

Ośrodkowe antycholinergiczne objawy niepożądane leków przeciwpsychotycznych

Central anticholinergic side effects of antipsychotic drugs

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 0 503 009 339, e-mail: małgorzata.urban1@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych do lecznictwa psychiatrycznego wiąże się ze znacznym postępem w terapii zaburzeń psychotycznych. Mimo niewątpliwej skuteczności terapeutycznej leki te wykazują wiele działań niepożądanych. Jednym z nich jest ośrodkowy zespół antycholinergiczny, objawiający się m.in. zaburzeniami orientacji, zaburzeniami mowy, zaburzeniami świadomości (zwykle majaczeniem), pobudzeniem, a czasem także ośrodkową niewydolnością oddechową. Objawy te spowodowane są blokadą ośrodkowych receptorów muskarynowych, przede wszystkim podtypu M1. Często do objawów ośrodkowych dołączają także te związane z obwodowym działaniem antycholinergicznym. Ośrodkowa blokada antycholinergiczna wiąże się przede wszystkim z terapią słabymi neuroleptykami klasycznymi, głównie tiorydazyną. Spośród leków przeciwpsychotycznych II generacji największą aktywność antycholinergiczną wykazują klozapina i olanzapina. Leczenie ośrodkowego zespołu antycholinergicznego jest w większości przypadków objawowe. Swoista odtrutka – fizostygmina – jest stosowana wyjątkowo w przypadku ciężkich zaburzeń świadomości i niewydolności oddechowej. Lek ten ma ograniczone zastosowanie z powodu swoich działań ubocznych, przede wszystkim zagrażającej życiu bradykardii. Właściwości antycholinergiczne leków przeciwpsychotycznych ujawniają się częściej u osób starszych. Ta grupa pacjentów zwykle zażywa także wiele innych, niepsychiatrycznych leków, które również działają antycholinergicznie. Z tego powodu należy, o ile to możliwe, unikać stosowania u starszych pacjentów leków przeciwpsychotycznych mogących wywołać ośrodkowy zespół antycholinergiczny.

Słowa kluczowe: acetylocholina, receptory muskarynowe, aktywność antycholinergiczna, leki przeciwpsychotyczne, fizostygmina

Summary

The introduction of antipsychotic drugs to psychiatric treatment is connected with significant progress in psychotic disorders therapy. Despite the effectiveness of this treatment, the drugs have numerous side effects. One of them is central anticholinergic syndrome: confusion, speaking disorders, consciousness disorders (usually delirium), agitation, and sometimes – central respiratory failure. These symptoms are caused by central muscarinic receptors blockade, especially M1 subtype. Frequently central anticholinergic symptoms are accompanied by peripheral symptoms. Central cholinergic blockade is mainly caused by certain typical neuroleptics e.g. thioridazine. Clozapine and olanzapine show the highest anticholinergic activity among atypical neuroleptics. Central anticholinergic syndrome treatment is usually symptomatic. Specific antidote – physostigmine is used exceptionally in case of severe consciousness disorders or respiratory failure. The use of this drug is limited due to its side effects, especially bradycardia. Anticholinergic features of these drugs develop more often in elderly. This group of patients also intake other types, nonpsychiatric drugs, which may cause central anticholinergic syndrome.

Key words: acetylcholine, muscarinic receptors, anticholinergic activity, antipsychotic drugs, physostigmine

Neurotransmitter acetylocholina jest naturalnym agonistą receptorów muskarynowych, które rozmieszczone są zarówno ośrodkowo, jak i obwodowo. Dotychczas zidentyfikowano pięć podtypów tych receptorów:

- M1 – znajdują się głównie w komórkach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a także neuronach obwodowego układu nerwowego i komórkach okładzinowych żołądka;
- M2 – występują w mięśniu sercowym i w zakończeniach presynaptycznych układu nerwowego obwodowego i ośrodkowego;
- M3 – występują na komórkach gruczołowych oraz na mięśniówce gładkiej narządów wewnętrznych i naczyń krwionośnych;
- M4 – znajdują się w OUN, odpowiadają czynnościowo receptorom M2;
- M5 – znajdują się w OUN, odpowiadają czynnościowo receptorom M4^(1,2).

