

# STRANSKI UČINKI NEVROLEPTIČNE TERAPIJE

**Janez Resman**

## UVOD

Nevroleptiki so heterogena skupina zdravil, ki jim je skupen osnovni antipsihotični učinek, poleg tega pa imajo še vrsto stranskih učinkov. Antipsihotični učinek naj bi bil ob ekvivalentni dozi približno enak za vse nevroleptike, bistveno pa se razlikujejo po stranskih učinkih(1). Na podlagi teh navadno tudi izbiramo nevroleptik. Vsak nevroleptik, ki je danes v uporabi, ima žal stranske učinke, vendar vsi pacienti ne reagirajo enako na isto zdravilo. Zelo pomembni so podatki o tem, katere nevroleptike je pacient morebiti že prejemal in kako so delovali. Seveda je pomembno tudi skrbno sprotno spremljanje učinkov in individualni pristop pri uvedbi in izvajanju zdravljenja. Previdnost je potrebna, ker so nekateri stranski učinki zdravljenja z nevroleptiki lahko smrtno nevarni, nekateri pa v svojem poteku lahko postanejo ireverzibilni. Mnogih stranskih učinkov okolica sploh ne opazi, za pacienta pa so lahko izredno neprijetni in obremenjujoči. Prav stranski učinki so eden od pomembnih dejavnikov, ki vplivajo na odklonilni odnos pacienta do zdravljenja(2).

## DELITEV NEVROLEPTIKOV

Nevroleptike (NL) navadno razvrstimo po kemičnih skupinah, vendar je z vidika stranskih učinkov uporabnejša klinična delitev NL, ki upošteva njihove učinke.

JANEZ RESMAN, dr. med.  
Psihiatrična bolnišnica Begunje  
Begunje 55, 64275 Begunje

## A) Kemična delitev

**Tabela 1:**

Pregled v Republiki Sloveniji registriranih in pogosteje uporabljenih nevroleptikov (1, 3)

kemična sk.	generično ime	komercialno ime	priporoč. povp. dnevn. doza v mg
<b>FENOTIAZINI</b>			
alifatski	promazin	Prazine	100-600
	levomepromazin	Nozinan	75-600
piperidinski	tioridazin	Melleril	75-500
	periciazin	Neuleptil	30-60
piperazinski	perazin	Taxilan	75-600
	flufenazin	Moditen, Lyogen	5-20
TIOKSANTENI*	klopentiksol	Clopixol	30-150
	flupentiksol	Fluanxol	1-6
BUTIROFENONI	haloperidol	Haldol	10-20
	droperidol	Dehydrobenzperidol	25-100
DIBENZODIAZEPINI	klozapin	Leponex	100-400
BENZAMIDI	sulpirid	Eglonyl, Sulpirid	300-600
	sultoprid	Topral	400-1600
DIFENILBUTIL=	pimozid	Orap forte	1-16
<b>PIPERIDONI</b>			

\* zdravili v Rep. Sloveniji nista registrirani, vendar ju pogosteje uporabljamo

V Tabeli 1 so razvrščeni NL po kemičnih skupinah s predstavniki, ki jih pogosteje uporabljamo, in priporočenimi povprečnimi dnevnimi dozami. Iz teh je razvidno, da je nekatere NL za dosego antipsihotičnega učinka potrebno dajati v višjih dozah kot druge. Ta razlika pa tudi različnost kliničnih efektov, ki jih povzročajo, sta osnova za klinično delitev.

## B) Klinična delitev

*Visokopotentni ( močni, incizivni) NL :*

zanje so značilne nižje doze za dosego antipsihotičnega učinka, relativno pogosto pojavljanje ekstrapiramidnih stranskih učinkov (EPS), manj pa so sedativni in manj delujejo na avtonomni živčni sistem.

*Nizkopotentni (šibki, bazalni) NL :*

dajemo jih v višjih dozah, imajo ob tem manj EPS, so bolj sedativni in pogosto vplivajo na vegetativno živčevje.

V zvezi s stranskimi učinki je potrebno omeniti še klinično delitev na tipične (klasične) in atipične NL (nove generacije). Ta razdelitev temelji na spoznanjih, da atipični NL povzročajo bistveno manj EPS ter imajo manjši in kratkotrajnejši efekt na sproščanje prolaktina kot klasični NL in torej zasedajo manjši delež D2 receptorjev v bazalnih ganglijih (5).

## STRANSKI UČINKI NEVROLEPTIČNE TERAPIJE

Stranski učinki, ki jih najpogosteje navajajo različne študije, so prikazani v tabeli 2.

### **Tabela 2:**

Najpogostejši stranski učinki nevroleptične terapije, kot jih navajajo pacienti (v %), (4)

stranski učinki	klozapin N=634	klorpromazin N=204	haloperidol N=67	klorpromazin +benztropin* N=142	haloperidol +benztropin* N=305
CENTRALNI					
zaspanost	44	46	39	13	6
vrtočlavlava	22	14	12	17	3
tremor	7	12	25	1	4
sinkopa	7	2	4	1	0
glavobol	7	8	6	10	9
nespečnost	6	22	36	3	4
nemir	5	18	24	0	0
hipokinezija	5	10	16	0	0
rigidnost	5	6	30	1	5
akatzija	4	7	28	1	7
agitiranost	4	10	24	4	5
zmedenost	4	5	4	1	0,3
hiperkinezija	2	0,5	12	0	0
konvulzije	2	0,5	0	1	1
motnje govora	1	1	0	3	0
izguba apetita	1	0,5	0	0	0
letargija	1	0	0	0	1
oslabelost	1	1	1	0	0,3

stranski učinki	klozapin	klorpromazin	haloperidol	klorpromazin +benztropin*	haloperidol +benztropin*
	N=634	N=204	N=67	N=142	N=305
<b>AVTONOMNI</b>					
slinjenje	32	11	16	1	0,3
znojenje	8	9	15	0	0
suha usta	7	23	16	20	16
<b>KARDIOVASKULARNI</b>					
tahikardija	10	2	1	11	1
hipotenzija	7	2	1	38	7
hipertenzija	3	0	1	5	1
<b>GASTROINTESTINALNI</b>					
zaprte	14	11	6	12	11
slabost/bruhanje	11	7	12	20	8
prebavne motnje	3	0	0	11	6
<b>KOŽNI</b>					
izpuščaji	1	2	1	1	1
<b>HEMATOLOŠKI</b>					
levkopenija	2	0	0	4	0
<b>OSTALI</b>					
zviš. teles. temp.	4	1	1	4	2
zviš. teles. teža	3	0	0	0	0

\* antiholinergik

Izmed obilice stranskih učinkov lahko izločimo štiri skupine najpogostejših, to so ekstrapiramidni, antiholinergični in kardiovaskularni efekti ter sedacija.

