

FENOMENE EXTRAPIRAMIDALE ÎN TRATAMENTUL CU NEUROLEPTICE

Prevenirea și corectarea lor *

dr. Gh. Grecu, dr. Eugenia Stanciu

Studiind sinteza albastrului de metilen *Bernthsen* în 1883 a demonstrat existența unui nucleu chimic — denumit de el fenotizină. În 1950 a apărut prima substanța fenotiazinică psihotropă — clorpromazina — realizată de *Charpentier*. La scurt timp după descoperirea ei, clorpromazina a fost introdusă în terapia clinică (*Laborit* și colab. (1952), iar în 1952 *Hamon* și colab. comunică observațiile lor asupra tratamentului agitațiilor maniacale cu clor-

* Lucrare comunicată la U.S.S.M., Secția de neurologie, psihiatrie și neurochirurgie din Tîrgu Mureş, la 29 mai 1969.

promazină. Tot în același an Müller și colab., izolează extractele rezerpineice, care deși au o formulă chimică deosebită de a clorpromazinei, au totuși efecte terapeutice asemănătoare. Cu aceste preparate începe era terapiei psihotrope. De studiul amănunțit al acestor preparate s-au ocupat *Delay* și *Deniker*, care au introdus și termenul de neuroleptice, atât de încetățenit azi în psihofarmacoterapie. De remarcat că numărul neurolepticelor a crescut cu fiecare an. Am putea spune că introducerea lor în terapia psihiatrică a constituit o revoluție, prin faptul că au schimbat mult aspectele serviciilor de psihiatrie și au contribuit printr-o administrare judicioasă la vindecarea și ameliorarea multor bolnavi, care anterior apariției acestora păreau condamnați la cronicizare.

De fapt, în lucrarea de față noi nu abordăm eficacitatea terapeutică a neurolepticelor, ci efectele secundare ce se pot observa destul de frecvent în cursul administrării lor; efecte în jurul cărora s-au dus și continuă să se ducă discuții pro și contra.

Încă de la primul neuroleptic (clorpromazina), introdus în terapia bolnavilor psihici, s-au observat manifestări secundare extrapiramidale, care deseori imitau boala lui Parkinson. Cel care a descris pentru prima dată aceste fenomene a fost *H. Steck* (1954), urmat apoi de *Haase* (1955), *Flügel* (1956) etc. Ei susțin în lucrările lor, necesitatea apariției fenomenelor extrapiramidale și paralelismul dintre intensitatea acestora și efectele terapeutice bune. În 1957 *Rigotti* și în 1961 *Howel* și colab. considerau apariția „sindromului neuroleptic” drept test al eficienței terapeutice.

Scheurle (1957), *Lambert* (1962) și *Ditfurth* (1967), consideră sindromul extrapiramidal drept o complicație, susținând că aceste fenomene trebuie prevenite, iar atunci când au apărut se impune corectarea lor. Marea majoritate a autorilor sînt de părere că neurolepticele produc sindromul extrapiramidal prin acțiunea lor asupra unor regiuni encefalice (sindromul apalic), mezodiencefalo-striate (formația reticulată) și a sistemului extrapiramidal, ale căror funcții sînt alterate, iar în cazuri mai grave eliminate prin impregnația neuroleptică. Parkinsonismul neuroleptic este mai frecvent în tratamentul cu fenotiazine (nozinan), piperazine precum și cu butirfenone (incisive puternice: majeptil, haloperidol etc.). Se mai poate întâlni și un sindrom akinetic în care bolnavul este lipsit de inițiativă, inhibat psihomotor, redînd sindromul prezent și în encefalita letargică. Un alt aspect al sindromului neuroleptic îl constituie tulburările de mișcare și poziție, în care intră: tremorul parkinsonian, crampele și paresteziile musculare, ataxia, tasikinezia, crizele oculogire și isteriforme, miocloniile și crizele epileptiforme, agitația psihomotorie, grimase, mișcări și poziții bizare, la care se adaugă și o hiperreflectivitate osteotendinoasă, semnul lui Babinski și modificările de tonus.

Delay și *Deniker*, *Sigwald*, *Cornu*, *Haase* etc. descriu și fenomene catatonice și cataleptice cauzate de neuroleptice, iar *Bruck* și *Gerstenbrand* în 1967 au semnalat instalarea sindromului apalic după administrarea de doze mari de majeptil.

Important de semnalat este faptul că, în prezent majoritatea autorilor se preocupă de preîntîmpinarea și înlăturarea fenomenelor secundare ale neurolepticelor prin utilizarea diferitelor antiparkinsoniene.

În această direcție putem să arătăm că și în clinica noastră unde aproape la 90 % din bolnavi le administrăm neuroleptice, ne preocupă de cîțiva ani încoace modul de a preîntîmpina și corecta fenomenele extrapiramidale nedorite și neplăcute. După părerea noastră instalarea acestor fenomene secundare nu contribuie direct la ameliorarea stării bolnavului, ci din contra îl neliniștește atât pe el cît și pe cei din anturajul său, constituind și pentru noi o barieră greu de trecut în cooperarea cu bolnavul.