Grupa ta zaliczana jest do receptorów metabotropowych. Są one zlokalizowane na błonach komórkowych, a ich pobudzenie w organizmie przez acetylocholinę wiąże się z aktywacją białka G i fosforylacją GDP do GTP. Każdy receptor muskarynowy zbudowany jest z hydrofobowego białka, które posiada 7 odcinków śródbłonowych o strukturze α -helisy. Acetylocholina przyłącza się do zewnątrzkomórkowej części białka, powodując zmianę jego konformacji. Dzięki temu do drugiej i trzeciej pętli wewnątrzkomórkowej może przyłączyć się białko G aktywujące się w ten sposób i doprowadzające do fosforylacji GDP i powstania GTP, które, związane z podjednostką α białka G, tworzy kompleks aktywujący przekazniki drugiego rzędu⁽¹⁾. Receptory działają w dwójki sposób. Receptory M1, M2 i M5 aktywują typ Gq białka G. Uwolnione w wyniku hydrolizy podjednostki β białka G aktywują fosfolipazę C, która rozkłada difosforan fosfatydyloinozytolu (PIP2) na trifosforan inozytolu (IP3) i diacyloglicerol (DAG). IP3 uwalnia wewnątrzkomórkowe zasoby wapnia oraz otwiera kanały wapniowe w błonie komórkowej, prowadząc do wzrostu stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie. DAG natomiast aktywuje kinazę C, wyzwalając kaskadę aktywującą szereg białek. Receptory M2 i M4 aktywują białka typu Gi, które hamują aktywność cykazy adenylowej. Spadek cAMP powoduje zwiększenie prądu potasowego. Zwiększenie stężenia jonów K^{+} hamuje przewodnictwo przez kanały wapniowe zależne od potencjału. Pobudzenie receptorów muskarynowych może również aktywować kaskadę przemian kwasu arachidonowego oraz aktywować cyklazę guanylową.

Efekty pobudzenia poszczególnych podtypów receptorów muskarynowych są następujące:

- M1 – depolaryzacja w zwojach układu autonomicznego i pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (przypuszczalny wpływ na procesy zapamiętywania), skurcz mięśni gładkich przewodu

pokarmowego oraz wzrost wydzielania soku żołądkowego;

- M2 – skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego oraz ujemny efekt dromotropowy (zwolnienie przewodzenia);
- M3 – zwiększenie wydzielania śliny, potu oraz wydzielania gruczołów oskrzelowych, skurcz mięśni gładkich przy równoczesnym wzroście wydzielania tlenu azotu działającego wazodilacyjnie;
- M4 i M5 – rola tych podtypów receptorów nadal pozostaje niejednoznaczna⁽¹⁾.

Wiadomo, że ośrodkowy system receptorów muskarynowych jest związany z kilkoma istotnymi czynnościami poznawczymi, przede wszystkim z funkcją uwagi oraz pamięci. Ponadto ośrodkowy układ cholinergiczny, w warunkach fizjologicznych, jest utrzymywany w równowadze z układem dopaminergicznym. Zachwianie tej równowagi oraz interakcje pewnych substancji chemicznych (głównie leków) z receptorami muskarynowymi (przede wszystkim z podtypem M1) może wywołać różnorodne niepożądane reakcje^(3,4).

OŚRODKOWY ZESPÓŁ ANTYCHOLINERGICZNY – OBJAWY KLINICZNE

Zaburzenia ośrodkowej transmisji cholinergicznej przez substancje będące antagonistami acetylocholinę może spowodować wystąpienie ośrodkowego zespołu antycholinergicznego (OZA). Poza farmaceutykami, które należą do typowych cholinolityków, takich jak np. atropina, wielu pacjentów przyjmuje leki mające tzw. „ukrytą” aktywność antycholinergiczną. Są to m.in. niektóre leki kardiologiczne, przeciwalergiczne, przeciwdepresyjne, a także niektóre leki przeciwpsychotyczne^(3,5). Ośrodkowe objawy antycholinergiczne to: zaburzenia orientacji, zaburzenia funkcji poznawczych, dyzartria, omamy, pobudzenie, senność, zaburzenia świadomości (zwykle majaczenie, ale także sopor i śpiączka), ośrodkowa niewydolność oddechowa. Ponadto mogą dołączyć objawy związane z blokadą obwodowych receptorów muskarynowych, takie jak: suchość błon śluzowych, sucha, zaczerwieniona, rozpalona skóra, rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych, tachykardia, upośledzenie motoryki jelit (aż do niedrożności porażennej), retencja moczu, hipertermia, zaburzenia widzenia. Wyjątkowo rozwija się wstrząs kardiogeny i ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa⁽⁶⁾. Obraz kliniczny OZA jest często zmienny, co może prowadzić do nieprawidłowego rozpoznania. Zanim rozwinię się pełny obraz OZA, stan psychiczny pacjenta pogarsza się, co często koreluje ze zwiększaniem dawki leku przeciwpsychotycznego. Ośrodkowe objawy antycholinergiczne należy różnicować z:

