

## Zasady stosowania leków psychotropowych w neurologii

Dr hab. n. med. Jan Jaracz

Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego, Poznań



### WSTĘP

#### Zaburzenia psychiczne w chorobach neurologicznych

Zaburzenia psychiczne stanowią część obrazu klinicznego chorób neurologicznych. Za dobrze udokumentowane w literaturze uznać należy częste występowanie depresji po udarze mózgu, w przebiegu choroby Parkinsona, w stwardnieniu rozsianym oraz padaczce i chorobie Alzheimera. W przebiegu chorób neurologicznych wystąpić mogą także halucynozja oraz zaburzenia urojeniowe. W klasyfikacji ICD-10 zaburzenia te opisano w części F 06: Inne zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem lub dysfunkcją mózgu.

#### Konsekwencje wystąpienia zaburzeń psychicznych w chorobach neurologicznych

W następstwie wystąpienia zaburzeń psychicznych często obserwuje się:

- pogorszenie współpracy chorego w zakresie stosowania się do zaleceń (leki, rehabilitacja, tryb życia),
- pogorszenie stanu funkcjonalnego,
- pogorszenie rokowania,
- zwiększoną umieralność.

### Zasady stosowania leków przeciwdepresyjnych w chorobach neurologicznych

Depresja jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym w przebiegu chorób neurologicznych. W tabeli 1. przedstawiono rozpowszechnienie depresji w wybranych chorobach neurologicznych.

**Tab. 1.**

Choroba	Chorzy z depresją (%)
Udar mózgu	19–23
Choroba Parkinsona	25–40
Stwardnienie rozsiane	30–50
Padaczka	10–30
Choroba Alzheimera	30–50

### Rozpoznanie depresji

Podstawą rozpoznania depresji jest stwierdzenie następujących objawów:

- obniżenie nastroju,
- utrata zainteresowań,
- zmniejszenie energii i aktywności.

Na obraz kliniczny depresji składają się także: zaburzenia koncentracji uwagi, poczucie winy, niska samoocena, zaburzenia snu, zmniejszony apetyt oraz myśli i czyny samobójcze. W zależności od nasilenia objawów oraz ich liczby, depresja może mieć nasilenie łagodne, umiarkowane lub ciężkie.

## Leczenie depresji w chorobach neurologicznych

Obecnie w Polsce zarejestrowanych jest ponad 20 leków przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania. W tabeli 2. przedstawiono grupy oraz nazwy leków przeciwdepresyjnych, a także ich dawkowanie.

**Tab. 2.**

Grupa leków/mechanizm działania	Nazwa	Dawka (mg/dobę)		
		niska	terapeutyczna	maksymalna
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) (Nieselektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny)	amitryptylina	25–75	150–200	300
	dezipramina	25–75	100–150	300
	doksepina	25–75	100–200	300
	kломipramina	25–75	150–200	300
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)	citalopram	10	20–40	60
	escitalopram	5	10–20	20
	fluoksetyna	5–10	20–40	60
	fluoksamina	25	100–200	300
	paroksetyna	5–10	20–40	60
	sertralina	25	50–200	300
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny	wenlafaksyna	37,3	75–225	375
	milnacipran			
<b>Leki o innym mechanizmie działania</b>				
Hamowanie rec. presynaptycznych $\alpha_2$	mianseryna	10–30	60–90	120
Hamowanie rec. $\alpha_2$ wzmaganie przekąźnictwa serotonergicznego poprzez wpływ na rec. 5-HT <sub>1A</sub>	mirtazapina	7,5	15–30	45
Selektywne hamowanie monoaminooksydazy A	moklobemid	150	150–450	600
Selektywne hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny	reboksetyna	4	4–8	12
Zwiększenie wychwytu zwrotnego serotoniny	tianeptyna	12,5	25–37,5	37,5
Hamowanie wychwytu serotoniny i blokowanie rec. 5-HT <sub>2A</sub>	trazodon	37,5–75	200–400	600

## Zasady doboru leku przeciwdepresyjnego

Przy wyborze leku przeciwdepresyjnego u chorego z depresją w przebiegu choroby neurologicznej uwzględnić należy następujące czynniki:

- obraz kliniczny depresji,
- współistniejące choroby somatyczne,
- działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych,
- interakcje z innymi stosowanymi lekami.

