

# SAMOMOR IN SHIZOFRENJA: DEJAVNIKI TVEGANJA IN ZDRAVLJENJE S KLOZAPINOM

**Herbert Y. MELTZER\***

Samomor je glavni vzrok prezgodnje smrti pri bolnikih s shizofrenijo. Med takimi bolniki jih kar 40% navaja samomorilne misli, 20% – 40% jih poskuša samomor, 9% – 13% pa jih svoje življenje konča s samomorom. Tradicionalna antipsihotična zdravila pri mnogih bolnikih s shizofrenijo niso dovolj učinkovita, poleg tega pa lahko sprožijo hude stranske učinke, kakršna je tardivna diskinezija. Klozapin je edino antipsihotično zdravilo, za katerega so v kliničnih poskusih s kontrolno skupino dokazali, da učinkovito zmanjšuje tako pozitivne kot negativne simptome pri tistih bolnikih s shizofrenijo, ki ne odgovorijo na klasična nevroleptična zdravila. Ocenjujejo, da se pri bolnikih s shizofrenijo, ki jih zdravijo s klozapinom, število samomorov zmanjša celo do 85 odstotkov. Zdravljenje s klozapinom je v pozitivnem razmerju strošek-korist, kajti pomembno zmanjšanje nevarnosti za samomor daleč odtehta zelo nizko tveganje smrtnosti zaradi agranulocitoze. S klozapinom bi morali poskušati zdraviti tiste bolnike, ki imajo neprestane misli o samomoru ali samomorilno vedenje, in sicer tako tiste, ki ne odgovorijo na nevroleptike, kot tiste z dobrim odgovorom nanje.

Danes je samomor v Združenih državah Amerike na devetem mestu vzrokov smrti in v zadnjih petnajstih letih je nacionalno povprečje števila samomorov skoraj nespremenjeno. Več kot 90% uspešnih samomorov v vseh starostnih skupinah je povezanih z duševnimi motnjami ali boleznimi odvisnosti. Samomor je glavni vzrok previsoke smrtnosti pri bolnikih s shizofrenijami; med 20% do 40% bolnikov s shizofrenijo poskuša v svojem življenju na neki stopnji bolezni narediti samomor. Obstajajo številna poročila o kliničnih in demografskih značilnostih bolnikov s shizofrenijo, ki poskušajo in/ali dokončajo samomor. Ugotavljanje prepoznavnih značilnosti bolnika z nagnjenjem k samomoru je zelo koristno, saj lahko z njim določimo bolnike z največjim tveganjem, ki potrebujejo intenziven nadzor in zdravljenje, da, kolikor je mogoče, zmanjšamo možnost samomora.

---

\* Iz odseka za farmakologijo Univerze Vanderbilt v Nashvillu, Tennessee.

## **EPIDEMIOLOGIJA SAMOMOROV PRI SHIZOFRENIJI**

Samomor je glavni vzrok prezgodnje smrti pri osebah s shizofrenijo. Tveganje za samomor med bolniki s shizofrenijo je 20 do 50 krat večje kot med ostalim prebivalstvom in je zelo blizu odstotkom tveganja pri bolnikih s hujšimi čustvenimi motnjami. Shizofrenija je najpogostejša diagnoza pri samomorih med hospitaliziranimi bolniki. Pričakovano trajanje življenja je pri skupini bolnikov s shizofrenijo v primerjavi z ostalim prebivalstvom za devet do deset let krajše, predvsem na račun smrti zaradi samomorov in nezgod. Študije iz različnih predelov sveta poročajo o povečanem tveganju za samomor pri bolnikih s shizofrenijo, kar potrjuje, da je prisotno povsod po svetu. Tveganje za samomor v enem življenjskem obdobju je med 9% in 13% in verjetno celo narašča. Med bolniki s shizofrenijo jih 40% navaja samomorilne misli, 20% do 40% bolnikov poskuša s samomorom, 9% do 13% pa jih samomor tudi dokonča. V Združenih državah Amerike zaradi samomora letno umre okoli 3800 bolnikov s shizofrenijo. Med temi bolniki je dokaj nespremenljivo letno razmerje v številu samomorov, in sicer znaša med 350 do 600 bolnikov na 100.000 bolnikov, medtem ko jih je med ostalim prebivalstvom 11,4 na 100.000. Približno 1% do 2% bolnikov s kronično shizofrenijo dokonča življenje s samomorom v letu dni po prvem neuspelem poskusu, 0,4% do 0,8% pa jih dokonča samomor v vsakem naslednjem letu.