- zaburzeniami równowagi wodno-elektrolitowej;
- zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej;

Powinowactwo	Lek
bardzo silne (5,8-11)	tiorydazyna
silne (1,4-2,8)	chloropromazyna lewomepromazyna
słabe (0,05-0,07)	chlorprotiksen zuklopentyksol
minimalne (0,004-0,002)	flufenazyna perfenazyna trifluoperazyna haloperidol pimozyd

Tabela 1. Powinowactwo klasycznych neuroleptyków do receptorów muskarynowych⁽⁹⁾

- hipoglikemią;
- hipoksją, hiperkapnią;
- zaburzeniami związanymi ze stosowaniem środków psychoaktywnych⁽⁶⁾.

ANTYCHOLINERGICZNE DZIAŁANIE KLASYCZNYCH NEUROLEPTYKÓW I LEKÓW PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH II GENERACJI

Wystąpieniu OZA najbardziej sprzyja terapia słabymi neuroleptykami klasycznymi^(7,8). Są to zarazem leki, które najsilniej blokują ośrodkowe receptory muskarynowe, przede wszystkim M1. Największy efekt antycholinergiczny spośród leków klasycznych wykazują tiorydazyna, lewomepromazyna i chloropromazyna (tabela 1)⁽⁹⁾. W przypadku LPIIG wielu badaczy wykazało istotną aktywność antycholinergiczną klozapiny, olanzapiny (tabela 2), a także kwetiapiny⁽¹⁰⁻¹²⁾. W badaniach *in vitro* klozapina i olanzapina wykazywały duże powinowactwo do receptorów muskarynowych, jednakże było ono znacząco mniejsze niż w przypadku klasycznych antagonistów tych receptorów. Nasilenie klinicznych objawów blokady przewodnictwa cholinergicznego było związane ze zwiększeniem dawek stosowanych leków^(3,10,11,13). Lavallay i wsp.⁽¹²⁾ wykazali istotnie słabsze wiązanie recepto-

rów muskarynowych prążkowie i kory mózgowej przez risperidon w porównaniu z olanzapiną. Inni badacze także wykazali brak lub minimalne działanie antycholinergiczne risperidonu, amisulprydu, sulpirydu, zyprazydonu i aripiprazolu stosowanych w dawkach terapeutycznych^(10,14-16). Raedler⁽¹⁷⁾ potwierdził w badaniach *in vivo* istotny antycholinergiczny efekt działania klozapiny oraz olanzapiny. Klozapina charakteryzowała się większym powinowactwem do receptorów muskarynowych w zwojach podstawy, korze mózgowej, wzgórzu i moście w porównaniu z olanzapiną. Wyniki powyższych badań są zgodne z relatywnie często obserwowanymi w praktyce klinicznej antycholinergicznymi objawami niepożądanymi tych leków. Pewne badania wykazały także, że klozapina i olanzapina w warunkach *in vitro* działają także jako częściowi agoniści receptorów muskarynowych, jednakże *in vivo* oba te leki wykazują wyłącznie antagonistyczną aktywność⁽¹¹⁾. W określeniu działania antycholinergicznego LPIIG pomocne mogłyby być także badania aktywnych metabolitów tych leków. Przykładem może być norklozapina – aktywny metabolit klozapiny uważany za agonistę muskarynowego, który właśnie dzięki temu efektowi może łagodzić antycholinergiczne działanie klozapiny⁽¹⁰⁾.

