

Shizofrenija, neodzivna na zdravljenje – vloga klopazina

Herbert Y. MELTZER

Povzetek

Za rezistentno shizofrenijo se intenzivno zanimamo zaradi nedavnih dosežkov na področju njenega zdravljenja in etiologije. Dejanska definicija rezistentne shizofrenije pa je še vedno sporna. Odsevala naj bi upravičene in zelo različne potrebe in perspektive ljudi s shizofrenijo, njihovih družinskih članov, oseb, ki nudijo pomoč duševno bolnim, administratorjev zdravstvenega sistema, uradnikov javnega zdravstva in tistih, ki financirajo neposredne in posredne stroške zdravljenja shizofrenije.

Najpogostejša definicija rezistentne shizofrenije govori o bolnikih s shizofrenijo, ki imajo kljub najmanj dvema ustreznima preskusoma klasičnih nevroleptičnih zdravil še naprej trdovratne zmerne do hude pozitivne ali dezorganizacijske ali negativne simptome, skupaj s slabim socialnim in delovnim funkcioniranjem v daljšem časovnem obdobju. Ta definicija odseva položaj ljudi s to boleznijo, njihovih družinskih članov in osebja v psihiatričnih ustanovah. Tem merilom ustreza približno 30% (razpon 10-45%) bolnikov s shizofrenijo. Medtem ko je ta definicija za mnoge namene primerna, se moramo zavedati, da ima lahko tudi preostalih 70% bolnikov, katerih pozitivni simptomi se ustrezno odzivajo na nevroleptično zdravljenje, klinično pomembne negativne simptome, slabo socialno in delovno funkcioniranje, klinično pomembno kognitivno disfunkcijo in slabo kvaliteto življenja v primerjavi z normalno populacijo in predstavljajo znatno breme za družino in družbo. Pogostnost samomora v vsem življenju tako pri bolnikih z rezistentno shizofrenijo kot pri tistih, ki se odzivajo na zdravljenje, je 9 – 13 %, kar kaže, da konvencionalne definicije odziva na nevroleptike ne pomenijo tudi manjše nevarnosti samomora.

Vendar je pomembno ugotoviti, preden opredelimo bolnika kot neodzivnega na zdravljenje, ali je bolnik prejel prekratkotrajno zdravljenje in/ali premajhne, lahko pa tudi prevelike odmerke nevroleptičnih zdravil. Ob uporabi teh strogih meril je lahko rezistentnost prisotna v času začetne diagnoze in zdravljenja. Če pa ni prisotna že takrat, se navadno razvije pozneje – včasih šele po številnih akutnih izbruhih bolezni v večletnem obdobju.

V prvih mesecih in letih po postavitvi diagnoze shizofrenije morajo biti kliniki posebno pozorni, da bolnika prepoznajo kot neodzivnega na zdravljenje, s čimer se zmanjšata težka socialna invalidnost in suicidalnost, ki sicer utegneta slediti, če rezistentne shizofrenije ne prepoznamo in pravilno ne zdravimo. Ko je neodzivnost na zdravljenje enkrat prisotna, je navadno trajna. Vendar se lahko nekateri rezistentni bolniki spet začnejo odzivati na zdravljenje ali se pri njih pojavi spontana remisija in pozitivni simptomi prenehajo pozneje v življenju.

Zdravljenje bolnikov z rezistentno shizofrenijo je na splošno mnogo dražje kot zdravljenje bolnikov, ki se na nevroleptike odzivajo, saj njihova simptomatologija in moteno vedenje privedeta do mnogo pogostejših in dolgotrajnejših sprejemov v bolnišnico.

Bolniki z rezistentno shizofrenijo lahko kažejo znake ene ali več klasičnih podvrst shizofrenije, ki se lahko razlikujejo biološko glede nevrokemije in strukturnih možganskih nenormalnosti, na primer zvečanja možganskih prekatov. Navadno pred začetkom bolezni slabše funkcionirajo, pozitivni simptomi nastopijo v mlajši starosti, verjetneje so moški kot ženske in imajo lahko različne kvantitativne vrste kortikalnih ali ventrikularnih nenormalnosti, ki jih pokažejo slikanja z računalniško tomografijo ali magnetno resonanco. Med obema skupinama bolnikov s shizofrenijo niso ugotovili kvalitativnih razlik v kognitivni disfunkciji, je pa kognitivna okvara težja pri bolnikih, ki so neodzivni na zdravljenje.

Rezistentna shizofrenija se navadno ne odziva na zvečane odmerke nevroleptičnih zdravil, na zamenjavo le-teh z drugimi vrstami nevroleptikov ali na dodajanje pomožnih sredstev, na primer benzodiazepinov, antidepresivov, antikonvulzivov ali litijevega karbonata. Klozapin se je izkazal za učinkovitejšega od klasičnih nevroleptičnih zdravil pri zmanjševanju psihopatologije, izboljševanju nekaterih vidikov kognicije, izboljševanju kvalitete življenja, skrajševanju hospitalizacije in zmanjševanju poskusov samomora in uspešnih samomorov. Okrog 20% bolnikov, ki se odzivajo na klozapin, doseže skoraj popolno remisijo brez pozitivnih simptomov, okrog 40% pa jih je lahko zaposlenih ali jih dokonča šolanje. Vendar imajo številni bolniki, ki se bolje odzivajo na klozapin kot na klasična nevroleptična zdravila, še rezidualno psihopatologijo. Potrebne so še nadaljnje študije o tem, ali je možno zvečati odziv na klozapin s pomožnimi metodami zdravljenja, na primer s klasičnimi nevroleptiki, antidepresivi in antikonvulzivi.

Uvod

Shizofrenija predstavlja za psihiatrijo največji terapevtski izziv. Okrog 1% odraslih je shizofrenikov; od teh se jih 70% odziva na antipsihotična zdravila in psihosocialno zdravljenje z remisijo pozitivnih simptomov. Preostalih 30% bolnikov, ki se ne odzivajo na antipsihotična zdravila z remisijo pozitivnih simptomov, ocenjujemo kot neodzivne na zdravljenje in predstavljajo še večji terapevtski problem. Ta članek opisuje rezistentno shizofrenijo, proučuje več vidikov neodzivnosti na zdravljenje in obravnava novejša dosežke v psihofarmakologiji te bolezni.

Leta 1988 so avtor in sodelavci²⁷ prvič pokazali, da je klozapin lahko učinkovit pri bolnikih s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na klasična nevroleptična zdravila. Ta študija je pomagala, da smo se boljše zavedli pomena prepoznavne neodzivnosti pri shizofreniji. Vendar so morali bolniki izpolniti tri merila za rezistentnost (ki so izključila vse, razen podskupine najtežje bolnih bolnikov s shizofrenijo, za katere ocenjujemo, da predstavljajo okrog 30% vseh shizofrenikov)¹¹:

1. Najmanj tri obdobja zdravljenja z vsaj dvema različnima skupinama nevroleptikov (najmanj 1000 mg klorpromazinskih ekvivalentov dnevno šest tednov ali več);
2. Bolnik v zadnjih petih letih ni imel nobenega obdobja dobrega funkcioniranja
3. Zelo visoka raven psihopatologije, merjene po merilih Kratke psihiatrične ocenjevalne lestvice in lestvice Kliničnih globalnih vtisov. Poleg tega je moral pri bolnikih spodleteti preskus haloperidola v odmerkih, ne manjših od 60 mg dnevno.

