–
zab. obrazu krwi	1	1	1	–	1	3	–	2	1	1	1	1
oczne	3	–	–	–	4	–	3	–	–	–	–	–
zab. seksualne	4	3	4	2	6	2	–	–	4	4	3	3

uważana za lek o ograniczonych wskazaniach ze względu na znaczne ryzyko powikłań kardiotoxycznych.

Lekiem o zróżnicowanym profilu klinicznym ale dość słabo działającym jest perazyna. Jest lekiem bardzo często stosowanym w długoterminowym leczeniu psychoz, ze względu na stosunkowo nieznacznie nasilone objawy niepożądane.

Słabiej, w odróżnieniu od pozostałych leków przeciwpsychotycznych, działają rzadko stosowane silnie uspokajające: promazyna, alimemazyna, cyjame-mazyna, triflupromazyna, perycjazyna, mezorydazyna. Wymienione leki, ze względu na słabe działanie przeciwpsychotyczne i silne uspokajające, są wyko-rzystywane w leczeniu psychoz egzogennych, zaburzeń psychicznych na pod-łożu organicznym i w psychiatrii dziecięcej.

C. Odrębną grupę leków stanowią „neuroleptyki wybiórczo antydopaminergiczne” pochodne benzamidu, które charakteryzuje powinowactwo tylko z receptorami dopaminergicznymi w układzie mezolimbicznym: amisulpiryd i sulpiryd. Leki te wywierają silne działanie wyrównujące nastrój i wzmagające aktywność. Ze względu na selektywne powinowactwo receptorowe rzadko powodują objawy pozapiramidowe, cholinolityczne, sedację. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi tych leków są objawy wynikające z hiperprolaktynemii (tabela 3).

Do benzamidów należy także mało znany poza Francją silnie działający przeciwmaniakalnie sultopryd, wycofany z leczenia ze względu na działanie hematoksyczne remoksypryd oraz zwykle nie zaliczany do neuroleptyków silnie działający uspokajająco tiapryd.

D. Słabe działanie antydopaminergiczne i silne antyserotoninergetyczne wywiera risperidon, lek atypowy będący pochodną benzoksazolu. W odróżnieniu od innych leków atypowych nie wywiera on działania cholinolitycznego, ani sedatywnego. W porównaniu do pochodnych dibenzoksazepiny powoduje częściej hiperprolaktynemię i objawy pozapiramidowe (stosowany zwłaszcza w większych dawkach), nie wpływa natomiast na glikemię i znacznie rzadziej powoduje tycie. Spośród wszystkich leków przeciwpsychotycznych działa najkorzystniej na zaburzenia funkcji poznawczych. Jedynie po leczeniu risperidonom opisywano nagle ustąpienie utrwalonych przekonań psychotycznych, zahamowania katatonicznego i pojawienie się krytycyzmu chorobowego. Dlatego też stosowaniu risperidonu powinny towarzyszyć szersze oddziaływania edukacyjne obejmujące bliskie choremu osoby, które mogą udzielić pacjentowi wsparcia emocjonalnego w sytuacji pustki popsychotycznej i nagłej zmiany percepcji rzeczywistości.

II. Leki o pośrednim dużym potencjale neuroleptycznym: trifluoperazyna, perfenazyna i zuklopentiksol różnią się zarówno powinowactwem do receptorów neuroprzeżyźnienia (tabela 4), jak i działaniami niepożądanymi (tabela 5) oraz wpływem na objawy zaburzeń psychicznych.

Perfenazyna klinicznie działa na wiele objawów, wyrównuje zarówno napęd jak i nastrój, działa słabiej sedatywnie i anksjolitycznie, często powoduje objawy pozapiramidowe.

Trifluoperazyna i zuklopentiksol działają silnie tłumiąco i normalizująco na napęd, nie działają przeciwdepresyjnie, często powodują objawy pozapiramidowe i spadki ciśnienia.

Tabela 4. Leki o pośrednim potencjale neuroleptycznym. Powinowactwo do receptorów neuroprzeżyźnienia

	D ₂	D ₃	α2	5HT _{2A}	α1	M ₁	H ₁
Trifluoperazyna	4	2	1	1	1	1	1
Perfenazyna	2	2	4	1	6	1	3
Zuklopentiksol	4	1	1	1	1	1	1
Tiotiksen	6	1	5	1	1	2	4

Tabela 5. Objawy niepożądane neuroleptyków o średnim potencjale neuroleptycznym

Objawy niepożądane	Leki			
	trifluoperazyna	perfenazyna	zuklopentiksol	tiotiksen
z ośrodk. układu nerwowego				
bezsensowność	4	4	2	4
drgawki	2	3	1	2
pozapiramidowe				
akatyzyja	6	6	3	6
dystonie	5	5	5	5
parkinsonizm	6	6	5	6
z ukł. sercowo-naczyniow.				
tachykardia	4	5	3	4
hipotonia ortost.	5	4	2	4
wydl. QT, PR	—	—	—	—
z układu trawiennego				
↑ enzymów wątrobowych	3	3	3	3
żółtaczka	2	—	—	—
przyrost masy ciała	3	2	3	3
antycholinergiczne	2	2	2	2
reakcje alergiczne	2	—	—	2
nadwrażliwość na światło	3	3	—	—
zab. obrazu krwi	1	—	1	1
oczne	—	—	—	—
zab. seksualne	4	4	3	3

Do tej grupy leków zaliczyć należy także kilka leków działających silnie przeciwpyschotycznie i aktywizująco, niezarejestrowanych w Polsce (pimozyd, pipotiazyna).

III. Do neuroleptyków wykazujących silny antagonizm dopaminergiczny należą leki o różnej budowie chemicznej i powinowactwie do receptorów neuroprzekaznictwa. W tabeli 6 zestawiono powinowactwo receptorowe, a w tabeli 7 objawy niepożądane tej grupy leków.

Tabela 6. Leki przeciwpyschotyczne wykazujące silne powinowactwo z receptorami dopaminergicznymi

	D ₂	D ₃	α ₂	5HT _{2A}	α ₁	M ₁	H ₁
Klasyczne neuroleptyki							
Flufenazyna	6	?	1	1	4	3	3
Flupentiksol	2	?	2	3	1	3	1
Haloperidol	4	2	1	1	1	1	1

Tabela 7. Objawy niepożądane „silnych” leków przeciwpsychotycznych

Objawy niepożądane	Leki		
	flufenazyna	flupentiksol	haloperidol
z ośrodk. układu nerwowego			
bezsenność	4	3	4
drgawki	2	–	2
pozapiramidowe			
akatyzia	5	4	6
dystonie	5	3	6
parkinsonizm	6	4	6
z ukł. sercowo-naczyniow.			
tachykardia	5	3	2
hipotonia ortost.	4	5	2
wydł. QT, PR	–	–	–
z układu trawiennego			
↑enzymów wątrobowych	3	3	2
żółtaczka	2	2	–
przyrost masy ciała	3	3	3
antycholinergiczne	2	2	2
reakcje alergiczne	2	2	2
nadwrażliwość na światło	2	2	2
zab. obrazu krwi	1	1	1
oczne	–	–	–
zab. seksualne	4	4	3

Działanie kliniczne tych leków jest niejednorodne. Haloperidol jest lekiem dość bezpiecznym u chorych z towarzyszącymi schorzeniami somatycznymi, takimi jak uszkodzenie wątroby, zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, padaczka. Jest lekiem działającym silnie anksjolitycznie, uspokajająco i normalizująco na napęd. Flupentiksol działa przeciwdepresyjnie i aktywizująco. Flufenazyna działa zarówno na nastrój jak i aktywizująco.

WŁAŚCIWOŚCI DZIAŁANIA KLINICZNEGO LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH WPLYWAJĄCE NA WYBÓR LEKU

Wybór neuroleptyku zależy od jego wpływu na nastrój, aktywność, wycofanie społeczne, cechy obrazu psychozy, a także od oceny ryzyka wystąpienia niepożądanych objawów towarzyszących leczeniu. Należy zawsze przy wyborze leku brać pod uwagę potrzebę działania przeciwpsychotycznego („normalizującego” zachowania wynikające z psychozy), tłumiącego (hamującego wzmożony napęd, pobudzenie) i aktywizującego (zwiększającego napęd). Wybór neuroleptyku zależy także od obecności zaburzeń nastroju.

Niektóre leki przeciwpseudotyczne działają przeciwdepresyjnie (tiorydazy-na, lewomepromazyna, chlorprotiksen, flupentiksól, amisulpiryd, sulpiryd), inne mogą działać depresjotwórczo (haloperidól, chlorpromazyna). Atypowe leki przeciwpseudotyczne (klozapina, risperidon, olanzapina), mogą działać zarówno przeciwdepresyjnie jak i normotymicznie (wpływać na tendencję do nagłych zmian faz zaburzeń afektywnych).

Właściwości różniące leki przeciwpseudotyczne

Neuroleptyki mogą działać tłumiąco (sedatywnie) lub pobudzająco (aktywizująco) niezależnie od potencjału neuroleptycznego.

Podczas gdy neuroleptyki silnie uspokajające są wskazane w stanach pobudzenia, to aktywizujące – w schizofreniach rezydualnych, z nasilonymi objawami izolacji, autyzmem i w zahamowaniu. W tabeli 8 zestawiono neuroleptyki pod względem ich działania tłumiącego.

Tabela 8. Działanie tłumiące leków przeciwpseudotycznych

Lek	Siła działania sedatywnego
klozapina lewomepromazyna chlorpromazyna tiorydazy-na	bardzo silne
pimozyd chlorprotiksen olanzapina perfenazy-na	silne
flufenazy-na zuklopentiksól haloperidól trifluoperazy-na	słabe
kwetiapi-na ziprasidon	bardzo słabe
risperidon amisulpiryd sulpiryd	brak

Kilka neuroleptyków działa silnie uspokajająco u chorych bardzo pobudzonych: octan zuklopentiksólu, klozapina oraz lewomepromazyna. Stosowanie klozapiny ze względu na ryzyko powikłań jest ograniczone, zuklopentiksól dość często wywołuje ostre objawy pozapiramidowe, a lewomepromazyna musi być dawkowana kilka razy dziennie, co w przypadku stosowania parenteralnego wiąże się z zagrożeniem powstania nacieków w miejscu wstrzyknięcia. W innych krajach Europy do zwalczania pobudzenia u chorych niespokojnych stosuje się inne silnie uspokajające, dobrze tolerowane neuroleptyki (loksapina, sultoprid).

Działanie antycholinergiczne

Działanie to ma szczególnie znaczenie w przypadku potrzeby łączenia neuroleptyku z innym lekiem silnie działającym cholinolitycznie (np. przeciw-parkinsonowskim, przeciwdepresyjnym). Neuroleptyki silnie i słabo blokujące receptory cholinergiczne zestawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Powinowactwo leków przeciwpsychotycznych do receptorów cholinergicznych

Lek	$10^{-7} \times 1/\text{kd}$
klozapina	bardzo silne
tiorydazyna	5,8–11
olanzapina	silne
chlorpromazyna	1,4–2,8
lewomepromazyna	
chlorprotiksen	słabe
zুক্লópentiksól	0,05–0,07
flufenazyna	minimalne
perfenazyna	0,004–0,002
toifluoperazyna	
haloperidol	
pimozyd	
amisulpiryd	brak
risperidon	<0,001
sulpiryd	
ziprasidon	

WSKAZANIA

Psychozy o nieznannej etiologii

Do psychoz tych określanych przez DSM IV jako idiopatyczne zalicza się schizofrenie, zaburzenia schizotypowe, schizoafektywne, urojeniowe, manie, depresje psychotyczne. Leki przeciwpsychotyczne w psychozach tych stosuje się zarówno w zaostrzeniach, jak i długotrwale w celu zapobiegania kolejnym nawrotom.

Schizofrenie

Wiele prac wskazuje na to, że wczesna farmakoterapia, w początkowym okresie psychozy wiąże się z lepszym przebiegiem schizofrenii. Chorzy długo nieleczeni w późniejszym okresie choroby częściej cierpią na nasilone objawy ubytkowe, tracą kontakt z otaczającą ich rzeczywistością i znacznie gorzej funkcjonują w pracy, rodzinie i w społeczeństwie.

Leki przeciwpsychotyczne znoszą skutecznie objawy wytwórcze, chociaż działanie to pojawia się po kilkunastu dniach farmakoterapii. Prowadzenie farmakoterapii podtrzymującej po ustąpieniu ostrych objawów psychozy po-

woduje łagodniejszy niż u nieleczonych obraz kolejnych zaostrzeń, mniejszą liczbę nawrotów i chroni przed powstaniem znacznych objawów ubytkowych. Chociaż większość leków przeciwpsychotycznych działa z porównywalną siłą na objawy wytwórcze, to tylko niektóre z nich przynoszą poprawę u chorych, tzw. lekoopornych. Są to leki tzw. nowej generacji zwane atypowymi. U chorych lekoopornych wykazano skuteczność klozapiny, risperidonu i olanzapiny.

Przeprowadzono wiele badań oceniających zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii. Wyniki tych badań wskazują na ustępowanie ich pod wpływem leków atypowych oraz brak wpływu klasycznych neuroleptyków na wiele z zaburzeń poznawczych.

Nie wszystkie leki przeciwpsychotyczne działają korzystnie na objawy emocjonalnego wycofania, spadek zainteresowań i dążeń, brak energii i zubożenie. Na objawy te określane jako negatywne nie wpływają klasyczne neuroleptyki. Wykazano poprawę zaburzeń negatywnych u chorych leczonych pimozidem, sulpirydem i atypowymi neuroleptykami.

Ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych wiąże się także mniejsze ryzyko występowania ubocznych objawów pozapiramidowych, w tym także często nieodwracalnych późnych dyskinez. Wymienione cechy wyróżniające leki atypowe preferują je zwłaszcza do długotrwałego, wieloletniego leczenia.

Spośród leków atypowych w Polsce zarejestrowane są: klozapina, olanzapina, risperidon, kwetiapina oraz benzamidy: sulpiryd i amisulpiryd.

Inne psychozy idiopatyczne

Leki przeciwpsychotyczne są często stosowane w połączeniu z normotymicznymi w leczeniu stanów maniakałnych w dwubiegunowej chorobie afektywnej.