V tabeli 3 vidimo, da stranski učinki niso enakomerno porazdeljeni med NL. Haloperidol in flufenazin, ki sta visokopotentna NL, pogosteje povzročata ekstrapiramidno simptomatiko. Klorpromazin, tioridazin in klozapin (nizkopotentni NL) se najpogosteje omenjajo v zvezi z nezaželenimi učinki na kardiovaskularnem sistemu in s sedacijo. Antiholinergično delovanje imata najbolj izraženo tioridazin in klozapin.

**Tabela 3:**

relativna incidenca štirih najpogostejših stranskih učinkov ob zdravljenju z nevroleptiki.

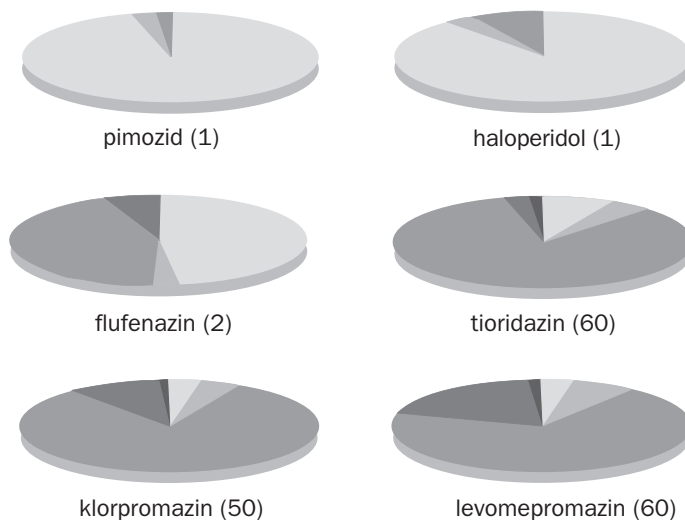
	sedacija	ekstrapiramidni	antiholinergični	kardiovaskularni
<b>NIZKOPOTENTNI NEVROLEPTIKI</b>				
klorpromazin	visoka	zmerna	zmerna	visoka*
klozapin	visoka	zelo nizka	visoka	visoka*
tioridazin	visoka	nizka	visoka	visoka*
<b>VISOKOPOTENTNI NEVROLEPTIKI</b>				
flufenazin	nizka	zelo visoka	nizka	nizka
haloperidol	zelo nizka	zelo visoka	zelo nizka	zelo nizka

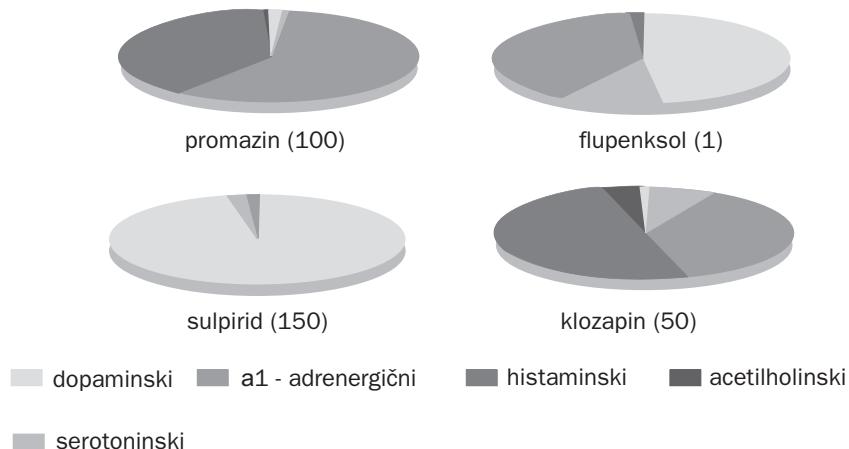
\* ortostatska hipotenzija; aritmije ob predoziranju

Učinki NL so posledica vezave na receptorje različnih neurotransmiterskih sistemov. Ugotovljeni so različni profili vezave, ki so značilni za posamezni NL in so za nekatere preparate prikazani na sliki 1.

**Slika 1:**

Profili vezave nekaterih nevroleptikov na receptorje in vitro (v oklepajih so oralne dnevne doze zdravila v primerjavi s haloperidolom = 1)





Iz profila vezave na receptorje različnih neurotransmiterskih sistemov sklepamo tudi na učinke zdravila. Ugotovljeno je, da se kaže blokada:

- dopaminskih receptorjev kot antipsihotično delovanje, EPS, pospešeno izločanje prolaktina,
- a1 adrenergičnih receptorjev kot kardiovaskularni stranski učinki - npr. ortostatska hipotenzija in tahikardija, spolne motnje,
- histaminskih receptorjev kot hipnotični in sedativni efekti - npr. utrujenost in zaspanost,
- acetilholinskih receptorjev kot zmanjšanje antipsihotičnega efekta, motnje mikcije, zaprtje, suhost ust, motnje vida, evforija,
- serotoninskih receptorjev kot zmanjšanje agresivnosti, učinek na negativno simptomatiko shizofrenske psihoze.

## PREGLED POMEMBNEJŠIH SKUPIN STRANSKIH UČINKOV

### Ekstrapiramidni stranski učinki (EPS)

#### Splošne značilnosti

EPS so pomembna skupina stranskih učinkov, saj literatura navaja, da se pojavijo pri 2% do 100% pacientov, ki se zdravijo z NL(7,8). Pomembnost te skupine stranskih učinkov odseva tudi uvrstitev

samostojne skupine z medikamenti povzročeni motenj gibanja v DSM IV(9).

