

PONALIDUL ÎN EFECTELE SECUNDARE ALE TERAPIEI CU NEUROLEPTICE

dr. Gh. Grecu, dr. Eugenia Stanciu, dr. Voica Aşgian, dr. Cs. Csiky

S-au implinit două decenii de cind în terapia psihiatrică a fost introdus primul neuroleptic „Clorpromazina“ (*Laborit* şi colab. 1952; *Daley* şi *Deniker*, 1952). Eficacitatea terapeutică a acestuia a stimulat dezvoltarea cercetărilor în domeniul psihochimioterapiei, ajungându-se treptat la descoperirea a numeroase substanţe psihotrope de mare utilitate practică, care au schimbat în bine aspectul general al spitalelor de psihiatrie. Cu ajutorul neurolepticelor au fost obţinute rezultate terapeutice eficiente, paralel cu comunicarea cărora au fost relevate şi diferite efecte secundare tranzitorii, neuromotorii, vegetative şi psihice. Complexitatea acestor fenomene secundare şi în special aprecierea semnificaţiei „sindromului neuroleptic“ (descries de *Steck* în 1954) a dat naştere unor aprinse discuţii contradictorii. De fapt, nici pînă în prezent nu s-a ajuns la o unitate de vedere în acest sens. Astfel *Steck* (1954), *Hasse* (1955), *Flügel* (1956), *Freyhan* (1957), *Rigotti* (1957), *Divry* (1960), *Madalena* (1960), *Howel* (1961), *Goldman* (1961), *Spek* (1962), *Morosini* (1963) şi alţii, văd în aceste fenomene esenţa sau testele de eficienţă terapeutică. La începutul observaţiilor lor, *Goldman* şi *Freyhan* au comparat fenomenele extrapiramidale cu bradicardia digitalică (în insuficienţa cardiacă), acordîndu-le deci o valoare de eficienţă terapeutică, dar după observaţii mai atente şi de durată, ei au renunţat la ideea de mai sus; *Madalena* acordă fenomenelor excitomotorii o valoare asemănătoare convulsioterapiei.

Adversarii acestei păreri: *Cole* şi *Clyde* (1961), *Deberdt* (1962), *Borenstein* şi *Bles* (1964), *Bishop*, *Gallant* şi *Sykes* (1965), *Chien* şi *Dimascio* (1967), *Predescu* (1968, 1970) *Grecu* şi *Stanciu* şi alţii consideră că aceste fenomene, pe lîngă dozele, incisivitatea, sugestibilitatea şi faza curei neuroleptice ar depinde şi de susceptibilitatea individual-particulară de toleranţă organofuncţională faţă de preparatul respectiv şi că ele nu reflectă teste de eficacitate terapeutică ci, dimpotrivă, constituie nişte manifestări neplăcute atît pentru bolnav, cît şi pentru cei din anturajul său, motiv pentru care sîntem de părere că ele trebuie preîntîmpinate sau — în cazul în care apar — trebuie înlăturate cît mai repede cu putinţă. Utilizarea sistematică a neurolepticelor ridică problema găsirii acelor medicamente care să prevină sau să înlătorească aceste fenomene. De fapt, însuşi scopul prezentei lucrări este legat direct de înlăturarea acestor fenomene paroxistice care, prin perturbările psihomotorii pe care le provoacă, ne obligă uneori să întrerupem administrarea neurolepticelor.

În vederea înlăturării acestor fenomene, se pot utiliza substanţe anti-parkinsoniene: *Romparkin*, *Akineton*, *Diparcol*, *Parsidal*, *Pagitan*, *Bena-*

*) Lucrare comunicată la U.S.S.M., Filiala Mures, Secţia de neurologie, psihiatrie şi neurochirurgie, 30 octombrie 1972

dryl, Disipal, Congentin, Ponalid etc., barbiturice și chiar preparate pe bază de opiu (ultimele nefiind utilizate de noi).

