

Amir Čustović

UČESTALOST NEUROLEPTIZACIJE KOD PACIJENATA LIJEČENIH HALOPERIDOLOM

Sažetak

Smisao ovog istraživanja bio je uspostavljanje kauzaliteta kao relacijskog odnosa između životne dobi i pojave neuroleptizacijskih simptoma kod pacijenata liječenih haloperidolom. Istraživanje je realizirano kroz katamnestičko praćenje terapijskog odgovora na administraciju visokopotentnog ciljanog neuroleptika haloperidola, koje je popraćeno sa relativno čestom pojavom neželjenih simptoma u vidu kočenja vrata, otežanog govora, otežanog hoda, otežanog gutanja i ekstrapiramidalnim kočenjem koje prepoznajemo kao znake neuroleptizacije. Princip djelovanja svih antipsihotika počiva na suzbijanju patološke hiperaktivnosti dopaminergičkog sistema u mezolombičkom i mezokortikalnom dopaminergičkom arealu. Dopaminergički neuroni su prisutni i u drugim regijama centralnog nervnog sistema (CNS). U ciljanom liječenju psihomotornog smirivanja visokoproduktivne šizofrene slike, kao lijek izbora, uključivan je haloperidol kao najpotentniji blokator D2 receptora. Blokada je prisutna u svim regijama CNS. Tu blokadu pratimo kao efekat u vanjskoj ekspresiji ponašanja i psihomotorne sfere. Poželjan efekat je blokada dopaminergičkih neurona u mezokortikalnom i mezolimbikom sistemu, a neželjeni efekti su posljedica blokade dopaminskih receptora u nigrostrijatalnom i tuberoinfudibularnom sistemu. Haloperidol u dozi koja funkcionalno blokira više od 80% receptora u CNS izaziva znake neuroleptizacije. Prema ovom praćenju, na ujednačene doze haloperidola po kilogramu težine samo su neki pacijenti pokazivali simptome neuroleptizacije.

Ključne riječi: neuroleptizacija, antipsihotik, haloperidol, dopaminergički receptor, nigrostrijatalni sistem

Summary

The purpose of this research was to establish causality between the age of the patient and occurrence of neuroleptic symptoms with patients who were treated by haloperidol. The research was conducted by catamnestic observation of the therapeutical response to the administration of high-potent neuroleptic, haloperidol, which was followed by relatively frequent occurrence of side effects such as neck stiffening, speaking, walking and swallowing difficulties and extrapyramidal stiffening recognized as the sign of neuroleptization. The effect of antipsychotics relies on the suppression of pathological hyperactivity of dopaminergic system in mesolimbic and mesocortical dopaminergic range. Dopaminergic neurons are also present in other regions of the central nervous system (CNS). In the specific treatment of psychomotor soothing of high productive schizophrenic picture, haloperidol, which is the most potent medicine for blocking D2 receptors, was included as a medicine of choice. Blockade is present in all regions of CNS. That blockade is being followed as an effect in the external expression of behavioural and psychomotor field. The desirable effect is blockade of dopaminergic neurons in mesocortical and mesolimbic system and side effects are the result of dopamine receptors blockade in nigrostriatal and tuberoinfundibular system. Haloperidol given in dosage that functionally blocks more than 80% of receptors in CNS causes signs of neuroleptization. According to this research, only some patients showed symptoms of neuroleptization after they had been given equilized dosages of haloperidol per kilogram of their weight.

Key words: *neuroleptization, antipsychotic, haloperidol, dopaminergic receptor, nigrostriatal system*

Uvod

Psihofarmaci su radikalno promijenili sudbinu psihijatrijskih pacijenata i posredno omogućili veliki napredak u razumijevanju etiopatogeneze duševnih poremećaja. Otkrićem neurotransmitera i njihovih receptora savremena psihijatrija je dobila racionalnu podlogu psihofarmakoterapijskog liječenja ciljanom intervencijom na neurotransmiterski sistem koji je prepoznat kao disfunkcionalan u konkretnoj psihopatologiji.

U psihofarmakološkom arsenalu antipsihotici (neuroleptici) zauzimaju vodeće mjesto (Hutojac, Babić, Boričević, Žunić, Jukić, Baudoin, 2000).

Neuroleptici su lijekovi koji se koriste za liječenje psihoza, paradoksalno dobili ime po neželjenom efektu, neuroleptizaciji (Hutojac, Šagud, 1995; Štrkalj-Ivezić, Folnegović-Šmalc, Mimica, i suradnici, 2001).

