

Nowe spojrzenie na ostrą akatyzię poneuroleptyczną

Michael Poyurovsky

The British Journal of Psychiatry (2010) 196, 89-01

Akatyzja wciąż jest jednym z najczęstszych i najbardziej obciążających działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych. Skuteczne i dobrze tolerowane leczenie akatyzi nie jest dostępne, dlatego konieczne jest poszukiwanie nowych leków, które mogłyby zaspokoić tę potrzebę. Przybývá dowodów na to, że leki wykazujące wyraźne działanie antagonistyczne wobec receptora serotoninowego typu 2A (5-HT_{2A}) mogą stanowić nową grupę mającą potencjalne zastosowanie w terapii akatyzi.

Akatyzję początkowo obserwowano u pacjentów ze schorzeniami zwojów podstawy, szczególnie u osób z chorobą Parkinsona. Wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (LPPI) zwróciło uwagę na akatyzię indukowaną lekami przeciwpsychotycznymi, która wydawała się jednym z najczęstszych i najbardziej obciążających polekowych zaburzeń ruchowych, występując mniej więcej u jednego na czterech pacjentów leczonych LPPI. Akatyzię charakteryzuje niepokój ruchowy, w tym subiektywne poczucie wewnętrznego niepokoju połączone z napięciem. Rozwija się przede wszystkim u osób leczonych LPPI o dużej sile działania, stosowanych w dużych dawkach i w przypadku szybkiego zwiększania dawek. Stwierdzenie akatyzi u znaczącego odsetka pacjentów leczonych selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny oraz dostrzeżenie jej związku z zachowaniami samobójczymi zwraca uwagę na jej znaczenie kliniczne. Akatyzią dotyczy również znacznego odsetka chorych otrzymujących leki sedatywne w okresie przedoperacyjnym; leczonych antagonistami kanału wapniowego oraz lekami przeciwwymiotnymi i stosowanymi w leczeniu zawrotów głowy, co stwarza wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne również w grupie chorych niecierpiących na zaburzenia psychiczne. Wczesne wykrywanie i szybkie zwalczanie ostrej akatyzi ma podstawowe znaczenie, ponieważ jest ona czynnikiem ryzyka zaostrzenia psychozy i nieprzestrzegania zaleceń dotyczących farmakoterapii. Za samobójcze i gwałtowne zachowania u pacjentów z akatyzią odpowiedzialne mogą być wzajemne korelacje między akatyzią, objawami depresyjnymi i impulsywnością.

Akatyzja a leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji

Chociaż mały potencjał powodowania objawów pozapiramidowych (extrapyramidal symptoms, EPS), takich jak, takich jak ostre dystonie, objawy parkinsonowskie i późne dyskinezy, jest jedną z cech definiujących leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPPII), nie dotyczy to akatyzi.¹ W badaniu CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) wykazano brak istotnych różnic między LPPI o średniej sile działania, perfenazyną, a czterema LPPII (olanzapiną, kwetiapiną, risperidonem, ziprasidonem) pod względem odsetka pacjentów z przewlekłą schizofrenią, u których wystąpiła ostra akatyzią.² Kolejne drobiazgowo analizy wyników uzyskanych w badaniu CATIE, wykorzystujące różnorodne kryteria akatyzi (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS - wynik ≥ 2 , stosowanie leków łagodzących akatyzię, odstawienie leków z powodu akatyzi), dostarczyły danych szacunkowych, zgodnie z którymi 12-miesięczny odsetek występowania akatyzi z uwzględnieniem kowariancji wynosił 26-35% w przypadku LPPII i 35% w przypadku perfenazyny. Obserwowano tendencję do częstszego dołączania leków łagodzących objawy akatyzi u chorych leczonych perfenazyną i risperidonem.³