**Tabela 4:**

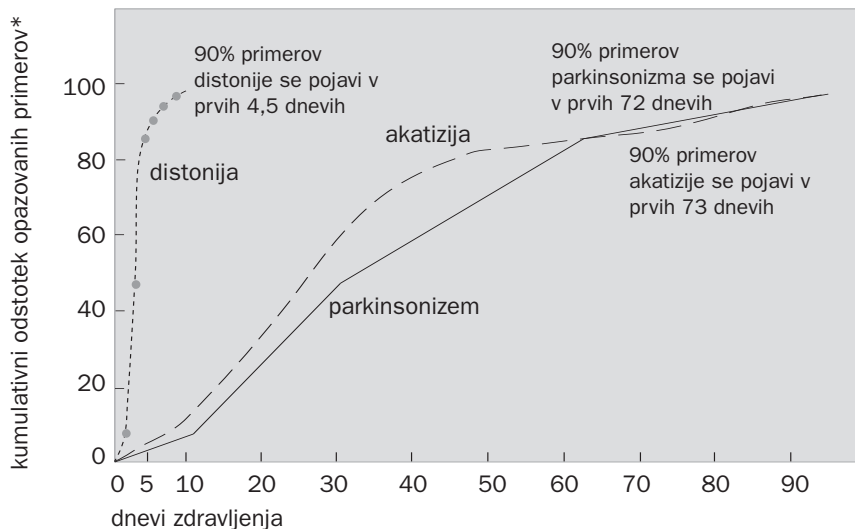
Ekstrapiramidne motnje gibanja, ki se pojavljajo pri pacientih z nevroleptičnim zdravljenjem (8)

ekstrapiramidne motnje gibanja povzročene z nevroleptiki	
zgodnje	pozne
akutna akatizija	tardivna akatizija
akutna distonija	tardivna distonija - sindrom Pisa
akutna diskinezija	tardivna diskinezija
akutni parkinsonizem	tardivni parkinsonizem

Glavni predstavniki EPS so akatizija, distonija, diskinezija in parkinsonizem. Sindromi lahko nastopajo izolirano, lahko pa tudi istočasno. Lahko se pojavijo v vsaki fazi zdravljenja, vendar so znane tudi značilnosti pojavljanja EPS glede na trajanje terapije.

**Slika 2:**

Pojavlanje ekstrapiramidnih stranskih učinkov glede na trajanje terapije (10)



\* kumulativni% =  $\frac{\text{število primerov, ki so se pojavili v določenem času}}{\text{število vseh primerov}} \times 100$

Akutni sindromi se pojavljajo v terapiji zgodaj, pozne ali tardivne pa imenujemo sindrome, ki nastopajo kasneje v poteku zdravljenja ali pa celo, ko že terapijo ukinemo. Na akutne sindrome zmanjšanje doze ali ukinitvev NL navadno vpliva ugodno, na tardivne pa ne vedno ali pa je učinek celo nasproten.

EPS so lahko reverzibilni ali pa postanejo ireverzibilni. Za paciente so moteči in so zato eden od pomembnih vzrokov za odklanjanje nadaljnega zdravljenja(2).

### **Prevalenca**

Prevalenca akutnih EPS znaša v različnih študijah od 2% do 100%.(8)

Prevalenca EPS pri kroničnih pacientih, ki so se dolgotrajno zdravili s klasičnimi NL in s klopazinom, je prikazana v tabeli 5.

#### **Tabela 5:**

Prevalenca EPS, ki jo ugotavljajo različne študije pri pacientih z dolgotrajno nevroleptično terapijo (7)

	klasični nevroleptiki	klopazin
hipokinezija	45-65%	33%
rigidnost	12-25%	0%
tremor	10-35%	3%
distonični elementi	10-20%	1%
diskinezija	15-45%	15%
motorična akatizija	25-60%	7%
psihična akatizija	15-40%	14%

Značilno za EPS je, da je navadno prevalenca višja kot predvidevamo, ker pogosto te motnje spregledamo. V tabeli 5 vidimo, da klopazin povzroča EPS v manjši meri kot klasični NL, vendar je uporaba tega zdravila omejena zaradi nekoliko večje verjetnosti sprožanja agranulocitoze.

### **Etiologija in patofiziologija**

Dejavniki, ki vplivajo na nastanek EPS pri pacientu, so genetska preobčutljivost, starost, spol, predhodne možganske poškodbe, jemanje NL v preteklosti, pojavljanje EPS v preteklosti(10,11).

NL sproži nastanek EPS tako, da v bazalnih ganglijah (corpus



striatum, substantia nigra, globus pallidus) povzroči z blokado dopaminskih receptorjev izravnoteženje v delovanju dopaminergičnega, holinergičnega in GABA-ergičnega sistema. Pri tem je pomemben delež blokade D2 receptorjev. Klozapin, ki povzroča EPS redko, blokira le 30-60% striatnih D2 receptorjev. Haloperidol blokira čez 70-80% D2 receptorjev in pogosteje povzroči EPS(5,7). Tudi antiholinergično in antiserotoninergično delovanje klozapina deluje zaviralno na nastanek EPS. Izrazitejše antiholinergične lastnosti imajo nizkopotentni NL, pri katerih EPS tudi nastopajo redkeje.

### ***Klinični opis EPS***

*Akatizija* je subjektivni občutek nemira in notranje napetosti pacienta s siljenjem k nenehnemu gibanju, z motnjami koncentracije, razdražljivostjo in disforijo. Pacient je v nenehnem gibanju, se prestopa, pogosto seda in vstaja. Pacient motnje z lastno voljo ne more omejiti. Pojavlja se lahko kadarkoli v poteku zdravljenja z NL.

Včasih diagnozo težko postavimo, ker blago akatizijo težko ločimo od anksioznosti, hudo akatizijo pa od psihotične agitacije.

### *Distonija*

Distonični gibi so posledica nehotenih mišičnih kontrakcij ali spazmov v čeljustnih mišicah (odpiranje, dislokacija, trizmus), jeziku (protruzija, distorzija), očesnih mišicah (okulogirne krize), vratnih mišicah (tortikolis, retrokolis), mišicah žrela in grla (dizartrija, disfagija, motnje dihanja) ter mišicah trupa in okončin (skolioza, lordoza, opistotonus). Akutna distonija nastopi nenadno, nekaj ur ali dni po uvedbi zdravila, pogosteje ob intramuskularni aplikaciji visokopotentnega NL in pri mlajših moških(4,10). Spazmi so lahko boleči in pacient je prestrašen.

