

SODELOVANJE BOLNIKOV S SHIZOFRENIJO PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIPSIHOTIKI

Andrej Žmitek*

POVZETEK

Pomanjkljivo sodelovanje bolnikov ovira uspešno zdravljenje številnih kroničnih bolezni; bolniki s shizofrenijo zaradi šibkega uvida v bolezen sodelujejo slabše od povprečja. S slabim sodelovanjem so povezane večja pogostost in dolžina hospitalizacij ter večja intenzivnost bolezenske simptomatike in avto - ter heteroagresivnega vedenja. Tako zdravniki kot bolniki sami običajno precenjujejo stopnjo sodelovanja bolnikov. Sodelovanje določajo številni dejavniki. Vpliv neželenih učinkov zdravil je relativno skromen; tu je verjetno razlog za dejstvo, da se ob uvedbi atipičnih antipsihotikov sodelovanje bolnikov ni izrazito izboljšalo. Uporaba antipsihotika s podaljšanim sproščanjem je metoda za izboljšanje sodelovanja. Zdravilo te vrste dokazano izboljšuje potek bolezni.

UVOD

Zanimanje za sodelovanje bolnikov pri zdravljenju je v medicini relativno nov pojav. Nekdaj je veljalo, da je po postavitvi diagnoze zdravnikova naloga predpisati ustrezno zdravljenje, in bolnikova naloga, da se predpisanega zdravljenja drži. Sodoben pogled na to vprašanje pa je drugačen: zdravnik s svojim vedenjem pomembno določa stopnjo sodelovanja bolnika pri zdravljenju, zato je prizadevanje za izboljšanje bolnikovega sodelovanja sestavni del terapevtskega ukrepanja (1).

V angleški literaturi najdemo več izrazov za sodelovanje bolnika pri zdravljenju: *compliance*, *adherence*, *alliance*, *concordance*. Uporabljajo se kot sinonimi, najpogosteje naletimo na *compliance*. Nekateri avtorji pa opozarjajo, da ta premalo poudarja bolnikovo aktivno vlogo v procesu zdravljenja (1) in da je preveč paternalističen. »To comply« namreč pomeni »storiti, kar zahtevajo od nas«, torej ubogati. Slovenski izraz »sodelovanje bolnika pri zdravljenju« je povsem v skladu s sodobnim pogledom na položaj bolnika kot partnerja v procesu zdravljenja.

Sodelovanje bolnika pri zdravljenju je stopnja skladnosti bolnikovega vedenja z nasvetom zdravnika (2). Pomemben del definicije je »stopnja skladnosti«; sodelovanje namreč ne gre po principu vse ali nič, ampak je zvezen pojav, katerega velikost lahko izražamo v odstotkih. Problemi s sodelovanjem se pojavljajo pri vseh modalitetah zdravljenja (npr. tudi pri psihoterapiji ali rehabilitaciji), ne le pri zdravljenju z zdravili; res pa je slednja situacija najbolj raziskana in imamo zato o njej največ podatkov.

Težave s sodelovanjem pri zdravljenju niso specifične za bolnike z duševnimi motnjami, vendar pa rezultati raziskav kažejo, da je sodelovanje pri zdravljenju telesnih bolezni v povprečju boljše kot pri zdravljenju depresije in slednje je boljše kot pri zdravljenju

* prim. Andrej Žmitek, dr. med., Psihiatrična bolnišnica Begunje, 4275 Begunje na Gorenjskem.

shizofrenije (3). Po rezultatih ankete med psihiatri sodi shizofrenija med bolezni, kjer je sodelovanje najteže zagotoviti; kot bolj problematično področje so ocenili edino zmanjševanje telesne teže (4).

Nesodelovanje ima ob izrazitem kliničnem pomenu visoko ceno tudi v finančnem smislu. Po oceni iz leta 1995 naj bi 40 % stroška ponovnih hospitalizacij bolnikov s shizofrenijo, ki znaša 2 milijardi \$, šlo na račun nesodelovanja (5). To je seveda le del cene nesodelovanja, saj bolniki s shizofrenijo po psihotičnem relapsu praviloma niti v enem letu ne dosežejo nivoja socialne adaptacije, kot so ga imeli pred relapsom (2).

