

# Zaburzenia pozapiramidowe występujące w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego

## Extrapyramidal symptoms during antipsychotic treatment

**Małgorzata Kaca-Oryńska<sup>1</sup>, Bartosz Łoza<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza

<sup>2</sup> Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



**Małgorzata Kaca-Oryńska**

Specjalista neurolog,  
specjalizująca się w psychiatrii.

Zainteresowania:  
muzyka organowa  
(ale tylko w katedrze),  
ekspresjonizm  
w malarstwie, wyjazdy  
(im dalej, tym lepiej),  
coniedzielny brydż  
z rodziną.

### STRESZCZENIE

Objawy pozapiramidowe (EPS) mogą być wywołane przez różnorodne czynniki i obejmują m.in. akinezję (niezdolność do inicjowania ruchu), jak również akatyzję (niemożność pozostawania w spoczynku). EPS mogą być wywołane leczeniem neuroleptykami, przy czym leczenie to może prowadzić do powstania bardzo specyficznych stanów klinicznych, takich jak ostre reakcje dystoniczne oraz późne dyskinezy. Nasilone EPS były powszechne w epoce neuroleptyków klasycznych. Niestety, wiele nowszych, atypowych neuroleptyków także może wywoływać jawne lub subkliniczne objawy tego typu. Leki antycholinergiczne (np. biperiden) i leki dopaminergiczne (np. amantadyna) są najczęściej używane do opanowania EPS. Niektóre z nich mogą być wykorzystywane interwencyjnie i podawane drogą dożylną (amantadyna, biperiden). Dwa najbardziej skomplikowane klinicznie EPS, tj. subkliniczna akatyzja oraz późna akatyzja, mogą wymagać podjęcia dodatkowych działań i podawania jeszcze innych leków (specjalny sposób dawkowania, zamiana na atypowy neuroleptyk, podawanie  $\beta$ -blokerów, benzodiazepin lub innych leków).

**Słowa kluczowe:** objawy pozapiramidowe, EPS, neuroleptyki klasyczne, neuroleptyki atypowe

#### NAJWAŻNIEJSZE

**Poneuroleptyczne objawy pozapiramidowe wpływają bezpośrednio i pośrednio na skuteczność leczenia, nie są jednak odpowiednio doceniane przez psychiatrów.**

#### HIGHLIGHTS

**Neuroleptic-induced EPS are related directly and indirectly to clinical effectiveness, but are generally underestimated by psychiatrists.**

## ABSTRACT

The extrapyramidal system can be affected in a number of ways, which are revealed in a range of extrapyramidal symptoms (EPS), such as akinesia (inability to initiate movement) and akathisia (inability to remain motionless). EPS can be also induced by the antipsychotic treatment that is related to some specific extrapyramidal conditions, such as acute dystonic reactions and tardive dyskinesia. Prominent EPS were common in classical antipsychotic era. Unfortunately, many newer atypical antipsychotics can also induce subclinical or evident EPS. Anticholinergic drugs (like biperiden) and dopaminergic drugs (like amantadine) are most frequently used to control neuroleptic-induced EPS. Some of them can be administered intravenously in emergent conditions (amantadine, biperiden). Two most complex clinical reactions, i.e. subclinical akathisia and tardive akathisia may require some other activities and additional medicines, like special dose titration, switching to other atypical antipsychotics, administration of beta-blockers, benzodiazepines, and other drugs.

**Key words:** extrapyramidal symptoms, EPS, classical antipsychotics, atypical antipsychotics

## WSTĘP

Największym przełomem w leczeniu osób chorych psychicznie stało się wprowadzenie w latach 50. XX w. chloropromazyny, a następnie kolejnych klasycznych neuroleptyków – pochodnych fenotiazyny, butyrofenonu i tioksantenu. Grupę tę nazwano neuroleptykami od połączenia słów „neuron” i „lepis”, wskazującego na obejmowanie kontroli nad układem nerwowym [1]. Jednak już w rok od wprowadzenia chloropromazyny zaczęto zauważać, że może ona powodować objawy neurologiczne podobne do występujących w idiopatycznej chorobie Parkinsona. Symptomy te określono w literaturze anglosaskiej jako EPS (*extrapyramidal side effects*), czyli pozapiramidowe objawy uboczne. Sama historia powstania opisu i ustalenia związku między leczeniem neuroleptykami a występowaniem różnych typów EPS rozciąga się na ponad 20 lat (!), a właściwie trwa do naszych czasów (tab. 1) [2].

