

POLÉKOVÉ EXTRAPYRAMIDOVÉ SYNDROMY

MUDr. Václav Dostál, doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologické oddělení, Krajská nemocnice, Pardubice

Článek obsahuje přehled jak akutních, tak chronických forem polékových extrapyramidových syndromů (EPS) se zaměřením na vedlejší účinky neuroleptik. Zaměřuje se na jejich klinický obraz a na možnosti jejich terapeutického ovlivnění. Dále přináší několik kazuistik ilustrujících jednotlivé EPS.

Mezi léčiva, způsobující často EPS, patří řada lékových skupin – antidepressiva, thymoprofylaktika, antiparkinsonika a nejčastěji neuroleptika. EPS můžeme rozdělit na akutní formy – akutní polékový parkinsonský syndrom, akutní dystonii, akutní akatizii a chronické formy, mezi které počítáme řadu typů tardivních dyskinezi (klasická dyskineze, dystonie, akatizie, tremor, myoklonus, tiky) a konečně tardivní parkinsonský syndrom. K léčbě neuroleptiky či preparáty, které mohou EPS vyvolávat, musíme vždy přistupovat s vědomím tohoto rizika.

Klíčová slova: polékové extrapyramidové syndromy, akutní a tardivní formy.

Úvod

Polékové extrapyramidové syndromy (EPS) představují skupinu polékových vedlejších příznaků, charakterizovaných především projevy motorickými a psychickými. Extrapyramidové vedlejší příznaky se vyskytují u řady lékových skupin. Antidepressiva a thymoprofylaktika (lithium) vyvolávají nejčastěji tremor, jsou zprávy o vzniku myoklonu, choreatických hyperkinez či akatizie. Antiparkinsonika (levodopa a agonisté dopaminu) pak vedou v pozdních stádiích Parkinsonovy choroby k choreatickým projevům a dystonii. U antiepileptik (nejčastěji valproátu) se objevuje tremor, vzácněji choreatické hyperkinezy. Tremor se velmi často vyskytuje i u pacientů léčených bronchodilatancií (sympatomimetiky).

Největší lékovou skupinou, vyznačující se vznikem polékových extrapyramidových syndromů, jsou neuroleptika a jejich deriváty. U této lékové skupiny jsou také EPS nejlépe popsány a uspořádány. Jedná se o léky s antidopaminergním účinkem, které působí jako antagonisté dopaminu na receptorech v CNS, včetně bazálních ganglií. Neuroleptika se však neužívají pouze k léčbě psychotických pacientů; řada preparátů se používá například v gastroenterologii (metoklopramid).

EPS můžeme rozdělit na akutní a chronické formy. Mezi akutní formy patří především parkinsonský syndrom, dystonie a akatizie. Mezi chronické tardivní formy pak patří dystonie, akatizie, dyskineze, myoklonus a tiky. Akutní formy EPS se objevují záhy po začátku léčby – do několika dnů až týdnů. Chronické, tardivní formy se naopak vyskytují mnohem později a mohou přetrvávat i po vysazení terapie. Vznik akutních forem je následkem blokády dopaminových receptorů v bazálních gangliích. Tardivní formy jsou způsobeny pravděpodobně kompenzační hypersenzitivitou dopaminových receptorů po předchozí bloádě (6).

Akutní formy EPS

Polékový parkinsonský syndrom (PPS) se vyznačuje klasickou triádou příznaků hypokineza, rigidita, tremor a dalšími příznaky, jako jsou porucha stoje a chůze a vegetativní dysfunkce (ortostatizmus, seborrea, sialorea) (10). Častější je forma s převahou rigidity a hypokinezy než forma s dominujícím tremorem. Ten je spíše posturální či kinetický.

Postižení bývá symetrické, ale asymetrické formy s větším postižením jedné strany těla se také vyskytují (4).

Syndrom se objevuje relativně později než ostatní akutní formy, a to asi od 5. do 70. dne léčby neuroleptiky a jedná se o velice častý vedlejší příznak léčby typickými neuroleptiky (4). Až 90 % pacientů je tímto syndromem postiženo. Mezi rizikové faktory jeho vývoje je užívání incizivních klasických neuroleptik, rychlé zvyšování medikace a vyšší dávky.