Diferencialnodiagnostično bi prišli v poštev konverzivna motnja, epileptični krči in katatonija.

*Diskinezije* so nehoteni, neregularni horeoatetozni zgbki predvsem v predelu ust (buko-lingvo-mastikatorni sindrom) in v okončinah, redkeje pa v mišicah vratu in trupa. Navadno se diskinezije pojavljajo kasneje v poteku zdravljenja. Za tardivne diskinezije so bolj občutljive pacientke po 50. letu starosti. Večjo verjetnost, da se pojavijo tardivne diskinezije, pomeni tudi daljše jemanje NL v visokih dozah, daljše jemanje antiholinergičnih zdravil, anamneza akutnih EPS in poprejšnja možganska poškodba (1,4,10).

Diferencialnodiagnostično jih je potrebno ločiti od psihotičnih stereotipij in manirizmov, znanih pa je še precej drugih bolezenskih stanj in medikamentov, kjer se tudi pojavljajo diskinezije.

#### *Parkinsonizem*

Zanj je značilna triada tremor - bradikinezija (akinezija) - rigidnost. Ob tem se lahko pojavljajo še spremembe v hoji in drži, avtonomni znaki (slinjenje, seboreja), značilni so tudi patološki refleksi (glabelarni). Z nevroleptiki povzročen parkinsonizem se pogosteje pojavlja pri ženskah in po 40. letu starosti. Pogosteje je posledica zdravljenja z visokopotentnimi NL(10).

Parkinsonizem je potrebno ločevati od depresije, negativne psihotične simptomatike in avtizma.

#### **Obravnava EPS**

Zaradi nevarnosti nastanka ireverzibilnih EPS moramo biti pozorni že na nastanek blagih tovrstnih motenj. Pri tem si pomagamo z ocenjevalnimi lestvicami (npr. St.Hans Rating Scale ali AIMS)(7,10). Pomembno je, da nastanek EPS preprečujemo, čimprej odkrijemo in učinkovito odpravljamo.

#### *Preventivno delovanje*

NL uporabimo takrat, kadar je korist terapije za pacienta večja kot pa nevarnost stranskih učinkov. NL predpišemo v najnižji še učinkoviti dozi za čim krajši čas. Izbiramo NL, za katere je znano, da v manjši meri povzročajo EPS (nizkopotentni NL in klopazin). Dozo NL lahko znižamo s hkratno uporabo medikamentov, ki tudi blažijo psihotično simptomatiko (benzodiazepini, litij, karbamazepin).

#### *Zdravljenje že izraženih EPS*

Vzročno zdravimo z znižanjem doze NL in z zamenjavo z nizkopotentnim NL ter s klopazinom.

Simptomatsko zdravljenje pride v poštev, če je vzročno odpravljanje EPS neuspešno ali kadar ni možno. V tabeli 6 so prikazane možnosti simptomatskega zdravljenja EPS.

#### **Tabela 6:**

Medikamentozna terapija ekstrapiramidnih motenj povzročenih z nevroleptično terapijo

generično ime	komercialno ime	običajna dn.doza	indikacije
<b>ANTIHLINERGIKI</b>			
biperiden	Akineton	3 x 2-6 mg peroralno 2 mg intramuskularno ali intravenozno	akutna distonična reakcija, parkinsonizem, akinezija, akatzija
<b>ANTIHLINERGIKI</b>			
difenhidramin	Dimidril	4 x 25 mg peroralno	akutna distonična reakcija, parkinsonizem, akinezija
<b>DOPAMINSKI AGONISTI</b>			
amantadin	Symmetrel	2 x 100-200 peroralno	parkinsonizem, akinezija
<b>b - ADRENERGIČNI ANTAGONISTI</b>			
propranolol	Inderal	3 x 20-40 peroralno	akatzija, tremor
<b>a - ADRENERGIČNI ANTAGONISTI</b>			
klonidin	Catapresan	3 x 0,1 mg peroralno	akatzija
<b>BENZODIAZEPINI</b>			
lorazepam	Loram	3 x 1 mg peroralno	akatzija, akutna distonična reakcija

*Akutne EPS:*

Pri akutnih distoničnih reakcijah so učinkoviti antiholinergiki, antihistaminiki in benzodiazepini. Za doseg hitrejšega učinka jih dajemo intramuskularno.

Parkinsonizem skušamo odpraviti z antiholinergiki, antihistaminiki, priporočajo tudi amantadin.

Akatzijo skušamo umiriti z antiholinergiki, b-adrenergičnimi antagonistami (propranolol), a-adrenergičnimi antagonistami (klonidin) in benzodiazepini(10).

*Tardivne EPS:*

Začilno je, da se teže zdravijo. Po ukinitvi nevroleptične terapije ali z uporabo antiholinergikov se lahko celo ojačajo(1).

Pri tardivni akatiziji lahko poskušamo z b adrenergičnimi blokatorji, pri tardivnih diskinezijah pa z benzodiazepini in klopapinom.

Ostali poskusi zdravljenja so se izkazali v glavnem za neuspešne(7).

Ko smo terapijo EPS uvedli, naj bi jo po 4-12 tednih poskusno ukinili. Kar 30-50% pacientov naj bi namreč to terapijo prejelo po nepotrebem(10,12).

Antiholinergičnih zdravil naj preventivno ne bi uporabljali, razen za preprečevanje akutne EPS, kadar se je ta že pojavljala v preteklosti. Antiholinergiki večajo verjetnost za pojav tardivnih EPS, lahko povzročajo dodatne komplikacije, ker se antiholinergični učinek potencira. Obstojata tudi nevarnost za njihovo zlorabo(1,10,12).

## **Ostali stranski učinki nevroleptikov na centralni živčni sistem**

### ***Sedacija***

Nastopa v prvih dneh po uvedbi terapije, predvsem z NL, ki imajo poudarjeno antihistaminsko delovanje. To so npr. nizkopotentni NL promazin, levomepromazin, klorpromazin, tioridazin in klopapin. Vzrok je blokada histaminskih 1 receptorjev, efekt pa poudari še dodatni a-adrenolitični učinek(6,10).