Mnogi bolniki, ki ne izpolnjujejo tako strogih meril za rezistentnost, imajo še vedno zmerne do težke negativne in afektivne simptome in slabo socialno funkcionirajo. Po podatkih Nacionalne zveze za duševno bolne je v ZDA zaposlenih le okrog 15 – 25 % bolnikov s shizofrenijo⁴⁷. Okrog 50% vseh bolnikov s shizofrenijo lahko vsako leto recidivira z aktivno psihozo, bodisi zaradi tega, ker se ne ravna po navodilih za zdravljenje, bodisi zaradi tega, ker nevroleptična zdravila pri njih ne morejo stalno obvladovati pozitivnih simptomov⁵⁸. Zato utegne biti koristneje, če ocenjujemo odzivnost na zdravljenje kot kontinuum in zajamemo vsa relevantna merila izida bolezni, namesto strogih meril za rezistentnost, ki jih uporabljajo Kane *in sod.*²⁷.

Nadalje postajajo očitne prednosti zgodnje prepoznavne neodzivnosti na zdravljenje v zgodnji fazi poteka tega kontinuumu. Novo diagnosticirani shizofreni bolniki, ki ostanejo simptomatični in disfunkcionalni na koncu prvega ali drugega obdobja zdravljenja s klasičnimi nevroleptičnimi zdravili, se bodo verjetneje vrnili na delo ali v šolo, če jim damo čimprej učinkovitejša zdravila, skupaj z ustreznim psihosocialnim zdravljenjem. Kopičijo se tudi dokazi, da dolgotrajna obdobja psihoze v zgodnjih stadijih bolezni zaradi nezadostnega antipsihotičnega zdravljenja neugodno vplivajo na izid in zvečujejo verjetnost hospitalizacije in socialne invalidnosti^{31, 33, 61}.

Kaj je shizofrenija, neodzivna na zdravljenje?

Odziv na zdravljenje pri shizofreniji navadno opisujemo empirično (na primer »dober« ali »slab«, »izboljšan« ali »neizboljšan«). Hegarty *in sod.*²³ so pri pregledu izidov v dvajsetem stoletju, v katerem so zajeli 320

primarnih poročil z 51.800 bolniki iz 368 kohort med letoma 1895 in 1991, ocenjevali, da so bili bolniki »izboljšani«, če so imeli le blage psihotične simptome in, kar je pomembno, *če so dosegli znatno raven funkcioniranja*. To zadnje merilo je zajelo ocene *brez pomembnega deficita, socialno izboljšan ali dela ali živi samostojno*. Za primerjavo izidov preko teh desetletij, ki so zajela študije pred uvedbo nevroleptikov in po njihovi uvedbi, so zajeli le kohorte z največ 10-letnim sledenjem.

Povprečno število kohort na desetletje, ki so izpolnjevale merila domnevne shizofrenije, je bilo 38,7 (SD = 27,1) s povprečnim trajanjem sledenja 5,6 let (SD = 6,5). Prevladujoča vrsta somatskega zdravljenja med letoma 1940 in 1960 je bila elektrokonvulzivna terapija (EKT), pozneje pa so v somatski terapiji prevladovala nevroleptična zdravila. Ugotovitve te študije so povzete v Preglednici 1.

Preglednica 1. Povzetek rezultatov Hegarty-ja in sod.23

Parameter	Vrednost	SD
Povprečni delež bolnikov z dobrim izidom (%):		
v vsem stoletju	40,2	17,6
pred uvedbo EKT	27,6	
po uvedbi EKT, a pred uvedbo nevroleptikov	34,9	
po uvedbi nevroleptikov:		
1954-1985	48,5	
po 1986	36,4	

Vidimo, da celo pri zdravljenju z nevroleptičnimi zdravili večina bolnikov ni imela dobrega izida zaradi trdovratnih psihotičnih simptomov, slabega socialnega funkcioniranja ali obojega. To navidezno poslabšanje izida po letu 1986 utegne odsevati bodisi spremembe v diagnostiki z več težkimi, na zdravljenje neodzivnimi bolniki in manj napačno diagnosticiranimi bipolarnimi ali shizotipskimi bolniki v proučevanih populacijah, bodisi spremembe zdravstvenih sistemov, ki so privedle do zmanjšanja učinkovitosti zdravljenja.

Helgason²⁵ je kot primer ene izmed študij takšne vrste, kot je povzeta zgoraj, zajel epidemiološki vzorec 107 bolnikov s shizofrenijo, ki so na Islandiji med letom 1966 in 1967 prvič poiskali psihiatrično zdravljenje. Rezultati te študije so povzeti v Preglednici 2. Ne smemo pozabiti, da je to vzorec iz dežele z naprednim sistemom mentalnega zdravstva, ki je vsem enako dostopno, z razmeroma malo revščine in z dobro izšolanimi psihiatri.

Preglednica 2. Povzetek rezultatov Helgason-a25, 20-letno spremljanje

Izid	n (vseh skupaj = 107)	Odstotek
Dober izid (merila Hegarty-ja <i>in sod.</i> ²³)	24	28,9*
popolna remisija	3	3,6*
Znatna simptomologija kljub zdravljenju	58	54,2
potrebna dolgotrajna hospitalizacija	17	15,9
Smrt	23	21,4
samomor	10	9,3

* Odstotki so izračunani glede na bolnike, ki so preživel.

Ti rezultati, ki se skladajo z rezultati Hegarty-ja *in sod.*²³, utrjujejo mnenje, da ima dober izid bolezni pri zdravljenju s klasičnimi nevroleptičnimi zdravili le 35-45% bolnikov s shizofrenijo. Poleg tega Hegarty in kolegi²³ niso zajeli upoštevanja ravni kognitivnih funkcij, ocene kvalitete življenja ali smrtnosti in obolevnosti, niti tiste, ki je posledica ekstrapiramidnih stranskih učinkov (EPS) in tardivne diskinezije. Ko bi bila zajeta tudi ta pomembna merila, bi bil odstotek bolnikov z dobrim odzivom verjetno še manjši. Druga študija z negativnim izidom je bila Longitudinalna študija kronične shizofrenije⁴ Nacionalnega inštituta za mentalno zdravje (NIMH). Rezultati te študije so povzeti v Preglednici 3.

Preglednica 3. Povzetek rezultatov Breier-ja in sod.⁴, 6-letno (povprečno) spremljanje 58 od 74 mladih kroničnih shizofrenih bolnikov, hospitaliziranih v NIMH

Izid	n (vseh skupaj = 58 spremljanih)	Odstotek
Zmerni do težki pozitivni simptomi	43	74
Zmerni do težki negativni simptomi	49	84
Brez simptomov	5	8,6
Izid:		
slab	24	41
srednji	22	38
dober	12	21
Uspešen samomor	3	4,0*
Poskus samomora	22	38
Samomorilne misli	33	57

* Odstotek izračunan glede na originalnih 74 bolnikov.

Tako je slab izid pri shizofreniji prej pravilo kot izjema, vsaj takrat, če upoštevamo še druga merila izida, ne samo začasnega obvladovanja pozitivnih simptomov.

Katera merila izida so relevantna za shizofrenijo?