W depresjach psychotycznych często stosuje się leki przeciwpsychotyczne w kombinacji z lekami przeciwdepresyjnymi.

Ze względu na zagrożenie późnymi objawami niepożądanymi (zwłaszcza późnymi dyskinezami) neuroleptyki nie są wskazane do długotrwałego stosowania w psychozach afektywnych.

W psychozach afektywnych i schizoafektywnych w przypadku konieczności dłużej trwającego stosowania leków przeciwpsychotycznych coraz szerzej stosuje się leki atypowe (klozapina, risperidon). W długotrwałym leczeniu w dystymiach stosuje się sulpiryd.

Psychozy w organicznych schorzeniach o.u.n. i w uzależnieniach

Neuroleptyki są zwykle skuteczne w psychozach występujących w uzależnieniach i na podłożu organicznym (np. w chorobach otępiennych, w guzach mózgu). Bezpieczniejsze są u tych chorych silne neuroleptyki rzadziej wywołujące działanie kardi toksyczne, drgawkorodne i cholinolityczne.

W zespołach abstynencyjnych w uzależnieniu od alkoholu ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych podczas stosowania neuroleptyków jest większe niż u leczonych benzodiazepinami. Dlatego też neuroleptyki nie są u tych chorych lekami z wyboru.

Do leczenia psychoz organicznych coraz częściej wprowadza się atypowe leki przeciwpsychotyczne (risperidon, kwetiapinę, olanzapinę) ze względu na mniejsze objawy uboczne. U chorych z zaburzeniami organicznymi stosuje się mniejsze dawki leków przeciwpsychotycznych (0,5–2 mg haloperidolu, 0,5–1,5 mg risperidonu, 5 mg olanzapiny)

Stany podniecenia i agresji

Często neuroleptyki stosuje się u chorych pobudzonych i agresywnych, chociaż równie skuteczne u tych chorych są benzodiazepiny. Nie należy leków przeciwpsychotycznych stosować długo. Także u osób upośledzonych umysłowo i w autyzmie w epizodach agresji i pobudzenia stosuje się neuroleptyki. Jednak należy zawsze rozważyć szczególnie po dłuższej trwającym leczeniu czy neuroleptyk jest niezbędny i nie można stosować innych środków (przeciwpadaczkowych, litu, β -blokerów).

Zaburzenia ruchowe

W płaswicy Huntingtona zarówno zaburzenia ruchowe, jak i psychiczne są podatne na stosowanie leków antydopaminergicznych. Podobnie w zespole Tourette'a i hemibalizmie skuteczne są neuroleptyki. Dotychczas preferowane leki (haloperidol, pimozyd) ze względu na ryzyko objawów niepożądanych (pozapiramidowych, ze strony serca i drgawek) są obecnie wypierane przez leki atypowe (risperidon, olanzapinę, kwetiapinę).

Inne wskazania

Leki przeciwpsychotyczne, zwłaszcza słabe neuroleptyki (chlorprotiksen, chlorpromazyna) są stosowane w leczeniu zaburzeń lękowych. Neuroleptyki można stosować wyjątkowo w zaburzeniach niepsychotycznych i tylko u chorych z przeciwwskazaniem do innych leków (np. z tendencją do uzależnienia i u chorych nietolerujących leków przeciwdepresyjnych). Tiorydazyny (często w Polsce zalecanej) nie należy w ogóle podawać ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych ze strony serca (wydłużenie Q-T, ryzyko zgonu).

Chociaż dotychczas częsta jest praktyka podawania małych dawek neuroleptyków (np. w Niemczech flupentiksolu, w Ameryce chlorpromazyny, w Polsce chlorprotiksenu i tiorydazyny) w zaburzeniach niepsychotycznych, postępowanie to jest niewłaściwe ze względu na ryzyko objawów ubocznych a także nieodwracalnych późnych dyskinez.

Okresowo i krótkotrwale stosuje się neuroleptyki w przewlekłych napadach bólowych, przeciwwymiotnie, przeciwsładowo.

PRZECIWWSKAZANIA DO STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH

Neuroleptyków nie wolno stosować w stanach zatrucia lekami, które działają depresyjnie na funkcje ośrodkowego układu nerwowego: barbituranami, nar-

kotycznymi lekami przeciwbólowymi, alkoholem, a także w zatruciu środkami fosfoorganicznymi.

Klasycznych leków neuroleptycznych nie należy także stosować u pacjentów z chorobą Parkinsona, w nowotworach sutka związanych z hiperprolaktynemią oraz u chorych z przebyłym złośliwym zespołem neuroleptycznym. W tych przypadkach bezpieczniejsze są leki atypowe (zwłaszcza kwetiapina, kłozapina).

Przeciwwskazania względne dotyczą grup leków neuroleptycznych:

- Przebyta leukopenia polekowa jest przeciwwskazaniem do stosowania leków o podobnej budowie chemicznej oraz neuroleptyków o budowie trójpierścieniowej (zwłaszcza kłozapiny).
- Leków silnie działających cholinolitycznie (kłozapiny, lewomepromazyny, olanzapiny, tioridazyny, zuklopentiksolu, trifluoperazyny, pimozydu) nie należy podawać w miastennii, w jaskrze z zamkniętym kątem przesączania, w przerostie gruczołu krokowego. Działania cholinolitycznego nie wykazują (lub działają słabo): risperidon, sulpiryd, pipotiazyna, penfluridol, haloperidol i tiotiksen.
- U pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy, z chorobą Addisona wolno stosować tylko te neuroleptyki, które słabo wpływają na przekąźnictwo adrenergiczne (trifluoperazynę, perfenazynę, tiotiksen, sulpiryd, pimozyd, fluspirylen, pipotiazynę).
- U chorych z przebyłym złośliwym zespołem neuroleptycznym nie stosuje się silnych neuroleptyków; w razie konieczności leczenia bezpieczniejsze jest stosowanie leków atypowych (kłozapiny) niż klasycznych.
- U chorych ze schorzeniami serca lub nieprawidłowym zapisem ekg nie wolno stosować leków przeciwpsychotycznych o silnym działaniu kardiotoksycznym (tioridazyny, pimozidu, kłozapiny).
- U chorych z organicznym uszkodzeniem o.u.n. i w padaczce nie należy podawać leków obniżających próg drgawkowy (kłozapiny, pochodnych fenotiazyny, tioksantenów).
- Przebyte lub obecne późne dyskinezy są przeciwwskazaniem do stosowania neuroleptyków w dużych dawkach. U chorych z późnymi dyskinezami z reguły stosuje się neuroleptyki atypowe (kłozapinę, sulpiryd, risperidon, olanzapinę).
- Względny przeciwwskazaniem jest uszkodzenie wątroby. U chorych z uszkodzeniem wątroby bezpieczniejsze jest stosowanie butyrofenonów lub tioksantenów aniżeli leków z innych grup.
- Do innych względnych przeciwwskazań należą:
 - uszkodzenie nerek
 - niewydolność krążenia
 - świeży zawał mięśnia sercowego i zaawansowana choroba niedokrwienna serca
 - ostra niedokrwistość

- niewydolność szpiku kostnego
 - choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
 - niewydolność gruczołu tarczowego
- a także okres ciąży i karmienia piersią. Ryzyko powstania wad płodu jest największe, gdy neuroleptyki są stosowane w pierwszych trzech miesiącach ciąży. Niepełne dane o częstości występowania wad teratogennych podczas stosowania neuroleptyków sugerują, że bezpieczniejsze od pozostałych są piperazynowe pochodne fenotiazyny (np. flufenazyna, perfenazyna).
- U pacjentów z urojeniami dotyczącymi sfery seksualnej raczej nie należy stosować słabych neuroleptyków (zwłaszcza tioridazyny) i leków atypowych, gdyż częściej powodują one zaburzenia wzdruć i opóźnienie wytrysku.
 - U szatynek z brązowymi tęczówkami nie należy stosować tiorydazyny ze względu na większe ryzyko wystąpienia zmian barwnikowych.
 - W zespole katatonicznym nie należy stosować silnych neuroleptyków, które zwiększają napięcie mięśni, gdyż może to utrudnić różnicowanie katatonii i złośliwego zespołu neuroleptycznego.

OBJAWY NIEPOŻĄDANE WYSTĘPUJĄCE PODCZAS STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH

Leki przeciwpsychotyczne mogą powodować wiele różnorodnych objawów niepożądanych (tabela 10)

Objawy związane z działaniem leków przeciwpsychotycznych na funkcję ośrodkowego układu nerwowego

Działanie drgawkorodne

Leki przeciwpsychotyczne, za wyjątkiem risperidonu, obniżają próg drgawkowy. Większe działanie drgawkotwórcze występuje podczas leczenia słabymi a także niektórymi nowymi neuroleptykami (zotepiną, olanzapiną). Najczęściej napady drgawkowe (duże, miokloniczne) występują podczas leczenia kłozapiną (w zależności od stosowanej dawki pojawiają się u 5–20% leczonych). Większe ryzyko wystąpienia drgawek występuje podczas szybkiego zmieniania dawek oraz u pacjentów długo leczonych kłozapiną. Dotyczy to szczególnie chorych, z organicznym uszkodzeniem o.u.n. lub padaczką. Jeśli podczas leczenia neuroleptykiem wystąpi napad drgawkowy należy lek odstawić na 24 godziny, a następnie zastosować dawkę w wysokości połowy dawki uprzedniej.

U chorych, którzy przyjmują duże dawki leku przeciwpsychotycznego niekiedy słuszne jest dołączenie leku przeciwdrgawkowego. W przypadku, gdy napady występują podczas leczenia kłozapiną, można dołączyć kwas walproinowy. Ze względu na większe ryzyko kumulacji działania na układ krwiotwórczy nie należy stosować karbamazepiny, a także fenytoiny ponieważ indukuje ona znacznie metabolizm wątrobowy kłozapiny.

Tabela 10. Objawy niepożądane powodowane przez leki przeciwpsychotyczne

1. Objawy związane z działaniem leków na o.u.n.	– drgawki, dyzrytmia w eeg – sedacja, zaburzenia funkcji poznawczych – pobudzenie, niepokój – ośrodkowy zespół antycholinergiczny i reakcje odstawienia – depresje – objawy pozapiramidowe: - dystonie - parkinsonizm polekowy - akatyza - późne dyskinezy – złośliwy zespół neuroleptyczny
2. Objawy ze strony układu krążenia	– ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, zapaść – tachykardia – działanie kardi toksyczne
3. Objawy ze strony układu krwiotwórczego i krwi	– leukocytoza – leukopenia, agranulocytoza – eozynofilia – zaburzenia krzepliwości krwi
4. Reakcje alergiczne	– odczyny skórne – nadwrażliwość na światło – przebarwienia skóry – pigmentacyjne zmiany oczu
5. Zaburzenia czynności wątroby	– podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych – żółtaczką zastoinową
6. Zaburzenia endokrynne	– zaburzenia przemiany cukrowej – hiperprolaktynemia, mlekozotok, ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania – zaburzenia seksualne
7. Objawy obwodowe cholinolityczne	– zaparcia, ileus – suchość w jamie ustnej – zaburzenia akomodacji – zatrzymanie moczu
8. Inne objawy	– zatrucie wodne – zaburzenia regulacji temperatury ciała – przyrost masy ciała – nagłe zgony – objawy przedawkowania – ślinotok

Sedacja

Nadmierne stłumienie (sedacja) występuje częściej podczas stosowania słabych (klozapina, lewomepromazyna, chlorpromazyna) niż silnych neuroleptyków. U chorych pobudzonych, leczonych silnym neuroleptykiem, niekiedy dołącza się słaby neuroleptyk w celu uspokojenia, chociaż równie korzystny efekt można uzyskać dołączając benzodiazepinę.

Pacjentów, którzy zaczynają leczenie neuroleptykiem należy uprzedzić, że nie powinni w początkowym okresie stosowania leków prowadzić pojazdów, ani obsługiwać urządzeń mechanicznych. Zazwyczaj w miarę leczenia działanie sedatywne leków zmniejsza się, ale niekiedy długo utrzymuje się stłumienie i senność, pogorszenie koncentracji i pamięci, co wymusza redukcję dawki lub zmianę leku.

Zaburzenia procesów poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii mają charakter złożony i nie tylko wiążą się z chorobą, wynikają z przeżywania lęku, obaw i nieufności ale nasila je też sedatywne, antycholinergiczne i antydopaminergiczne działanie leków. Obejmują one zaburzenia koncentracji, pamięci i sprawności intelektualnej. Chorzy często mają rozproszoną uwagę, trudności w zapamiętywaniu i organizacji zasobów pamięci, w tworzeniu i realizacji planów, rozwiązywaniu nowych problemów, zdradzają zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, pamięci bezsłownej i zdolności do poprawiania błędów. Zaburzenia te korelują z deficytem zdolności przeżywania, brakiem wglądu w chorobę i zmieniają relacje chorego z otoczeniem. Mają też znaczenie w braku współpracy w leczeniu.

Neuroleptyki klasyczne mogą powodować obniżenie czujności, spowolnienie tempa reakcji, pogarszać pamięć, a stosowane długotrwale tłumią zdolność do formowania własnych ocen i sądów (nie tylko urojeniowych). Choć poprawiają przerzutność uwagi, nie wpływają na „pierwotne” zaburzenia funkcji poznawczych (jak np. pamięć operacyjną, funkcje wykonawcze) lub, co wykazano w przypadku pochodnych fenotiazyny, nasilają je (Borkowska, Rybakowski 2001).

W działaniu na zaburzenia procesów poznawczych korzystniejszy wpływ wywierają niektóre neuroleptyki atypowe. Aczkolwiek kłozapina pogarsza pamięć wzrokową, co jest związane z jej działaniem antycholinergicznym, to w odróżnieniu od klasycznych neuroleptyków poprawia zdolność do planowania i wykonywania zadań. Wykazano, że risperidon oraz zotepina nie tylko nie nasilają zaburzeń, ale poprawiają procesy poznawcze. Risperidon powoduje już w pierwszych tygodniach leczenia poprawę w zakresie większości sfer kognitywnych, m.in. sprawności motorycznych, koncentracji i wybiórczości uwagi, pamięci operacyjnej (Borkowska i Rybakowski 2001).

