

Antipsychotikami indukovaná akatízia a možnosti jej zvládania

MUDr. Zuzana Vančová, PhD., Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Antipsychotikami indukovaná akatízia je klinicky významný neuropsychiatrický stav, ktorý sa typicky prejavuje psychomotorickým nepokojom. Vo všeobecnosti predstavuje neschopnosť pacienta zotrvať v pokoji spojenú s pocitmi vnútornej nepohody. Presné patofyziologické súvislosti nie sú nateraz objasnené, ale akceptuje sa teória nerovnováhy monoamínergickej neurotransmisie, predovšetkým medzi jadrom a plášťom nucleus accumbens. Akatíziu je možné terapeuticky zvládať rozličnými prístupmi, vrátane redukcie dávky antipsychotika, zmeny antipsychotickej liečby, pridaním betablokátoru, benzodiazepínov, anticholinergík, alebo serotonínových 5-HT 2A antagonistov. Kľúčová je včasná identifikácia akatízie indukovanej antipsychotikami, ktorá je významne spojená s rizikom nedostatočnej adherencie k liečbe.

Kľúčové slová: antipsychotiká, akatízia, betablokátor, anticholinergiká, mirtazapín

Antipsychotic-induced akathisia and its management

Antipsychotic-induced akathisia is a clinically relevant neuropsychiatric condition and typically presents as psychomotor restlessness. Basically, it is defined as an inability to remain still accompanied by inner turmoil. The exact pathophysiology is not very well known, but it is believed that there is an imbalance of monoaminergic neurotransmission, most likely between the core and the shell of the nucleus accumbens. Akathisia may be managed by different treatment approaches, including antipsychotic dose reduction, switching to other medication or adding beta-blockers, benzodiazepines, anticholinergic agents or serotonergic 5-HT 2A antagonists. However, early identification and management are critical as antipsychotic-induced akathisia is strongly associated with treatment nonadherence.

Key words: antipsychotics, akathisia, beta-blockers, anticholinergic drugs, mirtazapine

Psychiatr. prax, 2021;22(4):150-154

Úvod

Akatízia je neuropsychiatrický stav, ktorý sa vyskytuje ako možný vedľajší účinok antipsychotickej liečby a prejavuje sa predovšetkým psychomotorickým nepokojom. Spontánne sa vyskytuje pri Parkinsonovej chorobe. Napriek tomu, že sa akatízia opisuje ako možný vedľajší účinok aj iných typov liečiv a psychoaktívnych látok (blokátory kalciového kanála, antiemetiká, antivertiginózne pôsobiace liečivá, analgosedatíva, kokaín, ale aj SSRI a SNRI antidepresíva), zameriavame sa v tomto článku primárne na antipsychotikami indukovaný typ akatízie. Historicky sa termín akatízia objavuje začiatkom 20. storočia vďaka českému profesorovi neuropatológie a zakladateľovi českej neuropatológie Ladislavovi Haškovcovi, ktorý opísal psychomotorický nepokoj a neschopnosť zotrvať v pokoji (akatízia = nesediť). Tento termín sa udomácnil v odbornej literatúre a používa sa dodnes v celosvetovom meradle, hoci v súvislosti s podávaním neuroleptík, ako liekmi indukovaná akatízia, bol opísaný až v 60-tych rokoch minulého storočia u pacientov liečených fenotiazínmi (1).

Klinický opis

Akatízia je stav charakterizovaný motorickými a psychickými prejavmi. Typickými motorickými prejavmi sú opakované pohyby nohami, pacient „prešlapuje na mieste“, musí byť neustále v pohybe. Sú to drobné, skôr súchavé pohyby a nie „pochodovanie na mieste“. Tento pohyb vníma pacient ako nútenie hýbať sa, nevie mu odolať, resp. pokiaľ ho nevykonáva, zvyšuje sa v ňom psychické napätie. Pacienti majú problém zotrvať v pokoji aj v sede alebo ľahu. Môžu sa objavovať aj menej nápadne príznaky – neustále prekladanie nôh pri sedení, pohrávanie sa s prstami, hrabanie sa vo vlasoch, opakovaná postupná extenzia a flexia prstov. Tieto motorické prejavy sú sprevádzané vnútorným pocitom úzkosti a napätia, narušením koncentrácie. Akatízia veľmi často vedie k nonadherencii, no stav môže vyústiť až do náhlych agresívnych prejavov charakteru raptu. Veľmi nebezpečné je náhle, impulzívne sebapoškodzujúce alebo suicidálne konanie (2). Subjektívne je akatízia sprevádzaná aj dysfóriou a eskalujúcou anxiétou (3).