Strauss in Carpenter⁵⁹ sta prva poudarila relativno neodvisnost psihopatologije, socialnega funkcioniranja, delovnega funkcioniranja in hospitalizacije pri ocenjevanju izida. To je v skladu s trenutnimi kliničnimi izkušnjami, med drugim z ozkimi merili za sprejem v bolnišnico in zvečano težo psihopatologije, s čimer mnoge bolnike z obsežno psihopatologijo izključimo iz bolnišnice, če ne predstavljajo nevarnosti zase ali za druge. To je deloma posledica dramatičnega zmanjšanja kapacitete za zdravljenje v zavodih, ki je preseglo zmožnost standardnih načinov zdravljenja za vzdrževanje bolnikovega sodelovanja pri jemanju zdravil po navodilih ali za obvladovanje simptomov celo takrat, ko se bolniki ravna po navodilih. Ker od mnogih bolnikov sedaj pričakujemo, da se bodo zdravili zunaj zavodov, obstaja jasna potreba po učinkovitih, hitro delujočih zdravilih, ki bodo pospeševala bolnikovo sodelovanje.

Tako so predlagali³⁵ večdimenzionalno ugotavljanje izida shizofrenije, ki presega psihopatologijo in socialno funkcioniranje. Le-ta priporoča, da naj vsaka celovita ocena izidov pri shizofreniji zajema vse ukrepe, navedene v Preglednici 4.

Preglednica 4. Dimenzije izida pri shizofreniji

Psihopatološki dejavniki	Smrtnost
pozitivni	suicidalnost
dezorganizacijski	Ekstrapiramidna funkcija
negativni	tardivna diskinezija
Afektivna funkcija	Hospitalizacija
depresija	Kvaliteta življenja
anksioznost	Delovno funkcioniranje
Kognitivna funkcija	Socialno funkcioniranje
Telesno zdravje	

Kot razpravljamo v nadaljevanju, bodo ti ukrepi različno pomembni, odvisno od perspektive, s katere gledamo nanje. Nobeno zdravljenje ne bo

idealno. Vendar je pomembno prepoznati te različne dimenzije izida, tako da lahko ocenimo učinkovitost trenutnega zdravljenja in postavimo cilje za prihodnje izboljšave zdravljenja, s katerimi bomo skušali doseči vse te cilje.

Različne perspektive neodzivnosti na zdravljenje pri shizofreniji

Ne glede na to, ali za ocenjevanje odziva na zdravljenje pri shizofreniji uporabimo enodimenzionalni ali večdimenzionalni pristop, obstajajo različne glede tega, kaj imamo za dober, srednji ali slab globalni odziv ali izid. Tako se lahko na primer mnenja bolnikov, njihovih družin, izvajalcev na področju duševnega zdravja, uradnikov na področju zdravstvenega varstva in proračunskega osebja o tej stvari zelo razlikujejo. Bolniki, ki jim manjka kritičnost za njihovo bolezen in za njen vpliv na njihovo kvaliteto življenja, so lahko s svojim zdravljenjem zadovoljni kljub trdovratnim pozitivnim ali negativnim simptomom ali slabim delovnim funkcioniranjem. Bolniki z blago psihopatologijo lahko navajajo ob jemanju nevroleptičnih zdravil odziv na zdravljenje kot nesprejemljiv zaradi zmernih do težkih parkinsonskih stranskih učinkov ali tardivne diskinezije. Drugi bolniki se lahko čutijo demoralizirani, deprimirani ali celo postanejo suicidalni, ker se ne morejo vrniti k intelektualnim, socialnim ali delovnim aktivnostim na ravni, ki so jo dosegali pred psihozo. Podobno utegnejo starši, bratje in sestre ter otroci shizofrenih bolnikov, posebno v zgodnjem poteku bolezni, oceniti vsak izid, razen vrnitve na raven funkcioniranja pred začetkom bolezni, za nezadovoljiv. Pozneje v poteku bolezni utegnejo biti isti posamezniki hvaležni že za prav majhna izboljšanja.

Večina klinikov, ki se ukvarja z duševnim zdravjem, osredotoča svoje ocenjevanje odziva na težo psihotičnih (pozitivni simptomi, dezorganizacija) in negativnih simptomov, agresivnosti in obsega, do katerega je vsakodnevno vedenje skladno s pričakovanji okolja. Kljub temu imajo lahko varuhi finančnih sredstev za duševno zdravje, ki so pod finančnim pritiskom, odziv na zdravljenje za zadovoljiv, če se je moč izogniti sprejemu v bolnišnico in dragemu bivanju na intenzivnem oddelku, manj pomena pa pripisujejo kvaliteti življenja ali trdovratni psihopatologiji.

Zakaj narašča zanimanje za neodzivnost na zdravljenje?

Izkazalo se je, da ima klopazin prednosti pred klasičnimi nevroleptičnimi zdravili, kar se tiče tardivne diskinezije in EPS, pri rezistentnih bolnikih v nekaterih^{10, 13, 15, 17, 56}, ne pa v vseh^{3, 20, 57} študijah. Vendar sta se zaradi klopazinovega profila stranskih učinkov z nevarnostmi, ki so večje kot pri klasičnih nevroleptikih, Sandoz (sedaj Novartis) in ameriška Food and Drug Administration odločila, da primerjata klopazin in klasične nevroleptike pri rezistentnih bolnikih. Zvečano tveganje v tej skupini bi bilo upravičeno zaradi pomembnejšega izboljšanja psihiopatologije ali drugih meril za izid bolezni. V tem pogledu je po slučaju izbrani, dvojno slepi preskus Kane-a in kolegov pri skoraj 280 rezistentnih bolnikih pokazal, da ima klopazin jasne, klinično pomembne, kratkoročne prednosti glede pozitivnih in negativnih simptomov, pa tudi glede EPS²⁷. Od tedaj so druge kratkoročne študije potrdile koristne učinke klopazina za rezistentne bolnike in pokazale, da te koristi sčasoma naraščajo.

Tako se je zaradi razpoložljivosti pomembno boljšega zdravljenja za rezistentne bolnike obnovilo zanimanje za:

1. prepoznavanje takih bolnikov;
2. optimiziranje rabe klopazina v tej skupini;
3. prizadevanje za odkrivanje drugih zdravil z enakovrednimi ali večjimi koristnimi učinki; in
4. razjasnjevanje bioloških temeljev neodzivnosti na zdravljenje.

Prevalenca neodzivnosti na zdravljenje

Če uporabimo ozko definicijo rezistentnosti, ki se osredotoča le na zmerne do težke pozitivne in/ali negativne simptome, izpolnjuje približno 15-30% bolnikov s shizofrenijo (diagnosticiranih z DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV ali MKB-10) ta kriterij po dveh ali več preskusih nevroleptičnih zdravil v zadostnih odmerkih, ki trajajajo vsaj 6 tednov.

V pregledu bolnikov, dolgotrajno hospitaliziranih v Connecticutu, ZDA, so presodili, da bi bilo 60% od 803 bolnikov s shizofrenijo ali shizoafektivno boleznijo primernih za klopazin po merilih Kane-a *in sod.*²⁷. Juarez-Reyez *in sod.*²⁶, ki so uporabili ista merila, so ugotovili primernost za klopazin pri 30% bolnikov v stabiliziranem, na slepo izbranem vzorcu 293 shizofrenih bolnikov v Kaliforniji. Ob rabi manj strogih meril, namreč dveh preskusih

nevroleptikov (ne več kot 600 mg klorpromazina dnevno) za vsaj 4 tedne, prisotnosti tardivne diskinezije in ovrednotenju po Globalni oceni funkcioniranja (Global Assessment of Functioning), je bilo primernih 42,9 % bolnikov²⁶. Zdi se, da so ta merila bolj realistična in odsevajo širši pogled na rezistentnost, ki ga zagovarjamo v tem preglednem članku.

Kdaj se začne neodzivnost na zdravljenje?