**Tabela 1. Kamienie milowe badań nad poneuroleptycznymi objawami pozapiramidowymi.**

Rok opisu	Pierwszy opis kliniczny	Autorzy
1953	pierwsza debata nt. indukcji objawów pozapiramidowych lekami przeciwpsychotycznymi	Swiss Symposium on Chloropromazine (Bazylea)
1954	parkinsonizm	Steck
1957	ruchy żujące	Schoenecker
1960	zespół BLM	Uhrbrand i Faurbye
1964	termin „późne dyskinezy”	Faurbye

Dwa historyczne czynniki wpłynęły istotnie na opóźnienia w rozwoju wiedzy na temat poneuroleptycznych EPS i rozwoju standardów ich leczenia:

1. Przekonanie, wyrażone przez Delaya i Denikera, że każdy neuroleptyk musi wywoływać objawy pozapiramidowe. W rezultacie w badaniach laboratoryjnych odrzucano te cząsteczki, które nie wywoływały EPS u zwierząt. Jak wiadomo, klozapina została odkryta w późnych latach 40., jednak (początkowo) nie kontynuowano nad nią prac, ponieważ właśnie nie wywoływała EPS. Generalnie utrwalona była sytuacja, w której EPS traktowano jedynie jako „mniejsze zło”, ale tym samym zaniedbywano też ich odpowiednie leczenie, zwłaszcza w epoce **neuroleptyków klasycznych**.
2. Pierwotna definicja **neuroleptyków atypowych** zakładała, że są to środki zasadniczo odmienne pod względem wywoływania objawów pozapiramidowych od neuroleptyków klasycznych. Tymczasem większość neuroleptyków atypowych wywołuje jednak EPS, niektóre nawet w takim samym stopniu jak neuroleptyki klasyczne (np. amisulpryd, ziprasidon). Co więcej, obraz kliniczny EPS po neuroleptykach atypowych może być odmienny od znanego dotychczas. W szczególności problemem pacjentów (i ich lekarzy) stały się subkliniczne postaci EPS, np. subkliniczna akatyzja, wywołująca stany trudnego do opanowania dyskomfortu (arypripazol) czy pogłębienie deficytów poznawczych. Zważywszy na standardy długoterminowego leczenia antypsychotycznego, zjawiska te mogą mieć duże znaczenie dla dyskontynuacji prowadzonych terapii.

## MECHANIZM POWSTANIA EPS

Powstanie wszystkich EPS można łączyć ze zmianami (niewydolnością, niestabilnością, zwyrodnieniem) w obrębie szlaków dopaminy w obszarach pozapiramidowych [3]. Mechanizm działania klasycznych i atypowych neuroleptyków polega na ich antagonistycznym działaniu w stosunku do receptorów  $D_2$ . Nie jest więc wynikiem zwyrodnienia nigrostriatalnego, z którym wiąże się choroba Parkinsona. Dlatego parkinsonizm poneuroleptyczny określony jest jako postsynaptyczny – w odróżnieniu od formy presynaptycznej, z którą wiąże się parkinsonizm idiopatyczny.

Związek między blokowaniem dopaminy, działaniem antypsychotycznym i parkinsonizmem stał się centralną częścią dopaminowej hipotezy schizofrenii. Na związek ten wskazywano również, by potwierdzić hipotezę, że uzyskanie pożądanego efektu terapeutycznego jest możliwe dopiero po podaniu dawek wywołujących równocześnie objawy pozapiramidowe. W piśmiennictwie teorię tę nazwano **dogmatem neuroleptycznym**. Ponowne wprowadzenie klozapiny na przełomie lat 80. i 90. XX w. podważyło słuszność tego dogmatu [3]. Klozapina, z powodu silnego działania przeciwpsychotycznego, tylko w niewielkim stopniu wchodzi w reakcję z receptorami  $D_2$ . Kolejne neuroleptyki atypowe albo powtarzały model klozapiny (słabych wiązań z  $D_2$ ), albo dysponowały innymi mechanizmami korygującymi EPS, np. risperidon, oddziałujący także na receptory serotoninowe.