## **DEJAVNIKI TVEGANJA ZA SAMOMOR PRI BOLNIKI S SHIZOFRENIJO**

Pri bolnikih s shizofrenijo obstajajo nekateri enaki dejavniki tveganja kot med ostalim prebivalstvom. V obeh skupinah so daleč najbolj ogroženi moški in belci. Potrnost, navajanje občutij brezupa, misli o samomoru in samomorilno vedenje ter predhodni poskusi samomora so znamenja povečanega tveganja. Slab psihosocialni status, neustrezna socialna podpora, družbena osamitev, slabšanje zdravja po izrazito neustreznem pre-morbidnem vedenju in pomembne izgube zelo pogosto pestijo ljudi, ki poiščejo izhod v samomoru, in sicer tako tiste s shizofrenijo kot ostalo prebivalstvo.

Poznamo pa tudi dodatne dejavnike tveganja, za katere pa se domneva, da so posledica same shizofrenske motnje. Za shizofrenijo najbolj opredeljeni, specifični dejavniki tveganja so: dolgotrajna shizofrenija s številnimi akutnimi poslabšanji in izboljšanji, potek po odpustu iz bolnišnice, za katerega so značilne visoke ravni psihopatologije in motenega delovanja, zavedanje med nepsihotično fazo o škodljivih posledicah shizofrenije in bojazen o tem, kaj bo prinesla prihodnost, strah pred nadaljnjim duševnim propadom in čezmerna odvisnost od zdravljenja ali izguba zaupanja v zdravljenje. Še posebej so ogroženi mlajši moški. Vendar pa sta v nedavnem članku Rossau in Mortensen navajala, da učinek starosti, torej večja ogroženost mlajših bolnikov, izgine, kadar so ostali dejavniki pod nadzorom. Podobno so navajali tudi Heilä in sod. v študiji o vseh samomorih na Finskem v enoletnem obdobju, ko so odkrili, da je do samomorov prišlo na vseh stopnjah bolezni. Rossau in Mortensen sta tudi opazila, da je bilo tveganje za samomor največje v prvih šestih mesecih po prvem sprejmu v bolnišnico. Še zlasti zanimivo pa je dejstvo, ki sta ga prva odkrila v tej študiji, da večkratni sprejemi v bolnišnico v letu pred samomorom izrazito povečajo tveganje za samomor. Ta učinek sta opazila celo takrat, ko so bili bolniki sprejeti v bolnišnico le dvakrat v enem letu. Takšni bolniki imajo 3,5 krat večje tveganje kot tisti, ki ne potrebujejo sprejema v bolnišnico, če so vsi drugi dejavniki tveganja usklajeni. To tveganje pa se pri bolnikih, ki so sprejem v bolnišnico potrebovali devetkrat ali večkrat, zveča celo za 11-krat. Ugotovila sta tudi, da se samomor pojavlja v večjem številu v prvih tednih in mesecih po odpustu iz bolnišnice. Dejavniki tveganja za samomor pri bolnikih s shizofrenijo so zbrani v tabeli 1.

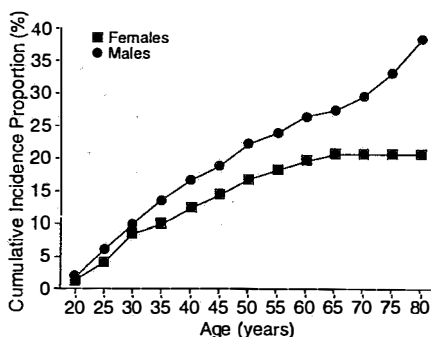
**Tabela 1. Dejavniki tveganja za samomor pri posameznikih s shizofrenijo**