Obserwacje kliniczne i wyniki badań wskazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia ośrodkowego działania an-

Powinowactwo	Lek
bardzo silne (5,8-11)	klozapina
silne (1,4-2,8)	olanzapina
brak (<0,001)	amisulpryd sulpiryd risperidon zyprazydon

Tabela 2. Powinowactwo leków przeciwpsychotycznych II generacji do receptorów muskarynowych⁽⁹⁾

tycholinergicznego leków silnie blokujących receptory muskarynowe jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, otepiałych oraz po urazach czaszkowo-mózgowych^(18,19). Nie bez znaczenia jest także fakt, że ludzie starsi przyjmują zwykle wiele innych leków, również niepsychiatrycznych, które wykazują działanie antycholinergiczne.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA OZA

Blokada receptorów muskarynowych może wywołać różnorodne objawy kliniczne. Niektóre z nich, takie jak np. ośrodkowa niewydolność oddechowa, mogą być szczególnie niebezpieczne dla zdrowia i życia pacjentów. Tego rodzaju działania niepożądane są częstsze i bardziej niebezpieczne u ludzi starszych⁽¹⁸⁾. Tune i wsp.⁽²⁰⁾ podają, że zaledwie ok. 20% starszych pacjentów w pełni powraca do zdrowia po epizodzie majaczenia indukowanego lekami o właściwościach antycholinergicznym. Z tego powodu pacjenci, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia OZA, powinni być szczególnie obserwowani, aby lekarz odpowiednio wcześniej mógł zauważyć niepokojące objawy kliniczne⁽⁵⁾. Jeśli jednak wystąpi OZA, należy przede wszystkim natychmiast odstawić leki działające antycholinergicznie⁽⁹⁾. Leczenie, w znakomitej większości przypadków, jest objawowe. Należy:

- zapewnić pacjentowi wydolność oddechową;
- prowadzić odpowiednią do stanu pacjenta płynno-terapię;
- wyrównać i kontrolować ciśnienie krwi i tętno;
- w przypadku zaburzeń rytmu serca należy zastosować leki antyarytmiczne;
- zlecić kontrolę diurezy (aby nie przeoczyć retencji moczu)⁽⁵⁾.

Dodatkowo pacjentowi należy zapewnić odpowiednią opiekę pielęgniarską oraz zabezpieczyć go przed ewentualnymi urazami, do których może dojść w wyniku silnego pobudzenia. Należy również brać pod uwagę, że niewydolność oddechowa może wymagać intubacji i kontrolowanego oddechu⁽²¹⁾. Objawy OZA ustępują zwykle w czasie od kilku godzin do kilku dni.

Specyficznym antidotum w przypadku zatrucia antycholinergicznego jest fizostygmina – odwracalny inhibitor acetylocholin esterazy. W starszych publikacjach lek ten jest rekomendowany do leczenia OZA, ponieważ łatwo pokonuje barierę krew – mózg, a dzięki temu znosi zarówno obwodowe, jak i ośrodkowe objawy antycholinergiczne⁽²²⁾. Obecnie jednak klinicyści są ostrożniejsi w podejmowaniu leczenia fizostygminą. Fizostygmina, chociaż skutecznie i szybko łagodzi objawy zatrucia, nie jest lekiem w pełni bezpiecznym. Najniebezpieczniejszym objawem ubocznym tego leku jest zagrażająca życiu bradykardia wynikająca z pobudzenia układu przywspółczulnego. Ponadto mogą wystąpić: skurcz oskrzeli i duszność, biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha, osłabienie, ślinotok, nadmierne łzawienie. Z tego

powodu lek ten można stosować tylko w przypadku znacznego pobudzenia, zaburzeń świadomości i objawów psychotycznych nieodpowiadających na inne leczenie, a także gdy wystąpią ciężkie zaburzenia oddechu⁽⁹⁾. Fizostygminę należy podawać domięśniowo lub dożylnie w dawce 1-2 mg przez 2-5 min. Jeśli jest to konieczne, dawkę można powtórzyć po upływie 40 minut⁽²¹⁾. Przed podaniem leku należy wykonać badanie EKG, zwracając szczególną uwagę na szerokość zespołów QRS, a po podaniu leku – monitorować oddech i krążenie pacjenta.