Słuszne jest natomiast twierdzenie, że neuroleptyki atypowe generalnie nie wywołują objawów pozapiramidowych w takim nasileniu jak neuroleptyki klasyczne. Jednak nie-słuszne jest przekonanie, że w ogóle tego nie robią. Objawy te nadal znajdujemy np. pod postacią różnego rodzaju masek – objawów poznawczych, objawów negatywnych, lęku, niepokoju, impulsów do zachowań samobójczych, bezsenności, zaburzeń zachowania, rezygnacji z leczenia, niesprawności psychomotorycznej itp.

## ZABURZENIA RUCHOWE PONEUROLEPTYCZNE

### Zespół parkinsonowski

Wystąpienie objawów parkinsonowskich wiąże się z blokowaniem przez neuroleptyki receptora  $D_2$ . Biorąc pod uwagę objawy, uważa się, że postać poneuroleptyczna, w odróżnieniu od parkinsonizmu idiopatycznego, cechuje się występowaniem **objawów obustronnie, brakiem drżenia i brakiem lub słabą odpowiedzią na lewodopę** [1].

Badaniem różnicującym obie postaci parkinsonizmu jest DAT SPECT – emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu z użyciem znacznika, transportera dopaminy. Transporter dopaminy jest białkiem zlokalizowanym w błonie presynaptycznej dopaminowej drogi nigrostriatalnej. W przypadku idiopatycznej choroby Parkinsona w badaniu DAT SPECT stwierdza się ubytek prążkowiowego transportera dopaminy. Jeśli zmiany pozapiramidowe są jednostronne, to również ubytek będzie jednostronny – po stronie występujących objawów.

W przypadku parkinsonizmu polekowego nie stwierdza się ubytku transportera dopaminy w prążkowiui.

Istnieje jeszcze trzecia grupa pacjentów, tzn. taka, w której po zastosowaniu neuroleptyków wystąpiły objawy parkinsonowskie, a w DAT SPECT występują ubytki transportera dopaminy charakterystyczne dla idiopatycznej choroby Parkinsona. Uważa się, że jest to grupa pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona, w której podanie neuroleptyków było punktem spustowym wystąpienia objawów klinicznych [1].

Czynnikami ryzyka rozwinięcia parkinsonizmu polekowego są: wiek, płeć żeńska, dawki i czas leczenia, typ użytego leku, zaburzenia funkcji poznawczych [4]. Parkinsonizm indukowany neuroleptykami jest u starszych ludzi drugą co do częstości przyczyną parkinsonizmu po chorobie Parkinsona.

Objawy są odwracalne, wycofują się po 4–16 tygodniach od odstawienia neuroleptyków. Parkinsonizm indukowany lekami znacznie pogarsza jakość życia u starszych osób, a ponieważ jest odwracalny, wskazana jest jak najwcześniejsza diagnostyka zaburzenia.

Leczenie:

- Lewodopa nie jest skuteczna ze względu na wywołaną przez neuroleptyki blokadę receptorów dopaminowych.
- Można stosować amantadynę i leki antycholinergiczne. Środki antycholinergiczne są zwykle stosowane, by zapobiegać lub leczyć uboczne objawy poneuroleptyczne. Jednak ich długoterminowe korzyści są wątpliwe. Powodują również działania niepożądane: pogorszenie funkcji poznawczych (które w schizofrenii i tak są obniżone) oraz nasilenie późnych dyskinez [5]. Desmarais i wsp. [5] przeanalizowali piśmiennictwo od 1950 do 2011 r. dotyczące wpływu przerwania terapii lekami antycholinergicznymi na zaburzenia ruchowe, funkcje poznawcze i psychopatologię

pacjentów przyjmujących neuroleptyki. Wcześniej-  
sze badania dotyczące odstawienia leków antycholi-  
nergicznych podczas stosowania neuroleptyków kla-  
sycznych wskazywały na ryzyko nasilenia objawów  
pozapiramidowych w zakresie 4–80%, co świadczy  
o niejednorodności tych badań. Badania późniejsze,  
obejmujące pacjentów przyjmujących neuroleptyki  
II generacji, wykazywały nawroty EPS u 4–33% pa-  
cjentów po odstawieniu leków antycholinergicznych.  
Sprzeczne są dane dotyczące objawów schizofrenii  
po odstawieniu leków antycholinergicznych, jednak  
ostatnie badania sugerują poprawę. W podsumowa-  
niu autorzy pracy stwierdzili, że wzięwszy pod uwa-  
gę wątpliwy wpływ długoterminowego stosowania  
leków przeciwcholinergicznych, należy rozważać ich  
odstawienie u stabilnych pacjentów otrzymujących  
neuroleptyki.