V nadaljevanju uporabljam skrajšan izraz – »sodelovanje«; nanaša se na sodelovanje bolnikov s shizofrenijo pri zdravljenju z antipsihotičnimi zdravili. Izraz »bolnik« pomeni bolnika s shizofrenijo, če ni drugače označeno.

KLINIČNI POMEN SODELOVANJA

Vsakdanje delo z bolniki s shizofrenijo pušča vtis, da je potek bolezni izrazito odvisen od stopnje bolnikovega sodelovanja. Raziskave ta vtis v celoti potrjujejo.

Pomanjkljivo sodelovanje je glavni dejavnik tveganja (med tistimi, na katere je mogoče vplivati) za ponovno hospitalizacijo bolnika s shizofrenijo (2,5). Z raziskavo, ki je vključila 49.000 bolnikov, so ugotovili jasen obratno sorazmerni odnos med sodelovanjem (ki je bilo merjeno z deležem časa, v katerem je imel bolnik predpisano zdravilo na razpolago, ker ga je dvignil v lekarni) in verjetnostjo ponovne hospitalizacije; najmanj so bili hospitalizirani tisti bolniki, ki so imeli zdravilo na razpolago v celotnem obdobju opazovanja (6). Sodelovanje vpliva tudi na dolžino hospitalizacije. Tako so bili v raziskavi (7) bolniki s shizofrenijo, ki so pred sprejemom v bolnišnico večinoma jemali antipsihotik, hospitalizirani bistveno krajši čas kot bolniki, ki antipsihotika večinoma niso jemali. Za bolnike, ki slabše sodelujejo pri zdravljenju, je značilna večja verjetnost samomorilnega vedenja (8). Bolniki, ki ponovno postanejo psihotični in niso jemali antipsihotikov, so bolj pogosto hospitalizirani brez svoje privolitve in so pogosteje nasilni v primerjavi s tistimi, ki postanejo psihotični kljub jemanju antipsihotikov (2).

NAČINI MERJENJA SODELOVANJA

Sodelovanje je ena od oblik vedenja. Ker pa vedenje v tem primeru praviloma ni dostopno neposrednemu opazovanju, so vsi načini merjenja sodelovanja posredni. Zato njihovi rezultati, glede na uporabljeno metodo, bolj ali manj natančno odražajo stopnjo sodelovanja.

Kadar raziskava zajame veliko število bolnikov (6), merijo stopnjo sodelovanja s časom, v katerem ima bolnik zdravilo na razpolago, ker ga je na recept dvignil v lekarni. Čas izrazijo kot delež od celotnega opazovanega obdobja (MPR, *medication possession ratio*). Če je MPR 100 %, je imel bolnik zdravilo na razpolago v celotnem opazovanem obdobju. To seveda še ne pomeni, da ga je zares jemal; če pa zdravila nima na razpolago, ga po vsej verjetnosti ni mogel vzeti. Ta način merjenja torej sodelovanje v načelu preceni.

V kliničnih raziskavah običajno merijo sodelovanje s štetjem preostalih tablet: bolnik

dobi stekleničko z znanim številom tablet in jo ob zaključku raziskave vrne, iz števila preostalih tablet je mogoče sklepati na stopnjo sodelovanja (2, 9). Pri tem načinu ni mogoče objektivizirati, ali je bolnik tableto, ki jo je vzel iz stekleničke, dejansko zaužil, in če jo je, ob katerem času. Tudi ta metoda torej sodelovanje preceni.

Natančnejša, vendar dražja metoda (9) je uporaba posebnega, elektronskega zamaška stekleničke z zdravili. Ta zamašek registrira vsako odprtje stekleničke kot dogodek (MEMS, *microelectronic event monitoring system*) in v povezavi z računalnikom je mogoče natančno prikazati, kdaj in kako pogosto je bila steklenička odprta. Načelno sicer tudi ta raziskava sodelovanje preceni, v praksi pa bolniki zaradi elektronskega monitoringa ne spreminjajo svojega načina sodelovanja (10). Še bolj zapleteno je ugotavljanje sodelovanja z določanjem serumske koncentracije zdravila (9), saj različni bolniki zdravilo različno hitro presnavljajo.