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Spol                  | moški  |
| Rasa                  | belci  |
| Zakonski stan         | nikoli poročeni, ločeni ali ovdoveli   |
| Samomorilska anamneza | družinska anamneza za samomor<br>anamneza o poskusih samomora  |
| Inteligentnost        | razmeroma visok IQ   |
| Poklicna anamneza     | nezaposleni<br>zgodnje poklicne težave   |
| Družbena podpora      | slabo delovanje na delovnem mestu<br>družbena osamitev   |
| Anamneza o odvisnosti | omejena podpora od zunaj<br>prisotna ali pretekla anamneza o<br>odvisnosti, zlasti od alkohola   |
| Depresivni simptomi   | izraziti simptomi potrnosti ali depresivno<br>vedenje<br>depresivna epizoda ob zadnjem obisku<br>pri psihiatru   |
| Nedepresivni simptomi | občutek brezupa, sovražnosti, potrnosti,<br>paranoidnih misli,<br>obsesivno-kompulzivno vedenje,<br>sprejem v bolnišnico, med drugim tudi<br>zaradi depresije  |
| Zavedanje bolezn      | diagnosticirani s pomočjo strukturirane-<br>ga kliničnega intervjuja<br>(po DSM – III – R klasifikaciji)<br>imperativne halucinacije   |
| Potek bolezn          | negativni simptomi povezani s pozitivnimi<br>strah pred nadaljnjim duševnim upadom,<br>zavedanje škodljivih posledic shizofrenije<br>realistična ocena prihodnosti   |
| Trajanje bolezn       | pogoste hospitalizacije  |
| Zdravljenje           | nedaven odpust iz bolnišnice<br>akutna poslabšanja<br>potek v smeri slabšanja bolezn<br>pogosta poslabšanja in hospitalizacije<br>visoka stopnja psihopatologije in motenj<br>v funkcioniranju po odpustu iz<br>bolnišnice |
|                       | krajše trajanje bolezn   |
|                       | brez nevroleptičnih zdravil  |
|                       | razmeroma nizki odmerki zdravil  |

Za bolnike s shizofrenijo, ki poskušajo narediti samomor, so značilni občutek brezupnosti, osamljenost, depresija, vzdražljivost in paranoidne misli. Med temi pokazatelji so lahko prav depresivni simptomi najmočnejši. O popsihотиčni depresiji so poročali pri 25% bolnikov. Ta oblika depresije pogosto napoveduje slabo prognozo in povečano tveganje za samomor. Tudi samo nevroleptično zdravljenje lahko pripomore k popsihottični depresiji, ki je povezana z nevroleptično disforijo ali stranskimi učinki, ki vplivajo na gibanje (npr. akatizija).

Relativno tveganje za samomor je največje v času, ko je prvič postavljena diagnoza shizofrenije. Čeprav je prvih deset let bolezni obdobje sig-nifikantno večjega tveganja za samomor, je večina bolnikov s shizofreni-jo vse svoje življenje ogrožena zaradi samomorov. Slika 1 prikazuje ocen-jeno doživljenjsko tveganje za samomor pri bolnikih s shizofrenijo, ki temelji na rezultatih danske študije z več kot 9000 bolnikov s shizofreni-jo, ki so bili prvič sprejeti v bolnišnico. Pri bolnikih s shizofrenijo, zdravljenimi ambulantno, velja za obdobje z navišjim tveganjem čas takoj po odpustu. Rossau in Mortensen sta zaključila, da sta potek hospitalizacije in trajanje bolezni ključna dejavnika, ki sta se pokazala med multivariat-no analizo o dejavnikih tveganja. Bolniki, ki so potrebovali pogoste spre-jeme v bolnišnico, so bolj ogroženi, zlasti takoj po odpustu. To je lahko povezano s težavami pri vzpostavljanju povezav med programi zdravljen-ja v bolnišnici in zunaj nje, ki se pogosto zelo razlikujejo.

Slika 1. Ocenjeno doživljenjsko tveganje za samomor pri bolnikih s shi-zofrenijo (starostno specifične vrednosti)\*



\* Povzeto s privolitvijo po Mortensen PB: Suicide among schizophrenic patients: occurrence and risk factors. Clin Neuropharmacol 1995;18(suppl3):S1-S8.

Nekateri domnevajo, da imajo bolniki s shizofrenijo, ki ne odgovorijo na nevroleptična zdravila ali jih ne prenašajo, večje tveganje za samomor kot bolniki, ki nanje dobro odgovorijo. Vendar pa študije te domneve niso potrdile. V eni izmed študij sta bili dolgotrajna pogostnost in pogostnost nedavnih epizod samomorilnih misli, načrtov, groženj in poskusov povsem primerljivi med skupinama bolnikov s shizofrenijo, ki so odgovorili na nevroleptična zdravila, in tistih, ki niso odgovorili.