#### *Obravnava motnje:*

Pretirani sedaciji se skušamo izogniti tako, da predpišemo dnevno dozo zdravila zvečer pred spanjem. Postopno pacienti razvijejo tudi toleranco in je sedacija pri dolgotrajnejši terapiji redka. Lahko zamenjamo NL za manj sedativnega. S tem stranskim učinkom so zmanjšane pacientove sposobnosti upravljanja s stroji in vozniške sposobnosti, na kar ga je potrebno opozoriti.

### ***Centralni antiholinergični učinki***

Lahko se pojavijo ob zdravljenju z močnim antiholinergičnim delovanjem (npr. nizkopotentna NL tioridazin in klopapin, antiholinergični antiparkinsoniki), predvsem kadar jih dajemo v visokih dozah in kadar dozo hitro povečujemo. Občutljivejši so starejši pacienti in tisti s poprejšnjo organsko okvaro. Močna antiholinergična zdravila lahko sprožijo ali poslabšajo psihozo.

Pacient postane nemiren, zmeden, dezorientiran, ima halucinacije.

Izraženi so navadno tudi periferni antiholinergični učinki (midriaza, suha usta, tahikardija). Stanje se lahko nadaljuje v koma.

*Obravnava motnje:*

Preventivno delujemo tako, da izbiramo NL z manjšim antiholinergičnim učinkom in da uvajamo NL počasi. Izogibamo se kombinacijam NL, antidepresiva in/ali antiparkinsonika.

Osnovni ukrep je ukinitvev NL terapije in nadzor pacienta. Opisano je tudi ugodno delovanje fizostigmina(10).

Med centralne antiholinergične učinke štejemo tudi vpliv NL na kognitivne funkcije. Dokazano je, da medikamenti z antiholinergičnim delovanjem (klorpromazin, tioridazin in antiparkinsoniki) prizadenejo kratkoročni verbalni spomin pri shizofrenih pacientih(13).

### ***Nevroleptični maligni sindrom (NMS)***

Je redka, vendar potencialno smrtno nevarna motnja. Incidenca je od 0,02% do 5,5%(14,15,16). Nastopi najpogosteje v prvih tednih po uvedbi terapije, lahko pa se pojavi tudi kadarkoli kasneje med zdravljenjem. Ko nastopi, se razvija hitro (v 24-72 urah). Začne z motnjami zavesti in nastopom mišične rigidnosti. Sledi hipertermija do 41°C in nazadnje še motnje na avtonomnem živčnem sistemu (tahikardija, znojenje, labilnost krvnega tlaka, inkontinenca)(15). Ob tem zasledimo patološke laboratorijske izvide z levkocitozo, zvečano kreatinin fosfokinazo (CPK), jetrnimi encimi, plazemskim mioglobinom in mioglobinurijo. Nezdravljeni simptomi trajajo 10-14 dni, zelo verjetne so kardiovaskularne in ledvične komplikacije, končno lahko sledi koma in smrt v 20-30%(10).

Rizični faktorji za NMS so: psihomotorični nemir v psihozi, dehidracija in podhranjenost, višje doze visokopotentnih NL, IM injekcija NL, poprejšnja organska možganska oškodovanost(1,14).

Vzrok za nastanek NMS je v nenadni masivni blokadi dopaminskega sistema. Nekateri avtorji navajajo možnost, da gre pri NMS in letalni katatoniji za identični mehanizem nastanka, le da je pri NMS sprožilni dejavnik NL(15,17).

*Obravnava motnje:*

Pomembno je čim hitrejše diagnosticiranje in ukrepanje. Ob nastopu NMS takoj ukinito NL. Pacient potrebuje intenzivno internistično oskrbo s simptomatskim zdravljenjem hipertermije, dehidracije in kasnejših zapletov.

Mnenja o učinkovitosti antiholinergičnih sredstev v terapiji NMS so

deljena, ustrezna pa naj bi bila terapija z dopaminskimi agonisti (amantadin in bromokriptin) ter perifernim mišičnim relaksansom dantrolenom in benzodiazepini(4,10,11). Zdravljenje izvajamo navadno 5-10 dni. Priporočajo, da kasneje uvedemo NL iz druge skupine(1,10).

### ***Vpliv NL terapije na konvulzivni prag***

Konvulzivni prag znižuje predvsem klopazin, nekoliko redkeje pa nizkopotentni alifatski in piperdinski NL(11,18). Do posledičnih krčev pride v manj kot 1% pri zdravljenju s fenotiazini in v 1-5% pri klopazinu(7). Nevarne so visoke doze in hitro uvajanje NL.

Vpliv NL terapije se odraža tudi v spremembah v EEG posnetkih (upočasnitev a ritma, sinhronizacija osnovne aktivnosti, zvečanje amplitud osnovne aktivnosti, vzorci, značilni za generalizirane in žariščne epileptične aktivnosti)(11).

Predispozicijski faktorji za konvulzije, ki jih povzročijo NL, so: abnormen EEG posnetek, že prej obstoječe možganske okvare, visoke parenteralne doze NL, družinska anamneza epileptičnih napadov in vročinskih krčev(11).

#### *Obravnava motenj:*

Pomembna je ustrezna izbira NL (visokopotentnega) pri predisponiranih pacientih. Če pride do konvulzij, je potrebno znižanje doze NL in po potrebi tudi zamenjava z visokopotentnim NL.

## **Periferni antiholinergični in antiadrenergični stranski učinki**

Povzročajo jih NL predvsem z blokado muskarinskih holinergetičnih receptorjev in  $\alpha$ -adrenergetičnih receptorjev.

### ***Antiholinergični stranski učinki***

#### ***Tabela 7:***

Stranski učinki nevroleptične terapije, ki se lahko pojavijo ob blokadi muskarinskih acetilholinskih receptorjev (10)

---

moten vid  
fotofobija  
zmanjšana salivacija

zmanjšana bronhialna sekrecija  
zmanjšano znojenje  
hipertermija (zaradi zmanjšanega znojenja)  
sinusna tahikardija  
zaprtje  
retenca urina  
glavkom  
delirij  
spominske motnje

---

Posledice perifernega antiholinergičnega delovanja so predvsem suha usta, motnje očesne akomodacije, midriaza, zaprtje, retenca urina, sinusna tahikardija. Povzročitelji teh stranskih učinkov so večinoma nizkopotentni NL klorpromazin, tioridazin in klopazapin.