OZA może być niebezpiecznym objawem niepożądanym towarzyszącym farmakoterapii zaburzeń psychotycznych. Z tego powodu, szczególnie u starszych pacjentów, którzy przyjmują dodatkowo wiele innych leków, należy unikać stosowania neuroleptyków wywierających duży wpływ antycholinergiczny.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Widy-Tyszkiewicz E.: Leki układu cholinergicznego. Leki cholinomimetyczne. W: Kostowski W. (red.): Farmakologia. Wyd. 2, PZWL, Warszawa 2001: 379-382.
2. Caulfield M.P.: Muscarinic receptors – characterization, coupling and function. *Pharmacol. Ther.* 1993; 58: 319-379.
3. Mulsant B.H., Gharabawi G.M., Bossie C.A. i wsp.: Correlates of anticholinergic activity in patients with dementia and psychosis treated with risperidone or olanzapine. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 1708-1714.
4. Matsui M., Yamada S., Oki T. i wsp.: Functional analysis of muscarinic acetylcholine receptors using knockout mice. *Life Sci.* 2004; 75: 2971-2981.
5. Marchlewski M.B.: Anticholinergic syndrome. Avoiding misdiagnosis. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 1994; 32: 22-24.
6. Ruprecht J., Dworacek B.: Central anticholinergic syndrome during postoperative period. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1990; 9: 295-304.
7. Masand P.S.: Side effects of antipsychotics in the elderly. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61 (supl. 8): 43-49.
8. Casey D.E.: Side effects profiles of new antipsychotic agents. *J. Clin. Psychiatry* 1996; 57 (supl. 11): 40-45.
9. Rzewuska M.: Leki przeciwpsychotyczne, wskazania, przeciwwskazania, interakcje, przesłanki ułatwiające wybór leku. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2001; 1: 3-56.
10. Chew M.L., Mulsant B.H., Pollock B.G. i wsp.: A model of anticholinergic activity of atypical anticholinergic medications. *Schizophr. Res.* 2006; 88: 63-72.
11. Bymaster F.P., Felder C.C., Tzavara E. i wsp.: Muscarinic mechanism of antipsychotic atypicality. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2003; 27: 1125-1143.
12. Lavalaye J., Boonij J., Linszen D.H. i wsp.: Higher occupancy of muscarinic receptors by olanzapine than risperidone in patients with schizophrenia. A [123I]-IDEX SPECT study. *Psychopharmacology (Berl.)* 2001; 156: 53-57.
13. Chengappa K.N., Pollock B.G., Parepally H. i wsp.: Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000; 20: 311-316.

14. Baca E., Azanza J.R., Giner J. i wsp.: Ziprasidone: from pharmacology to the clinical practice. One year of experience. *Actas Esp. Psiquiatr.* 2005; 33: 311-324.
15. Stimmel G.L., Gutierrez M.A., Lee V.: Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin. Ther.* 2002; 24: 21-37.
16. Tracy J.I., Monaco C.A., Abraham G. i wsp.: Relation of serum anticholinergic toxicity to cognitive status in schizophrenia patients taking clozapine or risperidone. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59: 184-188.
17. Raedler T.J.: Comparison of the in-vivo muscarinic cholinergic receptor availability in patients treated with clozapine and olanzapine. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007; 10: 275-280.
18. Gareri P., De Fazio P., Cotroneo A. i wsp.: Anticholinergic drug-induced delirium in an elderly Alzheimer's dementia patient. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2007; 44 (supl. 1): 199-206.
19. Davidson M., Harvey P.D., Powchik P. i wsp.: Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 197-207.
20. Tune L., Carr S., Hoag E., Cooper T.: Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 1393-1394.
21. Szajewski J.: www.intox.org.
22. Granacher R.P., Baldessarini R.J.: Physostigmine. Its use in acute anticholinergic syndrome with antidepressant and antiparkinson drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* 1975; 32: 375-380.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Psychiatria i Psychologia Kliniczna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma.
Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 25 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Prenumeraty można dokonać za pomocą załączonego blankietu.
Zamówienie proszę przesłać pocztą lub faksem.
5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet.
Druk zamówienia znajduje się na stronie www.psychiatria.com.pl