U lehké formy PPS je terapeutický zásah většinou nevhodný, vzhledem k riziku změny léčby u psychotického pacienta. U těžších forem je vhodné snížení dávkování léku či záměna klasického neuroleptika za atypický preparát, u nichž je výskyt EPS nižší. Dále se můžeme snažit ovlivnit parkinsonské příznaky anticholinergními preparáty nebo amantadinem (antagonistou glutamátových receptorů).

Akutní dystonie je rovněž velmi častá komplikace léčby nejen neuroleptiky, ale také často některými gastroenterologickými preparáty (metoklopramid). Dystonie trvá většinou několik minut a často je velmi bolestivá. Dystonie může být buď generalizovaná či fokální nebo segmentová. Podle lokalizace postižených svalových skupin se pak projeví jako trismus, dystonie jazyka s typickou protruzí jazyka, okulogyrní krize, blefarospasmus, torticollis, tzv. rabbit syndrom (dystonie s tremorem svalů rtů), trupová dystonie s opistotonem nebo tzv. Pisa syndrom (jednostranná dystonie svalstva trupu). Nebezpečné jsou vzácnější dystonie laryngofaryngeální s dysfagií a dyspnoí. Dystonie je doprovázena výraznou psychickou symptomatologií s těžkou anxiétou.

Jedná se o časný nežádoucí účinek léčby zejména klasickými neuroleptiky, kdy je postiženo 25–33 % pacientů (8). Rizikovými jsou spíše mladší jedinci a děti. Dalšími rizikovými faktory jsou vyšší dávka, rychlá titrace a také vyšší terapeutická účinnost antipsychotika (3).

Terapeuticky reaguje akutní dystonie velmi dobře na anticholinergika. Podání anticholinergika i.v. (biperiden) je diagnostickým testem, po němž akutní dystonie velmi rychle ustupuje (většinou do 15 minut). Pokud se dystonie znovu objeví, je výhodné nasazení anticholinergika p.o. Typické neuroleptikum je možno vyměnit za atypický preparát a současně podávat profylaktickou dávku anticholinergika až do stabilizace dávky nového preparátu. Celko-

vá doba podávání anticholinergika by však neměla přesáhnout 3 měsíce, neboť bylo prokázáno, že dlouhodobé podávání anticholinergika pak zvyšuje riziko tardivních forem dyskineze.

Pacientka, 22 let, dosud nestonala, neužívala trvalou medikaci. Pro dyspeptický syndrom při v.s. gastritidě byl praktickým lékařem předepsán Torecan drg. Po druhé dávce se rozvinula těžká torticollis s výrazně bolestivým úklonem a rotací hlavy doprava. Diagnostický test s podáním 1 amp. Akinetonu i.v. byl úspěšný, do 2 minut torticollis pominula, asi po 15 minutách se torticollis opět objevila. Pacientka dostala další ampuli Akinetonu i.v. a následně byla medikována Akinetonem tbl. v dávce 3 mg p.d. Po 14 dnech byl Akineton vysazen, bez recidivy dystonie. K užívání Torecanu se již pacientka pochopitelně nevrátila.

Akutní akatizie je další formou akutního polékového syndromu, která se vyskytuje po antipsychotické léčbě. Jedná se o soubor psychických a motorických příznaků, který je charakterizován nutkáním k pohybu – měnit polohy dolních končetin vsedě, křížení dolních končetin vsedě, pohyby prstů, sedání a vstávání ze židle, rozhazování horních končetin, vstoje pochod na místě, pohyby trupem či pánví. Po vykonání těchto pohybů se psychická tenze zmírní (3). Těžká akatizie je pro pacienta velmi nepříjemná a těžko snesitelná. Byly popsány suicidiální pokusy při těžkém průběhu tohoto syndromu.