Referitor la apariția fenomenelor secundare putem afirma că ele depind foarte mult de doza și incisivitatea neurolepticului. Am observat că majeptilul, haloperidolul, sordinolul etc. duc cel mai rapid la instalarea acestor fenomene, în timp

ce clorpromazina foarte rar. Se știe că mellerilul este considerat ca cel mai bun neuroleptic din acest punct de vedere, totuși administrat la o femeie cu arterio-scleroză cerebrală a produs și el un sindrom parkinsonian cu amimie și o poziție de pietrificare (statuetă). Dintre factorii care favorizează apariția acestor fenomene fac parte: vîrsta, sexul, leziunile cerebrale (encefalopatii, alcoolism cronic, oligofrenii, traumatisme), o oarecare predispoziție genetică etc. La bătrîni și la cei cu leziuni cerebrale sindromul neuroleptic apare chiar și la doze mici, mult mai rapid și cu o frecvență mai mare 4 la 1 în raport cu cei de vîrstă medie și fără leziuni cerebrale. În ceea ce privește sexul, femeile sînt mai sensibile și raportul se menține de 2 la 1 față de bărbații de aceeași vîrstă și condiții de sănătate.

În anul 1965 dintre cei 1110 bolnavi internați în clinica noastră 953 au fost tratați cu neuroleptice și alte medicamente. În general în acea perioadă nu am asociat antiparkinsoniene decît după ce apăreau manifestările intense extrapiramidale, pe care uneori le combăteam cu scopolamină (cazurile grave) sau romparkin. De semnalat că tratamentul a fost început cu doze mici, pe care le creșteam în mod progresiv. Bolnavii tratați cu neuroleptice au fost cuprinși în trei grupe și tratați cu trei neuroleptice diferite, după cum se vede din tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Denumirea medicamentului	Nr. de bolnavi tratați	Nr. de bolnavi cu fen. extrapiramidale	Procentajul
Clordelazină	786	12	1,5%
Haloperidol	79	13	16,3%
Majeptil	88	22	25 %
Total:	953	47	42,8%

Ideea prevenirii apariției sindromului neuroleptic are la bază observațiile clinice. Din acestea reiese că nu la toți bolnavii tratați cu neuroleptice apare acest sindrom (chiar fără asocierea antiparkinsonienelor) și după majoritatea autorilor nici chiar la doze ce depășesc 100 mg/zi. În același timp la acești bolnavi ameliorările și remisiile sînt bune și mai rapide în comparație cu cei la care apare acest sindrom neliniștitor pentru bolnav — și care de multe ori este mai greu de corectat decît de prevenit.

În tratamentul nostru cu neuroleptice am administrat doze relativ mici — care apropiu bolnavul de puntea de trecere spre instalarea fenomenelor extrapiramidale — menținînd însă bolnavul la această limită, fără a-l lăsa să treacă puntea pe malul celălalt dominat de fenomene secundare, neliniște și anxietate.

După aceste observații clinice, în anii următori, am trecut treptat la administrarea de antiparkinsoniene și chiar la combinarea neurolepticelor între ele, ținînd cont de eficacitatea lor terapeutică și de scopul urmărit. Cu aceste combinații (neuroleptice, antiparkinsoniene, tranchilizante etc.) am reușit să scădem foarte mult fenomenele extrapiramidale atît ca număr, cit și ca intensitate. Tabelul nr. 2 oglindește rezultatele obținute în tratamentul cu neuroleptice efectuat în anul 1968, asupra unui număr de 1035 de bolnavi.

Tabelul nr. 2

Denumirea medicamentului	Nr. de bolnavi tratați	Nr. de bolnavi cu fen. extrapiramidale	Procentajul
Clordelazină	835	5	0,6%
Haloperidol	89	3	3,3%
Majeptil	86	5	5,8%
Sordinol și Stelazin	25	1	4,0%
Total:	1.035	14	13,7%

În general dozele de romparkin nu au depășit 3—9 mg pe zi, și le-am crescut paralel cu dozele de neuroleptice. Am avut și 5 cazuri la care am combinat neurolepticele cu antidepressive (nortriptilin și altele) și antiparkinsoniene, fără să apară fenomene extrapiramidale.

O altă problemă importantă o constituie recomandarea continuării tratamentului ambulator după externare. În acest sens, pe măsură ce se apropie externarea, reducem doza în mod treptat, pentru a găsi doza optimă de întreținere a combinației neuroleptic-antiparkinsonian (romparkin), doză necesară verificată în clinică pentru preîntâmpinarea apariției sindromului neuroleptic.