W European First Episode Schizophrenia Trial wykazano znaczące odsetki ostrej akatyzi indukowanej LPPII: amisulpridem (200-800 mg, 16%), olanzapiną (5-20 mg, 10%), kwetiapiną (200-750 mg, 13%) i ziprasidonem (40-160 mg, 28%).⁴ U nastolatków

w badaniu Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders study potwierdzono brak istotnych różnic w występowaniu akatyzi o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik w skali BARS ≥ 3) między LPPI, molindonem (10-140 mg), a LPPII, olanzapiną (2,5-20 mg) i risperidonem (0,5-6 mg) (odpowiednio, 18, 13 i 8%).⁵ Znacząco duży odsetek akatyzi (15-25%) obserwowano u chorych leczonych częściowym agonistą dopaminy, aripirazolem, co spowodowało, że producent był zmuszony do zaliczenia akatyzi do grupy najczęstszych i najbardziej kłopotliwych powodowanych przez ten lek działań niepożądanych.

Wydaje się, że LPPII nie są identyczne pod względem skłonności do powodowania akatyzi. Risperidon, ziprasidon i aripirazol charakteryzują się większym ryzykiem niż olanzapina, natomiast kwetiapina i klopazapina wiążą się z najmniejszym ryzykiem, chociaż brakuje bezpośredniej oceny porównawczej.¹ Uderzające jest, że chorzy z zaburzeniami afektywnymi, szczególnie depresją z przebiegu zaburzeń dwubiegunowych, leczeni LPPII są nawet w jeszcze większym stopniu narażeni na rozwój akatyzi niż chorzy na schizofrenię.⁶

Dostępne obecnie możliwości leczenia akatyzi

Leki beta-adrenolityczne

Propranolol, nieselektywny lipofilny antagonistą beta-adrenergiczny, od dziesięcioleci był stosowany jako lek pierwszego wyboru

Konflikt interesów: M.P. jest członkiem rady doradczej Schering Plough i pracował jako konsultant w badaniach nad akatyzią prowadzonych przez Acadia Pharmaceuticals.

Michael Poyurovsky prowadzi badania dotyczące objawów pozapiramidowych indukowanych przez leki przeciwpsychotyczne, szczególnie ostrej akatyzi, oraz kieruje oddziałem leczenia pierwszego epizodu psychozy na oddziale szpitalnym przy uniwersytecie. Piastuje również stanowisko „associated professor” i pełni funkcję „chairman of psychiatry” na Wydziale Medycznym Rappaport w Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Izrael.

Michael Poyurovsky. Tirat Carmel Mental Health Center, POB 9, Tirat Carmel 30200, Izrael, e-mail: poyurovs@tx.technion.ac.il

w terapii akatyzzji. Zaskakujące, że jego skuteczność nie została potwierdzona w dużych badaniach kontrolowanych. Największe zapobiegające akatyzzji działanie propranololu wykazano w największym przeprowadzonym do tej pory badaniu dotyczącym akatyzzji (Poyurovsky i wsp.).⁷ U znacznego odsetka leczonych propranololem (20%, 6 na 30 badanych) wystąpiło jednak istotne klinicznie ortostatyczne obniżenie ciśnienia i bradykardia, prowadzące do przedwczesnego odstawienia leku. Dodatkowym ograniczeniem jednoczesnego stosowania propranololu i leków przeciwpsychotycznych jest bardziej skomplikowane stosowanie i zwiększanie dawek, a także przeciwwskazania do stosowania propranololu (np. cukrzyca, zaburzenia przewodnictwa sercowego, astma oskrzelowa).