Leki przeciwdepresyjne wywierają zróżnicowany wpływ na układy neuroprzekaznikowe, przez co profil ich działania klinicznego różni się. Nasilenie poszczególnych objawów depresji może być zróżnicowane. U niektórych chorych w obrazie klinicznym dominuje lęk, bezsenność, a u innych zahamowanie psychoruchowe. W tabeli 3. przedstawiono leki przeciwdepresyjne w zależności od profilu działania klinicznego.

**Tab. 3.**

Obraz kliniczny depresji	Zalecane leki
depresja „typowa” o zrównoważonym nasileniu objawów	citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluoksamina, klomipramina, paroksetyna, milnacipran, moklobemid, sertralina, wenlafaksyna
depresja z nasilonym lękiem, zaburzeniami snu	amitryptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina, paroksetyna, tianeptyna, trazodon
depresja z dominującym zahamowaniem psychoruchowym	dezipramina, fluoksetyna, reboksetyna

Działania niepożądane są konsekwencją zróżnicowanego mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych. Poniżej przedstawiono najczęściej występujące objawy niepożądane, z uwzględnieniem ich nasilenia (za Puzyński 2003, zmodyfikowane).

**Tab. 4.**

	Efekt antycholinergiczny	Sedacja	Hipotonia ortostatyczna	Zaburzenia rytmu serca	Obniżenie progu drgawkowego	Przyrost masy ciała
<b>TLPD</b>						
amitryptylina	++++	+++	+++	+++	+	+++
dezipramina	+	-	+	++	+	+
doksepina	+++	+++	+++	++	+	++
imipramina	+++	++	++	++	+	++
klomipramina	+++	+	++	++	+	+++
<b>SSRI</b>						
citalopram	-	-	-	-	-/+	-/+
fluoksetyna	-	-	-	-	-/+	-/+
fluoksamina	-	-	-	-	-/+	-/+
paroksetyna	+	+	-	-	-/+	-/+
sertralina	+	+	-	-	-/+	-/+
<b>Inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny</b>						
milnacipran	-	-	-	-	-	-
wenlafaksyna	-	-	+	+	+	+

Inne leki						
moklobemid	+	-	-	-	-	-
mianseryna	+	++	+	-	+	++
mirtazapina	+	++	+	-	-/+	++
reboksetyna	-	-	+	+	-/+	-
tianeptyna	-	+/-	-	-	-	-/+
trazodon	-	+++	++	+	+	+

Efekt: +++++ b. silny, +++ silny, ++ umiarkowany, + słaby, - brak.

Jak wynika z powyższego zestawienia, leki nowej generacji (SSRI, SNRI) są lepiej tolerowane, a ich stosowanie bezpieczniejsze. Z tego powodu są one uznawane za leki pierwszego wyboru u chorych na depresję w przebiegu chorób neurologicznych. Niektóre działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych, które mogą mieć wpływ na schorzenie neurologiczne i inne choroby towarzyszące, przedstawiono w tabeli 5.

**Tab. 5.**

Działanie niepożądane	Objaw kliniczny	Efekt kliniczny
Blokowanie receptorów muskarynowych – działanie cholinolityczne	Pogorszenie pamięci Zaburzenia świadomości Zaburzenia ostrości wzroku	Otępienie o różnej etiologii Udar mózgu
Hamowanie receptorów histaminowych H <sub>1</sub> i H <sub>2</sub>	Senność, pogorszenie funkcji poznawczych Przyrost masy ciała	Otępienie o różnej etiologii Choroba Parkinsona Udar mózgu (wpływ na układ krążenia)
Blokowanie receptora α <sub>2</sub> -adrenergicznego	Obniżenie ciśnienia tętniczego Upadki Zaburzenia perfuzji mózgowej	Otępienia o różnej etiologii Udar mózgu Choroba Parkinsona
Hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny	Tachykardia	Udar mózgu Towarzyszące choroby układu sercowo-naczyniowego
Działanie kardiotoksyczne (efekt chinidynopodobny)	Blok przedsionkowo-komorowy układu przewodzącego serca Obniżenie progu drgawkowego	Towarzyszące choroby układu sercowo-naczyniowego Padaczka