În lucrarea de față, observațiile noastre se referă la PONTALID, un nou derivat sintetic atropinic, produs al firmei SANDOZ. Ponalidul este un eter benzhidrilic al N-etil-nortropanium-ului, a cărui structură chimică relevă atât proprietățile sale anticolinergice cât și pe cele antiserotonice, avînd de fapt o acțiune predominant centrală. Efectele sale: spasmolitice, midriatice și cardiace sînt aproximativ de 10—14 ori mai slabe decît cele ale atropinei (*Burgenmeister* 1962, *Strang* 1965 etc.). Ponalidul potențează barbituricele asemănător atropinei. Bine tolerat în doze medii, acest preparat este foarte eficient în combaterea și prevenirea „sindromului neuroleptic“, după cum relevă numeroși autori.

Material și metodă

La baza acestei lucrări stau observațiile clinico-statistice efectuate pe o perioadă de 5 ani (1968—1972), asupra unui număr de 4.673 bolnavi tratați cu diferite neuroleptice, separate sau combinate între ele. Menționăm că în vederea preîntîmpinării parkinsonismului chimic, diskineziilor paroxistice și a altor fenomene, am asociat — de la bun început — în administrarea neurolepticelor incisive Romparkinul, în doze medii de 6—10 mg/zi. Dar, cu toate măsurile preventive, un procentaj de 4,53% (adică 212 din cei 4.673 bolnavi) a prezentat fenomene secundare de variate aspecte și intensități, pe care le-am înlăturat cu ajutorul Ponalidului. Dozele medii de Ponalid utilizate au fost de 9—15 mg/zi, fără a întrerupe în marea majoritate a cazurilor terapia cu neuroleptice.

În continuare vom prelucra observațiile noastre efectuate asupra celor 212 bolnavi cu diferite afecțiuni psihice (psihoze și mai rar nevroze) la care, cu toată acțiunea preventivă a Romparkinului, nu am reușit să înlăturăm apariția fenomenelor secundare, ca o consecință a „împregnației neuroleptice“.

Rezultate și discuții

La cei 212 bolnavi tratați cu neuroleptice am constatat: parkinsonism chimic, diskinezii musculare paroxistice, diferite anomalii de poziție și neliniște psihomotorie, pe care le-am înlăturat — de cele mai multe ori — într-un timp relativ scurt, prin administrarea intramusculară a soluției de Ponalid. Divizarea pe sexe ne-a dat 56,4% femei și 43,6% bărbați. În ceea ce privește vîrsta, am obținut cel mai ridicat procentaj între 16—25 de ani (20,9%) și între 56—65 de ani (19,3%), după cum reiese din tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Repartizarea bolnavilor pe grupe de vîrstă

Total	16—25	26—35	36—45	46—55	56—65	66—75
212	20,9%	18,4%	14,8%	16,8%	19,3%	9,9%

Elementele privind neurolepticele și dozele utilizate, numărul de bolnavi tratați, numărul de bolnavi la care au apărut diferite fenomene secundare, cât și durata medie de timp (în zile) la care s-au instalat aceste fenomene după administrarea neurolepticelor, sint redade în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Denumirea neurolepticului utilizat	Doza minimă și maximă pe zi, în mg	Nr. de bolnavi tratați	Nr. și procentajul bolnavilor cu fenomene secundare	Intervalul de timp (în zile) de la administrarea neurolepticului și apariția fenomenelor secundare
1	2	3	4	5
Tioproperezin (Majeptil)	5—40	350	52—14,8%	4—5
Haloperidol	1—8	480	41—8,5%	5—6
Metofenazina (Frenolon)	10—55	310	25—8,0%	6—7
Clorpromazina (Clordelazin)	50—200	1500	23—1,5%	18—19
Levomepromazina	25—200	965	14—1,4%	20—21
Trifluometilperazina (Stelazin)	15—60	135	14—10,4%	8—9
Cloptexol (Sordinol)	10—80	122	11—9,0%	7—8
Triperidol	2—8	75	9—12,0%	2—3
Tioridazin	50—200	550	8—1,4%	9—10
Flufenazina (Liogen)	2—10	72	7—9,7%	3—4
Propericiazina (Neuleptil)	5—60	61	4—6,5%	5—6
Proclorperazin (Stemetil, Emetiral)	15—100	53	4—7,5%	10—11
TOTAL GENERAL	—	4673	212—4,53%	—