Enostavnejši in cenejši, vendar manj objektivni in manj točni metodi sta zdravnikova ocena bolnikovega sodelovanja in bolnikova lastna ocena. Raziskave kažejo, da ti dve metodi izrazito precenita stopnjo sodelovanja. Tako so v raziskavi na skupini 38 bolnikov (9) uporabili tri načine merjenja istočasno. Merjenje koncentracije zdravila je pokazalo dobro sodelovanje pri 25 %, štetje tablet pri 44 % in bolnikova lastna ocena pri 68 % bolnikov. V drugi raziskavi (11) so primerjali zanesljivost zdravnikove ocene in elektronskega merjenja. Pri isti skupini bolnikov je glede na prvo metodo slabo sodelovalo le 5 % bolnikov, glede na drugo pa kar 62 %. To hkrati pomeni, da je pri vsakodnevnem kliničnem delu zdravnikova možnost, da pravilno oceni stopnjo bolnikovega sodelovanja, izrazito šibka – tako, če se zanese na svoja opažanja in občutja, kot če o sodelovanju sprašuje bolnika samega.

DEJAVNIKI, KI DOLOČAJO STOPNJO SODELOVANJA

Če ni drugače označeno, so navedbe v tem delu prispevka povzete po viru (12).

Čprav se dejavniki, ki določajo stopnjo bolnikovega sodelovanja, med seboj povezujejo in prekrivajo, je možno razlikovati med dejavniki, ki so povezani z bolnikom, z bolnikovim okoljem, z zdravnikom, ki bolnika zdravi in s samim zdravljenjem.

Dejavniki, povezani z bolnikom

Ženske v splošnem sodelujejo nekoliko boljše. Zelo mladi in zelo stari bolniki imajo več težav s sodelovanjem; mladi verjetno zaradi socioloških posebnosti svoje generacije, stari zaradi upada spoznavnih sposobnosti. Pomemben vpliv ima psihopatologija: težje sodelujejo bolniki s preganjalnimi in veličinskimi blodnjami ter bolniki v manični epizodi. Bolniki z negativnimi simptomi običajno ne kažejo aktivnega nasprotovanja zdravljenju, vendar zaradi šibke motivacije program zdravljenja težko izvajajo. Izrazit upad spoznavnih sposobnosti zlasti v smislu spominskih motenj, seveda bolnikovo sodelovanje zelo moti. Enako velja za sočasno uživanje alkohola in drugih psihotropnih snovi. Tako so v štiriletni prospektivni raziskavi ugotovili najnižji odstotek slabega

sodelovanja (34 %) pri bolnikih brez zlorabe psihotropnih snovi v anamnezi, višji odstotek (47 %) pri tistih z zlorabo v anamnezi in najvišji (67 %) pri skupini z aktualno zlorabo. Pri slabo sodelujočih bolnikih z dvojno diagnozo je povprečni čas do ponovne hospitalizacije znašal pet mesecev, pri dobro sodelujočih brez zlorabe pa 37 mesecev (13). Najmočnejši dejavnik sodelovanja je bolnikov uvid v bolezen, ta pa je pri številnih bolnikih s shizofrenijo izrazito šibak.

Pomembna so tudi bolnikova prepričanja o vzrokih in resnosti bolezni. Bolniki s shizofrenijo pogosto resnost svoje bolezni podcenjujejo in zato ne vidijo potrebe po doslednem zdravljenju. K slabemu sodelovanju prispeva tudi bolnikov odnos do zdravljenja z zdravili na splošno. Slabo finančno stanje bolnika sicer v našem zdravstvenem sistemu ne more vplivati na nabavo zdravil, lahko pa mu prepreči prihajanje na kontrolne preglede.