- Podobne wnioski są zawarte w innej pracy [6], w któ-  
rej autorzy stwierdzili, że niewskazane jest profilak-  
tyczne podawanie leków cholinolitycznych w trakcie  
leczenia neuroleptykami, gdyż tylko część pacjentów  
rozwicka objawy EPS, a stosując leki antycholinergicz-  
ne w profilaktyce, dodajemy objawy niepożądane  
tych leków. Jeśli leczenie profilaktyczne zostało roz-  
poczęte, powinno być przerwane po mniej więcej  
dwóch tygodniach. Długotrwałe stosowanie leków  
antyparkinsonowskich nie jest terapeutycznie ko-  
rzystne dla pacjentów [6].

### Ostre reakcje dystoniczne

Silne skręty głowy, kończyn, tułowia, szyi i języka powo-  
dują przybieranie różnych nienaturalnych pozycji znacz-  
nie utrudniających funkcjonowanie. Pojawiają się w cią-  
gu pierwszych dni od rozpoczęcia leczenia neurolepty-  
kiem; w 90% przypadków w ciągu pierwszych pięciu dni.  
Występują najczęściej po neuroleptykach klasycznych  
podawanych pozajelitowo, częściej u młodych pacjen-  
tów, z przewagą mężczyzn.

Ostre reakcje dystoniczne występują najczęściej pod po-  
stacią [1]:

- kręczu karku (30%)
- dystonii języka (17%)
- dystonii żuchwy (15%)
- przelomu okulogirycznego (6%) – najczęściej jest to  
przymusowe ustawienie spojrzenia w jednym kierun-  
ku z maksymalnym zwrotem gałek ocznych ku górze
- *opisthotonus* (3,5%).

Leczenie:

- Podanie: atropiny, biperidenu, trójheksyfenidylu, dia-  
zepamu i/lub amantadyny.

- Niektóre leki mogą być wykorzystywane interwen-  
cyjnie i podawane drogą dożylną (amantadyna, bipe-  
riden).
- Istnieją neuroleptyki predysponujące do wystąpienia  
tego typu powikłania. Chan i wsp. [7] porównywali 70  
pacjentów ze schizofrenią podzielonych na 2 grupy.  
Jedna otrzymywała risperidon (1,8–3,5 mg dziennie),  
druga olanzapinę (7,7–11,7 mg dziennie). Oceniali  
częstość wystąpienia ostrych reakcji dystonicznych  
i parkinsonizmu w obu grupach. Badanie wykazało  
znaczco większą liczbę ostrych reakcji dystonicz-  
nych i objawów parkinsonowskich w grupie leczonej  
risperidonem.

### Ostra akatyzyja

Występuje w pierwszych miesiącach leczenia neurolep-  
tykami, często w trakcie zwiększania dawek. Jest zjawi-  
skiem częściowo subiektywnym, polegającym na odczu-  
waniu niepokoju ruchowego w kończynach i konieczno-  
ści poruszania nimi. Niepokój wyraża się powtarzaniem  
tych samych czynności ruchowych, takich jak: dreptanie,  
głaskanie, zakładanie nogi na nogę [8]. Występuje w każ-  
dym wieku.

Leczenie:

- Propranolol, leki antycholinergiczne (np. biperiden).
- Ustępuje po odstawieniu wywołującego go neuro-  
leptyku.

### Późne dyskinezy

Trzy podstawowe kryteria pozwalające na rozpoznanie  
późnych dyskinez:

1. mimowolne ruchy lub przymus ruchów
2. występowanie zaburzeń po przynajmniej trzymie-  
sięcznym przyjmowaniu leków zaburzających prze-  
kazywanie dopaminergiczne
3. utrzymywanie się ruchów po co najmniej miesięcz-  
nym okresie odstawienia leku [1].