Olanzapina po dłuższym okresie leczenia poprawia uwagę, szybkość psychomotoryczną, pamięć werbalną, chociaż nie wpływa na pamięć wzrokowo-przestrzenną, operacyjną ani na funkcje wykonawcze.

Korzystne działanie nowoczesnych leków przeciwpsychotycznych na sprawność poznawczą stanowi istotną przesłankę do preferowania tych leków (zwłaszcza risperidonu) w początkowym okresie schizofrenii u pacjentów czynnych zawodowo i uczących się, pozwala na uzyskanie lepszego funkcjonowania społecznego chorych (Borkowska, Rybakowski 2001).

Pobudzenie, niepokój, bezsenność

W okresie stosowania małych dawek neuroleptyków działających aktywnie (takich jak flupentiksol do 6 mg, sulpirid do 600 mg, pimozid do 3 mg), często pojawia się niepokój, bezsenność i rozdrażnienie. Można je opanować dołączając benzodiazepinę, lub słaby, silnie uspokajający neuroleptyk (lewomepromazynę, chlorprotiksen). Podobnie postępuje się u chorych niespokojnych, którzy są leczeni neuroleptykami nie wykazującymi działania sedatywnego (np. risperidonem, haloperidolem). W celu uspokojenia często stosuje się benzodiazepiny (jak np. klonazepam, lorazepam, klorazepat). U młodzieży preferowane są benzodiazepiny długo działające (medazepam, klorazepat). W bezsenności najczęściej dołącza się benzodiazepiny (estazolam lub nitrzepam), inne leki nasenne (zopiklon, zolpidem) lub prometazynę.

Ośrodkowe działanie antycholinergiczne

Blokowanie przez leki receptorów muskarynowych M_1 w o.u.n. powoduje występowanie zaburzeń procesów poznawczych, zwłaszcza pamięci, zaburzeń świadomości (najczęściej w postaci majaczenia, ale może także wystąpić sopor lub śpiączka). Ryzyko wystąpienia ośrodkowego zespołu antycholinergicznego jest większe u chorych w podeszłym wieku i podczas stosowania leków silnie blokujących receptory M_1 , takich jak: chlorprotiksen, klozapina, tiorydazyna, lewomepromazyna, zuklopentiksol, zwłaszcza w połączeniu z innymi lekami podobnie działającymi (jak np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwparkinsonowskimi). Wystąpienie tego zespołu wymaga odstawienia leków działających antycholinergicznie i monitorowania funkcji życiowych. Ze względu na ryzyko wystąpienia niebezpiecznych objawów toksycznych rzadko i tylko u chorych ze znacznymi zaburzeniami świadomości stosuje się fizostygmine.

Depresje polekowe

Zaburzenia afektywne w schizofreniach występują często. Depresje towarzyszące objawom wytwórczym są obecne w pierwszych trzech nawrotach u ponad połowy chorych, a wraz z rozwojem choroby występują coraz częściej. Depresje które istnieją od początku zaostrzeń psychiatrycznych często ustępują wraz z poprawą stanu psychicznego. Ale pojawiają się też depresje popsychotyczne i związane ze stosowaniem neuroleptyków (zwłaszcza haloperidolu, zuklopentiksolu) – depresje polekowe.

Wystąpienie depresji wymaga zmiany leku na neuroleptyk o działaniu przeciwdepresyjnym (jak np. lewomepromazyna, chlorprotiksen, sulpirid). U chorych, u których występują objawy depresyjne już na początku okresu psychiatrycznego, działają one skuteczniej niż terapia kombinowana neuroleptykiem i tymoleptykiem. Lekiem preferowanym w depresjach w schizofrenii jest loksapina (jej metabolitem jest działająca przeciwdepresyjnie amoksapina (Ayd 2000), w Polsce niedostępna, podobnie jak inne często stosowane w schizofreniach leki przeciwdepresyjne (nefazodon, bupropion) (McEvoy i in. 1999).

W depresjach polekowych i popsychotycznych niekiedy niezbędne jest dołączenie leku przeciwdepresyjnego. Najczęściej dołącza się do neuroleptyku leki o budowie trójpierścieniowej (amitryptylinę, trimipraminę, doksepinę, dibenzepinę), rzadziej (ze względu na ryzyko wystąpienia akatyzi i parkinsonizmu) selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Leki trójpierścieniowe stosuje się zwykle w dawce dobowej równej połowie górnej granicy dawki optymalnej (100–150 mg/24 h). Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny stosuje się w dawkach zalecanych w depresjach (np. fluwoksaminę Faverin 100 mg/24 h, sertralinę – Zoloft 50 mg/24 h). Najwięcej danych o korzystnych efektach leczenia depresji w schizofrenii przy użyciu nowych leków przeciwdepresyjnych dołączonych do leku przeciwpsychotycznego dotyczą mirtazapiny (Remeron 50 mg/24 h) i – szczególnie u chorych z nasilonym lękiem – wenlafaksyny (Effectin 150–225 mg/24 h).

Zdaniem ekspertów amerykańskich (McEvoy i in. 1999) leki przeciwdepresyjne należy stosować przez kilka miesięcy po ustąpieniu objawów depresyjnych.

Objawy pozapiramidowe

Objawy pozapiramidowe są najczęściej występującymi objawami niepożądanymi, towarzyszą ponad połowie kuracji przeprowadzanych klasycznymi neuroleptykami. Występują rzadziej podczas stosowania atypowych neuroleptyków, co jest związane ze znacznym powinowactwem tych leków do receptorów serotoninergicznych 5HT₂ lub z krótkotrwałością blokady receptorów D₂ (Kapur i Seeman 2001).

Dawniej sądzono, że dostateczne dawki neuroleptyku to te, które powodują zaburzenia pozapiramidowe typu parkinsonowskiego. Obecnie wiadomo, że działanie przeciwpsychotyczne wywierają mniejsze dawki neuroleptyków niż te, którym towarzyszy parkinsonizm polekowy. Różnice dawek: działającej przeciwpsychotycznie i powodującej objawy pozapiramidowe atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak risperidon, kwetiapina czy olanzapina jest znaczna.

Wystąpienie objawów pozapiramidowych, którym z reguły towarzyszą także zaburzenia psychiczne (takie jak lęk, niepokój, spowolnienie, zahamowanie) często zaciemnia pozytywny efekt działania neuroleptyków a ponadto budzi u pacjentów niechęć do przyjmowania leków, która w następstwie prowadzi do odmowy uczestnictwa w leczeniu w okresie popsychotycznym.

Rejestrowanie obecności i nasilenia zaburzeń pozapiramidowych przy pomocy skal pozwala na ocenę ustępowania objawów podczas zmiany dawkowania leku.

Prostą skalą jest skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (tabela 11). Ocenę układu pozapiramidowego należy wykonywać co 3–4 miesiące podczas stosowania klasycznych neuroleptyków i co pół roku u chorych przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne, nieco rzadziej (co 9 miesięcy) u leczonych kłozapiną (McEvoy i in. 1999).

Dystonie

U kilku procent pacjentów przyjmujących neuroleptyki, zazwyczaj w ciągu pierwszych pięciu dni leczenia (najczęściej w 2–3 dobie od pierwszej dawki

Tabela 11. Skala oceny objawów pozapiramidowych (Simpson i Angus)

1. Ocena postawy ciała i chodu
0 – prawidłowe
1 – zmniejszenie współruchów k.g.
2 – ograniczenie współruchów i wzmożenie napięcia mięśni
3 – usztywnienie sylwetki i chodu, kończyny górne ułożone z przodu
4 – b. znaczne spowolnienie, powłóczenie nogami, populsja i retropulsja
2. Ocena opadania kończyn. Poleca się uniesienie kończyn w bok i na sygnał luźne opuszczenie do boków ciała
0 – opadanie z uderzeniem o korpus z odbiciem
1 – wolniejsze opadanie, słabe odbicie
2 – bez odbicia
3 – wyraźne spowolnienie, bez uderzenia o boki
4 – b. wolne spadanie, z wyraźnym oporem
3. Ocena napięcia w kończynach górnych: lekarz porusza kończynami w stawach łokciowych i nadgarstkach, w skali 0–4 ocenia się usztywnienie i napięcie
4. Ocena napięcia w kończynach dolnych, lekarz porusza kończynami w stawach kolanowych i skokowych. Ocenia usztywnienie i napięcie w skali 0–4
5. Ocena drżenia przy wyprostowanych kończynach górnych i w spoczynku
0 – norma
1 – drobne drżenie palców
2 – drżenie palców i dłoni
3 – drżenie całej kończyny
4 – drżenie całego ciała
6. Ślinotok ocenia się polecając otworzenie ust i uniesienie języka
0 – norma
1 – gromadzenie się ognisk śliny
2 – okresowe utrudnienie mowy z powodu ślinotoku
3 – częste trudności w mówieniu z powodu ślinotoku
4 – nasilony ślinotok
7. Ocena spowolnienia ruchów dłoni. Poleca się oprzeć dłoń o stół i uderzać jak najszybciej palcem wskazującym o blat
0 – norma
1 – nieznaczne spowolnienie
2 – umiarkowane spowolnienie
3 – znaczne spowolnienie
4 – bezruch

leku) występują, związane z zaburzeniem równowagi dopaminergiczno-cholinergicznego napadowe, połączone z usztywnieniem i ruchami mimowolnymi, skurcze mięśni. Mogą one obejmować różne grupy mięśni (karku, ocznych, żwaczy, języka, krtani, kończyn). U dzieci często skurczami objęte są mięśnie całego ciała. Skurczom tym towarzyszy lęk, niekiedy nasilony do paniki i ból. Chorzy, którzy przeszli dystonię, często niechętnie przyjmują neuroleptyki. Dystonie mogą wystąpić w każdym wieku, ale częściej dotyczą młodych, zwłaszcza mężczyzn, leczonych po raz pierwszy neuroleptykami. Z reguły nie zagrażają życiu, jednak gdy obejmują mięśnie krtani i głosni mogą

powodować dysfagię i sinicę. Najczęściej dystonie występują podczas stosowania silnych neuroleptyków podawanych parenteralnie. Ustępują po podaniu leków antycholinergicznych, difenhydraminy, lub agonistów GABA (diazepam, baklofenu).

Pacjentom, u których występowały już ostre dyskinezy, a także u pierwszorazowo leczonych młodych mężczyzn, u których stosuje się silny neuroleptyk, należy profilaktycznie w pierwszych tygodniach kuracji zlecać leki antycholinergiczne. W dalszym okresie leczenia zazwyczaj powstaje tolerancja i leki antycholinergiczne należy odstawić, zwłaszcza, że nie tylko wpływają one niekorzystnie na funkcje poznawcze, ale wywołują objawy antycholinergiczne, mogą powodować hipertermię, osłabiają działanie neuroleptyku, mogą wywoływać przyzwyczajenie.

Parkinsonizm polekowy

Objawy parkinsonowskie obejmują akinezę, sztywność mięśni, drżenia, ślinotok, łojotok i zlewne poty. W badaniu fizykalnym stwierdza się wzmożenie napięcia mięśni typu koła zębatego, sylwetka ciała jest przygarbiona, chód niepewny, drobnymi kroczkami, mowa monotonna, dyzartyczna, ruchy są spowolnione, współruchy ograniczone lub zniesione. Występują drżenia w okolicy ust, grubofaliste rytmiczne drżenie palców rąk. Zespół objawów parkinsonowskich towarzyszy ponad 20% kuracji i zazwyczaj pojawia się w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. Częściej występuje u leczonych kilkoma neuroleptykami lub neuroleptykiem i solami litu. Parkinsonizm występuje częściej podczas stosowania wielokrotnych porcji w okresie dawek leku.

Parkinsonizm polekowy dwukrotnie częściej występuje u kobiet, przeważnie u chorych młodych lub po 50 r.ż. Ryzyko jest większe podczas stosowania silnych klasycznych neuroleptyków, niewykazujących powinowactwa do receptorów serotoninergetycznych ani działania cholinolitycznego. Częściej i bardziej nasilone zespoły parkinsonowskie pojawiają się u chorych, u których stwierdza się zaburzenia nastroju, u pacjentów z poszerzeniem komór bocznych mózgu. Przyczyną parkinsonizmu polekowego jest blokada przekazywania dopaminergicznego nigrostriatalnego. W leczeniu stosuje się leki przeciwparkinsonowskie, najczęściej antycholinergiczne, rzadziej amantadynę (Viregyt) lub difenhydraminę. Zazwyczaj wystarcza podawać leki te przez 3–6 tygodni.

Akatzja

Akatzja to dość często towarzyszące leczeniu neuroleptykami (20–50% leczonych) poczucie wewnętrznego niepokoju uniemożliwiającego usiedzenie w miejscu, spokojne stanie, leżenie, połączone z przeżywaniem lęku i drażliwością. Akatzja jest dla pacjentów bardzo uciążliwa i dlatego często powoduje niechęć do przyjmowania leków psychotropowych. Może być przyczyną zachowań agresywnych i podejmowania prób samobójczych. Trudności w odróżnieniu akatzji od pobudzenia psychoruchowego sprawiają, że niekiedy leczący zaleca zwiększenie dawki neuroleptyku, co nasila niepokój akatzyjny.

Akatzja częściej występuje podczas stosowania silnych neuroleptyków, w dużych dawkach, przy ich szybkim zwiększaniu. Rzadko towarzyszy leczeniu atypowymi neuroleptykami.

Akatzja jest mniej podatna na leczenie niż dystonie i parkinsonizm. Wystąpienie akatzji jest wskazaniem do powolnej, stopniowej redukcji dawki leku. Leki antycholinergiczne czasem znoszą ostrą akatzję ale nie przynoszą poprawy w postaci przewlekłej zaburzeń. Stosuje się je przede wszystkim u tych chorych, u których występują inne objawy pozapiramidowe.

Najbardziej przydatne w leczeniu akatzji są leki beta-adrenolityczne, najczęściej stosuje się propranolol w dawce 30–120 mg/24 h. Podawanie propranololu wymaga monitorowania tętna i ciśnienia tętniczego krwi. Skuteczne mogą być też benzodiazepiny. Niekiedy można uzyskać poprawę po zastosowaniu amantadyny (Viregyt), w dawce 100–300 mg/24 h. Niekiedy pomocne w leczeniu uporczywej akatzji jest klonidyna (Hemiton) 0,075 mg 2 × dziennie, selegilina (Jumex) w dawce 10 mg/24 h, małe dawki amitryptyliny (10–20 mg/24 h).