Dejavniki, povezani z okoljem

V splošnem slabše sodelujejo bolniki, ki živijo sami in nimajo podpore okolja. Negativen odnos do psihiatričnega zdravljenja v okolju (h kateremu pogosto prispevajo tudi množična občila) in stresne interakcije bolnika z okoljem na sodelovanje vplivajo negativno. Pomemben je tudi socialni »status« bolezni, ki je pri psihičnih motnjah praviloma nizek in povezan s slabšim sodelovanjem. Bližina zdravstvenih ustanov, finančna podpora in primeren nadzor svojcev nad zdravljenjem delujejo na sodelovanje pozitivno.

Dejavniki, povezani z zdravnikom

Terapevtski odnos med zdravnikom in bolnikom je za sodelovanje zelo pomemben. Tako je med glavnimi dejavniki sodelovanja bolnikova ocena, koliko se zdravnik zanima zanj. S tem je povezana količina časa, ki ga zdravnik nameni bolniku, in način organizacije poboljšaničnega spremljanja (pogostost kontrolnih pregledov, naročanje na datum in uro, vabljenje ob bolnikovem izostanku). Boljše sodelovanje znotraj kliničnih raziskav, v primerjavi z običajno terapevtsko situacijo je verjetno prav posledica zdravnikovega večjega zanimanja za bolnika in bolj strukturiranega spremljanja bolnikovega stanja.

Posredovanje ustreznih informacij o naravi bolezni bolniku in njegovim svojcem lahko sodelovanje pomembno izboljša, zlasti če je umeščeno v program psihoedukacije, ki vsebuje tudi elemente podporne psihoterapije. Tudi sicer vključitev bolnika v psihoterapevtski proces pripomore k izboljššanju njegovega sodelovanja. Zdravnikovo upoštevanje strokovnih priporočil in smernic v načelu izboljša učinkovitost zdravljenja in zmanjša intenzivnost stranskih učinkov, s tem se možnost sodelovanja izboljša.

Dejavniki, povezani z zdravljenjem

Neprijetni neželeni učinki so lahko razlog za slabo sodelovanje. Tako je bilo ob uvedbi atipičnih antipsihotikov, ki imajo bistveno manj ekstrapiramidnih neželenih učinkov, mogoče v literaturi zaslediti optimistična predvidevanja o izboljššanju sodelovanja (14). Raziskave so pokazale, da je takšen optimizem vsaj vprašljiv. Tako so 25 000 bolnikov razdelili v tri skupine glede na vrsto antipsihotika, ki so ga prejeli:

klasični antipsihotiki, klopapin in ostali atipični antipsihotiki. Stopnja sodelovanja so ugotavljali s časom, v katerem so imeli bolniki zdravilo na razpolago. Izkazalo se je, da je bila stopnja sodelovanja bolnikov s klasičnimi in ostalimi atipičnimi antipsihotiki praktično enaka, nekoliko boljše so sodelovali bolniki, ki jim je bil predpisan klopapin (15). To zadnje ugotovitev si lahko razložimo s tremi dejstvi: klopapin učinkovito zmanjša psihotično simptomatiko tudi pri rezistentni shizofreniji; zaradi obveznega laboratorijskega spremljanja imajo bolniki s klopapinom trdno strukturo ambulantne obravnave; iz istega razloga verjetno že primarno dobijo klopapin tisti bolniki, za katere se domneva, da bodo sodelovali v ambulantni obravnavi.

V enoletni naturalistični raziskavi (16) je le pet odstotkov bolnikov z atipičnimi antipsihotiki in sedem odstotkov s klasičnimi imelo zdravilo na razpolago v celotnem obdobju; bolniki z atipičnimi antipsihotiki so bili brez zdravila v povprečju 110 dni, bolniki s klasičnimi pa 125 dni. V drugi raziskavi (17) so pokazali sicer statistično pomembne, a majhne razlike glede sodelovanja v korist bolnikov z atipičnimi antipsihotiki in avtorji sami so menili, da so potrebni dodatni ukrepi za izboljšanje sodelovanja tudi ob zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki. Gornje navedbe še podkrepi dejstvo, da nekatere raziskave niso potrdile povezave med večjo izraženostjo neželenih učinkov in slabim sodelovanjem in da je eden najmočnejših dejavnikov dobrega sodelovanja bolnikovo občutje, da mu zdravilo pomaga (12).