Dveh dodatnih možnih dejavnikov tveganja prav tako niso ugotovili v nekaterih študijah o vzrokih smrti. Nekateri zdravniki menijo, da nevroleptična zdravila pripomorejo k samomorilnosti, vendar v prid tej trditvi ni nobenega trdnega dokaza. Nasprotno, podatki iz ene izmed študij kažejo, da so posamezniki, ki so naredili samomor, jemali nižje odmerke nevroleptikov. Še eno nasprotujoče si vprašanje pa je vloga pozitivnih simptomov pri samomorilnosti. Nekateri raziskovalci opisujejo negativno zvezo, drugi pa pozitivno. Kar 81% prvič v bolnišnico sprejetih psihotičnih bolnikov, ki so poskušali storiti samomor, je imelo anamnezo s halucinacijami. Rezultati nedavne študije, ki so jo opravili Fenton in sod., podpirajo zvezo med pozitivnimi simptomi in samomorilnostjo. Podatki iz te študije kažejo na možnost, da je paranoidna podvrsta shizofrenije, za katero je značilna očitna sumničavost, povezana z visokim tveganjem za samomor, medtem ko predstavljajo očitni negativni simptomi nizko tveganje.

## **UČINKOVITOST KLOZAPINA PRI PREPREČEVANJU SAMOMORA**

### **Zmanjšanje samomorilnosti**

Klozapin je edino antipsihotično zdravilo, ki je v kliničnih poizkusih učinkovito pri zmanjšanju tako pozitivnih kot negativnih simptomov shizofrenije, pri katerih ni bilo odgovora na klasična nevroleptična zdravila. Nedavne ugotovitve kažejo, da klozapin zmanjšuje samomorilnost pri skupini bolnikov, ki so neodzivni na zdravljenje. Ocenjeno je, da lahko zdravljenje s klozapinom zmanjša smrtnost zaradi samomora celo do 85%. Prospektivna študija, v katero je bilo vključenih 88 bolnikov s shizofrenijo, ki se na nevroleptike niso odzvali in ki jih je bilo mogoče objektivno oceniti, je pokazala, da je klozapin zelo učinkovito zmanjšal samomorilnost. Samomorilnost je povsem izginila pri 10 od 13 bolnikov, pri

katerih je bil zabeležen več kot en predhoden poskus samomora, štirje izmed njih pa so predhodno poskusili samomor kar štirikrat. Zdravljenje s klopazinom je zmanjšalo število poskusov samomorov za 86%, zmanjšala pa se je tudi nevarnost za smrt pri poskusih samomora, kar je mogoče pripisati splošnemu izboljšanju psihopatologije.

Walker in sod. so pred nedavnim poročali o rezultatih retrogradne analize smrtnosti (umrljivost zaradi določenih zdravstvenih vzrokov) pri 76.072 bolnikih s shizofrenijo, ki so prejeli klopazin v obdobju med 1. aprilom 1991 in 31. decembrom 1993. Podatke so črpali iz nacionalnega registra za klopazin (*Clozapin National Registry – CNR*), bolnike pa so razvrstili kot sedanje, nedavne in pretekle prejemnike klopazina. Najbolj izstopajoča ugotovitev je bilo zmanjšanje pogostnosti samomorov med sedanjimi prejemniki klopazina. Medtem ko je bila pogostnost samomorov v skupini odgovorna za 19% celotne umrljivosti, pa so bili bolniki, ki so izvršili samomor zvečine iz skupine tistih, ki so prenehali jemati klopazin. To je dokaz, da klopazin z zmanjšanjem števila samomorov zmanjšuje umrljivost bolnikov s shizofrenijo. Čeprav se je med sedanjimi prejemniki klopazina nekoliko povečalo tveganje smrtnosti zaradi pljučne embolije in/ali zaradi drugih pljučnih vzrokov, je bilo takšno tveganje, v primerjavi z dramatičnim zmanjšanjem tveganja za samomor med sedanjimi prejemniki klopazina, vendarle nizko.

Farmacevtska tvrdka Novartis je poročala o 34 samomorih med 51.333 bolniki, zdravljenimi s klopazinom. To je občutno nižja letna stopnja od stopnje 0,4% do 0,8%, ki jo ponavadi navajajo študije o sledenju bolnikov s shizofrenijo.

### **Mehanizmi delovanja klopazina**

Vedno več je dokazov, ki povezujejo zmanjšanje serotoninske aktivnosti s samomori. Kot kažejo klinične študije in študije na živalih, je zmanjšanje centralne funkcije serotonina povezano z nagnjenostjo k samomorilnosti, parasuicidnim nagnjenjem in impulzivno – agresivnem vedenjem. Zmanjšanje tveganja za samomor, ki ga povzroči klopazin, je povsem skladno z njegovimi dokazanimi antidepresivnimi učinki, ki jih lahko vsaj deloma doseže tudi z normalizacijo serotoninske aktivnosti. Dolgotrajno zdravljenje s klopazinom poveča sproščanje serotonina iz prefrontalne skorje pri podganah. Pri bolnikih s shizofrenijo pa lahko večja razpoložljivost s serotoninom in dopaminom zmanjša samomorilnost.