Navadno se simptomi pojavijo in so tudi najbolj moteči v začetnih fazah zdravljenja. Kasneje pacienti razvijejo delno toleranco.

*Obravnava motenj:*

Preventivno delujemo s tem, da se izogibamo hkratnemu predpisovanju NL, antiparkinsonika in/ali antidepresiva. Imamo tudi možnost izbire NL, ki ima manj antiholinergičnih lastnosti.

Če se motnje pojavijo, skušamo vplivati nanje s prilagajanjem doze ali zamenjavo NL. Pri huje izraženih motnjah lahko koristi betanehol ali pilokarpin(10).

***Antiadrenergični stranski učinki***

Povezani so predvsem z blokado  $\alpha$ -adrenergičnih receptorjev. Najpogosteje se pojavlja hipotenzija. Poleg vpliva na periferne  $\alpha$ -adrenergične receptorje je pomemben tudi centralni vpliv na vazomotorični center. Najpogosteje izzovejo hipotenzijo nizkopotentni NL, kot so klorpromazin, tioridazin in klopazapin(4,10). Dodatno vlogo pri nastanku ima individualna predispozicija, intramuskularna aplikacija zdravila, ženski spol, morebitno predhodno kardiovaskularno obolenje, starost, dehidracija in zdravljenje z antihipertenzivi(1,4,11).

Hipotenzija in ortostatska hipotenzija povzročata pri bolniku slabost, vrtoglavico, utrujenost in sinkope. Pacienti pogosto padejo, dodatno pri tem sodeluje tudi sedacija, in večja je nevarnost poškodb. Pacienti za motnjo navadno razvijejo toleranco(11). Redko pa lahko nastopita ishemija srca in šok, predvsem pri predhodnih obolenjih srca in ožilja.

*Obravnava motenj:*

Preventivni ukrepi so lahko uporaba NL s slabšim antiadrenergičnim delovanjem (visokopotentni NL), postopna uvedba NL in uporaba nižjih doz. Pacientu damo navodila za počasno in postopno vstajanje iz ležečega položaja. Koristen je Trendelenburgov položaj.

Če motnja napreduje, je ne smemo zdraviti z adrenalinom, ki šokovno stanje paradokсно poslabša, pač pa z noradrenalinom in metaraminolom. Koristi tudi dihidroergotamin(1,4,12).

## **Stranski učinki na srcu**

Omenili smo že sinusno tahikardijo, ki je posledica antiholinergičnega delovanja NL. Pogosteje se pojavlja pri uporabi tioridazina in klozapina (pri 25% pacientov) in je odvisna od doze(19). Nizkopotentni NL povzročijo z blokado a adrenergičnih receptorjev hipotenzijo in refleksno tahikardijo.

Predvsem tioridazin, manj ostali fenotiazini, pa lahko tudi upočasni prevajanje v srcu. Opažamo EKG spremembe (podaljšan Q-T in P-R interval, depresija S-T segmenta in spremembne T vala). Navadno so spremembe benigne, pri predoziranju zdravila in že obstoječem obolenju srca pa lahko nastopi ventrikularna tahikardija, fibrilacija in smrt.

Nenadne nepojasnjene smrti pacientov, ki jemljejo NL, povezujejo z verjetnostjo razvoja srčnih aritmij(20).

### *Obravnava motenj:*

Previdnost je potrebna pri starejših pacientih, ki že imajo srčno obolenje. Pred uvedbo NL posnamemo EKG, izberemo raje visokopotentni NL in se izogibamo predvsem tioridzinu in kombinacijam le-tega s tri- in tetracikličnimi antidepresivi.

## **Hematološki vplivi**

Pojavljajo se redko, vendar je predvsem agranulocitoza nevaren zaplet. Poleg agranulocitoze so opisane tudi levkopenije, trombocitopenične purpure in hemolitične anemije(10,11). Lahko se pojavijo pri uporabi vseh NL, so pa pogostejše pri klorpromazinu, tioridzinu in klozapinu(10,19).

Mehanizem nastanka ni jasen, verjetno gre za avtoimuno reakcijo ali pa direkten citotoksičen učinek(19). Reakcija ni odvisna od doze in po ukinitvi NL postopno izzveni. Pri 83% pacientov z agranulocitozo so našli



specifični levkocitni antigen HLA B 38(11). Ob uporabi klozapina se prehodne levkopenije pojavljajo pri 3% bolnikov in v 1% preidejo v agranulocitozo. Pri uporabi fenotiazinov je motnja nekoliko redkejša(1,19).

Prehodne zmerne levkopenije (število levkocitov > 3500 na mm<sup>3</sup>) niso nevarne. Nastop agranulocitoze pa je lahko postopen ali nenaden. Najpogosteje se to zgodi v prvih 4-18 tednih zdravljenja, kasneje v dolgotrajni terapiji pa redko(1,19). Ob agranulocitozi se lahko razvijejo smrtno nevarne infekcije.

#### *Obravnava motnje:*

Prav zaradi možnosti razvoja agranulocitoze pri uporabi klozapina je proizvajalec izdal navodila za izvajanje zdravljenja s tem zdravilom(19,21).

Pacient mora biti seznanjen z možnimi nevarnostmi. Upoštevati je treba indikacije (vse oblike shizofrenije, ki so rezistentne za zdravljenje s klasičnimi NL) in kontraindikacije za uvedbo klozapina (hujša levkopenija, motnje delovanja kostnega mozga, kombinacije z zdravili s podobnim učinkom na krvno sliko).