Neodzivnost na zdravljenje je lahko prisotna od prve epizode psihoze dalje. Čeprav se večina bolnikov v začetni fazi shizofrenije dobro odziva na nevroleptike, kar se tiče blodenj in halucinacij, in ostane odzivnost ohranjena, razen ob občasnih recidivih, ima 5–20% bolnikov med začetno epizodo trdovratne pozitivne simptome³¹. Pri 15–45% bolnikov dosežejo konvencionalni nevroleptiki zadosten odgovor glede pozitivnih simptomov, ki nekaj časa traja, nato pa postanejo neučinkoviti¹¹. Nekatere poučne študije prve epizode so povzete v Preglednici 5.

Preglednica 5. Povzetek študij prve epizode

Avtor	N	Izid
Macmillan <i>in sod.</i> ³²	120	100% odpuščenih v 1,5 leta Pri 60% recidiv v 2 letih po odpustu 35,5% je bilo zaposlenih
Škotska študija shizofrenije	66	34,7% je imelo dober izid 43,5% je imelo primeren izid 21,7 % je imelo slab izid 51% je bilo po 1 letu nezaposlenih (v primerjavi s 25% v začetku študije) 40% sorodnikov je kazalo znatno duševno stisko ob pogovoru po 1 letu, ki je ustrezala teži bolnikovih simptomov
Lieberman <i>in sod.</i> ²⁹	70	83% jih je bilo po 1 letu v remisiji. Od teh jih je 74% doseglo popolno remisijo, 26% pa delno remisijo Povprečni čas do remisije 35,7 tedna (standardna pogreška $\pm 7,8$) Mediani čas do remisije 11 tednov (standardna pogreška $\pm 1,4$) Moški so se odzivali mnogo počasneje kot ženske

Te študije kažejo, da bodo imeli bolniki, ki so neodzivni do nevroleptikov že od začetka zdravljenja, na splošno trdovratne pozitivne simptome poleg negativnih simptomov, kognitivne disfunkcije in slabega delovnega in socialnega funkcioniranja. Ti bolniki ne bodo kritični za svojo bolezen in bodo v večji nevarnosti glede samomora ali samopoškodb kot v poznejših stadijih bolezni. Za družine takih bolnikov bo breme veliko.

Pomembnost takojšnje prepoznavne rezistentnosti poudarjajo študije, ki kažejo, da dolgotrajna obdobja psihoze brez učinkovite nevroleptične intervencije privedejo do slabšega dolgoročnega izida^{31, 61}. Čeprav so dokazi po naravi retrospektivni, spadajo med klinične značilnosti, ki napovedujejo rezistentnost, daljše prodromalno obdobje in več negativnih simptomov (ne pa nenaden začetek floridnih pozitivnih simptomov).

Starost ob nastopu bolezni je pri rezistentnih bolnikih značilno nižja kot pri tistih, ki se na zdravljenje odzivajo, pri ženskah pa se bolezen začne značilno pozneje kot pri moških (Preglednica 6 /Meltzer *in sod.*⁴⁴). Poznejša analiza je pokazala, da je bila razlika v starosti ob začetku bolezni med moškimi in ženskami, ki so se odzivali na zdravljenje, značilna, ni pa bila značilna razlika v starosti med moškimi in ženskami, ki so bili neodzivni na zdravljenje. Ti podatki kažejo pomembne razlike med obema vrstama shizofrenije in napeljujejo na misel, da utegnejo biti med obema oblikama bolezni pomembne razlike glede razvoja živčevja, pri katerih bi lahko sodelovali spolni hormoni.

Preglednica 6. Povzetek rezultatov Meltzer-ja *in sod.*⁴⁴

Odzivni na nevroleptike					Odporni proti zdravljenju			
Starost ob začetku (v letih)								
Spol	N	povprečje	SD	razpon	N	povprečje	SD	razpon
Moški	75	21,2	6,1	8–46	119	19,4	4,7	5–45
Ženske	51	24,2	8,7	12–55	77	20,1	6,3	5–39

Nadalje je bila odsotnost remisije pri bolnikih s prvo epizodo povezana z zvečanjem lateralnih ventriklov in tretjega ventrikla, visokimi bazalnimi koncentracijami rastnega hormona in moškim spolom²⁹. Tudi hujša izraženost pozitivnih ali negativnih simptomov, ne pa slabo funkcioniranje pred začetkom bolezni, je bila v korelaciji s slabim izidom pri bolnikih s prvo epizodo^{29, 31}.

Postavitev diagnoze neodzivnosti na zdravljenje v zgodnji fazi psihoze

Začetek shizofrenije pomeni nastop psihoze (blodenj, halucinacij, dezorganizacije in spremljajočega propadanja socialnih in delovnih aktivnosti). Vendar se subtilnejši vidiki bolezni začnejo mesece ali celo leta pred začetkom psihoze (prodromalno obdobje). Poleg tega lahko bolniki s shizofrenijo med otroštvom in adolescenco kažejo subtilne motorične vedenjske in kognitivne nenormalnosti, po katerih se razlikujejo od bratov in sester oziroma vrstnikov (na primer inteligenčni kvocient bolnikov s shizofrenijo je povprečno za 5–10 točk manjši od inteligenčnega kvocienta splošne populacije). Kljub tem zgodnjim manifestacijam shizofrenije uvrščamo njihov pojav pred prodromalno fazo v premorbidno obdobje.

Ker se obdobje pred nastopom bolezni navadno začne v pozni adolescenci ali zgodnji odrasli dobi, je cilj zdravljenja spet vzpostaviti posameznikovo zmožnost za razvijanje njenega oziroma njegovega intelektualnega in socialnega potenciala. Pri ljudeh, katerih razvoj v otroštvu in adolescenci je bil znatno moten zaradi shizofrenije, je ta cilj težje doseči. Medtem ko neuspeh pri odpravljanju razvojnih deficitov z antipsihotičnim zdravljenjem ni znak rezistentnosti, ocenjujemo lahko neuspeh pri doseganju ponovnega delovnega in socialnega funkcioniranja iz obdobja pred nastopom bolezni, celo če so simptomi psihoze pod nadzorom, za znak blage neodzivnosti na zdravljenje³⁴.

Po definiciji Lieberman-a *in sod.*²⁹ je popolna remisija pri bolnikih s shizofrenijo po prvi epizodi stanje brez preostalih pozitivnih simptomov in kvečjemu le z blagimi negativnimi simptomi. Čeprav lahko traja dalj časa kot normalno (4–6 tednov), da z nevroleptičnim preskusom dosežemo to raven odziva, imamo lahko vse, kar je manj od te ravni remisije, za znak klinično pomembne neodzivnosti na zdravljenje.

Ugotavljanje prisotnosti neodzivnosti na zdravljenje

Preden sklenemo, da je shizofrenii bolnik neodziven na zdravljenje, moramo upoštevati druge dejavnike, ki bi lahko razložili omejeni odziv.

Sodelovanje bolnika

Prvič, treba je zagotoviti sodelovanje bolnika pri jemanju zdravil v skladu z navodili, na primer z rabo nevroleptikov v depojski obliki, z merjenjem koncentracij nevroleptika v plazmi ali koncentracij biološkega markerja, na primer prolaktina (vsi klasični nevroleptiki zvečujejo koncentracijo prolaktina zaradi blokade dopaminskih (DA) receptorjev D_2 v adenohipofizi). Lahko pa imajo nekateri moški bolniki, dolgo časa zdravljeni z majhnimi odmerki nevroleptičnih zdravil, koncentracijo prolaktina v plazmi v normalnih mejah. Tudi jemanje resperidona lahko spremljamo z določanjem prolaktina. Za kontrolo jemanja drugih atipičnih antipsihotičnih zdravil utegne biti potrebno določanje njihovih koncentracij v plazmi.