Výskyt akatízie je spojený so zvýšeným rizikom predčasného ukončenia liečby, zhoršením kvality života, zvýšeným rizikom pádov u starších pacientov a zvýšeným rizikom suicidálneho konania alebo agresívneho správania (4, 5). Podľa najnovších analýz nie je možné jednoznačne prepojiť výskyt akatízie a zvýšeného rizika suicidálneho konania. Stále platí, že prevencia, identifikácia a rýchle zvládnutie akatízie je v manažmente pacientov liečených antipsychotikami kľúčové, spolu s proaktívnym skríningom suicidálneho konania (3). Klinický stav akatízie je vhodné odlišiť od pseudoakatízie, pri ktorej si pacient neuvedomuje pocit vnútorného nepokoja (1).

Diferenciálne diagnosticky je potrebné akatíziu odlišiť od úzkosti, psychickej agitovanosti, ADHD, agitovanej depresie, tikových porúch, syndrómu nepokojných nôh, tardívnej dyskinézy, intoxikácie stimulanciami, od abstinencných príznakov od alkoholu alebo opiátov, prejavov nedostatku železa, hypotyreózy, či dyskinézy vyvolanej podávanou levodopou (1). Obzvlášť mierna akatízia pri iniciácii liečby sa často zamieňa za psychotickú agitovanosť, čo vedie k ďal-

šiemu navýšovaniu dávky antipsychotika a zvýrazneniu akatízie (5).

Somatická distribúcia motorických prejavov tikovej poruchy preferenčne postihuje očné viečka a tvárové svaly, diferenciálne diagnostiky je náročné odlišiť tiky, ak sa prejavujú napr. na dolných končatinách. Napomôže charakteristika pohybu, ten je skôr mimovoľný, náhly, opakovaný ale nerytmický, čiastočne kontrolovateľný a zhoršuje sa pri strese. Somatizácia úzkosti sa môže prejavovať mlaskajúcimi perami, trhaním pokožky pier zubami a bohatou somatovegetatívnu symptomatikou, pohybová zložka má charakter nemotornosti, ťažkostí s koordináciou. Agitovanosť sa prejavuje skôr celostne, s extrémnym nabudením a pocitmi napätia, pričom pohyb má charakter neúmyselnosti, neúčelnosti, pochodovania, zatínania pästi, býva spojený s nekontrolovanými pohybmi jazyka, strhávaní odevu a jeho opätovného obliekania, v extrémnom prípade predstavuje hroziace nebezpečenstvo.

Klinicky významnejším problémom je odlišenie akatízie od syndrómu nepokojných nôh (RLS). Kým akatízia sa vyskytuje približne rovnako u mužov a u žien, RLS sa vyskytuje častejšie u žien. Jednoznačný motorický nepokoj môže pri akatízii absentovať, pri RLS je štandardne prítomný. Parestézie sa pri akatízii nevyskytujú, pri RLS sú prítomné hlavne v noci a nad ráno majú tendenciu vymiznúť. Akatízia sa vyskytuje v akomkoľvek čase, RLS prevažne v noci. Pri akatízii nie sú poruchy spánku, ktoré sú typické pre RLS. Poloha v ľahu má tendenciu akatíziu zmierniť, RLS sa v tejto polohe zvýrazní. Myoklonus, typický pre RLS, je pri akatízii neprítomný. RLS terapeuticky dobre odpovedá na agonisty dopamínu a opiáty, akatízia reaguje na betablokátory a anticholinergiká (1, 5).

Väčšina klinických pracovníkov sa pri posudzovaní akatízie spolieha na klinické pozorovanie a úsudok, v diagnostike nie sú nápomocné ani laboratorné, ani zobrazovacie metodiky. Na presnejšie hodnotenie môže slúžiť Barnesova hodnotiacia škála akatízie – BARS.