Stosowanie leków antycholinergicznych w leczeniu i zapobieganiu występowania objawów pozapiramidowych

Środki antycholinergiczne należy podawać jak najkrócej, oceniać potrzebę dalszego zalecania leku po zmianie neuroleptyku lub obniżeniu dawki. Zazwyczaj wystarcza leczenie przez 3–6 tygodni. Leków tych nie należy zlecać rutynowo wszystkim pacjentom przyjmującym neuroleptyki. Profilaktycznie stosuje się te leki u chorych, u których uprzednio zdarzały się ostre objawy pozapiramidowe, a także u leczonych po raz pierwszy silnymi neuroleptykami, młodych mężczyzn. Jeśli wraz z silnym neuroleptykiem chory przyjmował lek antycholinergiczny, to po odstawieniu neuroleptyku (także przy zmianie na słabiej działający lub atypowy) należy przez 1–2 tygodnie kontynuować podawanie leku przeciwparkinsonowskiego. Główne różnice w działaniu leków antycholinergicznych dotyczą siły i okresu ich działania. U pacjentów, którzy są wrażliwi na działania antycholinergiczne stosuje się leki wykazujące działanie słabsze (np. trójheksyfenidyl, procyklidynę).

Pośród leków dopaminergicznych w leczeniu objawów parkinsonowskich, akatzji i późnych dyskinez stosuje się najczęściej amantadynę, może ona jednak niekiedy zaostriżyć objawy psychozy lub spowodować hiponatremię.

W tabeli 12 zestawiono leki stosowane w pozapiramidowych zaburzeniach poneuroleptycznych.

Późne dyskinezy

Późne dyskinezy są to nieregularne, mimowolne, choreoatetotyczne ruchy hiperkinetyczne obejmujące mięśnie mimiczne, policzków, powiek, ust, języka. Powodują one rytmiczne układanie ust w ryjek, cmokanie, chrzkanie, zgrzytanie zębami (bruksizm), wysuwanie żuchwy. Mogą też występować w obrębie innych mięśni: kończyn (atetotyczne, choreo-atetotyczne) szyi, miednicy i tułowia (ruchy okrężne).

Tabela 12. Leki stosowane w zaburzeniach pozapiramidowych

Lek	Główne działanie	Skuteczność					+++ u ok. 50% leczonych ++ 20-50% leczonych + 0-20% leczonych			początek działania (min.)	okres działania (godz.)	ekwiwalenty w mg*
		akatyzie	akineza	dystonie	sztywność	drżenia						
amantadyna	dopaminergiczne	++	+++	++	++	++				>48 h	11-15	
benztropina	antycholinergiczne p/histaminowe	++	++	+++	+++	++				60-120	24	1
biperiden	antycholinergiczne	++	+++	++	++	++				10-30	1-8	2
diazepam	GABAergiczne	+++	+	++	++	+				15-60	20-70	
klonazepam	GABAergiczne	+++		+	+					60-240	18-50	
lorazepam	GABAergiczne	+++		+++	+	+				30-120	10-12	
difenhydramina	antyhistaminowe	+++		++	++	++				15-180	6-8	30
mianseryna	antagonizm 5HT ₂	+								> 72 h	24	
orfenadryna	antagonizm rp. M ₁	+	++		++	++				ok. 60	14-25	
procyklidyna	antycholinergiczne antagonizm NMDA	++	++	++	++	++				ok. 60	ok. 4	
propranolol	betabloker	+++								60-90	3-5	
trójheksyfenidyl	antycholinergiczne	++	+++	+++	++	++				ok. 60	6-12	3,5
pridinol	antycholinergiczne	+	++	++	++	+						

* w odniesieniu do benztropiny np. działanie kliniczne 1 mg benztropiny = 2 mg biperidenu (za de Leon i in. 1994)

Późne dyskinezy występują u 20% pacjentów przewlekle przyjmujących neuroleptyki, ale znacznie częściej występują u pacjentów starszych (w grupie chorych, którzy zaczęli brać neuroleptyki po 46 r.ż., po 18 latach leczenia późne dyskinezy wystąpiły u 42%) (Labbate i in. 1997). Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez zależy od długości leczenia i stosowanych dawek, po 5 latach leczenia rośnie o 4–5% w każdym następnym roku. Częściej pojawiają się gdy stosuje się neuroleptyki w sposób przerywany, w dużych dawkach dobowych, po odstawieniu neuroleptyków. Rzadziej późne dyskinezy wklajają leczenie neuroleptykami wykazującymi większe powinowactwo do receptorów D_1 (np. tiorydazyną, klopiksolem) i występują rzadko lub wcale po neuroleptykach, które w ograniczonym stopniu (selektywnie) wiążą receptory D_2 (np. kwetiapinie, olanzapinie, sulpiridzie, risperidonie, kłozapinie). Niejasny jest związek pomiędzy manieryzmami oraz deficytem funkcji poznawczych w schizofrenii a skłonnością do występowania późnych dyskinez.

Częściej obserwuje się je u kobiet niż u mężczyzn (1,7 : 1) w starszym wieku, u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi. Późne dyskinezy niekiedy utrzymują się uporczywie, są niepodatne na leczenie i mogą, znacznie upośledzać wiele funkcji (chodzenie, mowę, połykanie, ubieranie się, itd). Nasilają się zazwyczaj w stanach napięcia emocjonalnego, ustępują w czasie snu.

Dawniejsza opinia, że do późnych dyskinez usposabia stosowanie leków antycholinergicznnych jest na tyle słuszna, że występują one częściej u pacjentów, którzy reagowali wczesnymi objawami pozapiramidowymi od początku leczenia.

W zapobieganiu późnym dyskinezom należy chorych, leczonych przewlekle neuroleptykami, nie rzadziej niż co pół roku badać neurologicznie. Badanie w kierunku ruchów mimowolnych jest ważne, gdyż łatwiej jest zapobiegać późnym dyskinezom, niż je leczyć. Celowe jest też, gdy już pojawią się dyskinezy, oceniać je przy użyciu standaryzowanej skali, bo umożliwia to porównanie ich nasilenia w toku dalszego leczenia. Jedną z częściej stosowanych, łatwą w praktyce jest skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych. Badanie należy przeprowadzić w następujący sposób:

1. obserwować chód,
2. sprawdzić jamę ustną (jeśli chory ma źle dopasowaną protezę, polecić by ją wyjął),
3. zapytać pacjenta, czy nie zauważył ruchów mimowolnych,
4. polecić, aby usiadł na tapczanie, położył dłonie na kolanach, stopy nieznacznie rozsunął i płasko oparł o podłogę, kończyny górne powinny luźno zwisać,
5. poprosić o dwukrotne otwarcie ust, obserwować język,
6. poprosić o dwukrotne wyciągnięcie języka,
7. poprosić pacjenta, aby kciukami dotknął każdego z pozostałych palców ręki w czasie 15 sekund. W tym czasie obserwować twarz i kończyny,
8. polecić, aby pacjent stanął z kończynami wyciągniętymi do przodu.

Ruchy ujawniające się spontanicznie powinny być oceniane (skala cztero-punktowa) wyżej niż związane z wykonywaniem poleceń.

W leczeniu późnych dyskinez postępowaniem z wyboru jest powolna redukcja dawki neuroleptyku, a w dalszej kolejności jeśli stosowanie neuroleptyku jest niezbędne zmiana na lek bezpieczniejszy (sulpirid, olanzapinę, klopazapinę, risperidon).

Jeśli po 6–12 miesiącach od zmiany leczenia dyskinezy utrzymują się pomimo odstawienia leku lub stosowania małych dawek atypowych neuroleptyków, należy dołączyć inne środki. W znacznie nasilonych późnych dyskinezach często poprawę przynosi podawanie blokerów kanału wapniowego (diltiazem, nifedypina). Niektórzy autorzy zalecają stosowanie w późnych dyskinezach leków przeciwparkinsonowskich antycholinergicznym. Postępowanie to związane jest z ryzykiem wystąpienia zaburzeń połykania i zachłyśnięć zagrażających śmiercią (Craig i in. 1982). Próbowano leczyć dyskinezy przy użyciu leków wpływających w różny sposób na przekąźnictwo dopaminergiczne (stosowano rezerpinę, tetrabeazynę, agonistów dopaminy: apomorfine, bromokryptynę, amantadynę, lewodopę), noradrenergiczne (klonidynę), GABA-ergiczne (kwas walproinowy, diazepam, klonazepam, baklofen), toksyny tężycowej, witaminy E, karbamazepiny, soli litu.

Skuteczność i bezpieczeństwo tych sposobów leczenia wymaga dalszej oceny, ze względu na różne wyniki leczenia uzyskane w kolejnych grupach pacjentów. O wyborze leku decyduje – jak na razie – ryzyko objawów niepożądanych, wcześniejsze wyniki leczenia, przewidywanie interakcji z innymi stosowanymi lekami.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny jest poważnym powikłaniem leczenia neuroleptykami. Występuje u 0,5–1% pacjentów, nie leczony w 5–20% kończy się śmiercią. Wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z zablockowaniem aktywności receptorów dopaminergicznych w prądkowiu i podwzgórzu. Obraz kliniczny przypomina ostrą śmiertelną katatonię i obejmuje akinezę, sztywność, hipertermię i zaburzenia układu autonomicznego (podwyższenie ciśnienia krwi, tachykardię). Występują zaburzenia świadomości od przymglenia do śpiączki. W badaniach dodatkowych występuje podwyższenie liczby leukocytów ($15\text{--}30 \times 10^3/\text{L}$), podwyższenie stężenia fosfokinazy kreatyninowej we krwi (powyżej 400 j m/l), aktywności aminotransferaz, mioglobiuria, w zapisie eeg spłaszczenie rytmu.

Złośliwy zespół neuroleptyczny najczęściej pojawia się po kilku tygodniach leczenia, chociaż może wystąpić nawet po kilku latach przyjmowania neuroleptyków. Objawy narastają w ciągu 1–3 dni i utrzymują się przez dalsze 5–10, a jeszcze dłużej jeśli pacjent był leczony neuroleptykiem depot. Częściej występuje u młodych mężczyzn, w przebiegu psychoz z zaburzeniami nastroju, u pacjentów z uszkodzeniem o.u.n. lub schorzeniami somatycznymi, odwodnieniem, po leczeniu silnym neuroleptykiem skojarzonym z litem lub karbamazepiną, oraz gdy szybko zwiększono dawkę neuroleptyku zwłaszcza podawanego parenteralnie.

Późne rozpoznanie złośliwego zespołu neuroleptycznego wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu krążenia, oddechowego i nerek, które mogą być przyczyną zgonu.

Wystąpienie zespołu neuroleptycznego wymaga natychmiastowego odstawienia neuroleptyku a także (jeśli pacjent otrzymywał uprzednio) litu i leków przeciwdepresyjnych, monitorowania krążenia, temperatury ciała, równowagi elektrolitowej.

W leczeniu objawowym stosuje się leki dopaminergiczne bromokryptynę (Parlodel) 6–80 mg/24 h, amantadynę (Viregyt 200–400 mg/24 h), L-dopa (do 300 mg/24 h), pergolid (Permax do 1–3 mg/24 h), lizuryd (Dopergin do 4 mg/24 h), oraz leki obniżające napięcie mięśni: dantrolen (Dantrium do 200 mg/24 h), pankuronium lub benzodiazepiny: diazepam (do 100 mg/24 h), lorazepam (Lorafen do 6 mg/24 h), klonazepam (Rivotril do 1,5 mg/24 h).

Po ustąpieniu objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego, po kilku tygodniach, jeśli stosowanie leków przeciwpsychotycznych jest niezbędne, podaje się ostrożnie, w minimalnej efektywnej dawce kłozapinę lub słaby (atypowy) neuroleptyk.

Objawy ze strony układu krążenia

Ortostatyczne spadki ciśnienia krwi

Hipotensja ortostatyczna jest związana z wpływem neuroleptyków na receptory adrenergiczne α_1 oraz na ośrodkową regulację ciśnienia. Częściej występuje podczas stosowania słabych neuroleptyków, u pacjentów w starszym wieku, u osób równocześnie przyjmujących leki obniżające ciśnienie krwi lub moczopędne. Konsekwencje spadku ciśnienia mogą być poważne, może dojść do niedotlenienia i uszkodzenia mózgu, urazów i złamań kości. Można zapobiegać hipotonii poprzez ostrożne zwiększanie dawek leku, uprzedzenie pacjenta o ryzyku hipotonii przy szybkim wstawaniu, zalecenie noszenia elastycznych pończoch, monitorowanie poziomu elektrolitów. Jeśli ciśnienie skurczowe jest niższe niż 90 mmHg, należy zmniejszyć stosowaną dawkę neuroleptyku. W przypadku omdlenia lub zapaści nie wolno podawać adrenaliny, gdyż u osób, które przyjmują neuroleptyki (blokujące receptory α_1), przeważa działanie betaadrenergiczne adrenaliny powodując rozszerzenie naczyń i dalsze obniżenie ciśnienia. Stosuje się natomiast norepinefrynę (Levonor), działającą głównie poprzez receptory α_1 , w dawce 2–4 mg podskórnie lub domięśniowo. Można stosować selektywnego agonistę receptora α_1 – fenylefrynę w dawce 5–10 mg.

Jeśli zachodzi potrzeba stosowania leków dożylnie – nie należy przekraczać 10 mg norepinefryny w 500 ml glukozy lub izotonicznego roztworu NaCl i podawać we wlewie nie szybciej niż 80 kropli w ciągu minuty.

Działanie kardiotoksyczne

Silniej kardiotoksycznie działają słabe (tiorydazyna, pimozyd, kłozapina, chlorpromazyna) oraz niektóre atypowe (ziprasidon, sertindol) leki. Większe

ryzyko wystąpienia objawów ze strony serca występuje u pacjentów z przebyłą chorobą układu krążenia i u osób starszych. Przed rozpoczęciem leczenia neuroleptykami należy wykonać u tych chorych badanie ekg i kontrolować zapis co 6 miesięcy.

Zaburzenia ze strony serca wynikają zarówno z działania leków na układ wegetatywny oraz szczególnie w wypadku chlorpromazyny, chininopodobnego na przewodnictwo i izotropizm oraz z wpływu toksycznego na mięsień sercowy.