În concluzie neurolepticele sînt medicamente de bază în clinica psihiatrică, dar întrucît ele sînt capabile să producă fenomene extrapiramidale chiar în doze variabile la unii indivizi cu sensibilitate genetică și mai ales acolo unde se cere un tratament de lungă durată, este necesar ca terapeutul să dispună de o altă armă cu ajutorul căreia să poată înlătura efectele secundare cuprinse în cadrul „sindromului neuroleptic“.

Apariția acestui sindrom este legată și de alți factori cum sînt: predispoziția genetică, vîrsta, sexul și toate leziunile cerebrale indiferent de natura lor etiopatogenetică.

În cazurile de arteroscleroză cerebrală și acolo unde sînt semne discrete de parkinsonism, administrarea neurolepticelor (incisive) duce la instalarea fenomenelor extrapiramidale care sînt greu reversibile, deci în aceste situații se recomandă prudență.

Observațiile noastre sînt în concordanță cu o majorității autorilor, care sînt de părere că asocierea antiparkinsonienelor nu scade cu nimic efectele terapeutice ale neurolepticelor, ci din contra le favorizează.

Eficacitatea romparkinului ca preventiv și corector al apariției sindromului neuroleptic, poate fi considerată remarcabilă, acțiunea lui asupra ansamblului simptomatologiei extrapiramidale, neinfluențînd efectele pozitive ale terapiei cu neuroleptice.

În afară de romparkin, în unele cazuri am asociat hipnotice și napoton.

Sindromul neuroleptic cu toate manifestările lui complexe sau parțiale (tremurături, amimic, rigiditate musculară, hipersalivație, R.O.T. vii, și chiar apariția r. Babinski care este tranzitorie, tulburări de scris ș.a.) și de variate intensități, poate să apară după cîteva ore, cîteva zile sau săptămîni de la începutul administrării neurolepticelor, dar cel mai frecvent se instalează după un tratament îndelungat, sau cu doze mari de neuroleptice.

Instalarea acestor fenomene secundare sînt neplăcute atît pentru bolnav cît și pentru cei din anturajul său, mai mult decît atît ele împiedică stabilirea unui

raport adecvat între bolnav și medic; deci prevenirea și corectarea lor este de o mare importanță.

Sosit la redacție: 5 iunie 1969.

Bibliografie

1. ANGST J.: Schweiz. Neurol. Psychiat. (1963), 91, 267;
 2. AYD F. J.: Rev. Canad. Biol. (1961), 20, 451;
 3. BRUCK J., GERSTENBRAND V.: Nervenarzt (1967), 38, 459;
 4. BORENSTEIN P., BLES G.: Presse Médicale (1964), 72, 27, 1595;
 4. BROUSOLLE P., ROSSIER Y.: Ann. Med. psychol. (1959), 117, I, 140;
 5. CORNU F.: Psychopharmakotherapie. „Psychiatrie der Gegenwart“, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, Göttingen, 1963, vol. 1/2;
 6. DELAY J., DENIKER P.: Encephale (1964), 1, 103;
 7. DENBER H.C.B., ROSS E., RAJOTTE P.: Amer. J. Psychiat. (1961), 117, 1119;
 8. DITFURTH H.: Nervenarzt (1967), 38, 4, 151;
 9. FLÜGEL F., BENTE D.: Dtsch. med. Wschr. (1956), 81, 2071;
 10. FREYHAN F. A.: Nervenarzt (1957), 28, 11, 504;
 11. GUIRAUD P.: Psychiatrie clinique. Ed. Le François, Paris, 1956;
 12. HAASE H. J., JANSSEN P. A. J.: The Action of Neuroleptic Drugs North-Holland Publ. Cie, Amsterdam, 1965;
 13. HELMCHEN H., HIPPIUS H.: Nervenarzt (1967), 38, 455;
 14. HIPPIUS H.: Der Internist (1960), 1, 453;
 15. KRUSE W.: Amer. J. Psychiat. (1960), 117, 152;
 16. KIELHOLZ P.: Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Verlag Hans Huber, Bern — Stuttgart, 1965, 66;
 17. LAMBERT P. A.: La relation Médecin-maladie au cours des chimiothérapies psychiatriques. Masson et Cie, Paris 1965;
 18. MYRIANTHROPOULOS N. C.: Arch. Neur. (1962), 6, 19;
 19. MAX VALENTINE: An introduction to psychiatry. Ed. Livingstone LTD, Edinburgh-London, 1965, p. 61, 158, 160, 166;
 20. PREDESCU V.: Terapie Psihotropa. Ed. med. Buc. 1968. p. 92, 217;
 21. SIGWALD J., BOUTTIER D., COURVOISIER S.: Rev. Neurol. (1959), 31, 100;
 22. STECK H.: Ann. med. psychol. (1954), II, 5, 112, 737;
 23. STAEHELIN J. E.: Schweiz. Arch. Neur. Psychiat. (1954), 73, 288;
 24. UHRBRAND L., FAURBYE W.: Psychopharmacologica (1960), 1, 408
-