## Interakcje

Leki przeciwdepresyjne wykazują powinowactwo do enzymów cytochromu P-450, powodując interakcje typu farmakokinetycznego. Efekt ten jest uzależniony od siły hamowania poszczególnych izoenzymów oraz „podatności” pacjenta. Do leków, które nie wywierają istotnego klinicznie wpływu na system cytochromu P-450 należą: citalopram, escitalopram, reboksetyna, sertralina, wenlafaksyna, milnacipran, tianeptyna. Fluoksetyna i jej metabolit – norfluoksetyna oraz paroksetyna hamują aktywność izoenzymu CYP2D6. Fluoksamina wpływa hamująco na izoenzymy CYP2A2 oraz CYP2C19.

Inne ważniejsze w praktyce neurologicznej interakcje leków przeciwdepresyjnych przedstawiono w tabeli 6.

**Tab. 6.**

Łączne stosowanie		Efekt
fluoksamina fluoksetyna paroksetyna	warfaryna	↑ stężenia warfaryny
fluoksamina fluoksetyna	fenytoina	↑ stężenia fenytoiny
fluoksamina	teofilina	↑ stężenia teofiliny
moklobemid	selegilina	efekt tyraminowy, konieczność stosowania diety
TLPD	karbamazepina	↓ stężenia TLPD

### Ogólne zasady leczenia depresji w chorobach neurologicznych

Leczenie depresji w przebiegu chorób neurologicznych należy rozpocząć od niskich dawek leków, a następnie stopniowo zwiększać w zależności od efektu terapeutycznego i tolerancji. Poprawa stanu psychicznego następuje zwykle po 2–4 tygodniach stosowania leku, jednak w tej grupie chorych pojawić się może później. Po uzyskaniu poprawy zaleca się kontynuowanie leczenia, przez co najmniej 6 miesięcy, jednak w wielu przypadkach zachodzi konieczność przewlekłego podawania leku przeciwdepresyjnego.

### Zaburzenia psychiatryczne (halucynozą, zaburzenia urojeniowe) w przebiegu chorób neurologicznych

Objawy psychiatryczne w przebiegu chorób neurologicznych stanowią heterogenną grupę zaburzeń spowodowaną zmianami strukturalnymi OUN, i/lub wpływem niektórych leków stosowanych w neurologii. W klasyfikacji ICD-10 wyróżnia się halucynozę organiczną (F 06.0) oraz organiczne zaburzenia urojeniowe (F 06.2). Zdaniem wielu autorów urojenia oraz omamy są częścią obrazu klinicznego niektórych chorób neurologicznych.

**Tab. 7. Występowanie urojeń i omamów (%) w przebiegu niektórych chorób neurologicznych**

	Urojenia	Omamy
Choroba Alzheimera	16–65	3–49
Otępienie z ciałami Levy'ego		60–90
Choroba Parkinsona	9–44	
Padaczka	2–7	

Stwierdzenie u chorego omamów (najczęściej wzrokowych i słuchowych) i/lub urojeń często wiąże się z koniecznością zastosowania leków przeciwpsychotycznych.

## Podział leków przeciwpsychotycznych

### ✓ Neuroleptyki

Działanie przeciwpsychotyczne tej grupy leków związane jest z hamowaniem receptorów  $D_2$ . Neuroleptyki wykazują także zróżnicowane powinowactwo do innych receptorów (muskarynowych  $M_1$ , adrenergicznych  $\alpha_1$  oraz histaminowych  $H_1$ ), co jest przyczyną wywoływania działań niepożądanych. W tabeli 8. przedstawiono najczęstsze działania niepożądane wybranych neuroleptyków.