Podczas stosowania neuroleptyków w ekg stwierdza się wydłużenie QT (występujące szczególnie często podczas stosowania tiorydazyny lub i wycofanego z tego powodu atypowego neuroleptyku – sertindolu), spłaszczenie załamka T (częste podczas leczenia tiorydazyną), obniżenie odcinka ST (chlorpromazyna), przyspieszenie akcji serca. Ryzyko powikłań kardiotoksycznych spowodowało ograniczenia wskazań dla tiorydazyny. Lek ten zaliczany dawniej do często stosowanych neuroleptyków jest obecnie uważany za lek trzeciego rzutu. Tiorydazynę można zlecać tylko w uzasadnionych przypadkach, tylko u chorych na schizofrenię, z prawidłowym zapisem ekg.

Tiorydazynę należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce, zwiększać dawkę trzeba powoli (do 100 mg w ciągu tygodnia). Nie wolno stosować tiorydazyny u pacjentów z chorobą serca, jeśli u nich kiedykolwiek występowały zaburzenia elektrolitowe lub zarejestrowano wydłużenie QT. Nie wolno stosować jej u mężczyzn z dłuższym QT niż 450 msec a u kobiet z QT ponad 470 msec. Wydłużenie QT ponad 500 msec w czasie leczenia wymaga odstawienia tiorydazyny. Tiorydazyny nie wolno stosować łącznie z lekami wydłużającymi czas QT, z lekami wpływającymi na równowagę wodno-elektrolitową (jak np. moczopędne leki tiazydowe), z lekami antyarytmicznymi klasy IA (np. chinidyną, prokainamidem) i klasy III (sotalol, amiodaron), z innymi lekami hamującymi enzymy cytochromu CYP 2D6 (neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne). W przypadku wystąpienia tachyarytmii (Torsade de Pointes) należy odstawić tiorydazynę, monitorować elektrolity, dotlenienie. Dożylnie można podać 20 ml 10% roztworu siarczanu sodu (w ciągu 30–130 sek) lub izoprenalinę do uzyskania tętna 90–110/min. Nie wolno stosować podobnie jak w przypadku przedawkowania tiorydazyny leków antyarytmicznych które mogą nasilić zaburzenia (np. amiodaronu, chinidyny).

Po przedawkowaniu klozapiny lub piperydynowych pochodnych fenotiazyny mogą wystąpić poważne zaburzenia rytmu pracy serca zagrażające życiu.

Zaburzenia hematologiczne

Leukopenia ze spadkiem liczby białych ciałek krwi do 3500 jest częstym, ale nieistotnym klinicznie objawem niepożądanym. Jeśli liczba leukocytów spadnie poniżej $4,0 \times 10^9/L$ (przy odsetku granulocytów 30–50%) niezbędne jest codzienne badanie składu krwi. Jeśli liczba leukocytów jest jeszcze mniejsza, konieczne jest przerwanie stosowania neuroleptyku.

Dlatego też nie wolno zaczynać leczenia kłozapiną jeśli liczba leukocytów jest mniejsza niż $3500/\text{mm}^3$. Także przed zleceniem kłozapiny pacjenta należy uprzedzić o ryzyku leukopenii i konieczności zgłaszania się do lekarza w każdym przypadku infekcji, bólu gardła, wyższej temperatury, wystąpienia senności lub osłabienia. Kłozapinę wolno stosować tylko u chorych, którzy akceptują wykonywanie badań krwi co tydzień w ciągu pierwszych 4 miesięcy, a następnie regularnie co miesiąc. Spadek leukocytów o 3000 lub obniżenie do 3000–3500, pojawienie się w rozmazie niedojrzałych form krwinek wymaga powtórzenia rozmazu. Utrzymywanie się leukocytów w granicach 3000–3500 (lub granulocytopenia – 1500 leukocytów obojętnochłonnych) wymaga badania obrazu krwi dwa razy w tygodniu. Spadek leukocytów do liczby 2000–3000 lub neutrofilów poniżej 1500 wymaga natychmiastowego odstawienia kłozapiny i codziennego badania obrazu krwi. Dalszy spadek leukocytów poniżej 2000 lub obojętnochłonnych poniżej 1000 wymaga codziennego badania rozmazu i obserwacji (izolacji) pacjenta.

Agranulocytoza (spadek granulocytów obojętnochłonnych poniżej $500/\text{mm}^3$) zdarza się u jednego spośród 3–4 tysięcy leczonych neuroleptykami o budowie trójpierścieniowej ale znacznie częściej, u ponad 3% chorych, przyjmujących kłozapinę.

Nierozpoznanie agranulocytozy grozi śmiercią. Agranulocytoza występuje najczęściej w ciągu półtora pierwszego roku leczenia kłozapiną (u 0,91% leczonych), zwłaszcza w pierwszych 4 miesiącach (80% przypadków – Alvir i wsp. 1993). Niekiedy, co sugeruje toksyczny mechanizm powikłania, rozwija się powoli, towarzyszy jej spadek liczby erytrocytów i płytek krwi. Drugi rodzaj agranulocytozy prawdopodobnie o mechanizmie immunologicznym rozwija się nagle, często równocześnie z eozynofilią, temperaturą i rumieniem (Gerson i Meltzer, 1992). Agranulocytoza wymaga izolacji chorego i leczenia hematologicznego. W leczeniu agranulocytozy stosuje się leki stymulujące hematopoezę: kolonie granulocytowe (G-CSF-filgrastim) i czynnik stymulujący kolonie granulocytowo-makrofagowe (GM-CSF-molgramostyn). Obydwa leki mogą powodować także działania uboczne jak reakcje alergiczne, nudności, bóle mięśni, dreszcze, spadek albumin.

W agranulocytozie pokłozapinowej oprócz substancji stymulujących hematopoezę stosowanych do uzyskania granulocytów obojętnochłonnych powyżej $500/\text{mm}^3$ należy podawać antybiotyki o szerokim spektrum działania i mykostatyki, kwas foliowy i witaminy. Molgramostyn (Leukomax) stosuje się w dawkach 100–900 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ (zazwyczaj 450–600 $\mu\text{g}/\text{dobę}$) podskórnie (Gerson 1994), filgrastin (Neupogen) w dawce 5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Gdy zmiany w obrazie krwi ustąpią, po upływie 2 tygodni można, jeśli zachodzi taka konieczność, powrócić do leczenia, jednakże stosować neuroleptyk o innej budowie (tioksanten, butyrofenon) zachowując szczególną ostrożność. U chorych z przebytym powikłaniem hematologicznym nie należy stosować olanzapiny (WHO Drug Information 2000)

Neuroleptyki mogą także powodować inne zmiany składu krwi (u 0,8% leczonych eozynofilię, zwykle klinicznie nieistotną), bardzo rzadko (z tego powodu wycofano z powszechnego stosowania remoksyprid) anemię aplastyczną.

Wpływ neuroleptyków na krzepnięcie krwi

W czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza alifatycznych pochodnych fenotiazyny mogą wystąpić zakrzepy naczyń, ale także i obniżenie krzepliwości krwi i krwotoki. Większe ryzyko wystąpienia tych zaburzeń pojawia się podczas nagłej zmiany dawkowania i dużych wahań stężenia leku we krwi.

Reakcje alergiczne

Neuroleptyki, zwłaszcza pochodne fenotiazyny, uczulają na ultrafioletowe długie fale światła, toteż nasłonecznienie skóry może powodować obrzęk, pęcherze i rumień. Pacjentów należy uprzedzić o możliwości wystąpienia takiej reakcji i polecić noszenie odpowiedniego stroju i unikanie kosmetyków zawierających estrogeny oraz mydeł leczniczych. Należy także pamiętać, że podobnie działanie wywiera także wiele innych leków (tiazdy, sulfonamidy, leki przeciwcukrzycowe, tetracykliny). W leczeniu zmian skórnych skuteczne są leki dermatologiczne stosowane miejscowo. Wraz z reakcją fototoksyczną mogą pojawić się przebarwienia skóry zwykle na odkrytych częściach ciała (ciemnoszare, niebieskobłęszyste). Częściej opisywano je u szatynek o brązowym zabarwieniu tęczówek.

Występujące podczas leczenia fenotiazynami zmiany degeneracyjne siatkówki (opisywane podczas stosowania tiorydazyny i chlorpromazyny) i soczewek (po leczeniu chlorpromazyną) są prawdopodobnie wynikiem reakcji alergicznej. Skargi chorych na pogorszenie widzenia wieczorem, zaćmienie lub zbrązowienie obrazu wymagają zmiany leku (np. na butyrofenon), konsultacji i corocznej kontroli okulistycznej.

Także alergiczny jest mechanizm powodujący zastój żółci. Może być przyczyną żółtaczki (obserwowanej podczas stosowania chlorpromazyny, trifluoperazyny, tiorydazyny, perfenazyny), która ustępuje zwykle w ciągu kilku tygodni po odstawieniu leku.

Niemal u połowy pacjentów przyjmujących fenotiazyny występuje przejściowo podwyższenie wartości prób wątrobowych (fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, aminotransferaz). Pojawienie się i utrzymywanie zwiększenia aktywności enzymów może oznaczać zagrożenie ciężkim uszkodzeniem wątroby i jest wskazaniem do zmiany leku na haloperidol, pochodną tioksantenu lub risperidon.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynne

Neuroleptyki mogą wpływając na neuroprzeżywalność i metabolizm katecholamin powodować hiperglikemię. Dlatego u chorych na cukrzycę niezbędne jest monitorowanie poziomu cukru. Szczególne ryzyko pojawienia się cukrzycy wiąże się ze stosowaniem kłozapiny i olanzapiny. Cukrzyca typu 2 występuje u ponad 36% chorych leczonych kłozapiną. Hiperglikemia pojawia się częściej u mężczyzn, w wieku po 40 roku życia, u pacjentów innej rasy niż kaukaska,

wcześniej (po kilku tygodniach leczenia) u osób biorących klozapinę, później (po kilkunastu tygodniach) u leczonych olanzapiną. U chorych z cukrzycą polekową powstaje niewrażliwość na insulinę z towarzyszącym zwiększeniem wydzielania hormonu. U pacjentów leczonych klozapiną lub olanzapiną należy badać glikemię co miesiąc przez okres pół roku. W cukrzycy u leczonych klozapiną stosuje się leki przeciwcukrzycowe (doustne, insulinę), u pacjentów leczonych olanzapiną należy zmienić lek na inny (Mir i Taylor 2001).

Hiperprolaktynemia jest objawem towarzyszącym powszechnie stosowaniu neuroleptyków i wynika z działania antydopaminergicznego w układzie guzkowo-lejkowym.

Atypowe neuroleptyki słabo blokujące receptory D_2 (kwetiapina, klozapina) najrzadziej (u 20–30% leczonych) wywołują hiperprolaktynemię. W wyniku wzmożonej sekrecji prolaktyny pojawia się u leczonych neuroleptykami mlekozotok, zaburzenia miesiączkowania (u 20% leczonych kobiet), spadek libido (u 1–5%). Niekiedy redukcja stosowanej dawki leku prowadzi do normalizacji prolaktynemii. Można osiągnąć spadek prolaktynemii dołączając agonistów dopaminy do neuroleptyku np. bromokryptynę (Parlodel 2–10 mg/24 h) lub amantadynę (Viregyt 100–200 mg/24 h). Leczenia dodatkowego nie należy stosować zbyt długo. Utrzymywanie się objawów klinicznych hiperprolaktynemii jest wskazaniem do zmiany leku (na atypowy neuroleptyk, zwłaszcza na kwetiapinę).

Wpływ neuroleptyków na receptory adrenergiczne i serotoninericzne jest wiązany z częstym występowaniem różnych zaburzeń sprawności seksualnej (np. zaburzenia wzwodu występują od 1/4 do połowy pacjentów). Obejmują one anorgazmę, spadek libido, oraz zaburzenia wzwodu i wytrysku u mężczyzn. Zaburzenia te ustępują po redukcji dawki lub zmianie leku. Jeśli nie jest to możliwe, można próbować dołączyć antagonistę receptorów α_2 (Yohimbinę) lub nieselektywnego $5HT_2$, – cyproheptadynę (Protadina) a w przypadku priapizmu (opisywanego po tiorydazynie i chlorpromazynie) imipraminę (25–50 mg/24 h).

Obwodowe objawy antycholinergiczne

Objawy antycholinergiczne częściej występują podczas stosowania słabych neuroleptyków (tiorydazyny, chlorpromazyny), ale mogą towarzyszyć kuracji niemal wszystkimi, za wyjątkiem risperidonu, lekami przeciwpsychotycznymi, chociaż rzadko są nasilone podczas stosowania butyrofenonów i benzamidów (sulpirydu, amisulpirydu). Ryzyko nasilonych objawów jest dużo większe, jeśli poza neuroleptykiem stosuje się leki o działaniu antycholinergicznym (przeciwparkinsonowskie, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne).

Najczęstszymi objawami są: suchość w ustach, upośledzenie akomodacji (ostrości widzenia), zaparcia, tachykardia, może także dojść do porażenia perystaltyki jelit, retencji moczu. Objawy cholinolityczne pojawiają się u 10–50% leczonych, szczególnie u chorych w starszym wieku. Objawy są najbardziej nasilone na początku leczenia. Suchość w ustach łagodzi nawilżanie i żucie gumy

bez cukru, ale ssanie produktów zawierających cukier (gumy, landrynki) usposabia do grzybiczego zakażenia jamy ustnej.

Zaparciom, którym często towarzyszą nudności, wzdęcia i ból brzucha zwykle można przeciwdziałać stosując odpowiednią dietę i gimnastykę, ale niekiedy wymagają stosowania leków przeczyszczających, co sprzyja porażeniu perystaltyki jelit. Atonia jelit, jeśli nie ustąpi po leczeniu zachowawczym (nawodnienie, uzupełnienie elektrolitów, ucisk) wymaga interwencji chirurgicznej. Zaburzenia perystaltyki są wskazaniem do zmiany neuroleptyku i stosowania najmniejszych skutecznych dawek.