## **Vplivi na druge dejavnike duševnega zdravja, ki lahko povečajo nagnjenje k samomorilnosti**

Pojav shizofrenije v poznem mladostniškem obdobju je skoraj pri vseh bolnikih povezan z nazadovanjem na družbenem in poklicnem področju. Spoznanje o izgubi teh funkcij skupaj s stalno prisotno in s tem povezano simptomatologijo sproži pri posameznikih občutja obupa in brezupa, kar močno poveča tveganje za samomor. Klozapin vpliva na izboljšanje pozitivnih, negativnih in dezorganizacijskih simptomov pa tudi na izboljšanje kognitivnih funkcij. Z izboljšanjem delovne storilnosti in kakovosti življenja lahko pri bolnikih s shizofrenijo tudi zmanjša samomorilnost.

## **RAZŠIRJENA KLINIČNA UPORABNOST**

### **Ekstrapiramidni simptomi/tardivne diskinezije**

Klozapin je posebej namenjen zdravljenju shizofrenije, ki se ne odziva na klasična zdravila, njegova klinična uporabnost pa je tudi širša. Kot prototip atipičnega antipsihotičnega sredstva klozapin v nasprotju s klasičnimi antipsihotičnimi sredstvi ne povzroča ekstrapiramidnih simptomov ali tardivne diskinezije. Zaradi tega bolniki redko prenehajo z jemanjem klozapina, čeprav je treba občasno spremljati hemogram, zlasti belo krvno sliko. Za bolnike, predvsem tiste, ki jemljejo nevroleptike in lahko zato primerjajo predklozapinsko obdobje s poklozapinskim, sta značilna boljše prenašanje in dramatično izboljšanje celotne simptomatologije, s tem v zvezi pa tudi izboljšanje psihiatričnega stanja, ki je manj povezano s samomorom.

### **Motnje razpoloženja**

Dokazano je, da je klozapin učinkovit tudi pri zdravljenju motenj razpoloženja, vključno z depresijo. Verjetno je to deloma posledica povečanja razpoložljivosti s serotoninom na sinaptični vrzeli, kar učinkuje antidepresivno. Učinkovitost klozapina pri zmanjšanju simptomov shizofrenije in čustvenih motenj nakazuje na možnost določenega prekrivajočega se nevrobiološkega mehanizma pri teh duševnih boleznih. Depresija je pogost dejavnik tveganja za samomore med celotnim prebivalstvom in tudi pri ljudeh s shizofrenijo. Za bolnike s shizofrenijo je značilno, da se depresija pojavi pred samomorom. Približno 57% shizofrenih bolnikov, ki so naredili samomor, in 33% psihotičnih bolnikov, ki so bili prvič sprejeti



v bolnišnico in so poskusili narediti samomor, je bilo depresivnih. Drugi pogosti simptomi med žrtvami samomora so bili še: občutek brezupa, sovražnost, paranoidne misli, strah in obsesivno – kompulzivno vedenje.

### **Nasilje in stalna agresivnost**

Klozapin je uspešen tudi pri zmanjševanju nasilja in stalne agresivnosti pri posameznikih s shizofrenijo, ki se ne odzovejo na drugačno zdravljenje. Študije so pokazale pomembno medsebojno vez med samomorilnim in nasilnim vedenjem, še zlasti pri posameznikih z vedenjskimi motnjami. Za ljudi s shizofrenijo je značilno, da kažejo, preden storijo samomor, znamenja čezmernega vznemirjenja, kakršna sta vzdražljivost in napadalnost. Lastnostim klozapina, da zmanjšuje agresivnost, lahko morda pripišemo zmanjšanje samomorilnosti.