Leki o działaniu przeciwcholinergicznym

Chociaż cholinolityki charakteryzują się udowodnioną skutecznością w zwalczaniu indukowanych przez leki przeciwpsychotyczne objawów parkinsonowskich i dystonii, ich kliniczna przydatność w leczeniu akatyzzji pozostaje niejasna. W przeprowadzonym niedawno krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo nie wykazano żadnych różnic między stosowanym domięśniowo biperidemem a placebo u chorych z akatyzzją indukowaną LPPI.⁸ Działania niepożądane leków przeciwcholinergicznymi jeszcze bardziej ograniczają ich stosowanie u chorych stosujących leki przeciwpsychotyczne. Sugestia Barnes a i McPhillipsa, aby leki cholinolityczne stosować tylko u chorych z akatyzzją, u których występują towarzyszące objawy parkinsonowskie, wydaje się słuszna, chociaż konieczna jest jednoznaczna ocena.⁹

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny mają pewną wartość terapeutyczną w terapii akatyzzji indukowanej lekami przeciwpsychotycznymi, przypuszczalnie ze względu na ich nieswoiste działanie przeciwlękowe i sedatywne. Doświadczenie kliniczne wykazuje, że działania te nie są wystarczające do złagodzenia objawów akatyzzji.

Nowe możliwości leczenia

W artykule wstępnym we wcześniejszym numerze *British Journal of Psychiatry* sugerowano, że leki o wyraźnym działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT_{2A} (mianseryna, cyproheptadyna) mogą być wykorzystywane do łagodzenia akatyzzji dzięki ich potencjałowi przeciwdziałania indukowanej przez leki przeciwpsychotyczne blokady receptora D₂, co wiąże się z nasileniem neuroprzekaznictwa dopaminergicznego.¹⁰ Rzeczywiście, w niewielkim randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo jednoznacznie wykazano działanie przeciwakaty-

zyjne, dobre bezpieczeństwo i tolerancję mianseryny i cyproheptadyny u chorych z akatyzzją leczonych LPPI.¹⁰ Jedynymi działaniami niepożądanymi była niewielka sedacja i nieistotne klinicznie ortostatyczne obniżenie ciśnienia. Obydwa leki nie wpływały na przeciwpsychotyczne działanie LPPI.

Mirtazapina w małych dawkach

Najbardziej przekonujące dowody pochodzące z największego randomizowanego badania kontrolowanego porównującego mirtazapinę stosowaną w małych dawkach z propranololem u 90 chorych z akatyzzją indukowaną LPPI, wskazują, że antagoniści 5-HT_{2A} mogą stanowić nową grupę leków skutecznych w terapii akatyzzji.⁷ Mirtazapinę charakteryzuje silne presynaptyczne działanie antagonistyczne wobec receptorów α_2 -adrenergicznych, które jest odpowiedzialne za jej działanie przeciwdepresyjne, oraz wyraźne działanie blokujące receptory 5-HT_{2A}, które wydaje się dominować przy stosowaniu małych dawek leku i przyczynia się do przeciwakatyzzyjnych właściwości mirtazapiny. Mirtazapina stosowana raz na dobę (w dawce 15 mg) była tak samo skuteczna jak propranolol (80 mg, dwa razy na dobę), powodując większą poprawę akatyzzji niż placebo – zmniejszenie wyniku w całościowej skali BARS: 1,10 (odchylenie standardowe [SD] 1,37) punktów (34%) i 0,80 (SD 1,11) punktów (29%) wobec 0,37 (SD 0,72) punktu (11%) odpowiednio; $p=0,036$. W analizie obejmującej badanych, którzy zareagowali na leczenie (zmniejszenie wyniku w całościowej skali BARS ≥ 2) wykazano podobnie silne działanie przeciwakatyzzyjne mirtazapiny i propranololu w porównaniu z placebo (43,4% i 30% vs 6,7%, odpowiednio; $p=0,005$). Niewielka wartość NNT (numbers needed to treat, liczba osób, która musi być leczona, aby uzyskać określony efekt – przyp. tłum.) (odpowiednio 3 i 4) potwierdza dużą przydatność kliniczną obydwu leków. Co ważne, mirtazapina powodowała działanie zapobiegające akatyzzji przy wygodniejszym dawkowaniu i lepszej tolerancji niż propranolol. Jedynym obserwowanym działaniem niepożądanym było łagodne, przemijające działanie sedatywne. Za korzystnym profilem bezpieczeństwa mirtazapiny przemawia również brak istotnych zmian dotyczących objawów życiowych. Mirtazapina nie zaburzała przeciwpsychotycznego działania LPPI.