Późne dyskinezy występują w postaci stereotypowych,  
powtarzających się ruchów, zwykle dolnej części twarzy  
i dystalnych części kończyn. Należą do nich: cmokanie,  
mlaskanie, wysuwanie języka, ruchy zginania i prostowa-  
nia palców rąk i stóp. Pacjent może przez krótki czas za-  
chować nad nimi kontrolę. Ruchy te nasilają się w trakcie  
emocji. Częstość występowania późnych dyskinez wzra-  
sta z wiekiem, zwykle o 5% z każdym rokiem leczenia  
neuroleptykami. Najczęściej przebiegają one u starszych  
kobiet.

Późne dystonie to przetrwałe skurcze mięśniowe powo-  
dujące przyjmowanie nieprawidłowych pozycji. Najczęś-

ciem jest to dystonia segmentalna, tj. obejmująca sąsiadujące ze sobą części ciała. U młodych ludzi obserwuje się czasem uogólnienie objawów z odgięciem szyi i tułowia do tyłu. Kończyny górne ulegają rotacji do wewnątrz, pozostają wyprostowane w stawach łokciowych i zgięte w stawach promieniowo-nadgarstkowych.

Do późnych dyskinez zaliczamy również późne tiki, akatyzię, mioklonie, drżenia. Późne dyskinezy są bardzo poważnym powikłaniem leczenia neuroleptykami. Są objawem procesów neurodegeneracyjnych. Trzeci punkt ich rozpoznania jest wariantem nadmiernie optymistycznym, gdyż późne dyskinezy mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy czy lat po odstawieniu neuroleptyku, a czasem są nieodwracalne.

Leczenie:

- Dotychczas nie dysponujemy lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu późnych dyskinez.
- Uważa się, że jeśli dyskinezy późne występują w trakcie leczenia neuroleptykiem klasycznym, to należy go wymienić na bezpieczniejszy atypowy neuroleptyk.
- W lipcu 2013 r. ukazały się wytyczne Amerykańskiej Akademii Neurologii dotyczące leczenia późnych dyskinez [9]. Stwierdzono, że potrzeba większej ilości badań, żeby rekomendować w leczeniu późnych dyskinez zmianę klasycznego neuroleptyku na atypowy. Stwierdzono też, że klonazepam i miłorząb (*Ginkgo biloba*) prawdopodobnie zmniejszają objawy późnych dystonii, ale nie mogą być wprost rekomendowane w leczeniu. Risperidon może powodować przejściową poprawę w późnych dyskinezach, ale nie jest rekomendowany ze względu na fakt, że sam może je wywołać. Amantadyna i tetrabenazyna mogą być rozważane w leczeniu późnych dyskinez.
- Co do innych leków, potrzebne są dodatkowe badania (botulina, DBS, elektrowstrząsy).

### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Jest to zespół stanowiący zagrożenie dla życia, wymagający intensywnej terapii. Ze względu na obszerny temat, nie do końca związany z celem tego artykułu, nie będzie tu omawiany. Jednak należy wskazać, że istnieje zasadnicze kontinuum między wystąpieniem ostrych EPS a złośliwym zespołem neuroleptycznym.

Brak odpowiedniej reakcji na nasilające się EPS, a w szczególności dalsze podawanie dotychczasowego neuroleptyku, prowadzi do tego najcięższego powikłania. Jak uczy doświadczenie kliniczne oparte na seriach przypadków [10], praktycznie zasadniczym czynnikiem leczniczym i rozstrzygającym rokowniczo jest odstawie-

nie neuroleptyku, a jedynym czynnikiem profilaktycznym – niestosowanie w ogóle haloperidolu.

### NEUROLEPTYKI ATYPOWE

Cloud i wsp. [11] udowadniają w swojej pracy, że neuroleptyki atypowe również wywołują późne dyskinezy, a ich częstość jest zdecydowanie większa, niż się wcześniej spodziewano. Podają dane z opublikowanych badań świadczące o wycofywaniu się późnych dyskinez tylko u mniejszości pacjentów po wycofaniu leczenia neuroleptykami. Co jednak w sytuacji, gdy większość współczesnych standardów zachęca do jak najdłuższego stosowania neuroleptyków? Uwarunkowania te powodują rosnącą liczbę pacjentów z późnymi dyskinezami.