În continuare redăm în tabelul nr. 3, denumirea neurolepticelor, numărul de bolnavi care au prezentat fenomene secundare, forma acestor fenomene (pornind de la clasificarea făcută de Sigwald), cât și procentajul ameliorărilor foarte bune, bune și slabe, obținute cu ajutorul Ponalidului

în combaterea acestor efecte secundare, pe cât de diferite, pe atât de complexe.

Tabelul nr. 3

Denumirea neurolepticului utilizat	Nr. de bolnavi cu fenomene secundare	Sindromul akinetic hipoton	Parkinsonismul chimic	Sindromul excito-motor	Akatisia și Tasikinezia	Sindromul apalic neuroleptic
I	2	3	4	5	6	7
Tioproperezin	52	14	20	5	10	3
Haloperidol	41	9	18	7	7	—
Metofenazina	25	6	9	5	5	—
Clorpromazina	23	7	10	2	4	—
Levomepromazina	14	4	8	1	1	—
Trifluometilperazin	14	3	7	2	2	—
Clopentixol	11	2	6	—	2	1
Triperidol	9	2	5	1	1	—
Tioridazin	8	2	4	2	—	—
Flufenazina	7	1	4	1	1	—
Propericiazina	4	1	2	1	—	—
Proclorperazin	4	1	2	—	1	—
TOTAL	212	52	95	27	34	4
AMELIORĂRI BUNE	—	80,7 ⁰ / ₀	97,6 ⁰ / ₀	66,6 ⁰ / ₀	61,7 ⁰ / ₀	—
AMELIORĂRI MEDII	—	7,7 ⁰ / ₀	1,2 ⁰ / ₀	14,9 ⁰ / ₀	20,6 ⁰ / ₀	50,0 ⁰ / ₀
AMELIORĂRI SLABE	—	11,6 ⁰ / ₀	1,2 ⁰ / ₀	18,5 ⁰ / ₀	17,7 ⁰ / ₀	50,0 ⁰ / ₀

Din tabelul de mai sus putem constata că Ponalidul are cele mai bune efecte terapeutice în parkinsonismul chimic, caracterizat prin: rigiditate, pierderea în timpul mersului a mișcărilor de balansare a brațelor, tremurături de aspect parkinsonian, hiperreflexivitate osteotendinoasă, sialoree și seboree etc., manifestări care apar — în majoritatea cazurilor — în primele 3—4 săptămâni de tratament neuroleptic. În acest sindrom am ob-

ținut rezultate bune în 97,6% a cazurilor, în timp ce ameliorările moderate și slabe se reduc la 2,4%.

Al doilea sindrom în care am obținut o eficacitate de 80,7%, este cel akinetic sau hipokinetic fără hipertonie, care se instalează mai frecvent în primele două săptămâni de tratament și se caracterizează prin pierderea sau scăderea inițiativei kinetice și ideative. În sindromul excitomotor (diskinetic-hiperton), întâlnit mai frecvent în primele 2—3 zile de la administrarea neurolepticelor, caracterizat prin manifestări paroxistice de aspect dramatic (de ex.: diskinezi facio-bucolinguale, deschiderea forțată a gurii cu protuzia limbii, hipersialoree, spasme peribucale, crize oculogire, clipiri frecvente, fixitatea și plafonarea privirii, distonii ale musculaturii trunchiului cu torticolis, rotirea corpului în jurul axei sale, transpirații abundente etc.) am obținut rezultate bune într-un procentaj de 66,6%, în timp ce rezultatele slabe și medii se ridică la 33,4%.