Epidemiológia

Frekvencia výskytu akatízie sa pohybuje v širokom rozpätí v závislosti

od zdroja. Incidencia akútnej akatízie pri liečbe konvenčnými antipsychotikami varíruje od 8 do 76 % (6). Iní autori uvádzajú výskyt na úrovni 21 % až 75 % (7). Pri liečbe antipsychotikami druhej generácie je výskyt akatízie výrazne nižší (4). V štúdiu CATIE sa frekvencia výskytu akatízie pri druhogeneračných antipsychotikách (AP2G) v monoterapii pohybovala od 26 % do 34 %, pričom medzi jednotlivými liečivami AP2G sa nevyskytovali výrazné rozdiely (7). V nedávno publikovanej metaanalýze 32 perorálnych antipsychotík používaných v akútnej liečbe relapsov schizofrénie (402 štúdií, 53 463 pacientov), bola zmienka o výskytu akatízie v 116 štúdiách s celkovým počtom 25 783 pacientov (8). V tabuľke 1 je uvedený prehľad relatívneho rizika výskytu akatízie v porovnaní s placebom. Pacientom užívajúcim kombinovanú liečbu AP2G hrozí vyššie riziko akatízie než pacientom užívajúcim kombináciu AP2G s prvogeneračnými antipsychotikami (1). Riziko akatízie pri kombinácii dvoch a viac AP2G je až 3-násobné v porovnaní s monoterapiou (9, 10).

Nástup akatízie ako nežiaduceho účinku možno očakávať niekoľko dní po iniciácii liečby, ale riziko výskytu zvyčajne stúpa s dĺžkou trvania liečby. Často sa spája s rýchlou eskaláciou dávky antipsychotika (3). Do jedného mesiaca sa vyskytne až 50 % všetkých prípadov akatízie a do troch mesiacov až 90 % (7). Podľa časového rámca objavenia sa alebo pretrvávania príznakov rozdeľujeme akatíziu na akútnu (do 6 mesiacov) a chronickú (viac ako 6 mesiacov). Existuje aj tardívna akatízia s oneskoreným nástupom a akatízia z vysadenia pozorovaná pri prerušení liečby alebo zámene antipsychotík (1). Akútna akatízia je spojená s vyššou intenzitou vnútorného nepokoja ako chronická (3).

Patofyziologické súvislosti

Patofyziologický vzťah medzi blokádou nigrostriátovú dopamínergickej dráhy a akatíziou nie je zrejmy. Svedčí o tom aj nízka koincidencia akatízie a antipsychotikami navodeného parkinsonizmu. V literatúre je opísaný, a klinická skúsenosť to potvrdzuje, výskyt akatízie aj pri podávaní antipsychotík s nízkym

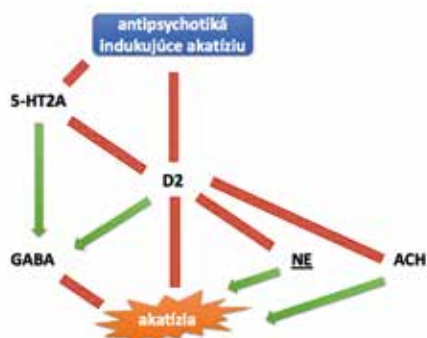
Tabuľka 1. Výskyt akatízie v porovnaní s placebom (podľa 8)

Liečivo	Relatívne riziko a interval spoľahlivosti - RR (95% CI)
Liečivá s nesignifikantne nižším rizikom vzniku akatízie v porovnaní s placebom	
klozapín (n = 11)	0,17 (0,00 - 1,34)
perazín (n = 35)	0,54 (0,06 - 1,75)
sertindol (n = 714)	0,72 (0,45 - 1,23)
liloperidón (n = 303)	0,73 (0,16 - 1,94)
olanzapín (n = 2 956)	0,99 (0,70 - 1,34)
placebo (n = 5 091)	1,00 (1,00 - 1,00)
Liečivá s nesignifikantne vyšším rizikom vzniku akatízie v porovnaní s placebom	
quetiapín (n = 1 720)	1,01 (0,68 - 1,58)
brexpiprazol (n = 1 200)	1,35 (0,80 - 2,08)
zotepín (n = 184)	1,17 (0,49 - 3,91)
paliperidón (n = 844)	1,47 (0,90 - 2,25)
Liečivá so signifikantne vyšším rizikom vzniku akatízie v porovnaní s placebom	
aripiprazol (n = 1 116)	1,95 (1,30 - 2,74)
ziprasidón (n = 1 360)	2,11 (1,49 - 3,15)
tioridazín (n = 194)	2,03 (1,03 - 4,74)
azenapín (n = 578)	2,38 (1,25 - 3,90)
amisulprid (n = 271)	2,50 (1,21 - 4,34)
chlórpromazín (n = 567)	2,58 (1,30 - 4,30)
risperidón (n = 2 104)	2,73 (2,00 - 3,98)
tiotixén (n = 134)	2,54 (1,15 - 7,35)
kariprazín (n = 1029)	3,16 (2,02 - 4,56)
perfenazín (n = 83)	4,41 (0,89 - 8,94)
loxapín (n = 170)	3,57 (1,52 - 6,29)
haloperidol (n = 3246)	3,76 (2,99 - 4,61)
lurasidón (n = 1385)	3,93 (2,70 - 5,38)
trifluoperazín (n = 133)	4,83 (2,22 - 13,33)
sulpirid (n = 110)	4,95 (1,91 - 18,18)
molindón (n = 88)	5,26 (2,07 - 8,69)
penfluridol (n = 83)	6,18 (1,66 - 10,49)
pimozid (n = 24)	9,43 (2,16 - 13,19)
flufenazín (n = 10)	12,16 (1,47 - 14,44)
zুক্লópentixol (n = 26)	23,81 (7,41 - 142,86)
flupentixol (n = 13)	15,04 (1,68 - 15,04)