Projevy akatizie se objevují do měsíce od započeti neuroleptické léčby (8). Rizikem vzniku je opět rychlé zvyšování medikace a užívání vyšších dávek typických neuroleptik. Postup léčby je podobný jako u akutní dystonie. Pokud je to možné, je vhodné snížit dávku neuroleptika, či jej vysadit a vyměnit za atypický preparát. Anticholinergika pak akatizii velmi účinně tlumí – po úvodní dávce biperidenu i.v. se doporučuje pokračovat v léčbě ještě několik dnů per os. Stejně dobrou účinnost při léčbě akutní akatizie prokázaly beta-blokátory – u nás užívaný propranolol (riziko hypotenze) (8).

Chronické formy polékového EPS – tardivní dyskineze

Tardivní dyskineze představují již dlouho dobře známý extrapyramidový projev, vznikající po léčbě neuroleptiky. Jsou definovány jako jakékoliv abnormální pohyby v jedné nebo více svalových skupinách. Abychom mohli dyskinetický příznak označit za polékový, je nutné v anamnéze vysledovat alespoň tříměsíční užívání neuroleptika. Dále vznik dyskinetického syndromu není možné vysvětlit jiným způsobem. Průměrná prevalence poruchy je 15–20 % (8). Často přetrvávají i po vysazení neuroleptika. Riziko tardivní dyskineze stoupá s věkem. Výskyt je častější u žen, osob s afektivní poruchou, s diabetem 2. typu, abusem návykových látek v anamnéze, při výskytu akutních forem EPS v anamnéze, při kognitivním deficitu a také vlivem genetických faktorů. Z těchto genetických faktorů je pravděpodobně nejvýznamnější přítomnost varianty genotypu dopaminového receptoru D3 obsahujícího glycinové varianty alel. Má významný vztah k výskytu, tíži a perzistenci tardivních dyskinez (6).

Mezi projevy tardivních dyskineze patří následující jednotky: klasická tardivní dyskineze, tardivní dystonie, tardivní akatizie, tardivní tremor, tardivní myoklonus a tardivní tiky.

Klasická tardivní dyskineze je nejlépe popsána forma chronického EPS. Vyznačuje se stereotypními choreiformními pohyby, hlavně v oblasti dolní poloviny obličeje. Nejvýraznější je postižení jazyka, s motorickým neklidem v ústech, vyplazování a zatahování jazyka, neschopnost udržet jazyk vyplazený z dutiny ústní v klidu, grimasování, špulení úst, otvírání a zavírání úst, pohyby rtů a tváří jako při žvýkání (9). Tardivní dyskinetické projevy však mohou postihovat také končetiny – například prsty horních končetin se pohybují jako při hře na kytaru nebo při počítání peněz. Při postižení trupu se pacient nepravidelně kroutí, choreatické pohyby mohou postihnout i dolní končetiny. Vzácnější je postižení dýchacího a polykacího svalstva, které se projevuje dyspnoí, hyperventilací, dysartrií, fonačními fenomény (vzdychání, bručení apod).

Diagnostický test: na rozdíl od akutních projevů se tardivní dyskineze podáním anticholinergika i.v. zhorší. V další terapii tardivních dyskineze se tedy anticholinergika neužívají. Nezávažné a mírné tardivní projevy, které pacienta neruší a nezatěžují, není třeba léčit. Pokud se však jejich intenzita zvyšuje, je třeba přistoupit k velmi pomalému snižování dávky neuroleptika, kdy přes možné přechodné počáteční zhoršení dyskinetických projevů (v trvání 2 až 3 týdnů) nakonec dojde k jejich zmírnění. Pokud nelze redukovat dávku neuroleptika nebo snížení nebylo účinné, je nutné vyměnit neuroleptikum za atypický preparát. V dalším kroku, pokud jsme stále nebyli úspěšní, se doporučuje přidat některý z ověřených supresorů dyskineze – betablokátory (propranolol), benzodiazepiny (clonazepam), blokátory Ca kanálu (nifedipin), antioxidanta (vit. E). Některé fokální dyskinetické formy (zejména periorální) lze dobře ovlivnit lokální aplikací botulotoxinu. Pokud ani tyto postupy nejsou účinné, nezbyvá než přejít v neuroleptické léčbě na rezervní atypické neuroleptikum s téměř nulovým výskytem EPS – klozapin (2), s vědomím rizika agranulocytosy a s nutností kontroly krevního obrazu. Nakonec při vyčerpání všech předchozích možností je možno užít dopamin depleční látky, jako je tetrabenazin (u nás ovšem neregistrovaný). U život ohrožujících dyskinez se přistupuje k elektrokonvulzivní terapii či k neurochirurgickému zákroku (palidotomie a thalamotomie).