Rezultate bune în proporție de 61,7% am obținut și în tremurăturile neparkinsoniene, acatisie (imposibilitatea de a păstra mai mult timp, aceeași poziție), tasikinezie (tendința de mișcare și deplasare continuă) și alte manifestări histeriforme, încadrate de *Sigwald* în „anomalii de poziție și mișcare“. Dar în acest sindrom, rezultatele medii și slabe se ridică la 38,3%. O eficiență medie de 50% am obținut în sindromul „apalic neuroleptic“, descris de *Bruck* și *Gestenbrandt* (1967), caracterizat prin: comă vigیلă, mutism akinetic, reducerea motricității care poate coborî pînă la mișcările holokinetice ale sugarului, prezența reflexelor de apucare și palmo-mentonier etc. Acest sindrom l-am întâlnit în 4 cazuri, din care 3 erau tratate cu *Majeptil*, iar 1 cu *Sordinol*. De fapt, dispariția completă a acestor manifestări am obținut-o abia după 3—6 săptămâni de la întreruperea administrării *Majeptilului* și *Sordinolului*, fenomen care nu se poate întâlni în sindromul apalic organic.

De remarcat faptul că am obținut rezultate bune și în acuzele neurovegetative. La 15,5% din cei 212 bolnavi, fenomenele secundare au apărut într-un timp relativ scurt, dar la acești bolnavi au preexistat — anterior medicației — unele manifestări minore ale unor sindroame neurologice de diferite etiopatogenii, manifestări pe care neurolepticele le-au accentuat rapid. În general, cazurile în care fenomenele hiperkinetice sînt intense, apărînd uneori și tulburări de deglutiție, mișcare și vorbire, la care se asociază deseori stări de anxietate sau depresie, constituie urgențe psihiatrice. În privința înlăturării acestor simptome supărătoare și de nedorit, *Ponalidul* și-a demonstrat cu prisosință eficacitatea superioară chiar multor antiparkinsoniene. El atenuază sindromul akineto-hipertonice și mai evident celelalte manifestări produse de neuroleptice. Doza necesară depinde de intensitatea tabloului, starea somatică a individului cit și de preexistența unor sindroame neurologice, mai mult sau mai puțin evidențiate anterior terapiei cu neuroleptice.

Eficacitatea *Ponalidului*, dacă este administrat în doze potrivite, apare destul de rapid, instalîndu-se de obicei între 1—2 ore. Paralel cu înlăturarea acestor fenomene și relaxarea musculaturii am constatat că stările de anxietate au devenit mai moderate, bolnavii prezentînd o scădere a tensiunii lor psihice. Dozele administrate de noi au fost bine tolerate de bolnavi, dar cu toată eficacitatea terapeutică remarcabilă, putem aminti că am întâlnit și unele efecte secundare, ca: uscarea mucoaselor (23%),

somnolență (19%), oboseală (17%), astenie acomodativă și dilatare pupilară (9%), tulburări moderate de mers (5%), gastralgii (5%), tahicardie moderată (4%), iar în 1,41% (în 3 cazuri) am întâlnit moderate stări confuzive tranzitorii, de aspect oniric cu iluzii, halucinații, derealizare, dezorientare și într-un caz reapariția ideilor delirante etc. Se poate presupune că aceste stări confuzive și apariția ideilor delirante s-ar datora deblocării bolnavului sau neutralizării efectului antipsihotic al neurolepticelor. Este de remarcat faptul că, o dată cu reducerea dozei sau întreruperea administrării Ponalidului, fenomenele de mai sus dispar în câteva ore.

Concluzii

1. — Introducerea Ponalidului în terapia psihiatrică vine să completeze arsenalul nostru terapeutic, fiind un adjuvant în prevenirea și combaterea fenomenelor secundare ale terapiei cu neuroleptice.