potenciálom pre extrapyramídový syndróm (napr. klozapín, kvetiapín, aripiprazol) a po podávaní antidepresív, najmä zo skupiny SSRI. Predpokladá sa komplexná interakcia medzi dopamínovou transmisíou a inými transmisími systémami (serotonínovým) v mezokortikálnej oblasti a v oblasti bazálnych ganglií (2).

Na rozvoji akatízie, na rozdiel od iných typov extrapyramídových nežiaducich účinkov, sa okrem blokady nigrostriátovú dopamínergickej dráhy významne podieľajú aj zmeny neurotransmisie v mezolimbických dráhach. Noradrenergická signalizácia je rovnako kľúčová a podľa najnovších poznatkov stojí v centre paradigmy patofyziolo-

Obrázok 1. Predpokladané neuronálne okruhy zasahované AP2G podieľajúce sa na rozvoji akatízie (podľa 11)



Vysvetlivky: 5-HT2A – podtyp serotonínového receptora, ACH – acetylcholin, D2 – podtyp dopamínového receptora, GABA – kyselina gama-aminomaslová, NE – noradrenalin, zelené šípky – stimulačné dráhy, červené spojnice – inhibičné dráhy

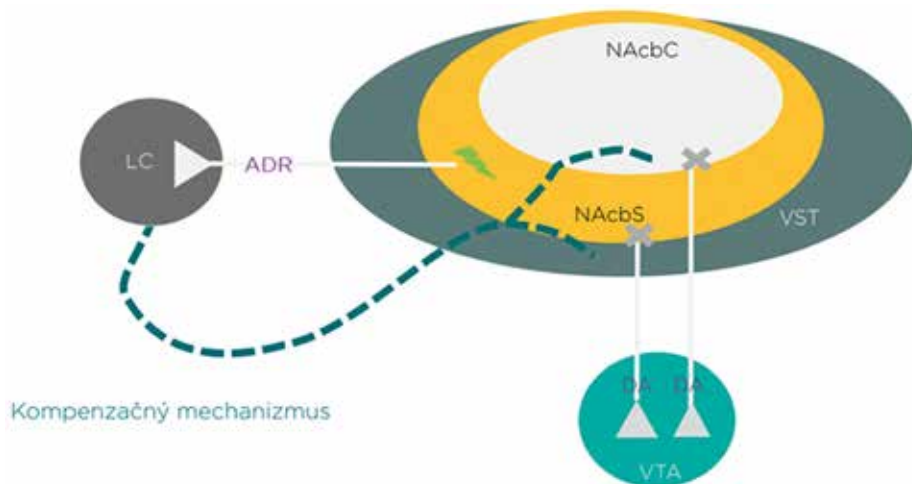
logickej interpretácie vzniku iatrogénne navodenej akatízie (obrázok 1). Antipsychotikami vyvolaná noradrenergická hyperaktivita koreluje s klinickou odpoveďou sympatikového systému vrátane telesných a psychických symptómov akatízie. Z toho je možné usudzovať, že potlačenie tohto mechanizmu môže viesť k úspešnej kontrole symptómov, vrátane antagonizmu alfa-1 receptorov, agonizmu alfa-2 receptorov a antagonizmu beta-adrenergických receptorov (11).

Pokles dopamínergickej neurotransmisie (DA) vedie k zníženej aktivite ventrálneho striata (VST), vrátane jadra a pláštá nucleus accumbens (NA). To vedie ku kompenzačnému zvýšeniu aktivity adrenergických projekcií z locus coeruleus (LC). Keďže adrenergické projekcie (ADR) z locus coeruleus selektívne stimulujú len vonkajšiu časť – plášť nucleus accumbens (NAcS), dochádza k nesúladu medzi aktivitou jadra (NAcC) a pláštá (obrázok 2). Relatívna nadmerná stimulácia NAcS v porovnaní s NAcC vedie k typickým prejavom nezmyselného „zvedavého“ alebo „defenzívneho“ správania, ktoré býva sprevádzané dysforickými pocitmi (5, 6).