W piśmiennictwie podkreśla się zwykle, że neuroleptyki atypowe znacznie rzadziej powodują uboczne objawy pozapiramidowe. Czy jednak jest ich mniej, czy są one inne? Klozapina poza akatyzią nie powoduje objawów pozapiramidowych, również po kwetiapienie nie występują pozapiramidowe działania niepożądane. Także olanzapina wydaje się bezpieczna u dorosłych w średnim wieku, ale już nie u osób w podeszłym wieku, gdy EPS mogą się nasilać. Ryzyko jest większe w przypadku risperidonu i aripiprazolu, a jeszcze większe w przypadku ziprasidonu i amisulprydu.

Tamrakar i wsp. [12] oceniali skuteczność i objawy pozapiramidowe w grupie pacjentów ze schizofrenią leczonych haloperidolem i risperidonem. Stwierdzali podobną skuteczność obu preparatów zarówno w zakresie objawów pozytywnych, jak i negatywnych. Jednak w grupie leczonej haloperidolem znacznie częściej występowały objawy pozapiramidowe: 78% vs 38%.

Badanie Fleischhackera i wsp. [13] analizowało objawy EPS w trakcie kuracji risperidonem pacjentów ze schizofrenią. Pacjentów przydzielono do trzech grup: otrzymujących haloperidol, risperidon lub przyjmujących placebo. W przypadku 1–2 mg risperidonu częstość EPS była podobna do grupy placebo. Przy dawce 8 mg risperidonu częstość występowania objawów pozapiramidowych nie różniła się między grupą z placebo a otrzymującą haloperidol.

Podobna była praca Lemmensa i wsp. [14]. Stwierdzili oni, że częściej objawy pozapiramidowe rozwijały się w grupie pacjentów przyjmujących risperidon w dawce większej lub równej 8 mg. Częściej u starszych pacjentów. Również długość kuracji odgrywała rolę

w rozwinięciu EPS. Sugerowali podawanie w pierwszym epizodzie schizofrenii maksymalnie 4 mg risperidonu.

Carnahan [15], badając grupę 4400 pacjentów przyjmujących kilka atypowych neuroleptyków, stwierdził dwukrotnie częstsze występowanie objawów pozapiramidowych w trakcie politerapii.

Burgyone [6] uważa, że przyczyną wciąż istniejącego problemu pozapiramidowych działań ubocznych w trakcie terapii atypowymi neuroleptykami jest stosowanie ich przez psychiatrów w zbyt dużych dawkach, co ilustruje przykładami: 8–10 mg risperidonu, 30–40 mg olanzapiny czy 1500 mg kwetiapiny. Drugą przyczyną, zdaniem autora, jest łączenie w leczeniu neuroleptyku atypowego z klasycznym.

Hoiberg [16] porównywał dwie grupy hospitalizowanych pacjentów ze schizofrenią (n = 123). Jedna grupa była leczona neuroleptykami klasycznymi, druga atypowymi. Poza różnicą w zakresie częstości objawów pozapiramidowych: 46% w grupie otrzymującej neuroleptyki klasyczne vs 12% w grupie leczonej lekami atypowymi, nie stwierdzał innych znamienych różnic. Czas trwania hospitalizacji, częstość nawrotów i stan pacjentów były podobne w obu grupach.

We wrześniu 2013 r. ukazała się zbiorcza praca obejmująca 43 049 pacjentów ze schizofrenią (metaanaliza 212 badań). Celem pracy było porównanie skuteczności, ryzyka zaprzestania leczenia i objawów ubocznych najczęściej stosowanych 15 neuroleptyków I i II generacji. Objawy uboczne parkinsonowskie występowały najczęściej po haloperidolu, najrzadziej po kłozapinie. Wszystkie leki tylko w niewielkim stopniu różniły się skutecznością, natomiast w znaczącym stopniu – pod względem objawów ubocznych [17].

W reakcji na wprowadzenie formy pozajelitowej risperidonu w piśmiennictwie pojawiły się prace porównujące obie formy leku (doustną i iniekcyjną). Generalnie im bardziej stabilny jest proces terapii, tym większa staje się przewaga risperidonu długo działającego w zakresie wyników klinicznych, a ryzyko EPS raczej maleje [18, 19].

Podobne rezultaty uzyskano w przypadku olanzapiny długo działającej, gdzie praktycznie EPS występowały z podobną częstością w grupach przyjmujących postaci doustne i iniekcyjne olanzapiny [20].