Nieostrość widzenia, zwłaszcza przy patrzeniu z bliska jest spowodowana zaburzeniami akomodacji. Rozszerzenie źrenic powoduje zamknięcie kąta przedniej komory. Nie wolno lekceważyć skarg chorego na nawracające zaburzenia ostrości widzenia z bólem oka lub pojawienie się tęczowej obwódki wokół źródła światła. Jeśli występują te objawy konieczne jest obniżenie dawki leku i konsultacja okulistyczna.

Nasilone objawy antycholinergiczne można łagodzić stosując leki beta1-adrenergiczne (Betaksolol 20–40 mg/24 h, a w przypadku atonii jelit i zatrzymania moczu parasympatikomimetyki: karbachol (Jestryl 0,125–0,25 mg do 3 × dziennie) lub betanechol (Mecholine-Glenwood 30–75 mg).

Inne objawy

Objawy abstynencyjne

Nagłe odstawienie leku przeciwpsychotycznego wykazującego silne działanie antycholinergiczne może spowodować wystąpienie objawów abstynencyjnych. Dotyczy to szczególnie stosowanych w dużych dawkach leków o krótkim okresie półtrwania (klozapina).

Psychozy spowodowane raptownym odstawieniem leków

Po nagłym odstawieniu klozapiny stosowanej w dużej dawce u znacznej części chorych dochodzi do dramatycznego nasilenia zaburzeń psychicznych i pobudzenia. Podobne stany obserwowano po odstawieniu olanzapiny (Rabe-Jabłońska, Rzewuska 1999). Za istotny mechanizm powstania tych zaburzeń przyjmuje się nadwrażliwość receptorów dopaminergicznych D_4 względem D_2 dlatego też za celowe uważa się po nagłym odstawieniu klozapiny stosowanie leków blokujących podobnie te typy receptorów (tiorydazynę) (Baldessarini i Tarazi 1996). Stosowanie innych neuroleptyków (haloperidolu, flufenazyny, risperidonu) nie przynosi poprawy, może nawet potęgować zaburzenia, które przez okres kilku tygodni nie poddają się leczeniu.

Zatrucie wodne (polidypsja, poliuria i hiponatremia – PIP syndrome)

Polidypsja (przyjmowanie nadmiernej ilości płynów) jest wiązana z nadwrażliwością receptorów dopaminergicznych prążkowia (Dourish 1983). Zatrucie wodne związane z polidypsją może wystąpić podczas stosowania róż-

nych leków przeciwpsychotycznych. Badania laboratoryjne wykazują hiponatremię, hipoosmolalność, wysoki poziom sodu i zagęszczenie moczu.

Zatrucie wodne pojawia się gdy stężenie sodu obniży się poniżej 120 mEq/l. Objawami zwiastującymi są bóle głowy, zaburzenia widzenia, nudności, wymioty, biegunki, ślinotok, pobudzenie, drżenie mięśniowe. Później może wystąpić ataksja, zaburzenia świadomości, drgawki, śpiączka. Wtórny powikłaniem może być zaburzenie funkcji pęcherza i nerek, wyniszczenie, podatność na złamanie kości. Wystąpienie hiponatremii sugerować może mniejszy niż 1,008 ciężar właściwy moczu i osmolalność moczu poniżej 150 mOsm/kg, stężenie kreatyniny poniżej 35 mg/dL u kobiet i mniejsze niż 70 mg/dL u mężczyzn. W hiponatremii waga pacjentów mierzona wieczorem jest zwykle większa o ponad 5% od porannej. Leczenie hiponatremii obejmuje ograniczenie podaży płynów, monitorowanie sodu i masy ciała, ewentualnie ostrożne wyrównanie stężenia sodu nie energiczniej niż o 12 mmol/l w ciągu doby do stężenia 120–125 mmol/l, odstawienie leków nasilających zaburzenie (tiazydów, karbamazepiny), ograniczenie palenia tytoniu, zmianę leku przeciwpsychotycznego (na klozapinę).

Zaburzenia regulacji temperatury ciała.

Neuroleptyki rzadko powodują hipotermię, może natomiast wystąpić hipertermia, z towarzyszącymi zaburzeniami równowagi elektrolitowej, drgawkami, zaburzeniami oddychania, zapaścią. Ryzyko występowania hipertermii jest większe u chorych z organicznym uszkodzeniem o.u.n. i u osób w starszym wieku. Leczenie jest objawowe.

Przyrost masy ciała

Otyłość powstała podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń krążenia i zgonów (Spivak i in. 1999).

U ponad 40% leczonych neuroleptykami znacznie zwiększa się masa ciała. Mechanizm nie jest ustalony, ale prawdopodobnie wiąże się z wpływem leków na układ endokrynnny, metabolizm oraz z działaniem blokującym receptory noradrenergiczne α_1 , histaminowe H_1 i serotoninerгіczne $5HT_{2A/2C}$ i dopaminergiczne D_2 . Tylko niektóre leki klasyczne (molindon, pimozyd, loksapina) nie powodują przyrostu masy ciała. Wykazano zależność pomiędzy przyrostem masy ciała, a dawkowaniem i długością leczenia klasycznymi neuroleptykami.

Nadmierne tycie jest istotnym objawem niepożądanym także niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Do przyrostu masy ciała o ponad 10% w ciągu roku leczenia klozapiną dochodzi u 58% pacjentów. Obserwacje wieloletnie wskazują na to, że tendencja do tycia utrzymuje się także po dłuższym okresie leczenia. Badania porównujące klozapinę z innymi lekami wskazują na to, że podobny przyrost masy ciała wiąże się ze stosowaniem olanzapiny i kwetiapiny. Natomiast amisulpryd, risperidon, ziprasidon (Taylor i McAskill 2000) powodują rzadziej i mniejsze (porównywalne lub słabsze niż haloperidol) zwiększenie masy ciała.

Nadmierne tycie chorych leczonych klozapiną często współlistnieje z hiperlikemią (cukrzyca typu II). Interesujące jest doniesienie o znaczącej utracie nadwagi i wyrównaniu glikemii u chorych u których 1/4 dawki klozapiny zmieniono na kwetiapinę i prowadzono leczenie kombinowane przez 10 miesięcy (Reinstein i in. 1999).

Zaćma

W badaniach na zwierzętach (psy) podczas stosowania dużych dawek kwetiapiny doszło do zaćmy. Niektórzy sugerują potrzebę kontroli okulistycznej chorych leczonych tym lekiem.

Objawy przedawkowania

Przedawkowanie leków przeciwpsychotycznych, o ile pacjent nie zażył równocześnie innych leków działających depresyjnie na o.u.n., zazwyczaj nie jest groźne. Powoduje senność, somnolencję, śpiączkę, ale może też wystąpić mąjacie. Źrenice są szerokie, odruchy ścięgniste osłabione, występuje tachykardia i hipotensja, hipertermia, dystonie i drgawki. Jednakże po przedawkowaniu piperydynowych pochodnych fenotiazyny (tiorydazyna) może wystąpić blok serca i zagrażające życiu migotanie komór.

Leczenie jest objawowe, poza usunięciem leku (płukanie żołądka z dodatkiem węgla aktywowanego) polega na podtrzymywaniu krążenia (hipotensję zwalcza się stosując noradrenalinę lub dopaminę, nie wolno podawać adrenaliny). W razie wystąpienia drgawek najczęściej stosuje się diazepam.

Nagłe zgony

Nagłe zgony podczas stosowania neuroleptyków występują równie często jak w populacji nieleczonej. Przyczyną może być działanie kardi toksyczne, hipotensja, asfiksja w następstwie obrzęku krtani, drgawki, porażenie jelit, złośliwy zespół neuroleptyczny. Wyczerpanie fizyczne u chorych pobudzonych i wyniszczonych, zwłaszcza u chorych w starszym wieku, usposabia do wystąpienia powikłań ze strony krążenia i układu autonomicznego.

Sposób podawania leków przeciwpsychotycznych

Większość klasycznych neuroleptyków stosowanych doustnie podaje się w dawkach podzielonych, trzy razy dziennie. Wyjątek stanowi pimozyd, który może być zażywany w jednorazowej dawce co 1–2 dni. Spośród leków w formie doustnej jedynie tiorydazyna jest dostępna w postaci o przedłużonym działaniu. Niektóre leki atypowe ze względu na długi okres działania (risperidon, olanzapina) mogą być zażywane w jednorazowej (w ciągu doby) dawce.

Większość klasycznych neuroleptyków w postaci zastrzyków jest stosowana 3 razy dziennie. Wyjątek stanowi octan zuklopentiksolu (Clopixol acuphase), który można wstrzykiwać w dawce 50–150 mg co 2–3 dni.

Tabela 13. Ekwiwalenty dawek neuroleptyków depot odpowiadające 200 mg chloropromazyny stosowanej doustnie

Lek	Dawki (ekwiwalenty) leku		
	doustne w mg (przelicznik)	depot w mg	depot w ml
flufenazyna	4 (× 3)	12 mg/2–3 tyg.	0,5
flupentiksol	4 (× 4)	16 mg/2–3 tyg.	1
haloperidol	4 (× 15–20)	60 mg/2–3 tyg.	1
perfenazyna	20 (× 2,5)	50 mg/2–3 tyg.	0,75
pipotiazyna	4 (× 2)	8 mg/4 tyg.	0,5
zুক্লópentiksól	20 (× 8)	160 mg/2–3 tyg.	0,75

Kilka neuroleptyków można stosować we wstrzyknięciach w preparatach o przedłużonym działaniu. Oprócz cotygodniowo podawanego fluspirylenu (Imap), leki w formie depot są zalecane we wstrzyknięciach co 2–4 tygodnie. Należy do nich działające aktywizująco i antyautystycznie pipotiazyna (Pipor-til) i flupentiksol (Fluanxol), silne neuroleptyki: flufenazyna (Mirenil prolongatum) i haloperidol (Decadol) oraz leki o zrównoważonym profilu działania: perfenazyna (Trilafon depot) i zুক্লópentiksól (Clopixol depot). Dawki tych leków zestawiono w tabeli 13.

Monitorowanie leczenia neuroleptykami

Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych i powikłań podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych wymaga monitorowania funkcji wielu narządów. Wiele z zalecanych badań należy wykonać przed podjęciem leczenia, przy zmianie leku na kolejny, okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najważniejsze badania zalecane obecnie (Lambert i in. 2000, McEvoy i in. 1999) zestawiono w tabeli 14.

Badanie stężenia leku we krwi jest obecnie uważane za celowe jedynie u chorych u których podejrzewa się istotne nieprawidłowości metabolizmu leków („szybki” lub „wolny” metabolizm) mogące powodować występowanie nasilonych działań niepożądanych u leczonych bardzo niewielkimi dawkami albo brak efektu działania podczas stosowania dużych dawek leków (McEvoy i in. 1999).

Interakcje leków przeciwpsychotycznych

Kliniczne działanie leku może ulec zmianie, jeśli równocześnie w ustroju działa inny aktywny biologicznie związek. Reakcja między dwoma lekami odmienna od tej, która następuje po zastosowaniu leków nosi nazwę interakcji lekowej. Leki przeciwpsychotyczne mogą podlegać wpływom lub wpływać na działanie wielu grup leków, co prowadzi do różnych efektów działania. Interakcje farmakokinetyczne mogą powodować upośledzenie wchłaniania, zmianę metabolizmu wątrobowego lub wiązania leków z białkami krwi.

Tabela 14. Monitorowanie leczenia neuroleptykami

	przed leczeniem	okresowa kontrola
ciśnienie tętnicze krwi, tetno	wszystkie leki	wszystkie leki w okresie zwiększania dawek
zapis ekg	wszystkie leki	u chorych z chorobą serca, u leczonych tiorydazyną, pimozydem
zapis eeg	klozapina olanzapina fenotiazyny	wystąpienie napadów drgawkowych
próby wątrobowe	wszystkie leki	wszystkie leki co pół roku
glikemia	wszystkie leki	klozapina olanzapina co miesiąc przez pół roku
waga	wszystkie leki	klozapina, olanzapina, fenotiazyny co tydzień; 2× w tygodniu rano i wieczorem przy podejrzeniu hiponatremii
leukocytoza (obraz krwi)	wszystkie leki	klozapina (co tydzień przez 4 miesiące później co miesiąc)
badanie w kierunku późnych dyskinez	wszystkie leki	wszystkie leki (klasyczne co 3 miesiące, atypowe co 6 miesięcy, klozapina co 9 miesięcy)
osmolalność i c.g. moczu, stężenie sodu w surowicy (trzykrotnie wieczorem), kreatynina w moczu (trzykrotnie po południu)	–	u chorych z polidypsją i podejrzeniem zatrucia wodnego
dno oczu i badanie okulistyczne	wszystkie leki	skargi na zaćmienie lub brązowienie obrazu (fenotiazyny), nieostre widzenie, ból oka, obwódkę tęczową wokół światła
kinaza kreatyninowa	–	podejrzenie złośliwego zespołu poneuroleptycznego
prolaktyna	–	wystąpienie mlekotoku, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia funkcji seksualnych.

Interakcje farmakodynamiczne wiążą się z konkurencyjnym działaniem leków na receptory dopaminergiczne, noradrenergiczne, cholinergiczne i histaminowe.

Wszystkie leki przeciwpsychotyczne po zażyciu doustnym są szybko absorbowane (maksymalne stężenie we krwi występuje w ciągu 2–4 h) i są względnie silnie lipofilne (z wyjątkiem molindonu), wykazują dużą objętość dystrybucji (iloraz klirensu i eliminacji) – 8–30 l/kg.

Większość leków przeciwpsychotycznych (wyjątek stanowią benzamidy) jest metabolizowana przy udziale enzymów cytochromu P450 biorących udział w mikrosomalnych procesach utleniania i koniugacji (sprzęgania z kwasami).

Wiele leków stymulujących lub hamujących aktywność wątrobowych oksydaz mikrosomalnych cytochromu P-450 może wpływać na znaczne zmiany metabolizmu neuroleptyków.

Specyficzny izomer enzymu P-450 (CYP2-D6) bierze udział w przemianie pochodnych fenotiazyny (tiorydazyny i perfenazyny), risperidonu i dibenzodiazepin (klozapiny). Równocześnie enzym bierze udział w przemianie innych leków, m.in. przeciwdepresyjnych (amitryptyliny, nortryptyliny, klomipraminy, maprotyliny i dezipraminy).