### **Bolezni odvisnosti**

Bolezni odvisnosti, zlasti od alkohola, povezujejo s povečanim tveganjem za samomor. Westermeyer in sodelavci so poročali, da je 54% shizofrenskih/psihotičnih samomorov povezanih z anamnezo o boleznih odvisnosti. Vendarle sta v nedavni, s kontrolno skupino podprti študiji o samomori, v epidemiološkem vzorcu z Danskega Rossau in Mortensen odkrila, da je bilo povečano tveganje za samomor pri bolnikih s shizofrenijo, ki so imeli hkrati tudi težave z odvisnostjo (1,3 krat več kot pri tistih brez sočasne odvisnosti) obratno sorazmerno, če so upoštevali tudi druge dejavnike tveganja. Še več, neka nedavna študija, ki je temeljila na pogovorih s tistimi, ki so poskušali narediti samomor, je pokazala večjo razširjenost suicidalnega vedenja med tistimi, ki so veliko kadili. Ni pa povsem jasno, ali lahko povečanje tveganja za poskus samomora neposredno pripišemo kajenju ali pa utegnejo nagnjenje k samomorilnosti pri posameznikih povzročati tudi drugi dejavniki. Odvisniki s shizofrenijo so znani po tem, da do skrajnosti odklanjajo zdravljenje. Zato lahko povečano samomorilnost med odvisniki zlahka pripišemo opustitvi zdravljenja in posledičnemu vztrajanju psihotičnih simptomov. Klozapin je učinkovit tudi za zmanjšanje odvisnosti pri shizofrenih bolnikih. V eni izmed študij so bolniki, ki so bili kronično odvisni od alkohola, navajali vzdržnost, med tem ko so jemali klozapin.

## OCENA RAZMERJA TVEGANJA IN KORISTI PRI KLOZAPINU

Čeprav študije kažejo, da je klozapin najučinkovitejše antipsihotično zdravilo za zdravljenje rezistentne shizofrenije, je njegova uporaba precej omejena zaradi tveganja za nastanek agranulocitoze, ki pa je dejansko nizka in zajema manj kot 1 odstotek vseh zdravljenih. Smrtnost zaradi samomorov pri bolnikih s shizofrenijo, ki niso zdravljeni s klozapinom, je precej večja od smrtnosti zaradi agranulocitoze pri tistih bolnikih, ki jemljejo klozapin. Ocena razmerja tveganje – korist pri zdravljenju s klozapinom zahteva, da tveganje smrti zaradi agranulocitoze med samim zdravljenjem vzporejamo z zmanjšanjem tveganja smrti zaradi samomorov pri bolnikih, ki so s tem zdravilom zdravljeni. Ob stalnem nadziranju krvne slike se tveganje za agranulocitozo zmanjša na 0,38%. Med bolniki s shizofrenijo, ki niso bili zdravljeni s klozapinom, pa jih 9% do 13% naredi samomor. Možnost za zmanjšanje smrtnosti zaradi samomorov pri bolnikih, ki so zdravljeni s klozapinom, ocenjujejo celo na 85%. Če sedaj primerjamo koristnost s tveganjem, bo sicer 1,5 bolnika od vsakih 10.000 bolnikov, zdravljenih s klozapinom, umrlo zaradi agranulocitoze, vendar bo 1000 do 1300 bolnikov, ki jemljejo klasična zdravila, uspešno izvedlo samomor. Zmanjšanje smrtnosti zaradi zmanjšanja samomorilnosti je očitni znak koristnosti pri zdravljenju s klozapinom v primerjavi z njegovo škodljivostjo.

V ZDA je bilo v prvih treh letih zdravljenja s klozapinom kar 43.000 bolnikov zdravljenih s tem zdravilom, kar pomeni najmanj 50.000 bolniških let zdravljenja. Med njimi so odkrili le 15 bolnikov z očitnim samomorom in tri bolnike, pri katerih je bil samomor vprašljiv. Ker je ocenjeno, da je v značilni, na zdravljenje neodzivni skupini bolnikov s shizofrenijo, letno število samomorov okoli 200 na 100.000, to pomeni najmanj 100 predvidenih smrti zaradi samomorov.

Pogoste obiske zaradi nadziranja krvne slike, ki je potrebno pri bolnikih, ki jemljejo klozapin, pogosto navajajo kot pomankljivost v primerjavi z uporabo drugih prav tako atipičnih sredstev, pri katerih pa tak nadzor ni potreben. Toda ti občasni obiski imajo lahko tudi terapevtsko vrednost in niso zgolj spremljanje krvne slike, še zlasti ne pri bolnikih s samomorilnimi nagnjenji. Družbeno osamitev in občutek brezupa in celo obupa lahko delno zajezimo s terapevtsko vezjo, ki se stke med bolnikom in njegovim zdravnikom. Poleg tega pa so takšni obiski koristni za odkrivanje

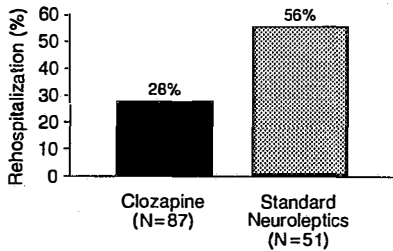
nastajajoče depresivnosti in samomorilnosti ter nenazadnje tudi za preverjanje rednosti jemanja zdravila.