Przewlekłe przyjmowanie mirtazapiny może być jednak związane z przyrostem masy ciała i, bardzo rzadko, z agranulocytozą. Mirtazapina i propranolol nie wpływały na objawy parkinsonowskie współwystępujące z akatyzzją, co potwierdza hipotezę, że objawy parkinsonowskie indukowane przez leki przeciwpsychotyczne mogą być związane z dysfunkcją układu dopamina/acetylocholi-

na i będą preferencyjnie reagować na leki przeciwcholinergiczne. W ostrej akatyzzji wydają się dominować zaburzenia równowagi między układem dopaminergicznym a noradrenergicznym/serotonergicznym, reagujące na leki działające antagonistycznie w stosunku do receptorów beta-adrenergicznych i antagonistów 5-HT_{2A}.

Sugerowane wytyczne terapeutyczne dotyczące leczenia ostrej akatyzzji

Systematyczne badania leków o wyraźnym działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT_{2A} w ostrej akatyzzji sprzyjają modyfikacji wcześniej zaproponowanych wytycznych.¹⁰ Dostępne są dwie główne strategie terapeutyczne: modyfikowanie schematu stosowania leków przeciwpsychotycznych lub dołączenie leku przeciwdziałającego akatyzzji. Ta pierwsza strategia może polegać na zmniejszeniu dawki leku przeciwpsychotycznego, który spowodował akatyzzję, zmianie na LPPI o niewielkiej sile działania (np. chlorpromazyne) lub na częściej stosowany LPPII o niewielkim potencjale powodowania akatyzzji (np. kwetiapinę), albo, jeżeli to konieczne, włączeniu klozapiny, w przypadku trudnej do leczenia akatyzzji. Co ciekawe, autorzy badania CATIE wykazali, że chory z akatyzzją indukowaną perfenazyną są szczególnie narażeni na to działanie niepożądane, jeżeli lek jest zamieniany na risperidon. Możliwe, że zasada ta obowiązuje również w przypadku zmiany na inny LPPII o dużym potencjale indukowania akatyzzji (np. ziprasidon, aripiprazol), chociaż nie ma na to dowodów.

W przypadku decyzji o dołączeniu leku przeciwdziałającego akatyzzji najczęściej dowodów przemawia za stosowaniem propranololu (40-80 mg/24 h w dwóch dawkach podzielonych lub niewielkich dawek mirtazapiny (15 mg raz na dobę). Mianseryna (15 mg/24 h) i cyproheptadyna (8-16 mg/24 h) stanowią wybór alternatywny. Zakrojone na szeroką skalę badania dotyczące tych leków nie są jednak dostępne.

W przypadku akatyzzji indukowanej lekami przeciwpsychotycznymi z towarzyszącymi objawami parkinsonowskimi można rozważyć stosowanie leków o działaniu cholinolitycznym (biperiden, triheksyfenidyl, benzatropina). U niektórych chorych korzystne może być nieswoiste i sedatywne działanie benzodiazepin w monoterapii i w połączeniu z propranololem. Należy unikać łączenia benzodiazepin z mirtazapiną, mianseryną i cyproheptadyną, ze względu na ich wspólne działanie sedatywne. W przypadku niepowodzenia innych metod leczenia można zastosować klonidynę i amantadynę (ryc. 1).