Čim dlje zdravljenje traja, tem nižja je stopnja sodelovanja. Kot orientacija lahko služijo naslednji deleži bolnikov s pomanjkljivim sodelovanjem: v nekaj dneh po odpustu 25 %, po enem letu 50 % in po dveh letih 75 % (4). Glede na naravo bolezni so bolniki s shizofrenijo seveda vezani na dolgotrajno zdravljenje.

Stopnja sodelovanja znižujeta tudi zapleten režim zdravljenja in zdravljenje z več zdravili hkrati. V raziskavi, opravljeni sicer na bolnikih z visokim arterijskim tlakom so pokazali, da se je stopnja sodelovanja povečala od 59 % na 83 % ob prehodu z odmerjanja trikrat dnevno na enkrat dnevno. Cena zdravila je ponekod pomemben dejavnik sodelovanja, v našem okolju pa zaenkrat še ne igra velike vloge.

Poseben način aplikacije antipsihotika – intramuskularno aplikacijo depojskega preparata – so uvedli prav zato, da bi izboljšali sodelovanje. Tudi ta ukrep sam po sebi ne more zagotoviti sodelovanja, saj je v končni fazi še vedno odvisno od bolnika, ali bo injekcijo dobil ali ne. Odpravi pa ta način aplikacije skrito nesodelovanje. Če bolnik injekcije ne prejme, je možno to takoj registrirati in ustrezno ukrepati (npr. vabiti bolnika, obvestiti svojce); farmakokinetične lastnosti zdravila pa v določenem obdobju še vedno omogočajo zaščito pred psihotičnim relapsom. V prvem obdobju po uvedbi depojskih antipsihotikov so prevladovale odprte, retrospektivne raziskave po tipu zrcalne slike – primerjali so učinkovitost preventivnega zdravljenja, npr. potrebo po ponovni hospitalizaciji, pred začetkom zdravljenja z depojem in po njem. Take raziskave so praviloma ugotavljale izrazito prednost depoja pred peroralno terapijo, bolniki so v povprečju prebili v bolnišnici štirikrat manj časa kot pred uvedbo depoja (18). Podobno smo v slovenski raziskavi tega

tipa ugotovili pri dveh tretjinah bolnikov pomembno manjšo potrebo po bolnišničnem zdravljenju od uvedbe depojskega antipsihotika dalje (19). Take raziskave precenjujejo pozitivne učinke depoja, saj običajno vključujejo bolnike, ki takšno zdravilo prejemajo vsaj eno leto ali več in s tem ne upoštevajo tistih, ki so depo opustili, ali je bil ukinjen. Poleg tega se v večini držav razpoložljivost psihiatričnih postelj zmanjšuje, kar lahko prispeva k vtisu o manjši potrebi po ponovnih hospitalizacijah.

Dvojno slepe, s placebom kontrolirane raziskave kažejo manj jasno sliko in v splošnem manj izrazito prednost depoja. Te raziskave naj bi bile načelno metodološko manj sporne, vendar v konkretnem primeru niso. Depo je prvenstveno namenjen bolnikom, ki slabše sodelujejo pri zdravljenju in jih je praviloma tudi težje angažirati za sodelovanje v klinični raziskavi. Zato sodelujoči v teh raziskavah ne kažejo dobro populacije bolnikov, kateri je depo v osnovi namenjen. Takšne raziskave praviloma ne trajajo dlje od enega leta, prednost depoja pa se v načelu pokaže kasneje (20). Kljub temu vsaj del takih raziskav oz. njihovih metaanaliz ugotavlja večjo učinkovitost depoja (21).