Terapeutické opatrenia

Prvým krokom k úspešnej liečbe akatízie je jej rozpoznanie, v prípade nerozpoznania a neliečenia hrozí riziko zhoršenia ako aj život ohrozujúcich komplikácií v podobe akútnej agitovanosti, či suicidálneho konania. Akatíziu je potrebné rýchlo terapeuticky ovplyvniť, zmena

Obrázok 2. Nadmerná stimulácia LC vedúca k nesúladu medzi jadrom a plášťom NA (podľa 6)



Vysvetlivky: DA – dopamínová neurotransmisia, VST – ventrálne striatum, NA – nucleus accumbens, LC – locus coeruleus, ADR – adrenergické projekcie z LC, NAcS – plášť nucleus accumbens, NAcC – jadro nucleus accumbens, VTA – ventrálne tegmentálna oblasť

antipsychotickej liečby alebo prerušenie liečby antipsychotikom nie je vždy možná z klinických dôvodov (zníženie dávky alebo zmena antipsychotika pri akútnej psychóze alebo agitovanosti) alebo pre farmakokinetické vlastnosti liečiv a ich foriem. Do armamentária farmakologickej liečby akatízie patria betablokátory, benzodiazepíny (s dlhším biologickým polčasom), anticholinergiká, ale aj mirtazapín, cyproheptadín či mianserín (tabuľka 2).

Profylaktická liečba sa vo všeobecnosti neodporúča. V prípade, ak je to možné, je potrebné znížiť dávku antipsychotika, pri ktorom sa predpokladá, že je príčinou vzniku akatízie (1). Akatízia sa často vyskytuje pri rýchlej titracii dávky, preto pomalým zvyšovaním dávky liečiva je možné akatízii predísť (12). V prípade, že je pacient liečený prvogeneračnými antipsychotikami, je potrebné realizovať zámenu za AP2G. V prípade výskytu pri AP2G je vhodné zameniť antipsychotikum za iné, s nižším očakávaným rizikom rozvoja akatízie (8).

Medzi liečivá prvej voľby s priaznivým účinkom proti akatízii patria betablokátory (napr. propranolol v dávke 40 – 80 mg/d), antagonisti 5-HT_{2A} receptorov (mirtazapín 15 mg/d), či anticholinergiká (biperidén 2 – 6 mg/d, benzatropín 1,5 – 8 mg/d, trihexyfenidyl 2 – 10 mg/d) (1). Anticholinergiká je vhodné používať v prípade, ak sa objavujú aj iné prejavy EPS, je potrebné pamätať na riziko zhoršenia kognitívnych funkcií pri ich dlhodobom podávaní. V prí-

pade použitia betablokátorov klinicky uvažujeme aj nad rizikom bradykardie a hypotenzie. Nízka dávka mirtazapínu je podobne efektívna ako betablokátory, avšak existujú aj práce, ktoré poukazujú na zhoršenie akatízie pri používaní vyšších dávok mirtazapínu. Je to podmienené skutočnosťou, že vyššie dávky mirtazapínu indukujú uvoľňovanie noradrenalinu blokádou alfa 2 autoreceptorov (5). Potenciálne je potrebné mať na pamäti jeho vplyv na hmotnosť, riziko metabolického syndrómu a nadmernej sedácie, čo môžu byť dôvody pre primárny výber antipsychotika s vyšším rizikom akatízie, ale priaznivým metabolickým profilom. Obdobne to platí pri použití cyproheptadínu, ktorý patrí medzi liečivá druhej voľby. K nim patrí aj amantadín v dávke 100 mg/d, klonidín (do 0,15 mg/d), benzodiazepíny s dlhým biologickým polčasom (lorazepam 1 – 2 mg/d, klonazepam 0,5 – 1 mg/d, diazepam 5 – 15 mg/d) a ostatné antagonisti 5-HT_{2A} receptorov (mianserín 7,5 – 15 mg/d, cyproheptadín 8 – 16 mg/d) (1). Uvažuje sa aj nad použitím blokátorov napäťovo riadených kalciových kanálov (gabapentín, pregabalin), prípadne využitím trazodónu (50 – 100 mg/d) vďaka jeho antagonizmu na 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptoroch. V prípade mirtazapínu a trazodónu sa uvažuje aj o potenciálnom sedatívnom pôsobení ako efektívnom mechanizme účinku, keďže antagonizmus na serotonínových receptoroch spolu s antihistaminergickým pôsobením je aj vlastnosťou viacerých antipsychotík

s nižším potenciálom na rozvoj akatízie. Akatízia sa totiž objavuje aj pri antipsychotikách s klinicky významnou blokádou 5-HT 2A receptorov bez antihistaminergického potenciálu.