Odmerjanje

Drugič, odmerek zdravila je treba skrbno izbrati, ker so dokazi, da so pri večini bolnikov majhni odmerki nevroleptičnih zdravil vsaj toliko učinkoviti kot večji. Manjše doze so povezane z manj EPS, kar bi po pričakovanjih lahko vodilo k vestnejšem ravnanju po navodilih za jemanje zdravila (EPS zmanjša tudi raba antiparkinsonskih zdravil). Medtem ko je ustrezna nevroleptična doza lahko le 5–10 mg haloperidola ali njegovega ekvivalenta dnevno, utegne biti pri nekaterih bolnikih potreben večji odmerek (na primer do 40 mg haloperidola ali njegovega ekvivalenta dnevno). Če v prvih dneh ali tednih zdravljenja pride do hude hiperaktivnosti, katatonije, agitacije, nespečnosti ali agresivnosti, ki se ne odzivajo na pomožno terapijo (na primer benzodiazepine, kloralhidrat, podpora negovalskega osebja ali prilagoditve bolnikovega okolja), je razumno, da zvečamo odmerek nevroleptika ali da ga damo parenteralno.

Izbira zdravila

Tretje vprašanje je izbira zdravila in število preskusov z različnimi zdravili. Le malo dokazov je, da je glede remisije pozitivnih simptomov določeno klasično nevroleptično zdravilo boljše od drugega. Zato je drugi preskus s klasičnim nevroleptičnim zdravilom iz takega drugega razreda (na primer butirofenon, ki mu sledi fenotiazin) le redko učinkovit. Razlaga redkih izjem je nejasna in utegne biti prej v zvezi s trajanjem celotnega zdravljenja kot z edinstvenim mehanizmom delovanja.

Preskus enega od novih antipsihotičnih zdravil, na primer olanzapina, kvetiapina, risperidona, sertindola ali ziprasidona, lahko pride v poštev, če bolniki še niso preskusili vsaj enega od teh sredstev. Zelo malo podatkov je o tem, kako učinkovito je katerokoli od teh sredstev pri rezistentnih bolnikih z enako težko boleznijo kot pri tistih, ki so bili zajeti v preskus Kane-a *in sod.*²⁷. V določenem preskusu ni bil olanzapin pri bolnikih z enako težko boleznijo nič učinkovitejši od klorpromazina (Conley *in sod.*⁶²). Vprašanj odmerjanja in trajanja preskusov s temi sredstvi se pri rezistentnih bolnikih še niso usmerjeno lotili. Odmerki, ki so učinkoviti pri tipičnih shizofrenih bolnikih, so lahko pri shizofreniji, neodzivni na nevroleptike, premajhni. Po izkušnjah avtorja so odmerki olanzapina, manjši od 20 mg dnevno, ali risperidona v odmerkih, manjših od 12 mg dnevno, pri rezistentni shizofreniji redko učinkoviti. Dosegljivost in obseg rabe teh sredstev v različnih deželah sta v času pisanja tega preglednega članka tako zelo različna, da je težko generalizirati o tem, kje v algoritmu za zdravljenje rezistentne shizofrenije imajo ti nevroleptiki svoje mesto. Ker imajo ta zdravila definitivne prednosti pred tipičnimi nevroleptičnimi zdravili kot sredstva prve izbire, saj imajo na primer manj EPS in mogoče tudi prednosti glede negativnih in pozitivnih simptomov, pa tudi glede nekaterih elementov kognitivnih funkcij, je prav gotovo upravičeno, da vključimo enega ali več od teh zdravil v prva dva preskusa antipsihotičnih zdravil pri shizofreniji. Če se to še ni zgodilo, je stvar bolnikove izbire in klinične presoje, ali poskusimo z enim ali z več od teh sredstev, preden začnemo preskus s klopazinom.

Profil stranskih učinkov

Zaradi razlik v profilih stranskih učinkov lahko določeni bolniki bolje prenašajo nekatera nevroleptična zdravila; v takih primerih bi bilo natančneje, če bi bolnika opisali kot intolerantnega za določeno zdravilo, ne pa kot intolerantnega za nevroleptike ali kot neodzivnega nanje. Hudi EPS, ki se ne odzivajo na zmanjšanje odmerka nevroleptika ali na dodajanje antiholinergičnih ali drugih antiparkinsonskih sredstev, so standardni temelj za intoleranco nevroleptika. V takih primerih utegne biti koristno dajanje zdravil, ki povzročajo manj EPS, na primer tioridazina, njegovega metabolita mesoridazina, sulpirida ali amisulprida.

Drugi dejavniki

Poleg tega je potrebna klinična presoja o psihosocialnih stresnih dejavnikih in spremljajoči zlorabi drog, posebno stimulantov. V nekaterih primerih so lahko pomemben stresor »izražena čustva« (expressed emotion) – vpliv družine ali drugih negovalcev – na psihopatologijo bolnikov zaradi čezmernih kritičnih pripomb in vdiranja v bolnikovo vsakdanje življenje. Čeprav se zdi, da je tak vpliv večji pri nezdravljenju z nevroleptičnimi zdravili, opažamo merljiv škodljiv učinek na vedenje in psihopatologijo tudi med nevroleptičnim zdravljenjem.

Zloraba drog lahko povzroči recidiv in prenehanje jemanja zdravil, vendar imamo le omejene možnosti vplivati na tako vedenje, kadar je prisotno. Včasih pomagajo sodelovanje v skupinah zdravljenih alkoholikov, pogoste preiskave urina in odtegnitev nagrad (na primer posebnih pravic ali denarja), če odkrijemo zlorabo.

Lahko poskusimo zvečati učinek klasičnih nevroleptikov z drugimi psihotropnimi zdravili (na primer benzodiazepini za anksioznost, antidepresivi za depresijo). Litijev karbonat, karbamazepin in natrijev valproat so lahko koristni za zmanjšanje hipomanije in nestabilnega razpoloženja pri shizoafektivnih bolnikih. Karbamazepin je lahko koristen tudi za zmanjšanje agresivnosti. Vendar so na splošno gledano te strategije pri večini bolnikov omejene vrednosti.

Potek neodzivnosti na zdravljenje

Ko je rezistentnost enkrat prisotna, navadno ostane trajna. Pravo neodzivnost na zdravljenje moramo razlikovati od prodora pozitivnih simptomov ali naraščajoče teže negativnih simptomov kljub bolnikovemu sodelovanju pri zdravljenju. Recidiv se lahko pojavi zaradi zvečanega stresa, večinoma pa kaže na zmanjševanje učinkovitosti nevroleptikov, ko bolezen napreduje. Stresorje iz okolja moramo prepoznati in zmanjšati, če je to mogoče. V mnogih primerih recidiva se bodo pozitivni simptomi prej ali slej odzvali na uporabo nevroleptičnih zdravil. Lahko pomaga začasno zvečanje odmerka nevroleptika ali zvečanje njegovega učinka z benzodiazepini, valproično kislino ali karbamazepinom. Prej ali slej pride do tega, da nevroleptiki ne morejo več zmanjšati pozitivnih ali negativnih simptomov bolj kot na zmerno do težko raven in če bolezní ne zdravimo učinkovito, lahko ti simptomi postanejo bolj izraženi.