## PODSUMOWANIE

- Pozapiramidowe objawy uboczne w trakcie leczenia neuroleptykami są nadal dużym problemem diagnostycznym i terapeutycznym dla lekarzy. W praktyce w przypadku **neuroleptyków klasycznych** stosowanie leków korygujących (antycholinergicznym, dopaminergicznym) będzie potrzebne u większości pacjentów na którymś z etapów leczenia przeciwpsychotycznego.
- W trakcie leczenia **neuroleptykami atypowymi** objawy pozapiramidowe występują wprawdzie rzadziej, jednak popularyzacja długoterminowych standardów farmakoterapii powoduje, że zmienia się także profil zagrażających EPS. Częściej mamy do czynienia z subklinicznymi EPS, które mogą niekorzystnie wpływać na gotowość do kontynuacji leczenia.
- Niezależnie od generacji neuroleptyków stosowanie **dużych dawek** leków i **politerapia** są zawsze samodzielnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bogucki A (red.). *Psychogenne i polekowe zaburzenia ruchowe*. Via Medica, Gdańsk 2009, wydanie I.
2. Yassa R, Nair NPV, Jeste DV. *Neuroleptic-induced movement disorders*. Cambridge University Press, 1996.
3. Weiden PJ. *EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same*. J Psychiatr Pract 2007; 13-24.
4. Thanvi B, Treadwell S. *Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people*. Postgrad Med J 2009; 85(1004): 322-6.
5. Desmarais JE, Beuclair L, Margolese HC. *Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment?* J Psychopharmacol 2012; 26(9): 1167-74.
6. Burgyone K, Aduri K, Ananth J, Parameswaran S. *The use of antiparkinsonian agents in the management of drug-induced extrapyramidal symptoms*. Curr Pharm Des 2004; 10(18): 2239-48.
7. Chan HY, Chiang SC, Chen JJ, Chen CH, Sun HJ, Hwu HG, Lai MS. *A randomised controlled study of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced acute dystonia or parkinsonism*. J Psychopharmacol 2010; 24(1): 91-8.
8. Rowland L (red.). *Neurologia Merrita*. Red. wyd. pol. (I) Kwieciński H, Kamińska AM. Urban & Partner, Wrocław 2004.
9. Bhidayasin R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA: *American Academy of Neurology. Evidence-based*

- guideline: treatment of tardive syndromes: report of Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81(5): 463-9.
10. Czernikiewicz A, Łoza B, Stępień T, Wysocka A. Doświadczenia własne w diagnostyce i terapii złośliwego zespołu poneuroleptycznego. *Pamiętnik VII Gdańskich Dni Lecznictwa Psychiatrycznego, Gdańsk 1993*; 207-12.
  11. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics* 2014; 11(1): 166-76.
  12. Tamrakar SM, Nepal MK, Koirqala NR, Sharma VD, Gurung CK, Adhikari SR. An open randomized, comparative study of efficacy and safety of risperidon and haloperidol in schizophrenia. *Kathmandu Univ Med J (KUM)* 2006; 4(2): 152-60.
  13. Fleischhacker WW, Lemmens P, van Baelen B. A qualitative assessment of the neurological safety of antipsychotic drugs: an analysis of a risperidon database. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34(3): 104-10.
  14. Lemmens P, Brecher M, Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidon vs placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99(3): 160-70.
  15. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Chrischilles EA. Increased risk of extrapyramidal side-effect treatment associated with atypical antipsychotic polytherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113(2): 135-41.
  16. Hoiberg MP, Nielsen B. Antipsychotic treatment and extrapyramidal symptoms amongst schizophrenic inpatients. *Nord J Psychiatry* 2006; 60(3): 207-12.
  17. Leucht S, Ciporiani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lassig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382(9896): 951-62.
  18. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, Thwin SS, Vertrees JE, Liang MH. Long acting risperidon and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl Med* 2011; 364(9): 842-51.
  19. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabino-witz J. Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc comparison of two studies. *Clin Ther* 2008; 30(12): 2378-86.
  20. Hill AL, Sun B, McDonnell DP. Incidences of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia after treatment with long-acting injection (depot) or oral formulations of olanzapine. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2014; 7(4): 216-22.

**Adres do korespondencji:**

Klinika Psychiatrii WUM  
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4  
e-mail: klinika@tworki.com.pl