Edinstvene farmakološke značilnosti in terapevtski režim, ki so povezani s klopazinom, nudijo prednosti, ki prekašajo vsa njegova tveganja. Klopazin lahko rešuje življenja, saj izboljšuje kakovost življenja pri ljudeh s shizofrenijo. Kot navaja Fuchs, zdravniki, ki odklanjajo klopazin »zaradi tveganja za agranulocitozo, dejansko med svojimi bolniki povzročijo več smrti, kot rešijo življenj«.

## **RAZMERJE STROŠEK – KORIST PRI ZDRAVLJENJU S LOZAPINOM**

Poskus samomora in uspešno izveden samomor povzročita velike zdravstvene, ekonomske in družbene stroške. Wyatt in sod. ocenjujejo, da so v ZDA v letu 1991 stroški, ki so posledica izvedenega ali poskušanega samomora pri bolnikih s shizofrenijo, znašali približno 65 milijard. V ceno so všteti zdravstveni stroški, stroški za preiskavo ob uspešno izvedenem samomoru in izguba v produktivnosti. Globlje posledice samomora v zgodnji starosti na doživljenjsko zdravljenje shizofrenije, če ne upoštevamo izgube z vidika produktivnosti, so občutljivo vprašanje, ki se ga doslej niso primerno lotevali. Samomorilno vedenje lahko privede v hudo stisko sorodnike, prijatelje in negovalno osebje. Veča se tudi zaskrbljenost zaradi pravdanja zoper negovalno zdravstveno osebje, do katerega pogosto pride po takem samomoru. Pri bolnikih s shizofrenijo je samomorilno vedenje vzrok številnim hospitalizacijam in ponovnim hospitalizacijam. Vsakršno zdravljenje, ki učinkovito zmanjša število samomorov pri osebah s shizofrenijo, lahko zmanjša omenjene stroške. Zmanjšanje poskusov samomorov, ki je povezano z zdravljenjem s klopazinom, je dober prispevek k razmerju med stroškom in koristjo. Kar nekaj študij je potrdilo, da je strošek za klopazin več kot ustrezno nadomestilo za zmanjšanje potrebe po hospitalizacijah (Slika 2). Poleg tega so dokazali, da klopazin izboljša kakovost življenja, kar pomeni izboljšanje notranjih psihičnih funkcij kot tudi izboljšanje medosebnih odnosov, ustvarjalnega funkcioniranja, doseganja vsakdanjih ciljev ter opravljanja dejavnosti.

Slika 2. Stopnja ponovnih hospitalizacij v dveh letih po prvem odpustu iz bolnišnice pri bolnikih s shizofrenijo, ki so prejeli klopazin, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli klasična nevroleptična zdravila\*



\* Prirejeno po: Revicki in sod. Cost-effectiveness of clozapine for treatment-resistant schizophrenic patients. *Hospital and Community Psychiatry* 1990;41:850-854.

Retrospektivna analiza o razmerju med stroškom in koristjo je pokazala, da je bil povprečen celotni strošek zdravljenja za enega rezistentnega shizofrenega bolnika v letu, pred uvedbo zdravljenja s klopazinom več kot 73.000 USD. Po dveh letih uvedbe zdravljenja s klopazinom se je celotni strošek zdravljenja znižal na 55.867 USD. Primerjalna študija zdravljenja s klasičnimi zdravili je prav tako pokazala zmanjšanje stroškov v enakem času, vendar so se stroški v dveletnem obdobju znižali le za približno 10.500 USD. V neki oceni stroškov zdravljenja pri 38 bolnikih s shizofrenijo dve leti pred uvedbo zdravljenja s klopazinom in dve leti po njem, so ugotovili, da so pri vsakem bolniku med zdravljenjem s klopazinom v povprečju stroške znižali za 25.000 USD. V ta strošek so že vračunali tedensko spremljanje bele krvne slike in stroške, povezane s spremljanjem vsakega izmed bolnikov.