Sestavni del zdravljenja je reden hematološki nadzor. Belo krvno sliko kontroliramo prvih 18 mesecev enkrat tedensko, nato pa enkrat mesečno. Če se pojavijo spremembe v številu levkocitov ali če se pojavijo znaki okužbe, so potrebni naslednji takojšnji ukrepi:

levkociti<3500, simptomi okužbe	→ DKS
levkociti<3500, granulociti 1500-2000	→ bela krvna slika + DKS dvakrat tedensko
levkociti<3000, granulociti<1500	→ klozapin ukiniti
levkociti<1000, granulociti<500	→ zdravljenje pacienta v specialni ustanovi

Klozapina ne smemo več predpisati, če smo ga morali ukiniti zaradi hematoloških zapletov.

## **Vpliv NL na regulacijo telesne temperature**

NL so večkrat povezani s spremembami telesne temperature. Mehanizmi, ki uravnavajo telesno temperaturo, so kompleksni, zajemajo centralni in periferni živčni sistem ter kardiovaskularni sistem. Vključeni so dopaminergični, adrenergični, serotoninergični in holinergični sistem. Na njihove receptorje NL lahko vplivajo in s tem motijo regulacijo telesne temperature. Pacient z NL terapijo je za temperaturne vplive iz okolja bolj občutljiv (poikilotermija).

Do sprememb v telesni temperaturi prihaja tudi v sklopu psihoze

(hipertermija v katatoniji), ob nekaterih drugih zapletih NL terapije (NMS, agranulocitoza) in pri mnogih drugih telesnih obolenjih. Potrebna je ustrezna diferencialna diagnoza in ustrezna obravnava.

## **Spolne motnje**

Spolne motnje so pogost stranski učinek nevroleptikov, vendar jih pacienti mnogokrat zamolčijo. Takoj naj bi kar 50% moških z NL terapijo imelo spolne težave(10).

Pri moških in ženskah prihaja do motenj orgazma in zmanjšanega libida, pri moških so znane motnje erekcije in ejakulacije. Verjetno so pomembni vplivi NL na korteks, hipotalamus, hipofizo in spolne žleze ter simpatični in parasimpatični sistem. Pogosto v poteku psihoze prihaja do spolnih motenj tudi brez vpliva NL(4).

Velikokrat so spolne motnje povezane z uporabo tioridazina in z njegovimi perifernimi učinki ( $\alpha$ -adrenergična blokada in disregulacija parasimpatičnega živčevja) (4). Klozapin naj bi redkeje povzročil spolne motnje (19).

## **Endokrini in metabolični učinki**

Najpogostejši efekt NL na področju endokrinih žlez je zvečano izločanje prolaktina. NL to povzroča z blokado dopaminskih receptorjev v tuberoinfundibularnem traktusu, bolj pri ženskah kot pri moških. Posledice se kažejo kot galaktoreja (20-40% pacientk, ki jemljejo NL)(12), ginekomastija, motnje v menstrualnem ciklusu, amenoreja, spolne motnje. Posledica je lahko tudi lažno pozitiven test nosečnosti.

*Glukoza tolerančni test* je lahko ob jemanju nevroleptika pomaknjen v diabetično smer(12).

Opisan je tudi vpliv NL na zmanjšano izločanje *rastnega hormona, testosterona in luteinizirajočega hormona* ter povečano izločanje *tireotropina* (21).

Redko lahko pod vplivom NL pride do *retence tekočin*, perifernih edemov in zastrupitve z vodo, verjetno preko vpliva na hipotalamični center za žejo. Lahko pride tudi do motenj v izločanju ADH(11,18).

*Povečanje telesne teže* je pogost stranski učinek, vendar zaenkrat še ni ustrezno pojasnjen. Povezuje se s sedacijo in letargijo(18). Pogosteje je posledica jemanja fenotazinskih NL, še posebej v depo obliki (1,11).

Na pretirano večanje telesne teže skušamo vplivati z ustreznim

režimom prehrane in telesne aktivnosti ali z izbiro drugega NL.

## **Dermatološki stranski učinki**

Znan je *fotosenzitivni efekt* fenotiazinov in tioksantenov na soncu izpostavljenih delih kože. Triciklična zgradba medikamenta naj bi bila odgovorna za absorpcijo UVA spektra in tvorbo prostih radikalov, ki poškodujejo kožo (18). Sledi takojšen eritem in sončne opekline. Najpogosteje (v 3%) se zaplet pojavlja s klorpromazinom (4,11).

*Kožne pigmentacije* se tudi pojavljajo na osončenih delih kože, lahko pa tudi kot generalizirana melanoza visceralnih organov. Pigmentacije se ob dolgotrajnejši terapiji s klorpromazinom pojavljajo v 1 -2,9%. Znan je mehanizem nastanka s polimerizacijo klorpromazina in vezavo z melaninom v modro-siv pigment. Učinkovita je zamenjava klorpromazina z drugim NL, pigmentacije izginejo v 1-5 letih (22).

Pri 5-10% pacientov, ki jemljejo klorpromazin, se pojavljajo *urtikarialni in makulopapulozni izpuščaji ter petehije*. Mehanizem nastanka je alergična reakcija. Pojavijo se zgodaj v terapiji in spontano izginejo.

## **Oftalmološke spremembe**

Motnje vida so lahko povezane z že omenjenim antiholinergičnim delovanjem NL.

Resnejša komplikacija je *pigmentni retinitis*. Nastane lahko ob dolgotrajnejšem jemanju predvsem tioridazina več kot 800 mg dnevno (18). Pigmentacije retine so ireverzibilne. Pacient lahko oslepi nenadno ali pa prihaja do skotomov.

Preventivni ukrep so nižje doze tioridazina ali menjava NL.

Benignejša motnja, ki nastopi največkrat ob jemanju klorpromazina ali tioridazina, je *odlaganje pigmenta v leči, roženici in konjunktivi*. Reakcija je odvisna od doze, pojavi pa se po več letih terapije. Na srečo ne povzroča motenj vida (11,18).

## **Vpliv NL na jetra**

Ob jemanju NL opažamo lahko v laboratorijskih izvidih *nespecifično povečanje jetrnih encimov*.

Redkeje prihaja predvsem v zvezi s klorpromazinom, promazinom in tioridazinom do *holestatske zlatenice*.(1,10)

Mehanizem nastanka je alergične narave, mogoče gre tudi za direktno hepatotoksičnost zaradi tvorbe prostih radikalov (18).