To su lijekovi koji dovode do psihomotornog smirivanja, emocionalno-afektivne relaksacije i redukcije perceptivnih obmana i

deluzija (Ballenger, Lydiard, 1997). Iako različitog hemijskog sastava, svi neuroleptici imaju zajedničko svojstvo blokade receptora, dominantno dopaminskih receptora. Dopaminergički nervni sistem funkcionise na najmanje četiri nivoa: mezolimbčki (obezbjeđuje afektivne dimenzije, raspoloženje, podsticaj), mezokortikalni (u funkciji kognicije i motivacije), nigrostrijatalni (kontrola ekstrapiramidalnog sistema) i tuberoinfundibularni (kontrola lučenja hormona, a prevashodno prolaktina) (Shiloh, Nutt, Weizman, 2000).

Tipičan predstavnik ove grupe lijekova je haloperidol. Ima izraziti afinitet za klasu D2 receptora koji su u psihotičnim visoko produktivnim slikama u najvećoj hiperaktivnosti, i to u dva dominantna sistema, mezolimbikom i mezokortikalnom. Lijek ostvaruje i blokadu dominirajućih D2 receptora u nigrostrijatalnom sistemu, čija blokada izaziva znake ekstrapiramidalnog kočenja i predominaciju acetilholinergičkog centralnog sistema koji u zbirnoj spoljašnjoj ekspresiji daju sliku neuroleptizacije. Afinitet vezivanja antipsihotika za receptore se određuje in-vitro i izražava se konstantom inhibicije (K_i) (4). Terapijski odgovor na ujednačene doze lijeka, haloperidola, relativno je stabilan i očekivan, ali pojava neuroleptizacijskih simptoma pokazuje manju pravilnost u frekvenci i težini pri istoj dozi, a u različitoj životnoj dobi različitih pacijenata, kao i kod istih pacijenata tretiranih u ponovljenim pogoršanjima bolesti (Ballenger, Lydiard, 1997; Makarić, Folnegović-Šmalc, Mimica, Rušinović, 1997). Cilj ovoga rada je utvrditi da se simptomi neuroleptizacije javljaju učestalije u mlađoj životnoj dobi, kao i da je težina simptoma po intezitetu jača u istoj dobi.

Materijal i metode

Istraživanje je provedeno na odjelu muške urgentne psihijatrije u jednogodišnjem periodu. Praćeno je pedeset pacijenata sa relativno istom kliničkom slikom, oboljelim od šizofrenije sa simptomima jako produktivne simptomatologije (psihomotorni nemir, halucinacije, sumanute ideje, gubitak kritičnosti, nesuvislo ponašanje). Prepoznaje se apsolutna indikacija za uključivanje ciljanog neuroleptika haloperidola (Hutojac, Šagud, 1995). Lijek je propisivan po terapijskom protokolu u dozi 0,15mg/kg tjelesne težine (Hutojac, Babić, Boričević, Žunić, Jukić, Baudoin, 2000).

Pacijenti su praćeni u periodu administracije lijeka od pet dana sa evidentiranjem terapijskog odgovora, pojavom neželjenih

simptoma, te adekvatnog interveniranja za svakog pacijenta pojedinačno. Pacijenti su grupisani po dobnim skupinama prikazano na tabeli 1.

Dobne skupine (god. starosti)	18 - 22	23 - 26	27 - 30	31 - 34	35 - 38	39 - 42
Broj pacijenata	8	12	14	7	6	3
Procentualna zastupljenost (%)	16	24	28	14	12	6
Broj oboljelih pacijenata	4	2	0	0	1	1
Procenat oboljelih unutar određene skupine (%)	50	17	0	0	17	33
Procenat oboljelih u odnosu na cijeli uzorak (%)	8	4	0	0	2	2