Haloperidol i flufenazyna, które nie są metabolizowane przy udziale CYP2D6, wykazują dużą zdolność do wiązania (hamowania) tego enzymu, mogą więc powodować hamowanie przemiany innych leków, metabolizowanych przy udziale tego enzymu.

Istnieje duża osobnicza zmienność metabolizmu leków, co sprawia, że stężenie leku we krwi nie zawsze koreluje z podawaną dawką doustną. Nie bez znaczenia jest fakt, że ok. 7% populacji chorych rasy białej charakteryzuje zdeterminowana genetycznie niedoczynność enzymu CYP2D6, powodująca wolniejszy metabolizm (co można badać przy użyciu substancji standardowych, takich jak debrizochina i sparteina).

Niekiedy aktywność tego enzymu jest większa (u tzw. rapid metabolizers), dlatego maksymalne stężenie leków (perfenazyny, klozapiny, tiorydazyny) z powodu różnic aktywności enzymu może być u wolno metabolizujących („slow metabolizers”) kilkakrotnie większe niż u szybko metabolizujących.

Niektóre leki przeciwpsychotyczne: klozapina, olanzapina, haloperidol są substratami izoenzymu CYP1A2, co nakazuje ostrożność przy łączeniu ich z lekami metabolizowanymi przy udziale tego izoenzymu (fluwoksaminą, propranololem, takryną).

Udział izoenzymów cytochromu P450 w metabolizmie leków przeciwpsychotycznych przedstawia tabela 15.

Tabela 15. Izoenzymy cytochromu P450 metabolizujące leki przeciwpsychotyczne (za Shiloh i in. 2000 oraz Bazire 2000)

lek	typ izoenzymu		
	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4
flufenazyna	+/-	×	
haloperidol		×	
perfenazyna		×	
tiorydazyna		×	
zuklopentiksol		×	
klozapina	×	+/-	+/-
olanzapina	+/-	+/-	
risperidon		×	
amisulpiryd sulpiryd			
kwetiapina			×

+/- słabo hamuje enzym

× – silnie hamuje enzym

Tabela 16. Połączenia leków działających psychotropowo uznane za bezpieczne stosowane w szczególnych sytuacjach klinicznych

wskazania	lek przeciwpsychotyczny	lek dodatkowy
psychozy lekooporne	klozapina klozapina, risperidon klozapina	kwas walproinowy buspiron sulpiryd
manie lekooporne manie drgawki	klozapina olanzapina, pimozyd klozapina, risperidon	kwas walproinowy sole litu kwas walproinowy
ślinotok napady spojrzeniowe	klozapina	małe dawki benzatropiny
choroba Parkinsona	klozapina klozapina klozapina	bromokryptyna pergolid (Permax) nimodypina
depresje w schizofrenii	klozapina klozapina kvetiapina klopiksol, risperidon, olanzapina, kvetiapina	nortryptylina citalopram fluoksetyna TLPD
późne dyskinezy	klozapina klozapina	propranolol tetrabenazyna (Nitoman)
alergie	klozapina	difenhydramina
choroba wrzodowa	olanzapina, kvetiapina chlorpromazyna	cymetydyna ranitydyna
agresje, niepokój	risperidon	buspiron
wskazania do teofiliny	olanzapina	teofilina
głód narkotyku w uzależnieniu od kokainy	flupentiksol	
zakrzepy	kvetiapina olanzapina	warfaryna (Coumadin)
choroba Alzheimera	chlorpromazyna	donepezil (Aricept)

Ponieważ neuroleptyki zastosowane doustnie ulegają pasażowi wątrobowemu („efekt pierwszego przejścia”), ich biodostępność jest większa jeśli są stosowane parenteralnie (np. biodostępność w przypadku haloperidolu podanego doustnie wynosi 60–70%, a po podaniu parenteralnym 100%). Wiele metabolitów fenotiazyn jest aktywnych biologicznie.

Interakcje leków przeciwpsychotycznych z innymi stosowanymi u chorych środkami nie są dostatecznie dobrze poznane. W tabeli 16 zestawiono kombinacje neuroleptyków z innymi lekami nie grożące niebezpieczną interakcją, wykorzystywane w sytuacjach klinicznych w których trudno uzyskać poprawę lub gdy leczenie skojarzone jest niezbędne ze względu na współistnienie z psychozą schorzenia somatycznego.

Tabela 17. przedstawia efekty kliniczne najczęstszych kombinacji leków przeciwpsychotycznych z innymi lekami lub grupami leków.

Tabela 17. Kliniczne efekty łączenia neuroleptyków z innymi lekami (najczęstsze interakcje)

Leki interferujące	Potencjalne korzystne działanie kliniczne	Niekorzystne efekty interakcji	Mechanizmy działania, uwagi	Por. tabela
inne neuroleptyki	potencjalizacja działania przeciwpachotycznego poszerzenie wpływu na niektóre objawy	sumowanie się działań niepożądanych	interakcja enzymatyczna, synergizm działania wymaga stosowania mniejszych dawek	18 d, h 21 f, 23 f, 26
trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	wpływ przeciwdepresyjny	osłabienie działania uspokajającego i przeciwpachotycznego (zaostrenie objawów paranoicznych) ryzyko nasilenia objawów antycholinergicznych i działania kardiotoksycznego	zahamowanie hydroksylacji TLPD, wzrost poziomu TLPD we krwi zahamowanie resorpcji neuroleptyków. Częściowy antagonizm przeciżnacza adrenergicznego i potencjalizacja działania cholinolitycznego	21 k, 22 b, 24c
SSRI	wpływ na objawy negatywne?	nasilenie objawów pozapiramidowych, zmniejszenie działania przeciwpachotycznego	zahamowanie metabolizmu i wzrost poziomu neuroleptyków (haloperidol) we krwi	18 a, c, d, f, 22 e, f,
inhibitory MAO		osłabienie działania sedatywnego neuroleptyków, nasilenie objawów niepożądanych (zwłaszcza spadku ciśnienia tetniczego)	blokowanie metabolizmu neuroleptyków, działanie antagonistyczne na poziomie farmakodynamicznym	22 g,
sole litu	zwiększenie działania	większe ryzyko powikłań (złotliwy zespół neuroleptyczny, objawy ze strony układu nerwowego), hiperpigmentacji	częściowo synergistyczne	19 a, 22 i, 24 f,
karbamazepina	wpływ na objawy dysforyczne, zwiększenie działania neuroleptyków	wzrost ryzyka objawów neurotoksycznych i hematologicznych	wzmocniona indukcja enzymatyczna	18 d, h 19 b, c, e, f, g, 21 m, 22 h, 24 k, 26
po pochodne benzodiazepiny	zwiększenie działania uspokajającego i nasennego		wzmocniona indukcja enzymatyczna, częściowy synergizm działania	19 c, 20 d, 21 e, 22 l, 23 d, 25 b,

c.d. tab. 17

Leki interferujące	Potencjalne korzystne działania kliniczne	Niekorzystne efekty interakcji	Mechanizmy działania, uwagi	Por. tabela
barbiturany	antagonizm działania drgawkorodnego	potencjalizacja działania depresyjnego na o.u.n., (niebezpieczeństwo powikłań oddechowych) i niekorzystnego wpływu na obraz krwi	wzmoczona indukcja enzymatyczna, potencjalizacja działania sedatywnego	19 a, c, d, e, h, 22 d, j, 23 c
leki przeciwdrgawkowe np. difenylhydantoina	antagonizm działania drgawkorodnego	nieznaczne zmniejszenie siły działania przeciwpachotycznego	wzmoczona indukcja enzymatyczna, antagonizm na poziomie farmakodynamicznym	19 c, d, 22 j,
aminy pobudzające i związki sympatykomimetyczne		zmniejszenie siły działania przeciwpachotycznego	antagonizm na poziomie farmakodynamicznym	19 a,
leki nootropowe	zmniejszenie objawów niepożądanych neuroleptyków wzmoczone działanie przeciwpachotyczne			
guanetydyna		osłabienie efektu hipotensyjnego guanetydyny	interakcja enzymatyczna	24 j,
narkotyczne leki przeciwbólowe		potencjalizacja działania depresyjnego na o.u.n.	połączenie leków stosowanych w anestezji	22 p
leki blokujące receptory beta-adrenergiczne	oponowywanie tachykardii poneuroleptycznej, aktyzji	zwiększone ryzyko spadków ciśnienia tętniczego krwi	interakcja enzymatyczna i synergistyczny wpływ na receptory adrenergiczne	18 b, 21 i, 22 s,
leki przeciwartymiczne leki antyhistaminowe		zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca	wpływ synergistyczny na przewodnictwo w mięśniu sercowym	21 a, 21 b, i, s, t,

c.d. tab. 17

Leki interferujące	Potencjalne korzystne działanie kliniczne	Niekorzystne efekty interakcji	Mechanizmy działania, uwagi	Por. tabela
leki przeciwwgorączkowe niektóre antybiotyki		większe ryzyko granulocytozy	wpływ na szpik kostny (konieczność kontroli leukocytozy)	26 21 o, 26
leki przeciwcukrzepowe		zmniejszenie siły działania leków przeciwcukrzepowych	interakcja enzymatyczna (konieczność kontroli krzepliwości krwi)	18 d,
leki przeciwcukrzycowe		zmniejszenie siły działania leków przeciwcukrzycowych	(konieczność kontroli poziomu cukru)	
leki alkalizujące i hamujące wchłanianie w przewodzie pokarmowym		zmniejszenie siły działania przeciwpсихotycznego	upośledzenie wchłaniania neuroleptyków, zmniejszenie ich biodostępności	19 a, c, d, f
leki moczopędne		zmniejszenie siły działania przeciwpсихotycznego neuroleptyków, większe ryzyko arytmii	upośledzenie wchłaniania zwrotnego	21 r, 25 i, k,
adrenalina		spadek ciśnienia tętniczego krwi	reakcja paradoksalna	
leki przeciwpłaskowe		zmniejszenie siły działania przeciwpсихotycznego neuroleptyków, większe ryzyko powikłań		18 b, 26
doustne leki antykoncepcyjne		większe ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, ryzyko wystąpienia zapalenia żył, nasilenie wydzielania prolaktyny	interakcja enzymatyczna	

c.d. tab. 17

Leki interferujące	Potencjalne korzystne działania kliniczne	Niekorzystne efekty interakcji	Mechanizmy działania, uwagi	Por. tabela
cholinolityczne leki przeciwparkinsonowskie	znoszenie dyskinéz i objawów zerspołu parkinsonowskiego	zmniejszenie działania przeciwpasytycznego neuroleptyków, wzmożone ryzyko wystąpienia cholinolitycznych objawów niepożądanych	wzmocna indukcja enzymatyczna, antagonizm działania na poziomie farmakodynamicznym	
lewodopa		zmniejszenie skuteczności neuroleptyków, większe ryzyko powikłań	L-Dopa nie znosi parkinsonizmu poneuroleptycznego. Antagonizm działania w zakresie przekazywania dopaminergicznego	
alkohol etylowy		wzrost sedacji, nasilenie akatyzi		20 c, 23 a,

Tabela 18. Udokumentowane interakcje powodujące wzrost stężenia
(ryzyko objawów niepożądanych i zatrucia) neuroleptyków

neuroleptyk	leki zwiększające stężenie neuroleptyków
a. alimemazyna (33%)	citalopram
b. chlorpromazyna (100–500%) (fenotiazyny)	beta-adrenalityki (propranolol, pindolol) leki przeciwmalariacyjne: chlorochina (Arechin), fansidar sulfadoksyna
c. haloperidol (25%) (20%)	buspiron fluoksetyna fluwoksamina paroksetyna nefazodon
d. kłozapina (50%) (900%) (100%)	cymetydyna digoksyna disulfiram erytromycyna estrogeny fluoksetyna fluwoksamina karbamazepina paroksetyna risperidon sertralina warfaryna
e. kwetiapina	erytromycyna ketokonazol
f. lewomepromazyna (33%)	citalopram
g. olanzapina	ciprofloksazyna (Cipronex)
h. risperidon (50%)	karbamazepina kłozapina

Tabele 18 i 19 zawierają wykaz leków wpływających na stężenie neuroleptyków. W kolejnych tabelach (20–26) zestawiono udokumentowane w opisach klinicznych interakcje leków z neuroleptykami powodujące zwiększenie działań niepożądanych.

Tabela 19. Połączenia leków przeciwpsychotycznych z innymi lekami
powodujące zmniejszenie stężenia neuroleptyków

neuroleptyk	lek dodatkowy
a. chlorpromazyna (40%)	cymetydyna fenobarbital hydroksyzyna kanabinole lit nikotyna orfenadryna leki zobojętniające kwas solny

c.d. tab. 19

neuroleptyk	lek dodatkowy
b. flufenazyne	kwas askorbinowy karbamazepina nikotyna
c. haloperidol (40–75%) (600%)	diazepam fenobarbital fenytoina karbamazepina nikotyna rifampicyna leki zobojętniające kw. solny
d. kłozapina	ciprofloksazyne (Cipronex) fenobarbital fenytoina nikotyna rifampicyna leki zobojętniające kw. solny
e. kwetiapina (65–85%) (40–75%)	fenytoina ritonavir karbamazepina tiorydazyne
f. olanzapina (33%) (60%)	nikotyna omeprazol (Ortanol) węgiel aktywowany karbamazepina
g. perfenazyne	disulfiram karbamazepina
h. tioridazyne (25–30%)	fenobarbital

Tabela 20. Udokumentowane depresje oddechu związane z interakcją neuroleptyków z innymi lekami

a. barbiturany	kłozapina
b. polimyksyna	fenotiazyny
c. alkohol	trifluoperazyne
d. benzodiazepiny	olanzapina, kłozapina
e. sukcyntylocholiny	fenotiazyny

Tabela 27 wymienia najbezpieczniejsze w skojarzeniu z kłozapiną leki bakteriostatyczne.

Zestawione w kolejnych tabelach dane pochodzą z kilku źródeł (Ayd 2000, Bazire 2000, Shiloh i in. 2000, Ciraulo i in. 1995, Stockley 1996, WHO Drug Information 2000).