Pacientka, 58 let, léčena od r. 1993 pro paranoidně halucinatorní psychózu. Užívala klasická neuroleptika (Perfenazin, Plegomazin). Asi od r. 1998 se pak začaly objevovat mimovolní pohyby obou DKK, více LDK, chůze až tanečního charakteru, přidaly se mimovolní pohyby v oblasti úst (špulení úst, otevírání úst, vyplazování jazyka, chvění horního rtu). Bez jasněho kognitivního deficitu. Byl nasazen Rivotril v dávce 2 mg p.d. a betalytikum Atenolol 50 mg p.d., na noc Buronil 25 mg p.d. Psychicky je nyní pacientka stabilní. Po 3 letech jsou hyperkinezy výrazně ztlumeny, i když zcela nevyzmizely. Občas se objevuje špulení úst, ale bez větších hyperkinez jazyka.

Tardivní dystonie. Výskyt pozdních dystonických projevů je výrazně menší než akutní formy – udává se incidence 1–4 % u pacientů léčených neuroleptiky (6, 9). Mezi nejčastější projevy patří blefarospasmus, cervikální dystonie, okulogyrní krize. Postupně se vyvíjejí generalizované formy – trupové dystonie s torzí trupu, končetinové dystonie a pánevní dystonie s pseudokopulačními pohyby. Postižení laryngeálního a faryngeálního svalstva se pak projevuje dysfagií, dysartrií a poruchami ventilace.

Na rozdíl od klasické tardivní dyskineze je tardivní dystonie ovlivnitelná anticholinergiky.

Diagnostický test s i. v. aplikací anticholinergika dystonické projevy rychle zmírňuje. Proto anticholinergika v léčbě dystonických projevů využíváme u lehčích dystonií. Je však nutno dosáhnout vyšších dávek, které jsou zatíženy výraznými nežádoucími účinky. Pokud není efekt dostatečný, je nutno redukovat dávku neuroleptika, případně přejít na atypický preparát. U dystonií však tato strategie bývá relativně málo účinná a dystonické projevy mají tendenci přetrvávat i po vysazení typického neuroleptika (8). Pokud dystonie přetrvávají na atypickém neuroleptiku, či na menší dávce typického neuroleptika, bývá nakonec nutno přejít na klopazepin. Další postupy jsou podobné jako u terapie klasických tardivních dyskinez – fokální či segmentální dystonie je možno potlačit botulotoxinem (5), dále je možno zkusit účinek supresorů dyskinez a dystonií (blokátory Ca kanálu, betalytika, antioxidanty, případně tetraabenazin) (7). U těžkých generalizovaných dyskinez je pak poslední možností elektrokonvulzivní terapie či neurochirurgické postupy (včetně hluboké mozkové stimulace v budoucnu).

U pacienta, 80 let, sledovaného na neurologii od r. 1987 pro lehkou rigiditu a hypokinezu, se postupně vyvinul oboustranný blefarospasmus, který občas způsoboval funkční slepotu. V anamnéze nakonec bylo vysledováno období nejméně 5 let, kdy pacient užíval pravidelně Haloperidol, pro schizofektivní poruchu. V době prvního výskytu blefarospasmu na konci 80. let byl již pacient několik let bez neuroleptické medikace. V r. 1995 byl nasazen Akineton, ale pro nežádoucí účinky (xerostomie), a také pro nevhodnost anticholinergní léčby u starších pacientů (možné psychické komplikace), byl vysazen. V roce 2000 byl blefarospasmus opakovaně ovlivněn lokální aplikací botulotoxinu s dobrým efektem.