**Tab. 8.**

Mechanizm działania	Działanie niepożądane	Lek
Hamowanie receptora $D_2$	Objawy pozapiramidowe	haloperidol, flufenazyna, perfenazyna
Hamowanie receptora $M_1$	Oslabienie funkcji poznawczych Zaburzenia świadomości	klozapina, tierydazyna, lewomepromazyna, chlorpromazyna
Hamowanie receptora $H_1$	Oslabienie funkcji poznawczych	lewomepromazyna, chlorpromazyna, tierydazyna, perfenazyna, chlorprotiksen
Hamowanie receptora $\alpha_1$	↓ RR (upadki, omdlenia, zawroty głowy, zaburzenia perfuzji mózgowej)	chlorpromazyna, lewomepromazyna, tierydazyna
Działanie drgawkorodne		wszystkie neuroleptyki

### ✓ Atypowe leki przeciwpsychotyczne

Atypowe leki przeciwpsychotyczne charakteryzują się selektywnym hamowaniem receptorów  $D_2$  w układzie mezolimbicznym. Dzięki temu nie powodują typowych dla neuroleptyków objawów pozapiramidowych, hamując jednocześnie receptory serotoninowe 5-HT<sub>2</sub>. Znajdują zastosowanie głównie w leczeniu schizofrenii, jednak z uwagi na lepszą tolerancję mogą być przydatne w leczeniu zaburzeń psychotycznych w przebiegu chorób neurologicznych. Do tej grupy zalicza się: klozapinę, sulpiryd, amisulprid, olanzapinę, risperidon i kwetiapinę oraz aripiprazol i zyprzydon.

W tabeli 9. przedstawiono działania niepożądane najczęściej stosowanych w Polsce atypowych leków przeciwpsychotycznych.

**Tab. 9.**

Lek	Działania niepożądane
klozapina	Przyrost masy ciała Upośledzenie tolerancji glukozy, cukrzyca Ślinotok Sedacja Agranulocytoza <sup>1</sup>
kwetiapina	Senność, hipotonia ortostatyczna
olanzapina	Upośledzenie tolerancji glukozy, cukrzyca Przyrost masy ciała
risperidon	Hiperprolaktynemia Objawy pozapiramidowe (>6 mg/d)
sulpiryd, amisulprid	Hiperprolaktynemia

<sup>1</sup> W trakcie leczenia klozapiną należy kontrolować morfologię i rozmaz co tydzień w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia, a następnie co miesiąc.

## Leczenie zaburzeń psychiatrycznych w wybranych chorobach neurologicznych

### ✓ Choroba Alzheimera

Zastosowanie klasycznych neuroleptyków u osób z chorobą Alzheimera spowodować może liczne, niebezpieczne objawy niepożądane, spowodowane działaniem adrenolitycznym (hipotonia ortostatyczna, upadki), cholinolitycznym (zaburzenia świadomości, pogorszenie pamięci) lub blokowaniem receptora D<sub>2</sub> (objawy pozapiramidowe). Niektóre badania wskazują na skuteczność i większe bezpieczeństwo atypowych leków przeciwpsychotycznych: risperidonu (0,5–2 mg/d), olanzapiny (1–15 mg/d) oraz kwetiapiny (25–400 mg/d). Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań, obejmujących większe grupy chorych.

### ✓ Ośpienie z ciałami Levy'ego

Poza ośpieniem i objawami parkinsonowskimi u większości chorych występują omamy wzrokowe i słuchowe. Charakterystyczną cechą pacjentów z tym typem ośpienia jest nadwrażliwość na neuroleptyki, a po ich zastosowaniu wystąpienie nasilenia objawów pozapiramidowych oraz zaburzeń świadomości. Na podstawie pojedynczych badań sądzić można, że klozapina (6,5–75 mg/d), olanzapina (2,5–15 mg/d) oraz kwetiapina (25–300 mg/d) są skuteczne i dobrze tolerowane przez chorych z ośpieniem z ciałami Levy'ego. Po leczeniu risperidonem obserwowano nasilenie objawów pozapiramidowych.