2. — Eficacitatea Ponalidului administrat în doze de 6—15 mg, apare de obicei între 1—2 ore, dar efectele sale sînt mai reduse în acele îmbolnăviri psihice la care sînt asociate și simptome parkinsoniene de natură degenerativă sau vasculară.

3. — Ponalidul are cea mai bună eficacitate în combaterea „parkinsonismului chimic” și a altor diskinezii paroxistice produse de neuroleptice, avînd o acțiune mai moderată asupra „sindromului apalic neuroleptic”.

4. — Din observațiile noastre rezultă că înlăturarea fenomenelor secundare cu ajutorul Ponalidului nu a scăzut cu nimic eficacitatea terapeutică a neurolepticelor, dimpotrivă, ameliorarea și vindecarea au fost mai bune în acele cazuri în care aceste fenomene au fost prevenite sau înlăturate din timp. Deci, posibilitatea de suprimare a efectelor secundare terapiei cu neuroleptice, fără diminuarea eficienței terapeutice este confirmată și de observațiile noastre prezentate în această lucrare. Prin înlăturarea acestor fenomene, terapia devine mai utilă, iar bolnavii sînt mai ușor de abordat pentru psihoterapie, apropiindu-se mai mult și relativ mai rapid de viața normală.

Sosit la redacție: 25 decembrie 1972.

Bibliografie

1. BAN T.: Psychopharmacology. Ed. Williams et Wilkins, Baltimore, 1969;
2. BISHOP M. P., GALLANT D. M., SYKES J. F.: Arch. Gen. Psychiat. (Chicago) (1965), 13, 155;
3. BORENSTEIN P., BLES G.: Presse Méd. (1964), 27, 1595;
4. BURGERMEISTER J. J.: Méd. et Hyg. (1962), 20, 700;
5. CHIEN C. P., DI MASCIO A.: Amer. J. Psychiat. (1967), 123, 1490;
6. COLE J. O., CLYDE D. J.: Rev. Canad. Biol. (1961), 20, 565;
7. DI MASCIO A., DERMIRGIAN E.: Psychosomatics (1970), 6, 596;
8. DONALD F. KLEIN, DAVIS M. J.: Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders. Ed. Williams et Wilkins, Baltimore, 1969;
9. EKDAWI M. Y., FOWKE R.: Brit. J. Psychiat. (1966), 112, 633;
10. FREYHAN F. A.: Nervenarzt. (1957), 11, 504;
11. GOLDMAN D.: Rev. Canad. Biol. (1961), 20, 549;
12. GRECU GH., STANCIU EUGENIA: Rev. Med. (1970), 2, 152;
- 13.

GROSS H., LANGNER E.; Wien Med. Woch. (1962), 35, 653; 14. MOROSINI C.: Osservazioni sui fenomeni neuro-dislettici da Haloperidol. Symposium internazionale sull Haloperidol e Triperidol. Istituto Luso Farmaco d'Italia, Milan, 1963; 15. POLATIN P.: A Guide to Treatment in Psychiatry. Ed. Lippincott, Montreal, 1966; 16. PREDESCU V.: Terapia psihotropă. Ed. Med., București, 1968; 17. PREDESCU V.: Prod. Farm. (1970), 19; 19. SHEPPARD C., MERLIS S.: Amer. J. Psychiat. (1967), 123, 886; 19. SHEPHERD M., LADER M., RODNIGHT R.: Clinical Psychopharmacology. Ed. Univers. Press. Ltd. London, 1968; 20. SIGWALD J., BOUTTIER D., COURVOISIER S.: Rev. Neurol. (1959), 100, 31; 21. STECK H.: Ann. méd. psychol. (1954), 112, 737; 22. TAESCHEER M., WEIDMAN H., CERLETTI A.: Schw. med. Wochenschrift (1962), 92, 1542; 23. TURINESE A., RAVENNA C.: Giorn. Psich. e Neuropat. (1962), suppl. IV, 1081.