ZAKLJUČEK

Sodelovanje bolnikov s shizofrenijo pri zdravljenju je za potek bolezni zelo pomembno. Zanesljivo ugotavljanje sodelovanja pa je v vsakdanji klinični praksi praktično nemogoče, saj tako zdravniki kot bolniki stopnjo sodelovanja precenjujejo. Ugotovljeni so številni dejavniki, ki določajo stopnjo sodelovanja; ti zajemajo lastnosti bolnika in njegove bolezni, bolnikovo okolje, zdravnika in zdravljenje. Upanje, da bo ob ugodnejšem profilu stranskih učinkov atipičnih antipsihotikov sodelovanje bistveno boljše, se žal ni uresničilo, zato so drugi pristopi k vzpodbujanju sodelovanja zelo aktualni. Uporaba antipsihotika s podaljšanim sproščanjem sodi med ukrepe, ki lahko pomembno izboljšajo sodelovanje bolnika in s tem potek bolezni. Žal trenutno v Sloveniji atipični antipsihotik s podaljšanim sproščanjem praktično še ni dostopen, zato so bolniki, ki zaradi bolezenskih sprememb ne zmorejo ustreznega uvida in je zato njihovo sodelovanje pomanjkljivo, vezani na manj primerna zdravila.

LITERATURA

1. Fawcett J. Compliance: definitions and key issues. *J Clin Psychiatry* 1995;56(suppl.1):4-8.
2. Marder SR. Overview of partial compliance. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl.16):3-9.
3. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998;49:169-201.
4. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1308-15.
5. Kemp RA, David AS. Patient compliance. In: Lieberman JA, Murray RM, eds. *Comprehensive care of schizophrenia*. London: Martin Dunitz, 2001:269-80.
6. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 2002;40:630-9.

7. McEvoy JP, Howe AC, Hogarty GE. Differences in the nature of relapse and subsequent inpatient course between medication-compliant and noncompliant schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis* 1984;172:412-6.
8. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2001;15:127-35.
9. Lam YWF, Velligan DI, DiCocco M, et al. Comparative assessment of antipsychotic adherence by concentration monitoring, pill count and self report (poster). 9th biennial international congress on schizophrenia research; March 29-april 2, 2003: Colorado Springs, Colorado.
10. Elixhauser A, Eisen SA, Romeis JC, Homan SM. The effects of monitoring and feedback on compliance. *Med Care* 1990;28:882-93.
11. Byerly M, Fisher R, Rush AJ, et al. A comparison of clinician vs. electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia (poster). 41st annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 10, 2002; San Juan, Puerto Rico.
12. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 16):10-13.
13. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophrenia Res* 2002;54:253-64.
14. Aquila R, Weiden PJ, Emanuel M. Compliance and the rehabilitation alliance. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 19):23-7.
15. Vanelli M, Burstein P, Cramer J. Refill patterns of atypical and conventional antipsychotic medications at a national retail pharmacy chain. *Psychiatr Serv* 2001;52:1248-50.
16. Mahmoud R, Engelhart L, Janagap C, et al. Risperidone versus conventional antipsychotics in usual care: a prospective, randomized effectiveness trial of outcomes for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder (poster). 21st congress of the CINP; July 12 – 16, 1998; Glasgow, Scotland.
17. Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry* 2002; 159:103-8.
18. Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs: place in therapy. *Drugs* 1994; 47: 741-73.
19. Žmitek A, Skulj M. Naše izkušnje o profilaktični vrednosti flufenazin dekanooata. In: Ignjatović M, Peršić N, Vitorović M, eds. Psihijatrija. Zbornik radova VII. kongresa psihijatara Jugoslavije. Titograd: Udruženje psihijatara Jugoslavije, 1984: 735-7.
20. Valenstein M, Copeland LA, Owen R, Blow FC, Visnic S. Adherence assessment and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62:545-51.
21. Marder SR, Wirshing DA. Maintenance treatment. In: Hirsch SR, Weinberger DR. *Schizophrenia. Part three: physical treatments*. Oxford: Blackwell publishing Ltd, 2003: 474-88.