Tabela 21. Kombinacje neuroleptyków z innymi lekami grożące wystąpieniem zaburzeń ze strony serca i układu krążenia

lek	lek przeciwpsychotyczny	opisane objawy niepożądane
a. amiodaron (Cordarone)	fenotiazyny pimozyd	arytmia wydłużenie QT
b. astemizol (Hismanal)	klozapina	arytmia
c. cisapryd (Prepulsid)	fenotiazyny	wydłużenie QT
d. doksazosyna	haloperidol	arytmia
e. diazepam	klozapina	zapaść
f. fenotiazyny	pimozyd	wydłużenie QT
g. fluoksetyna	pimozyd	bradykardia
h. klonidyna	haloperidol	zapaść
i. propranolol	haloperidol	zapaść
j. kaptopril	chlormpromazyna haloperidol	omdlenie
k. TLPD, maprotylina klomipramina	tiorydazyna pimozyd, tiorydazyna	arytmia
l. fenylopropanolamina (Dexatrim)	tiorydazyna (fenotiazyny)	arytmia
m. karbamazepina	haloperidol pimozyd	wydłużenie QT
n. kokaina	klozapina	zab. rytmu
o. klarytromycyna (Clacid)	fenotiazyny	arytmia
p. naltrekson	tiorydazyna	omdlenie
r. tiazidy moczopędne	klozapina	arytmia
s. loratydyna (Claritina)	klozapina	arytmia, wydłużenie QT
t. terfenadyna (Teldane)	klozapina	arytmia

Tabela 22. Kombinacje leków przeciwpsychotycznych z innymi lekami związane z nasileniem ryzyka poneuroleptycznych objawów neurologicznych

lek dołączony domperidon (Motilium)	neuroleptyk chlormpromazyna	opisane objawy obj. pozapiramidowe
a. leki prokognitywne donepezil (Aricept) takryna (Cognex) deferoksamina (Desferal)	risperidon haloperidol prochlorperazyna	obj. pozapiramidowe obj. pozapiramidowe zab. świadomości
b. dezipramina	haloperidol	napady drgawkowe
c. erytromycyna	klozapina	napady drgawek
d. fenytoina	klozapina, tiorydazyna	obj. neurotoksyczne dystonie, myoklonie, drgawki

c.d. tab. 22

lek dołączony domperidon (Motilium)	neuroleptyk chlorpromazyna	opisane objawy obj. pozapiramidowe
e. fluoksetyna	flufenazyna haloperidol klozapina pimozyd perfenazyna sulpiryd	objawy neurotoksyczne
f. fluwoksamina fluwoksamina indometacyna (Metindol) heroína	klozapina lewomepromazyna haloperidol sulpiryd	obj. pozapiramidowe drgawki zab. świadomości dystonie
g. IMAO	lewomepromazyna	NMS, obj. pozapiramidowe
h. karbamazepina	klozapina pimozyd	NMS zab. świadomości
i. lit	chlorpromazyna, flupentiksol flufenazyna, haloperidol klozapina, risperidon tiorydazyna	objawy neurotoksyczne NMS, objawy pozapiramidowe (dystonie)
j. leki przeciwdrgawkowe	fenotiazyny	ryzyko drgawek
k. lewodopa, metyldopa	haloperidol, fenotiazyny	pozapiramidowe
l. lorazepam	klozapina	ataksja
m. meproamat	haloperidol	późne dyskinezy
n. metoklopramid	fenotiazyny haloperidol	obj. pozapiramidowe
o. metyrozyna (Demser)	fenotiazyny, haloperidol	obj. pozapiramidowe
p. petydyna (Dolcontral)	fenotiazyny	obj. neurotoksyczne
r. piperazyna	chlorpromazyna	napady drgawkowe
s. propranolol	flufenazyna	majaczenie

NMS – złośliwy zespół poneuroleptyczny

Tabela 23. Interakcje leków przeciwpsychotycznych z innymi lekami powodujące wystąpienie lub nasilenie senności

lek	lek przeciwpsychotyczny
a. alkohol	większość szczególnie chlorpromazyna, flupentiksol, haloperidol, trifluoperazyna, tiorydazyna
b. ampicylina	klozapina
c. barbiturany	większość, szczególnie klozapina, haloperidol, fenotiazyny
d. benzodiazepiny	szczególnie klozapina (+lorazepam) olanzapina (+diazepam)
e. cymetydyna	chlorpromazyna
f. klozapina	inne neuroleptyki, zwłaszcza haloperidol
g. meproamat	szczególnie klozapina
h. zolpidem	chlorpromazyna
i. naltrekson	tiorydazyna

Tabela 24. Leki wykazujące synergię w działaniu na receptory α -adrenergiczne (udokumentowane interakcje)

leki	leki przeciwpsychotyczne
a. azotany	klozapina, fenotiazyny
b. cholinolityczne	fenotiazyny, haloperidol
c. TLPD	
d. inhibitory konwertazy angiotenzyny	haloperidol
e. leki przeciwnadciśnieniowe	fenotiazyny
f. lit	kwetiapina
g. sukcyntylocholina	promazyna
h. trazodon	tiorydazyna
i. nalmefene	flufenazyna
j. guanetydyna	tiorydazyna
k. karbamazepina	chlorprotiksen
l. kwas walproinowy	chlorpromazyna

TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Tabela 25. Leki, których działanie hipotensyjne jest nasilane przez neuroleptyki

a. -adrenergiczne: doksazosyna (Cardular) fentolamina (Regitin) prazosyna (Polpressin)
b. benzodiazepiny (diazepam)
c. blokery kanałów wapniowych (diltiazem, werapamil)
d. hydroksyzyna
e. inhibitory ACE enalapril (Enap) kaptopril
f. klonidyna (Haemiton)
g. nitraty (Cardonit)
h. nitrofurantoina
i. moczopędne: tiazydy, oszczędzające potas
j. petydyna
k. spironolakton (Verospiron)
l. trazodon

Tabela 26. Leki, których nie należy stosować równocześnie z klozapiną ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń ze strony układu krwiotwórczego

chloramfenikol (Chlorocid)
cefalosporyny: Teicoplanina (Targolid), Klindamycyna (Dalacin), Vankomycyna (Vancocin), Cefaklor (Ceclor)
cefamycyny: Cefalomycyna (Keflex), Linkomycyna, cyprofloksacyna (Ciprinol), dapson (Disulone), kwas halidyksowy (Negram)
sulfonamidy: trimetoprim metronidazol, nitrofurantoina, timidazol, cotrimoxazol (Biseptol)
leki tuberkulostatyczne: rifampicyna, rifampin, izoniazyd, kapreomycyna, fenylbutazon (Oxybutazone, Butapirazol), penicylamina (Cuprenil)
inhibitory konwertazy angiotenzyny: kaptopril, inhibitory dehydratazy
węglanowej: metazolamid (Veptazane), acetazolamid (Diuramid)
fenotiazyny: perazyna, trifluoperazyna, karbamazepina, haloperidol

Tabela 27. Leki bakteriostatyczne, które można stosować równocześnie z klozapiną

Antybiotyki:	penicyliny (za wyjątkiem benzylpenicyliny G) tetracykliny aminoglikozydy makrolidowe klaritromycyna
Leki przeciwprądkowe:	etambutol pyrazinamid streptomycyna clofazimid heksamid sodium fusidate spektomycyna kolistyna polimyksyna B cykloseryna

Piśmienictwo

1. Alvir J.M.J., Lieberman J.A., Safferman A.Z. i in.: Clozapine induced agranulocytosis in light of the united states experience. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994, 14, 87–89
2. Arnt J.: Pharmacological differentiation of classical and novel antipsychotics. In: *Clin. Psychopharmacol.* 1998, 13, supl. 3, 7–14
3. Ayd F.J.: *Lexicon of Psychiatry Neurology and the Neurosciences*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia–Tokio, 2000
4. Baldessarini R.J., Tarazi F.J., Kula N.S.: Clozapine with drawal: serotonergic or dopaminergic mechanisms? In reply *Arch. Gen. Psychiatry* 1997, 54, 761–762
5. Baldessarini R.J., Tarazi F.J.: Brain dopamine receptors: a primer on their current status, basic and clinical. *Harvard Rev. Psychiatry*, 1996, 3, 301–325
6. Bazire S.: *Psychotropic drug directory 2000* Quay Books Division, 2000
7. Bobon J., Pinchard A., Collard J., Bobon D.P.: Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic and ataraxic properties. *Comprehens. Psychiat.* 1972, 13, 123–131
8. Borkowska A., Rybakowski J.: Porównanie wpływu typowych i atypowych neuroleptyków na zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii. *Farmakoterapia Psychiatr. Neurol.*, 2001, 1 (w druku)
9. Buchman N. i in.: Olanzapine induced leukopenia with human leukocyte antigen profiling. *Int. Clin. Psychopharmacology*, 2001, 16, 55–57
10. Carlsson A., Lundqvist M.: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1963, 20, 140–144
11. Casey D.E.: Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. *Schiz. Res.*, 1999, 35, 61–66
12. Chengappa K.N., Gopalan A., Haight M.K. i in. The treatment of drug induced agranulocytosis with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Psychopharmacol. Bull.*, 1996, 32, 111–121
13. Chojnawska A.: Schizofrenia i zespół psychoza-hiponatremia-polydipsja (PIP Syndrome), opis przypadku. *Farmakoterapia Psychiatr. Neurol.*, 1997, 3, 49–61

14. Ciraulo D., Shader R.J., Greenblatt D.J., Creelman W.: Drug interactions in Psychiatry, Williams and Wilkins Baltimore, 1995
15. Clinical implications of clozapine discontinuation: report of an NIMH Workshop. *Schiz. Bull.*, 1995, 21, 333–338
16. Craig T.J., Richardson M.A., Bark N.M. i in.: Impairment of swallowing, tardive dyskinesia, and anticholinergic drug use. *Psychopharmacol. Bull.*, 1982, 18, 84–86
17. Davis J.M.: Overview: Maintenance therapy in psychiatry: schizofrenia. *Am. J. Psychiat.* 1975, 132, 1237–1245
18. Delay J., Deniker P.: *Methodes Chemiotherapiques en Psychiatrie*, Masson ed, Paris, 1961
19. Deniker P.: Die Geschichte der Neuroleptika. w: Linde O.K. (red.) *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit*. Tilia Verlag, Klüngenmünster, 1988, 119–133
20. Dourish C.T.: Dopaminergic involvement in the controll of drinking behaviour: a brief review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1983, 7, 487–493
21. Flügel F., Bente D.: Das akinetisch Abulische Syndrom und seine Bedeutung in der pharmakologisch-psychiatrischen Forschung. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1956, 81, 2071–2074
22. Gerson S.L., Helter H.Y., Mechanism of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Safety* 1992, 7, suppl. 1, 17–25
23. Gerson S.L.: G-CSF and the management of clozapine-induced agranulocytosis. *J. Clin. Psychiatry* 1994, 55, suppl. B, 139–142
24. Gross H., Langner E.: Das Wirkungsprofil eines chemisch neuartigem Breitband-Neuroleptikums der Dibenzodiazepingruppe. *Wien. med. Wschr.*, 1966, 116, 614–624
25. Haase H.J.: Dosierung der Neuroleptika. *Fachbuch-Verl., Erlangen*, 1983
26. Honigfeld G., Patin J., Singer J.: Clozapine, antipsychotic activity in treatment – resistant schizofrenics. *Adv. Ther.*, 1984, 1, 77–86
27. Kapur S., Seeman P.: Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis *Am. J. Psychiatry*, 2001, 158, 360–369
28. Kohen D., Bristow M.: Neuroleptic malignant syndrome. *Adv. Psychiatr. Treatment* 1996, 2, 151–157
29. Labbate L.A., Lande R.G., Jones F. i in.: Tardive dyskinesia in older out-patients: a follow-up study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997, 96, 195–198
30. Lambert M., Moritz S., Haasen C. i in.: Umstellung von typischen auf atypische Neuroleptika. *Nervenarzt* 2000, 71, 859–875
31. Leon de J., Camus C., White A.O. i in.: A pilot effort to determine benztropine equivalents of anticholinergic medications. *Hosp. Comm. Psychiatry* 1994, 45, 606–607
32. McEvoy J.P., Scheifler P.L., Frances A.: The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of schizofrenia 1999. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, suppl. 11
33. Mir S., Taylor D.: Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int. Clin. Psychopharmacology*, 2001, 16, 63–74
34. Ober S.K., Hudak R., Rusterholtz A.: Hyperglycaemia and olanzapine. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 970–971
35. Osman A.A., Khurasani M.: Lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome – a dopamine receptor shut-down hypothesis. *Brit. J. Psychiatry* 1994, 165, 548–550
36. Peacock L., Gerlach J.: Clozapine treatment in Denmark: Concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practices. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, 44–49
37. Pies R.W.: Combining antipsychotics: risk and benefits. *Int. Drug Ther Newsl.* 2001, 36, 9–16
38. Rabe-Jabłońska J., Rzewuska M.: Konsekwencje nagłego odstawienia olanzapiny u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. *Farmakoterapia Psychiatr. Neurol.*, 1999, 4, 61–68
39. Reinstein M.J., i in.: Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control: preliminary findings. *Clin. Drug Invest.* 1999, 18, 99–104
40. Rzewuska M.: *Farmakoterapia schizofrenii*. w: Bijach M., Lasoń W. (red.): *Neuropsychofarmakologia dziś i jutro*. Instytut Farmakologii PAN, Kraków 2000, 27–54

41. Seeman P.: Atypical neuroleptics: role of multiple receptors, endogenous dopamine, and receptor linkage. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1990, 82, 14–20
42. Shiloh R., Nutt D., Weizman A.: *Atlas of psychiatric pharmacotherapy*. Martin Dunitz Ltd, 2000
43. Spirak B., Musin E., Mester R. I in.: The effect of long-term antipsychotic treatment on the body weight of patients suffering from chronic schizophrenia: clozapine versus classical antipsychotic agents. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1999, 14, 229–232
44. Steck H.: The extrapyramidal and diencephalic syndrome during treatment with Largactil and serpasil. *Am. Med. Psychol. (Paris)* 1954, 112, 737
45. Stockley J.H.: *Drug Interactions*, Blackwell Science, 1996
46. Tandon R., Harrigan E., Zorn S.H.: Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential. *J. Seroton. Res.*, 1997, 4, 159–177
47. Taylor D.M., Mc Askin R.: Atypical antipsychotics and weight gain a systematic review. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2000, 101, 416–432
48. WHO Drug Information: Olanzapine serious reactions, 2000, 14, 2 (94)