Odporúčanou liečbou prvej línie je propranolol, prototyp neselektívneho betablokátora. Ako lipofilná molekula ľahko preniká do CNS, dávku 40 – 80 mg je možné rozdeliť do 2 denných dávok, niektorí autori udávajú aj dávku 120 mg rozdelenú do troch denných dávok (5). Na Slovensku je, podobne ako pre pacientov s parkinsonovým syndrómom, dostupný na magistraliter receptúru.

Anticholinergiká ako napríklad biperidén alebo benztropín sú často súbežne podávané s antipsychotikami, v snahe minimalizovať EPS. Sú skôr efektívne v liečbe klasických EPS, akútnej dystónie, než akatízie. Navyše sú spojené s významným rizikom zhoršenia kognitívnych funkcií, zvýšeného rizika pádu u starších pacientov. Niektorí autori nepovažujú anticholinergiká za lieky prvej voľby v liečbe akatízie (5).

Benzodiazepíny predstavujú ďalšiu skupinu liečiv používanú na liečbu akatízie, ich účinok je však sprostredkovaný skôr anxiolytickým a sedatívnym pôsobením, než špecifickým ovplyvnením patogenézy akatízie. U mladých pacientov, ale aj v geriatrickej populácii, je potrebné navyše počítať aj s paradoxnou reakciou. V raritných prípadoch môžu samé o sebe spôsobovať akatíziu.

Gabapentín sa často využíva na liečbu RLS, spolu so svojim analógom gabapentín enakarbilom by mohol byť potenciálne využívaný aj na liečbu akatízie. Rovnako aj v prípade pregabalínu nám chýbajú silnejšie dôkazy účinnosti, aby mohli byť považované za liečivá prvej voľby, boli by však bezpečnejšie ako benzodiazepíny alebo propranolol. Propranolol je napríklad kontraindikovaný u pacientov s brochiálnou astmou, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, či diabetom (5).

Akatízia a novšie dostupné antipsychotiká

Akatízia sa výraznejšie dostáva do pozornosti odbornej verejnosti zno- vu v ostatných rokoch, okrem iného aj s novšie dostupnými antipsychotikami,

Tabuľka 2. Prehľad liečiv používaných vo farmakologickom manažmente akatízie (podľa 5)