Tardivní akatizie se projevuje stejnými symptomy jako akutní forma. Výskyt se udává až u 20 % pacientů užívajících typická neuroleptika. Udává se, že tardivní forma má mírnější psychický úzkostný doprovod než forma akutní, pohyby jsou také stereotypnější. U některých pacientů není dokonce mentální složka vůbec patrná, a přesto jsou motorické projevy výrazné – tzv. pseudoakatizie (7).

Tardivní akatizie reaguje jen málo na anticholinergní léčbu, proto je nutno vyzkoušet efekt ostatních supresorů EPS – betablokátorů (propranolol) či benzodiazepinů (klonazepam) (6, 7). Po vysazení neuroleptika má akatizie tendenci dlouho přetrvávat a jen pomalu ustupovat. Léčba

tardivní akatizie je obecně nejméně úspěšná ze všech projevů polékového EPS.

Pacientka, 66 let, léčena od roku 1987 pro organickou poruchu s bludy. Užívala Chlorprothixen. Asi po 5 letech užívání se objevil jemný klidový tremor LHK, který při činnostech mizí a pacientku neobtěžuje a nebrání jí v běžných činnostech. Postupně se přidal neklid akra LDK, poté i PDK, nemůže vydržet vsedě, musí přecházet. V r. 2001 byl proto vysazen Chlorprothixen, zatím bez dekompenzace základního psychiatrického onemocnění. Ve snaze ovlivnit akatizii byl nasazen Rivotril do dávky 4 mg p. d., který pacientka snášela dobře. Pro jeho nedostatečný efekt pak přidán po půl roce Atenolol v dávce 5 mg p. d. Efekt je jen částečný, občasné projevy akatizie přetrvávají, i když v současnosti pacientka nebere žádnou neuroleptickou léčbu.

Tardivní tremor je poměrně vzácný, přesné údaje o jeho incidenci nejsou. Popisuje se jak klidový tremor, tak akční typ třesu, který bývá častější. Jen velmi vzácně se vyskytuje izolovaně. Většinou se kombinuje s jinými extrapyramidovými projevy, jako je tardivní dyskineze či dystonie (6).

Terapeuticky mívají dobrý efekt anticholinergika a benzodiazepiny.

Pacientka, 51 let, léčena od r. 1980 pro schizofektivní poruchu s depresivními rysy. Od začátku choroby léčena typickými neuroleptiky (Plegomazin, Haloperidol, Chlorprothixen), dále užívala thymoprofylaktika – Lithium. V dostupné lékařské dokumentaci je zmínka o prvním výskytu tremoru již v r. 1993, tehdy užívala krátce ApoBenzotropin v dávce 1,5 mg p. d. Důvod vysazení není jasný. V srpnu 2002 pak sama pacientka udává náhle vzniklou akcentaci předtím mírného třesu. Třes postihuje obě poloviny těla, více vlevo. Je převážně klidový, středně velké amplitudy, rychlý. V posturální zátěži se mírní, ale zcela nemizí. Dále je přítomna intermitentní fokální dystonie palce na LDK. Není vyjádřena rigidita a je jen sporná hypokineza levostranných končetin. Chůze je zcela normální včetně synkinez HKK při chůzi. V listopadu 2002 byl vysazen Chlorprothixen, vysazeno také lithium, nyní užívá Risperdal v dávce 3 mg p. d. a Lamictal 50 mg p. d. jako stabilizátor nálady. K ovlivnění tremoru nasazen Akineton 6 mg p. d. s nedostatečným efektem a známými vedlejšími účinky.

V současné době se snažíme ovlivnit tremor kombinací Rivotrilu a Trimepranolu.

Tardivní myoklonus byl jako polékový extrapyramidový projev popsán relativně nedávno. Snad až 30 % pacientů léčených typickými neuroleptiky trpí těmito projevy (8). Myoklonus se projevuje prudkými mimovolními záškuby svalových snopců. Vyskytuje se v kterékoli části těla, nejčastěji na horních končetinách, méně v obličeji. Frekvence myoklonických záškubů značně kolísá. Myoklonus se často vyskytuje současně s dalšími druhy EPS, nejčastěji tardivní dyskinezí. U většiny pacientů jsou projevy velmi mírné a nevyžadují žádnou léčbu. U těžších forem má dobrou účinnost phenytoin a klonazepam (2).