### ✓ Choroba Parkinsona

Wystąpienie omamów i urojeń w przebiegu choroby Parkinsona wiąże się z większym ryzykiem zgonu oraz częstszym występowaniem ośpienia. Stosowanie neuroleptyków powoduje zwykle pogorszenie objawów ruchowych. Z tego powodu zaleca się stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych. Wyniki nielicznych badań wskazują na skuteczność i dobrą tolerancję klozapiny (12,5–50 mg/d), kwetiapiny (12,5–400 mg/d) oraz risperidonu (0,5–3 mg/d) w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych w przebiegu choroby Parkinsona. U niektórych chorych omamy ustępują lub zmniejsza się ich nasilenie po zredukowaniu dawki lewodopy.

### ✓ Padaczka

Zaburzenia psychiatryczne w padaczce mogą występować w trakcie napadów, po napadach lub seriach napadów (najczęściej toniczno-klonicznych). W tych przypadkach wystarczy modyfikacja dawek lub zmiana leków przeciwpadaczkowych. U chorych z przewlekłymi psychozami międzynaпадowymi stosuje się neuroleptyki, które nie obniżają progu drgawkowego (haloperidol) lub atypowe leki przeciwpsychotyczne (sulpiryd, risperidon, olanzapina).

We wszystkich przypadkach jako zasadę przyjąć należy rozpoczynanie leczenia od najniższych dawek oraz ich modyfikację w oparciu o efekty terapeutyczne i tolerancję.

Należy też pamiętać o następujących interakcjach:

- karbamazepina powoduje zmniejszenie stężenia haloperidolu, klozapiny, risperidonu, olanzapiny;
- fenytoina powoduje zmniejszenie poziomu haloperidolu i klozapiny;
- leki przeciwpsychotyczne antagonizują efekt działania lewodopy i bromokryptyny, a one z kolei antagonizują efekt działania leków przeciwpsychotycznych.

## Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu

Przydatność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) w leczeniu bólu została przekonywająco udokumentowana w licznych wynikach badań. Z tego powodu takie leki, jak amitryptylina zostały zaliczone do leków uzupełniających drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

W badaniach kontrolowanych wykazano skuteczność amitryptyliny, klomipraminy, a także dezipraminy w zmniejszaniu nasilenia przewlekłego bólu u chorych z polineuropatią cukrzycową. TLPD stosowano w szerokim przedziale dawek, tj. 25–350 mg/d. Wyniki kilku badań wskazują także na korzystny wpływ amitryptyliny oraz doksepiny na migrenowe oraz napięciowe bóle głowy.

Leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyty zwrotne serotoniny i noradrenaliny (SNRI – wenlafaksyna, milnacipran) zmniejszają nasilenie przewlekłego bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej, neuralgii oraz chorób układu kostno-stawowego. Skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego wydaje się być podobna do imipraminy. Wyniki kilku badań wskazują, że wenlafaksyna może być przydatna w leczeniu bólu głowy typu napięciowego oraz w profilaktyce napadów migreny. Mirtazapina stosowana w dawce 15–30 mg/d u chorych z przewlekłym, napięciowym bólem głowy powodowała zmniejszenie długości oraz nasilenia bólu.

### PIŚMIENNICTWO

- Bazire S.: Psychotropic drug directory 2003/2004. The professionals' pocket handbook & aid memoire, Fivepin Publishing Limited, 2003.
- Jaracz J.: Zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem lub dysfunkcją mózgu w: Psychiatria tom II. Red. A. Bilikiewicz, S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2003. s. 115-134.
- Pużyński S.: Leki przeciwdepresyjne w: Psychiatria tom III. Red. A. Bilikiewicz, S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2003. s. 59-102.