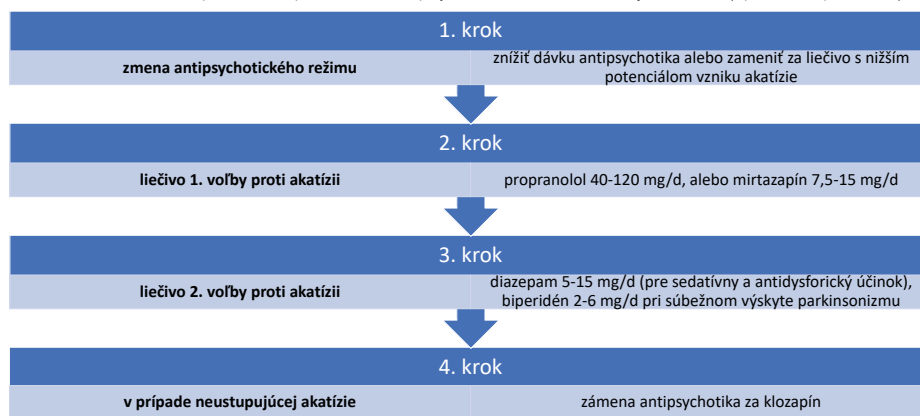
Liečivo	Dávka	Bežné vedľajšie účinky	Kontraindikácie	Poznámky
Propranolol	40 – 120 mg/ v 2 – 3 denných dávkach	Bradykardia, hypotenzia, môže zvýrazňovať depresiu, psychózu	Astma, CHOCHP, diabetes mellitus liečený inzulínom, akútne srdcové zlyhávanie	Prvá voľba, ak je zároveň aj iný dôvod pre podávanie betablokátora
5-HT A2 antagonisty	Mirtazapín 7,5 – 15 mg/d, trazodón 50 – 100 mg/d	Sedácia, nárast hmotnosti, živé sny, vo vyšších dávkach môže zhoršiť akatíziu	Predchádzajúce nežiaduce účinky spojené s podávaním liečby	Prvá voľba, ak je pacient primárne na klasických antipsychotikách alebo benzamidoch (sulpirid, amisulprid)
Benzodiazepíny	Ekvivalent 15 – 30 mg diazepam v rozdelených denných dávkach	Sedácia, útlm dýchania, paradoxná dezinhibícia, riziko delíria u starších pacientov	Myastenia gravis, spánkové obštrukčné apnoe	Ako prvá voľba u pacientov s anamnézou abúzu alkoholu. Vhodná len krátkodobá liečba pre riziko rozvoja tolerancie a závislosti
Anticholinergiká	Benztropín 1 – 4 mg/d, trihexyfenidyl 5 – 15 mg/d, biperidén 4 – 12 mg/d	Tachykardia, xerostómia, sedácia, halucinácie, mydriáza, zápcha, retencia moču, riziko delíria u starších pacientov	Glaukóm, obštrukcie močového traktu	Nedostatočne účinné na akatíziu, skôr rutinne používané pre parkinsonizmus a dystóniu
Blokátory napätových riedených kalciových kanálov	Gabapentín 1 200 – 3 600 mg/d, pragraalín 300 – 600 mg/d	Sedácia, euforizácia, ataxia, nárast hmotnosti	Pri renálnom zlyhávaní nutnosť úpravy dávky	Môžu byť považované aj za liečbu prvej voľby, u pacientov dlhodobo riešených pre akatíziu liečivami rôznych farmakologických skupín v snahe predísť rozvoju závislosti alebo tolerancie
Opioidy	Individualizované dávkovanie, menej než 30 mg ekvivalentu morfinu u pacientov neužívajúcich opiáty	Sedácia, euforizácia, mióza, útlm dýchania, nauzea, zvracanie, zápcha, pruritus, alergické reakcie	Liečba IMAO, paralytický ileus	Čiastočne efektívne v liečbe akútnej akatízie (život ohrozujúce stavy, u pacientov s použitím obmedzovacích prostriedkov)
Dopaminové agonisty a amantadín	Amantadín 100 – 200 mg/d	Sedácia, neočakávané upadnutia do spánku, halucinácie, porucha kontroly impulzov, odvykací stav pri dlhodobej liečbe	Hypersenzitivita na liečivo, renálne zlyhávanie	Neodporúčané na použitie u pacientov s akatíziou

ktoré majú priaznivý profil bezpečnosti napr. z hľadiska metabolického syndrómu a sedácie. Moderné štúdie bezpečnosti nám prinášajú hlbšie poznanie tohto fenoménu.

Napríklad v prípade kariprazínu sa výskyt akatízie uvádza priemerne u 14,6 % pacientov (u 9 % pacientov so

schizofréniou a 20 % pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou), pričom 53,9 % z nich má len mierne prejavy akatízie a len 2,6 % závažné. I počet prípadov ukončenia liečby z dôvodu výskytu tohto nežiaduceho účinku je nízky (6,3 % pacientov s výskytom akatízie). Štúdie bezpečnosti poukazujú aj na vyššie uvá-

Schéma. Praktické odporúčania pre liečbu antipsychotikami indukovanej akatízie (upravené, podľa 10).



dzanú skutočnosť, že priemerný čas do odstránenia akatízie závisí od zvoleného terapeutického prístupu, v prípade ukončenia liečby je to 27 dní, v prípade použitia lieku proti akatízie je to 17 dní. V prípade kariprazínu je možné vhodným terapeutickým postupom odstrániť 85,4 % týchto nežiaducich udalostí, ako efektívny postup sa javí titrácia dávky liečiva nadol. Špecificky tento postup dokáže odstrániť až 93,4 % nežiaducich udalostí akatízie, s ústupom ťažkostí priemerne do 15 dní. Významnou je skutočnosť, že pri kariprazíne nebol pozorovaný vzťah medzi výskytom akatízie a suicidálnych ideácií. V krátkodobých sledovaniach ich bolo menej v porovnaní s placebom alebo aripiprazolom (placebo 3,8 %, aripiprazol 13 %, kariprazín 2,7 %) (13). Podľa nedávno spracovaného systematického prehľadu týkajúceho sa vzťahu medzi akatíziou indukovanou antipsychotikami a suicidálnym správaním nemožno výskyt týchto dvoch fenoménov vzájomne podmieňovať (3).