Zlatenica nastopi navadno v prvem mesecu zdravljenja in se kaže s slabostjo, bruhanjem, kožnim izpuščajem, zvišano telesno temperaturo, eozinofilijo, bilirubinurijo, zvečanim serumskim bilirubinom, alkalno fosfatazo in transaminazami.

NL ob nastopu zlatenice ukinemo in po potrebi zamenjamo z drugim.

### **Vpliv NL na plod**

Zaenkrat ni jasnih dokazov za teratogeno delovanje NL, saj med različnimi študijami le ena ugotavlja večji odstotek malformacij kot sicer po jemanju fenotiazinov v prvem trimestru nosečnosti (18).

Ob uvajanju NL se je potrebno odločiti med majhno nevarnostjo teratogenega delovanja in posledicami nezdravljene psihoze. Če se odločimo za NL, izbiramo med bolj znanimi in preizkušenimi preprati, ki jih dajemo v čim nižjih dozah. Po možnosti NL ne dajemo v prvem trimestru in proti koncu nosečnosti vsaj zadnji teden (1). Opisana je namreč sedacija, hipotonija, ekstrapiramidna simptomatika in holestatska zlatenica pri novorojenčku, če je mati prejela NL v višjih dozah vse do poroda (18).

Ker NL prehajajo v materino mleko, dojenje ob jemanju NL ni priporočljivo.

### **Depresivni sindrom v zvezi z NL terapijo**

Vzroki za nastop depresije med zdravljenjem z NL so različni. Depresija je lahko sestavni del psihoze, lahko gre za reaktivno depresivnost ob nastopu remisije, lahko pa jo sproži NL. Depresivni znaki so lahko odraz parkinsonizma po NL. Ta ugodno reagira na terapijo s antiparkinsoniki.

*Obravnava motnje:*

Prvi ukrep ob pojavljanju depresije v poteku NL zdravljenja je znižanje doze NL. Šele če ob dodatku antiparkinsonika ni efekta, v terapijo dodamo antidepresiv(1).

## ZAKLJUČEK

Idealnega nevroleptika zaenkrat ne poznamo. Vodilo pri terapiji naj bo čim večje antipsihotično delovanje s čim manjšo izraženostjo stranskih pojavov. Zdravnik se skuša temu približati z izbiro najprimernejšega zdravila, s spremljanjem terapije, s prilagajanjem doze zdravila, z ukinitvijo nevroleptika, brž ko je to mogoče, z dodajanjem ustreznih dodatnih zdravil in z zamenjavo nevroleptika, če je to potrebno.

## LITERATURA

1. Žvan V. Psihofarmakoterapija shizofrenije i shizofreniji sličnih psihoza. V: Lokar J.,ur. Klinička psihofarmakoterapija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1990: 190-213.
2. Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? Arch Gen Psychiatry 1974; 31: 67-72.
3. Ministrstvo za zdravstvo, In'titut za varovanje zdravje Republike Slovenije. Register zdravil R Slovenije II. Ljubljana: In'titut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 1995. 267-269.
4. Ereshefski L, Richards AL. Psychoses. In: Koda-Kimble MA, Young LY, eds. Applied therapeutics. The clinical use of drugs. Vancouver: Applied Therapeutics Inc., 1992: 56/15-56/28.
5. Farde L, Nordstroem A-L, Wiesel F-A, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 538-544.
6. Van Wielink PS, Leysen JE. Choice of neuroleptics on teh basis of pharmacological data. In: Hoes MJ, Kleyn E, Nijdam SJ, eds. Criteria for teh choice of neuroleptics. Janssen Pharmaceutica, 1989: 39-60.
- 7 Gerlach J. Casey DE. Ekstrapiramidni sindromi, povzročeni z nevroleptiki - neuroleptic induced extrapyramidal syndromes. Pomembnost preprečevanja, zgodnje diagnoze in zdravljenja. V: Felc J, ur. Viceversa6. Slovenske psihiatrične publikacije. Ljubljana:

- Republiški strokovni kolegij za za psihiatrijo, 1994: 22-32.
8. Gerlach J, Peacock L. Intolerance to neuroleptic drugs. The art of avoiding extrapyramidal syndromes. *Eur Psychiatr* 1995; 10: Suppl 1: 27s-31s.
  9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. DSM IV. Fourth edition. Washington: American Psychiatric Association, 1994: 678-680.
  10. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry. Behaviour Sciences. Clinical Psychiatry. Seventh edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 947-954.
  11. Simpson GM, Pi EH, Sramek JJ Jr. Neuroleptics and Antipsychotics. In: Duker MNG, ed. Meyler's side effects of drugs. Twelfth edition. Amsterdam: Elsevier, 1992: 105-121.
  12. Davis JM. Organic Therapies. Antipsychotics drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive textbook of psychiatry - IV. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985: 1481-1513.
  13. Eitan N, Levin Y, Ben-Artzi E, Levy A, Neumann M. Effects of antipsychotic drugs on memory functions of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 74-76.
  14. Nananuma H, Fujii I. Incidence and risk factors in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 424-426.
  15. Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A, Lapidot M, Mayor C, Munitz H. Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 254-257.
  16. Velamoor VR, Norman RMG, Caroff SN, Mann SC, Sullivan KA, Antelo E. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 168-173.
  17. Osman AA, Khurasani MH. Lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. A dopamine receptor shut-down hypothesis. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 548-550.
  18. Reynolds JEF, ed. Martindale. The extra pharmacopoeia. Thirtieth edition. London: The Pharmaceutical Press, 1993; 573-577.
  19. Kores-Plesničar B. Zdravljenje stranski učinkov terapije s klopazinom (Leponex). V: Felc J ur. Viceversa6. Slovenske psihiatrične publikacije. Ljubljana: Republiški strokovni kolegij za za psihiatrijo, 1994: 22-32.
  20. Jusic N, Lader M. Post-mortem antipsychotic drug concentrations and unexplained deaths. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 787-791
  21. Felc J ur. Viceversa6. Slovenske psihiatrične publikacije. Ljubljana: Republiški strokovni kolegij za za psihiatrijo, 1993: 3-7.

22. Bloom D, Krishnan B, Thavundayil JX, Lal S. Resolution of clorpromazine-induced cutaneous pigmentation following substitution with levomepromazine or other neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 223-224.