Biološki temelji neodzivnosti na zdravljenje

Poglavitni učinek nevroleptičnih zdravil na pozitivne in na dezorganizacijske simptome nastopi pri okrog 70 % bolnikov. Ta lastnost nevroleptičnih zdravil je posledica njihove zmožnosti, da blokirajo podskupino D_2 DA receptorjev v mezolimbicnem sistemu; ti receptorji so negativno sklopjeni z drugim posredniškim sistemom (second messenger system) – encimom adenilatno ciklazo. Med vezavo klasičnih nevroleptičnih zdravil na receptorje D_2 in njihovim povprečnim kliničnim odmerkom obstaja močna korelacija. Vendar ni nobene korelacije med odmerkom in afiniteto za katerokoli drugo podvrsto DA receptorjev ali za druge receptorje, ki so jih proučevali (na primer tistih za serotonin, glutamat, noradrenalin, gama-aminomasleno kislino, acetilholin ali histamin), ali za biološke procese, ki bi utegnili biti povezani s sintezo ali presnovo teh nevromodulatorjev.

Študije s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) in računalniško tomografske študije emisije posameznih fotonov so pokazale, da je zasedenost D_2 receptorskih mest v striatumu, prikazana z radioaktivnimi ligandi, enaka pri bolnikih, ki se na zdravljenje odzivajo, in pri tistih, ki se ne. Zato menimo, da bi bila lahko neodzivnost na zdravljenje posledica:

1. nezmožnosti pretvorbe zasedenosti receptorjev v inhibicijo adenilatne ciklaze;
2. defekta v sledeči biološki kaskadi intracelularnih dogodkov; ali
3. možnosti, da čezmerna dopaminergična aktivnost ni temelj pozitivnih ali dezorganizacijskih simptomov. Vendar utegne čezmerna aktivacija receptorjev D_2 prispevati k nekaterim pozitivnim simptomom in razložiti, zakaj delni odziv na klasična nevroleptična zdravila ni ravno redek.

Mehanizem, odgovoren za rezistenco ob nastopu psihoze, utegne biti drugačen kot mehanizem neodzivnosti na zdravljenje, pridobljene med potekom bolezni. Tako na primer utegnejo ublažiti nevrodegenerativne spremembe, ki jih blokada receptorjev D_2 ne kompenzira, prav sredstva, ki so učinkovita pri rezistentnih bolnikih.

Ni dokazov, da bolniki, ki so odporni proti klasičnim nevroleptičnim zdravilom, le-teh ne bi absorbirali iz prebavil. Ker so kliniki po naravi nagnjeni k temu, da bolnikom, ki ne pokažejo zadostnega odziva, zvečajo odmere nevroleptika, so odmerki in plazemske koncentracije bolnikov s

slabim odzivom pogosto značilno večje kot pri bolnikih z dobrim odzivom na nevroleptike. To lahko paradokсно zmanjša odziv zaradi zvečanih stranskih učinkov, ki bolnika spodbudijo, da neha sodelovati glede jemanja zdravil po navodilih.

Zdravljenje shizofrenije, neodzivne na zdravljenje

Ker so naše možnosti, da s klasičnimi nevroleptičnimi zdravili in psihosocialnim zdravljenjem dosežemo zadovoljiv izid pri 30-70 % shizofrenih bolnikov, omejene, so nujno potrebne druge vrste zdravljenja. Izkazalo se je, da je klopapin učinkovito zdravilo za nekatere, ne pa za vse rezistentne shizofrene bolnike, neodzivne na zdravljenje^{27, 35}. Proučujejo tudi druga novejša antipsihotična sredstva, na primer risperidon, olanzapin, sertindol, kvetiapin in ziprasidon, glede njihove učinkovitosti pri rezistentni shizofreniji.

Klopapin

Klopapin so sintetizirali leta 1959 v okviru programa za razvoj antipsihotičnih zdravil z majhnim potencialom za povzročanje EPS⁵⁴. Bolnikov, zajetih v zgodnjih študijah, niso izbirali glede neodzivnosti na zdravljenje, vendar je bilo med temi bolniki mnogo dolgotrajno hospitaliziranih bolnikov.

Leta 1975 je osem bolnikov v majhnem predelu Finske, ki so prejeli klopapin skupaj z vrsto drugih zdravil, dobilo agranulocitozo in umrlo¹. Niti na Finskem niti kje drugje na svetu se ni ponovila primerljiva skupina fatalnih ali nefatalnih primerov agranulocitoze. Vendar je to povzročilo umik klopapina po vsej Evropi, klinične preskuse v drugih deželah pa so ustavili. Pozneje je precej evropskih bolnikov, ki so se odzvali na klopapin, dobilo recidiv in se niso dobro odzivali na druga antipsihotična zdravila. Zato so rabo klopapina v omejenem obsegu spet dovolili.

Poznejše študije so pokazale, da je klopapin učinkovit pri znatnem deležu rezistentnih bolnikov; med drugim nudi učinkovito obvladovanje pozitivnih simptomov in tardivne diskinezije, pomaga bolnikom, da se prilagodijo življenju v primerno vodeni skupnosti in da spet lahko začnejo delati^{30, 50}. Pomembno je, da ima klopapin zmanjšano zmožnost za povzročanje tardivne diskinezije, vendar vsaj tako učinkovito obvladuje tardivno diskinezijo kot klasično nevroleptično zdravilo^{8, 38}.

Zaradi pomanjkljivega napredka pri razvijanju novih skupin antipsihotičnih zdravil je Sandoz (sedaj Novartis) v ZDA zaprosil za dovoljenje za rabo klopapina pri bolnikih s tardivno diskinezijo in neodzivnostjo na zdravljenje. V tem času je bilo ugotovljeno, da je približna incidenca agranulocitoze pri rabi klopapina 1%, pri klasičnih nevroleptičnih zdravilih pa 0,05–0,1%. Zato je bil cilj poznejše študije Kane-a *in sod.*²⁷ ugotoviti, ali je klopapin toliko učinkovitejši od klasičnih nevroleptičnih zdravil pri rezistentnih bolnikih, da bi upravičil večje tveganje agranulocitoze.

Dobro je znano, da je klopapin učinkovita oblika zdravljenja rezistentnih bolnikov (Preglednica 7). Okrog 60% takih bolnikov kaže boljši odziv na klopapin kot na klasična nevroleptična zdravila.

Preglednica 7. Prednosti klopapina

-
- Učinkovitost pri rezistentnih bolnikih
 - Boljši izid pri bolnikih, ki se deloma odzivajo na nevroleptična zdravila
 - Specifične prednosti za:
 - a) pozitivne simptome
 - b) primarne negativne simptome
 - c) dezorganizacijo
 - d) nekatere kognitivne funkcije
 - e) suicidalnost
 - f) depresijo
 - g) agresivnost
 - Minimalni ekstrapiramidni simptomi
 - Ni primerov tardivne diskinezije ali distonije
 - Boljše sodelovanje pri zdravljenju
 - Ni zvišanja koncentracije serumskega prolaktina
-

Ameriški multicentrični preskus klopapina: prikaz učinkovitosti klopapina pri bolnikih, neodzivnih na zdravljenje

Ta študija je zajela 318 težko bolnih shizofrenih bolnikov iz 18 centrov²⁷. Pred dvojno slepo fazo so vsi bolniki najmanj 6 tednov prejeli na odprti način haloperidol (do 60 mg dnevno); pri 2% teh bolnikov se je rezultat Kratke lestvice za psihiatrično ocenjevanje (BPRS) zmanjšal za najmanj 20%⁴⁸. Po odprti fazi so 248 bolnikov, na katere haloperidol ni imel

učinka, in 22 bolnikov, ki haloperidola niso prenašali, na slepo razdelili v skupini, od katerih je ena dobivala klopazipin, druga pa klorpromazin z bencotropinom za zmanjšanje EPS. Po končanem zdravljenju so odziv opredelili kot najmanj 20-odstotno zmanjšanje rezultata (skora) BPRS skupaj z BPRS skorom 36 točk ali rezultatom lestvice Kliničnega globalnega vtisa²¹ na 3 mestu (blago bolezensko stanje) ali manj. Šest tednov po začetku zdravljenja se je pokazal odziv pri 30 % bolnikov, zdravljenih s klopazipinom, in pri 4 % bolnikov, zdravljenih s klorpromazinom. Bolniki, ki niso mogli prenašati haloperidola, so lahko prenašali klopazipin brez pomembnih EPS in dokončali študijo. Zaradi teh rezultatov so v ZDA odobrili klopazipin tako za bolnike, neodzivne na zdravljenje, kot za bolnike, ki ne prenašajo drugih nevroleptikov.