## POVZETEK

Obstajajo dejavniki tveganja za samomor, ki lahko zdravniku pomagajo napovedati in predvideti tak dogodek. Priporočljiva je natančna ocena stanja še pred hospitalizacijo, zlasti vprašanja, ki se nanašajo na občutja brezupa, misli na samomor, na anamnezo o predhodnih hospitalizacijah in o prejšnjih poskusih samomora. Po potrebi je treba uvesti preventivno zdravljenje z enim od sredstev, ki dokazano in učinkovito zmanjšujejo samomorilnost.

O vsestranski skrbi za bolnike s shizofrenijo govori članek, ki sta ga napisala Harkavy-Friedman in Nelson. V članku opozarjata, da mora načrt zdravljenja vsebovati preučitev simptomov, socialnih problemov, vključno z nedavnimi stresnimi situacijami, ustreznost družbene podpore, odvisnost in medikacijo.

Podobno kot klopazin tudi druga novejša atipična antipsihotična zdravila povzročajo manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov kot klasična antipsihotična sredstva, kar bi moralo voditi k bolj rednemu jemanju zdravil. Kaže tudi, da so ta zdravila učinkovitejša za negativne simptome in da so pri nekaterih bolnikih verjetno tudi učinkovitejša za pozitivne simptome. Obstajajo tudi nekateri dokazi, da lahko ta zdravila koristno zmanjšajo depresivne simptome pri nekaterih bolnikih s shizofrenijo, vendar pa se nova antipsihotična zdravila niso izkazala uspešna za zdravljenje bolnikov, ki so neodzivni na druga nevroleptična zdravila. V prihodnosti potrebujemo nadaljnje študije, ki bodo primerjale klopazin s temi novimi sredstvi z vidika njihove sposobnosti za zmanjšanje samomorilnosti. Bolnikom, ki kažejo znake depresije ali samomorilnosti, zdravniki pogosto dodajo zdravila proti depresiji, vendar ni nobenih dokazov, da ta zdravila signifikantno vplivajo na število poskušanih ali izvedenih samomorov pri bolnikih s shizofrenijo.

Dve obsežni skandinavski študiji o izvedenih samomorih kažeta, da je tveganje za samomor ves čas trajanja shizofrenije visoko. Obe študiji tudi priporočata, naj bolnike z nestabilnim potekom, katerega posledice so pogoste hospitalizacije, obravnavamo kot tiste, ki potrebujejo posebno pozornost, da se zmanjša njihovo tveganje za samomor. Pri takih bolnikih velja razmisliti o uporabi novih antipsihotičnih sredstev, če jih poprej še niso jemali. Klopazin je še posebej priporočljiv pri bolnikih, tako s pozitivnimi kot negativnimi simptomi, ki sicer slabo odgovorijo, bodisi na klasična nevroleptična zdravila ali pa na eno ali več novejših antipsihotičnih zdravil, kakršna so risperidon, olanzapin, sertindol ali kvetiapin. Po učinkovitosti pri zmanjševanju simptomov, povezanih z rezistentno shizofrenijo, doslej še nobeno drugo zdravilo ni prehitelo klopazina. Vedno več je dokazov, da to sredstvo učinkovito zmanjšuje tudi samomorilnost pri shizofreniji. Poleg tega pa se pojavlja vedno več indikacij za njegovo klinično uporabnost. Klopazin je učinkovit pri nadziranju razpoloženskih motenj in pri zmanjševanju ekstrapiramidnih simptomov ter

tardivnih diskinezij, pri zmanjševanju nasilnosti in bolezni odvisnosti – torej pri vseh tistih stanjih, ki jih pri posamezniku povezujemo z večjo nagnjenostjo k samomorilnosti. Vsa ta odkritja nakazujejo skupno osnovno patofiziološko dogajanje, ki se po uživanju klozapina izboljša. Bolj razširjeno uporabo klozapina je zasenčilo tveganje zaradi agranulocitoze. Vendar pa so analize glede pojavnosti agranulocitoze v primerjavi s pogostnostjo samomorov in drugih vzrokov smrtnosti/obolevnosti, povzročenih zaradi nasilja in bolezni odvisnosti, jasno pokazale na izrazito prevlado koristi nad tveganji. Koristi vključujejo izboljšanje kakovosti življenja zaradi učinkovitega zmanjšanja simptomov, zmanjšanje števila hospitalizacij in uporabe urgentnih storitev in zvečanje produktivnosti, kar lahko prevedemo v zmanjšanje stroškov.

Objavljeno v *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 3): 15 – 20 (47 referenc).