Výskyt akatízie v prípade lurasidónu je závislý od dávky, s vyššou incidenciou v porovnaní s placebom (15 % vs. 3 %), je signifikantne vyšší pri dávkach 80 – 120 mg/deň (10). Relatívne riziko rozvoja akatízie v porovnaní s placebom je uvedené v tabuľke 1 (8).

Záver

U pacientov so schizofréniou je potreba dlhodobého podávania antipsy-

chotickej liečby. Tá je prínosná v ovplyvňovaní širokého spektra symptómov, ale býva spájaná aj so spektrom nežiaducich účinkov vrátane nárastu hmotnosti, zmien srdcovej činnosti, hyperprolaktinémie či EPS (13). Akatízia stále predstavuje klinickú výzvu z dôvodov častosti jej výskytu a spôsobovanej subjektívnej nepohody u pacientov liečených antipsychotikami. Efektívna, dobre tolerovaná a jednoduchá liečba akatízie stále predstavuje nesplnenú výzvu v tejto oblasti. (10). V prípade vhodne zvolených postupov je však výskyt takéhoto typu nežiaducich účinkov ako je akatízia zvládnuteľný, vrátane dostupnej farmakologickej liečby (13). V súčasnosti najpresvedčivejšie dôkazy účinnosti a akceptovateľnej tolerability v liečbe akatízie majú nízke dávky mirtazapínu, v prípade nedostatočnej účinnosti alebo problematickej tolerability je k dispozícii propranolol, považovaný doteraz za „zlatý štandard“ v liečbe akatízie. Logicky, nízke dávky esmirtazapínu, prípadne zolmitriptan by mali v budúcnosti doplniť terapeutické armamentárium s porovnateľnou účinnosťou ako má propranolol (10).

Potenciálny stret záujmov: obaja autori sa v uplynulých 2 rokoch zúčastnili vzdelávacieho podujatia podporeného spoločnosťou Gedeon Richter, realizujú vedecký projekt podporený spoločnosťou Gedeon Richter, druhý autor prijal honorár za prednáškovú činnosť od spoločnosti Gedeon Richter.

Literatúra

- Salem H, Nagpal C, Pigott T, Teixeira AL. Revisiting Antipsychotic-induced Akathisia: Current Issues and Prospective Challenges. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(5):789-98.
- Pečeňák J. Antipsychotiká. In: Pečeňák J, Kořínková V, editors. *Psychofarmakológia*. 1. vydanie. Bratislava: Wolters Kluwer; 2016. p. 672.
- Kalniunas A, Chakrabarti I, Mandalia R, Munjiza J, Pappa S. The Relationship Between Antipsychotic-Induced Akathisia and Suicidal Behaviour: A Systematic Review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021;Volume 17:3489-97.
- Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, Perlis R, Píkalov A, Assunção-Talbot S. Akathisia: An updated review focusing on second-generation antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(5):627-43.
- Zareifopoulos N, Katsarakis M, Stratos P, Villiotou V, Skaltsa M, Dimitriou A, et al. Pathophysiology and management of Akathisia 70 years after the introduction of the chlorpromazine, the first antipsychotic. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021;25(14):4746-56.
- Loonen AJM, Stahl SM. The Mechanism of Drug-induced Akathisia. 2017;(January).
- Caroff SN, Hurlford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neurologic Clinics*, 2011 Feb [cited 2022 Feb 2];29(1):127-48.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939-51.
- Poyurovsky M, Weizman A. Serotonin-based pharmacotherapy for acute neuroleptic-induced akathisia: A new approach to an old problem. *British Journal of Psychiatry*. 2001;178(JULY):4-8.
- Poyurovsky M, Weizman A. Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia: Role of Serotonin 5-HT_{2a} Receptor Antagonists. *Drugs*. 2020;80(9):871-82.
- Musco S, McAllister V, Caudle I. Dopamine-receptor blocking agent-associated akathisia: a summary of current understanding and proposal for a rational approach to treatment. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2020;10:204512532093757.
- Miller CH, Fleischhacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Safety*. 2000;22(1):73-81.
- Barabassy A, Sebe B, Szatmári B, Laszlovsky I, Harsányi J, Acsai K, et al. Akathisia during cariprazine treatment: Post-hoc analyses of pooled schizophrenia studies. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29:S322-3.

MUDr. Zuzana Vančová, PhD.

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
zuzana.vancova@upjs.sk