Trajanje klopazipskega preskusa

Po 6 tednih zdravljenja s klopazipinom po standardni titracijski shemi pokaže okrog 30 % rezistentnih bolnikov zmanjšanje rezultata lestvice BPRS (za najmanj 20 % začetnega rezultata). Šest tednov do 6 mesecev po začetku zdravljenja pokaže podobno zmanjšanje psihopatologije še dodatnih 20–45 % bolnikov, v primerjavi s klasičnimi nevroleptičnimi zdravili (Preglednica 8). Temelj tega zapoznelega odziva ni znan, čeprav so pokazali, da se bolniki, pri katerih slikanje z računalniško tomografijo pokaže razširitev kortikalnih sulkusov, počasneje odzivajo na klopazipin kot tisti, pri katerih sulkusi niso razširjeni¹⁶.

Preglednica 8. Postopno odzivanje na zdravljenje s klopazipinom

Trajanje zdravljenja (mesece)	% odzivnih
1,5	25–35
3,0	35–50
6,0	50–70

Klinični učinki klopazipina pri bolnikih, neodzivnih na zdravljenje

Učinek na psihopatologijo

Učinkovitost klopazipina za zmanjševanje pozitivnih, negativnih in dezor-

ganizacijskih simptomov na kratkoročnem temelju je v preglednem članku opisal Meltzer³⁵.

Poleg tega so Pickar *in sod.*⁴⁹ ocenili 21 rezistentnih bolnikov, ki so jih najprej zdravili s flufenazinom povprečno 45 dni dolgo in nato s klopazinom povprečno 51,8 dni dolgo z zmernim odmerkom in 106,5 dni dolgo z optimalnim odmerkom. V optimalnem odmerku je bil klopazin boljši od placeba in flufenazina pri zmanjševanju skupnega rezultata lestvice BPRS, pozitivnih in negativnih simptomov in EPS. Breier *in sod.*⁵ so proučevali 29 rezistentnih bolnikov, ki se niso odzvali na šesttedenski preskus flufenazina. Po slučajnostni razporeditvi v haloperidolsko ali klopazinsko skupino za nadaljnjih 10 tednov je bil klopazin boljši od haloperidola pri obvladovanju pozitivnih simptomov po BPRS in zmanjševanju skupnih rezultatov Lestvice za ocenjevanje negativnih simptomov².

Učinki odtegnitve klopazina

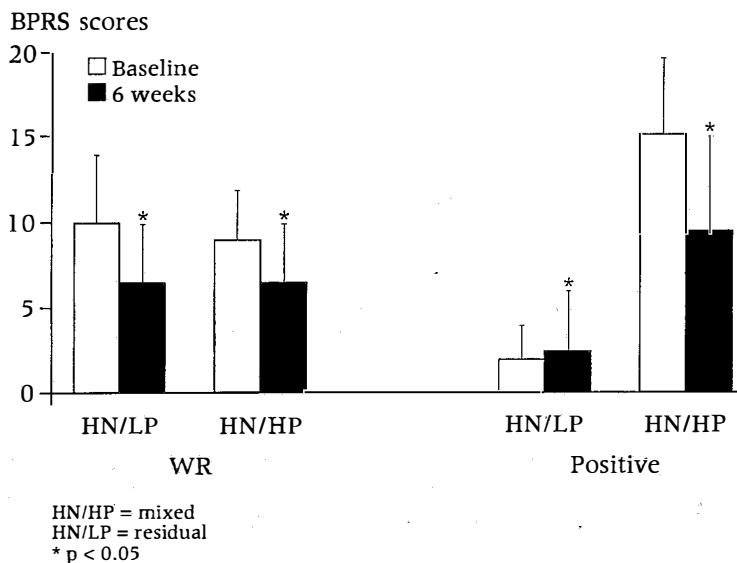
Odtegnitev klopazina je povezana z večjo pogostnostjo recidiva kot pri klasičnih nevroleptičnih zdravilih⁴³. Zato odsvetujemo zamenjavo klopazina z drugimi zdravili, razen če za to obstajajo nujni razlogi. V takem primeru pa je zamenjavo treba opraviti počasi. Navzkrižna titracija pred zmanjševanjem klopazina ali med njim je koristna za preprečevanje recidiva. Po preskušanju alternativnih antipsihotičnih zdravil utegne biti potrebno spet začeti s klopazinom; če bolniki klopazina niso jemali več kot en teden, ga je treba spet uvesti po standardni shemi.

Učinek na negativne simptome

Zmožnost klopazina za zmanjševanje negativnih simptomov je dobro dokumentirana^{5, 27, 36, 39, 45, 60}. Tandon *in sod.*⁶⁰ so ugotovili, da je korelacija med izboljšanjem negativnih simptomov in izboljšanjem pozitivnih simptomov. Drugi so opazili, da je izboljšanje s klopazinom neodvisno od sprememb psihotičnih simptomov, depresije ali medikamentoznih EPS, ne pa dezorganizacije⁴⁵. Pri majhni skupini bolnikov je bil klopazin učinkovit za zmanjševanje negativnih simptomov samo pri shizofrenikih brez bolezenskega deficita⁵.

Ni enotnega mnenja o tem, ali je klopazin koristen pri zdravljenju pri-

marnih (boleznih lastnih) ali le sekundarnih negativnih simptomov (tistih, ki so posledica EPS, depresije, demoralizacije ali pozitivnih simptomov). Klozapin utegne biti učinkovit le pri zdravljenju sekundarnih negativnih simptomov⁷, vendar temu mnenju ugovarjajo³⁶. Bolnikom z močno izraženimi negativnimi in neizrazitimi pozitivnimi simptomi so se znatno izboljšali negativni simptomi celo po prilagoditvi rezultata za izboljšanje EPS in depresije (Slika 1)³⁶.