Tardivní tiky (tardivní polékový syndrom Gilles de la Tourette) se vyskytuje velmi vzácně. Projevuje se komplexními tiky s motorickou a fonační symptomatologií, vokalizace má často koprofalický obsah. Na rozdíl od idiopatického syndromu Gilles de la Tourette se nevyskytují další psychické příznaky, jako hyperaktivní chování či obsedantně kompulzivní porucha (8). Prognóza polékového syndromu je však dobrá, reaguje dobře na změnu medikamentu za atypický preparát, nebo spontánně ustupuje po vysazení neuroleptika do 4 měsíců. Dále jsou zprávy o dobrém efektu změny neuroleptické léčby na klopazín či přidání klonazepamu.

Tardivní parkinsonský syndrom dosud není jednotně uznáván, jsou však zprávy o přetrvávání parkinsonských příznaků i po vysazení antipsychotik. Parkinsonský syndrom pak přetrvával týdny, měsíce i roky. Některé případy se dají vysvětlit demaskováním incipientní Parkinsonovy choroby blokem dopaminergních receptorů neuroleptiky.

Literatura

1. Adams RD, Victor M. Disorders of the Nervous System Due to Drugs. In: Principles of neurology, 6th ed., Mac Graw Hill 1997: 934–935.
2. Akiyama K. Algorithm for neuroleptic-associated tardive movement disorders. Psych and Clin Neurosci 1999; 53: 23–30.
3. Gershanik OS. Drug Induced Dyskinesias. In: Jankovic J, Tolosa E: Parkinson's Disease and Movement Disorders, 3th ed., Lippincott Williams Wilkins, 1998: 579–601.
4. Kaňovský P. Nozologie parkinsonských syndromů. In: Růžicka E, Roth J, Kaňovský P. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy, Galén 2000: 149–150.
5. Kaňovský P. Sekundární dystonie. In: Kaňovský P. Dystonie. Galén 1999: 33–35.
6. Maršálek M, Seifertová D. Extrapiramidové syndromy při léčbě psychofarmaky. In: Hoschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie, Tigris 2002: 741–757.
7. Maršálek M. Tardive drug-induced extrapyramidal syndromes. Pharmacopsychiatry 2000; 22: 14–33.
8. Roth J, Růžicka E. Polékové dyskinetické syndromy. In: Růžicka E, Roth J, Kaňovský P. Dyskinetické syndromy a onemocnění, Galén 2002: 255–275.
9. Růžicka E. Extrapiramidové poruchy v neurologii a psychiatrii. Psychiatrie 1997; 1: 40–46.
10. Růžicka E, Roth J. Neuroleptika, parkinsonismus a Parkinsonova nemoc. Čes. a slov. neurol. a neurochir. 1996; 3: 131–135.

Polékové dyskinetické syndromy jsou tedy velmi častou komplikací léčby mnoha preparáty. Samy vedou ke zhoršení kvality života pacienta, k nižšími efektu primární léčby a ke snížení pacientovy compliance. Jejich léčba je velmi svízelná a často vede k polypragmazi s dalšími komplikacemi.

Již při zahajování léčby preparátem, který může vyvolávat EPS, si tedy musíme být vědomi tohoto rizika, zvážit přínos nasazení tohoto preparátu, riziko vývoje EPS a přínos této léčby pro pacienta. Měli bychom se snažit hledat preparát s menším potenciálem vývoje EPS (platí zejména pro neuroleptika). Pokud je léčba nasazena a extrapyramidové příznaky jsou již vyvinuty, je nutno hledat jiné terapeutické možnosti s menšími riziky vývoje EPS. A konečně je nutno zvážit, zda jsou extrapyramidové polékové projevy natolik závažné, aby vyžadovali léčbu či změnu stávající medikace.