Kierunki przyszłych badań

Uzasadnionym następnym krokiem jest wyjaśnienie mechanizmu przeciwakatyzyjnego działania mirtazapiny i innych leków o wyraźnym działaniu antagonistycznym wobec receptorów 5-HT_{2A} u pacjentów z akatyzią indukowaną LPPII. Spośród LPPII aripiprazol charakteryzuje się niewielkim powinowactwem do receptora 5-HT_{2A}, dlatego w celu zmniejszenia objawów akatyzi związanej z jego stosowaniem potrzebny może być środek wywierający dodatkowe działanie antagonistyczne wobec receptora 5-HT_{2A}.¹¹ Ponieważ mirtazapina działa antagonistycznie wobec wielu receptorów, ocena przeciwakatyzyjnych właściwości wybiórczych antagonistów receptora 5-HT_{2A} może w większym stopniu wyjaśnić znaczenie tego mechanizmu w patofizjologii akatyzi. Co ciekawe, pimawansaryna, selektywny odwrotny agonista 5-HT_{2A}, łagodziła indukowaną

waną haloperidolem akatyzię u zdrowych ochotników.¹²

Za działanie przeciwakatyzyjne odpowiedzialne mogą być dodatkowe mechanizmy receptorowe w układzie serotoninerpicznym. Rzeczywiście, zolmitryptan, wybiórczy agonista receptora 5-HT_{1D} (w dawce 7,5 mg/24 h), wykazywał działanie przeciwakatyzyjne porównywalne do działania propranololu, chociaż jego przydatność kliniczna nie została jeszcze ustalona.¹³ Wraz z ciekawym nowym podejściem wykraczającym poza mechanizmy adrenergiczne/serotoninerpiczne antagoniści receptora adenozyiny typu 2A mogą potencjalnie działać przeciwakatyzyjnie ze względu na ich zdolność nasilania neuroprzekaznictwa dopaminergicznego w prążkowie, a ich skuteczność potwierdzono w badaniach na zwierzęcych modelach EPS.¹⁴

Jak wspomniano, o akatyzi „można zapomnieć, ale od tego nie minie”. Skuteczne,

bezpieczne i łatwe do zastosowania leczenie akatyzi pozostaje niezaspokojoną potrzebą w przypadku akatyzi indukowanej lekami przeciwpyschotycznymi, co rodzi potrzebę poszukiwania nowych leków.

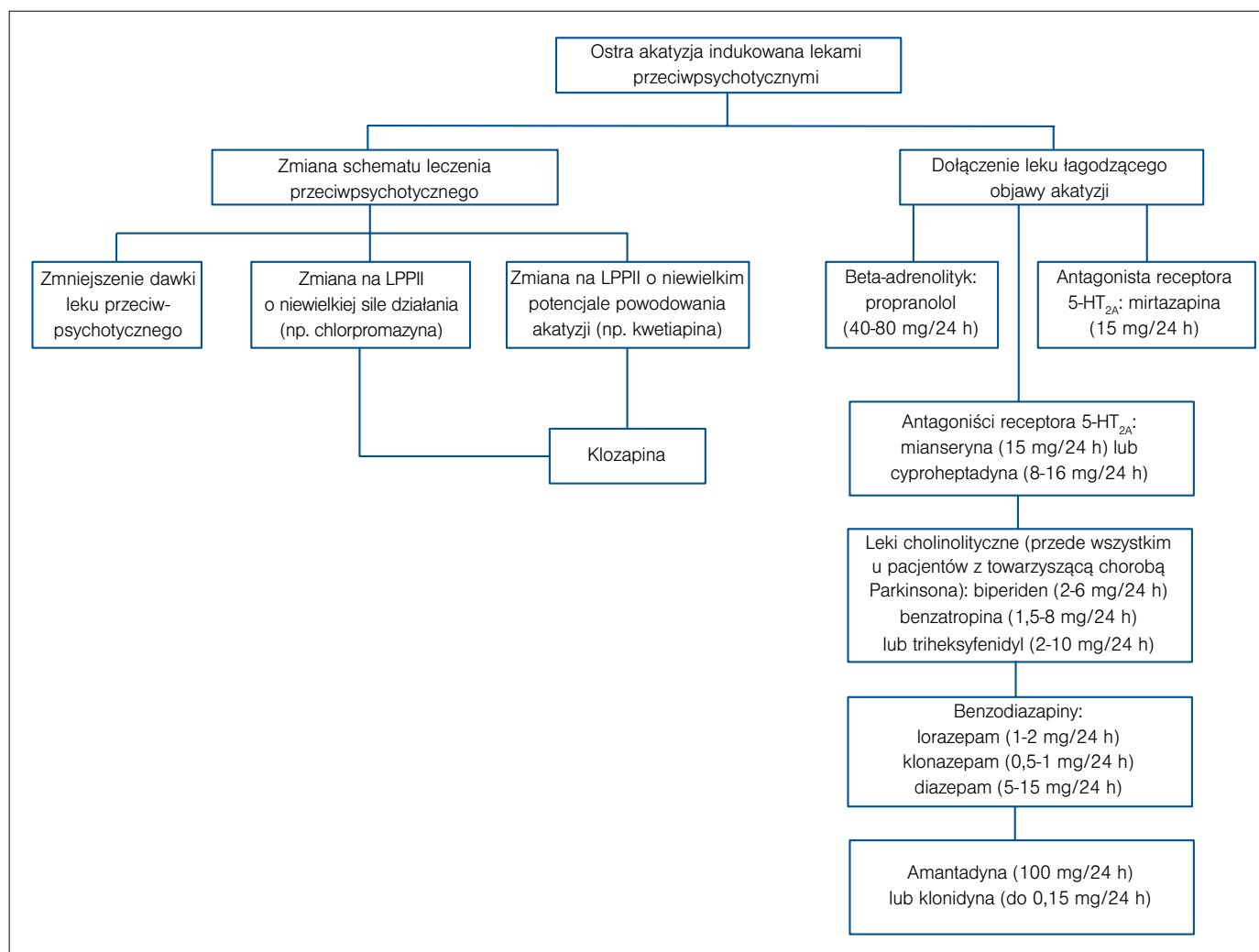
From the British Journal of Psychiatry (2010) 196, 89-01. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2010 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

1. Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, Perlis R, Pikalov A, Assunção-Talbot S. Akathisia: an updated review focusing on second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2009;70:627-43.
2. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
3. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, et al. Extrapyramidal side-effects

RYCINA

Proponowane wytyczne terapeutyczne dotyczące postępowania w ostrej akatyzi indukowanej lekami przeciwpyschotycznymi



LPPI – leki przeciwpyschotyczne pierwszej generacji, LPPII – leki przeciwpyschotyczne drugiej generacji. Opublikowano wcześniejszą wersję tych wytycznych.¹⁰

- of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 2008;193:279-88.
4. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
 5. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Doubleblind comparison of first- and second-generation antipsychotics in earlyonset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008;165:1420-31.
 6. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:203-9.
 7. Poyurovsky M, Pashinian A, Weizman R, Fuchs C, Weizman A. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1071-7.
 8. Baskak B, Atbasoglu EC, Ozguven HD, Saka MC, Gogus AK. The effectiveness of intramuscular biperiden in acute akathisia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:289-94.
 9. Barnes TRE, McPhillips MA. Critical analysis and comparison of the sideeffect and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1999;174 (suppl 38):34-43.
 10. Poyurovsky M, Weizman A. Serotonin-based pharmacotherapy for acute neuroleptic-induced akathisia: a new approach to an old problem. *Br J Psychiatry* 2001;179: 4-8.
 11. Poyurovsky M, Weizman R, Weizman A. Aripiprazole's receptor pharmacology and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry* 2008; 165:398.
 12. Abbas A, Roth BL. Pimavanserin tartrate: a 5-HT_{2A} inverse agonist with potential for treating various neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:3251-9.
 13. Avital A, Gross-Isseroff R, Stryjer R, Hermesh H, Weizman A, Shiloh R. Zolmitriptan compared to propranolol in the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:476-82.
 14. Varty GB, Hodgson RA, Pond AJ, Grzelak ME, Parker EM, Hunter JC. The effects of adenosine A2A receptor antagonists on haloperidol-induced movement disorders in primates. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;200:393-401.