Tabela 1. – frekventnost pacijenata sa znacima neuroleptizacije

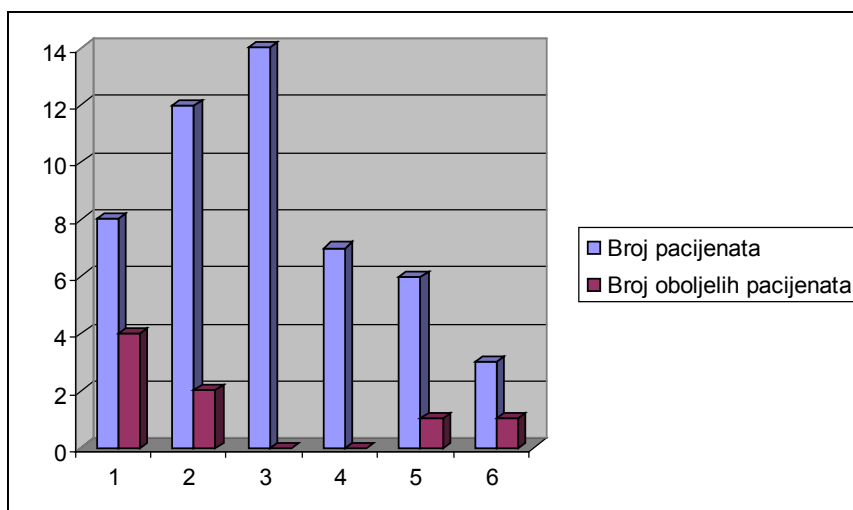
Rezultati

Na uključenu terapiju prvog dana pacijenti pokazuju umor i pospanost, bivaju sedirani, postiže se zadovoljavajuća psihomotorna stabilizacija. Nije bilo znakova neuroleptizacije ni kod jednog pacijenta. Drugog dana jedan pacijent pokazuje znake distorzije vrata. Treći dan četiri pacijenta pokazuju simptome otežanog govora, usporen hod, a sve bez bitnije senzorijalne disfunkcije. Četvrti dan još dva pacijenta pokazuju znake otežanog hoda i teškoće pri izgovoru. Peti dan jedan novi pacijent ispoljava ekstrapiramidalnu simptomatologiju. Ukupno osam pacijenata od pedeset liječenih pokazuje znake neuroleptizacije u posmatranom periodu od pet dana. Jedan pacijent je imao samo distorziju vratne muskulature, četiri pacijenta smetnje govora, a šest pacijenata usporen hod, od kojih su tri pacijenta sa prethodno spomenutim ispadom na govornom planu. Prisutnost simptoma javljenih po dobnim skupinama prikazani su na sljedećoj tabeli 2.

Godne skupine(god)	18 - 22	23 - 26	27 - 30	31 - 34	35 - 38	39 - 42
1. Distorzija	1					
2. Smetnje govora	3					1
3. Usporen hod	2	2			1	1

Tabela 2. – pojava simptoma neuroleptizacije po godnim skupinama

Najveći broj simptoma je u najmlađoj skupini, a i broj pacijenata u istoj, što je prikazano na sljedećem grafikonu 1.



Grafikon 1.

Plava boja pokazuje broj pacijenata liječenih haloperidolom raspoređenih u šest godnih skupina, a crvena boja pokazuje broj pacijenata koji su reagovali neuroleptičkom simptomatologijom.

Zaključak

Prevalenca učestalosti neuroleptizacije na ukupno praćenom broju pacijenata (pedeset pacijenata), koji su tretirani sa haloperidolom u predviđenoj i ujednačenoj terapijskoj dozi je $P = (8 \times 50) \times K = 160$ (K je konstanta 1000). Posmatrano po dobnim skupinama, u životnoj dobi do 26 godina učestalost pojave simptoma je veća. Izražena kroz očekivani rizik (OR), kao statistički pokazatelj, 4,5 puta je prisutnija u dobi do dvadesetšeste godine starosti u odnosu na dobnu skupinu stariju od dvadeset šest godina.

Pretpostavlja se da je mlađi nervni sistem reagibilniji na neuroleptičku terapiju, da je disfunkcionalnost više izražena na nivou D2 mezolimbickog i mezokortikalnog sistema u odnosu na bazalne ganglije, da nema razvijene tolerancije na lijek. Očuvanost dopaminergičkih receptora je još uvijek dobra. Sa godinama bolest napreduje, broj receptora se smanjuje, ličnost pustoši, razvija se slika praznine na planu ličnosti. Lijekovi nemaju mjesta djelovanja, te nema ni spomenutih neželjenih djelovanja, ali lijekovi izazivaju drugu neželjenu simptomatologiju, koja ovdje nije dolazila do izražaja.

Pacijenti, koji primaju kontrolirano neuroleptičku terapiju u relativno malom broju, pokazuju pojavu neuroleptičkih simptoma. Pacijenti mlađe životne dobi pokazuju brži terapijski poželjni odgovor, ali, istovremeno, i pojavu neželjenih neuroleptizacijskih simptoma.

Literatura

1. Hutojac, Lj.; Šagud, M. (1995), *Racionalna primjena psihofarmaka*, Pharmaca.
2. Hutojac, Lj.; Babić, T.; Boričević, V.; Žunić, J.; Jukić, V.; Baudoin, Z. (2000), *Lijekovi sa učinkom na živčani sustav*. Farmakoterapijski priručnik, Med-ekon, Zagreb.
3. Štrkalj-Ivezić, S.; Folnegović-Šmalc, V.; Mimica, N. i suradnici. (2001), *Dijagnostičke i terapijske smjernice za liječenje shizofrenije*, Preporuke Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju Hrvatskog liječničkog zbora. Liječ. Vjesn.
4. Shiloh, R.; Nutt, D.; Weizman, A. (2000), *Atlas of psychiatric pharmacotherapy*, Martin Dunitz, London.
5. Ballenger, Jc.; Lydiard, Rb. (1997), Panic disorder: results of a patient survey. Hum Psychopharmacol Clin Exp.
6. Makarić, G.; Folnegović-Šmalc, V.; Mimica, N.; Rušinović, M. (1997) Anatomic agents. A pharmacoepidemiologic study. Neurol Croat.