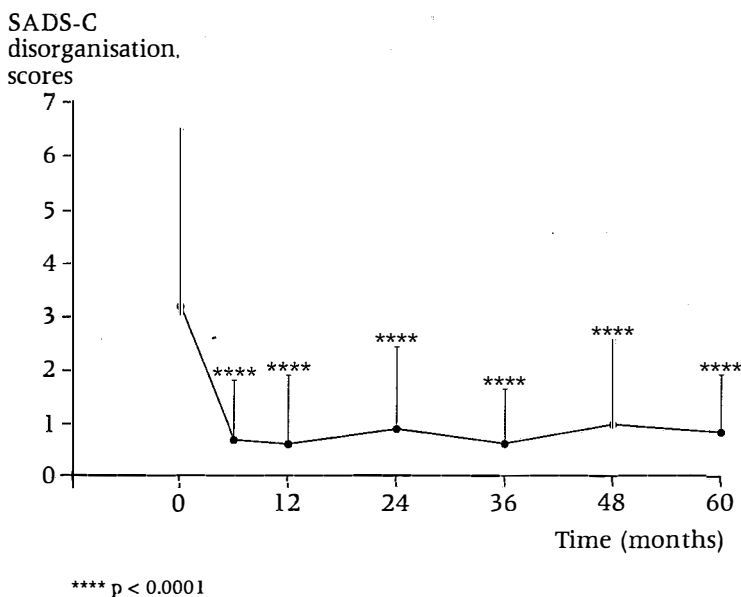


Slika 1. Vpliv klozapina na umik/vztrajanje (Withdrawal/Retardation, negativni simptomi) in pozitivne simptome pri rezistentnih shizofrenih bolnikih z visokimi rezultati za negativne in nizkimi rezultati za pozitivne (HN/LP) simptome (rezidualni shizofreniki) ($n = 20$) ali visokimi rezultati za negativne in visokimi rezultati za pozitivne (HN/HP) simptome (mešani) ($n = 16$) ob začetku zdravljenja s klozapinom in po 6 tednih zdravljenja z njim.

Učinek na dezorganizacijo

Eden od sindromov psihopatologije pri shizofreniji je dezorganizacija. Dezorganizacija je konceptualno blizu konceptu hebefrenije z neustreznim čustvovanjem, razrahljanimi asociacijami, inkoherenco in osiromašeno miselno vsebino kot poglobitnimi kliničnimi značilnostmi. Od poglobitnih

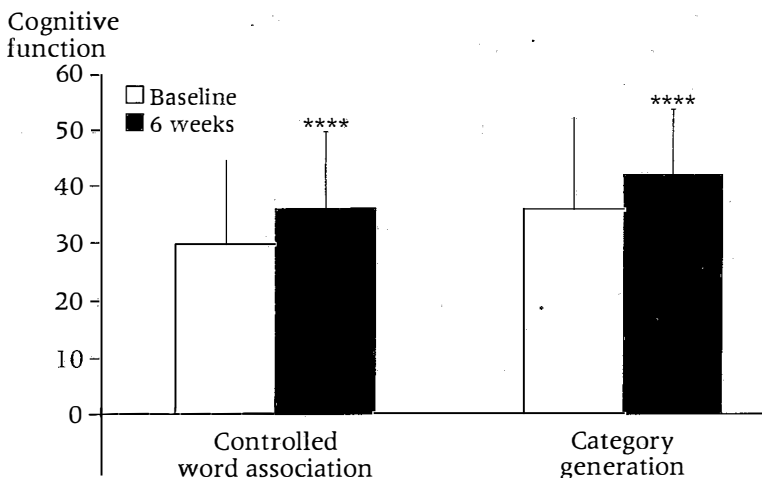
psihopatoloških sindromov je klopazin najučinkovitejši pri zdravljenju dezorganizacije³⁵. Slika 2 povzema učinek klopazina na dezorganizacijo v kohorti rezistentnih bolnikov po petletnem zdravljenju.



Slika 2. Vpliv klopazina na dezorganizacijsko podlestvico Preglednice za afektivne motnje in shizofrenijo (SADS). Sprememba podlestvice (SADS-C) pri 57 rezistentnih shizofrenskih bolnikih v petletnem obdobju.

Učinek na kognitivne funkcije

Kognitivna disfunkcija je odločilni vidik shizofrenije. Shizofreni bolniki imajo motnje pozornosti, izvršilnih funkcij in različnih oblik spomina. Kognitivna disfunkcija ima pomembne funkcionalne posledice, prizadene zmožnost shizofrenih bolnikov za delo in za skrb zase, s čimer zmanjšuje njihovo kvaliteto življenja in zvečuje stroške zdravljenja in breme, ki ga morajo prevzeti negovalci. Omejena zmožnost klasičnih nevroleptičnih zdravil za izboljšanje kognitivne disfunkcije pri shizofreniji je pomembna slabost teh sredstev. Klopazin lahko izboljša nekatere kognitivne deficite pri shizofreniji, ne pa vseh^{6, 19, 22, 28}, učinkovit pa je že 6 tednov po začetku zdravljenja (Slika 3). Vendar klopazin ne vpliva na delovni spomin ali izvršilno funkcijo, kot jo preskušamo z Wisconsinskim testom urejanja kartic^{18, 22}.



**** $p < 0.0001$

Slika 3. Vpliv šestmesečnega zdravljenja s klozapinom na dve merili za fluentnost govora pri 101 shizofrenem bolniku.

Nevroendokrini učinki klozapina

Klozapin pri ljudeh ne zvečuje serumske koncentracije prolaktina³⁷, po čemer se razlikuje od klasičnih nevroleptičnih zdravil in risperidona, ki serumsko koncentracijo znatno zvečajo. Zvečanje serumske koncentracije prolaktina lahko ovira menstrualno funkcijo pri ženskah.

Učinek ponovnega sprejema v bolnišnico

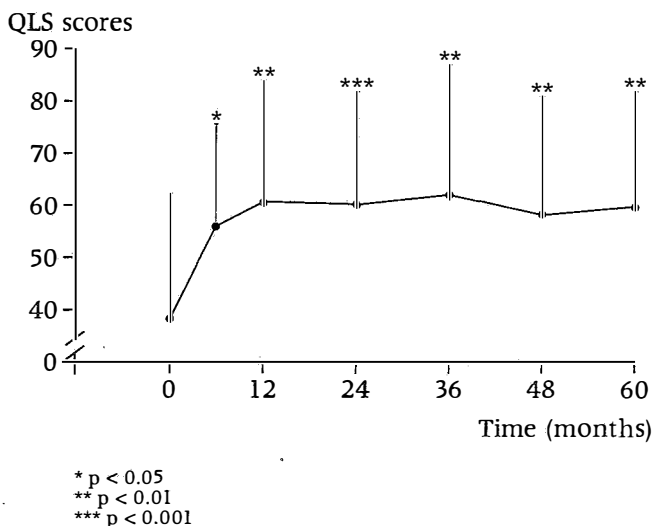
Pri klozapinu je recidiv manj pogosten kot pri klasičnih nevroleptičnih zdravilih, na kar kaže značilno manjša pogostnost ponovnega sprejema v bolnišnico^{41, 52}. Učinek trajnega odziva in izboljšane sodelovanja bolnikov glede jemanja zdravil po navodilih na ponovni sprejem v bolnišnico prispeva k cenovni učinkovitosti klozapina (glej poznejše razpravljanje).

Učinek na delovno funkcioniranje in kvaliteto življenja

Lindström³⁰ je opazil, da so rezistentni shizofreni bolniki lahko delali s skrajšanim ali polnim delovnim časom ali se vrnili v šolo, potem ko so prejeli klozapin; zaposlenih je bilo 40% bolnikov, zdravljenih s kloza-

pinom dalj kot 10 let. Tudi Meltzer³⁵ je ugotovil podoben delež bolnikov, zdravljenih s klopazinom, ki so lahko delali. Ugotavljamo torej, da je ta učinek deloma posledica zmožnosti klopazina za izboljšanje kognitivnih funkcij, pozitivnih in negativnih simptomov in zmanjšanja verjetnosti EPS.

Kvaliteta življenja je za rezistentne bolnike pomembno vprašanje; k njej prištevamo vsakdanja opravila, pa tudi delovno, medosebno in intrapsihično funkcioniranje²⁴. Izboljšanje kognitivne funkcije in psihopatologije, odsotnost EPS in nadzor nad tardivno diskinezijo vplivajo na te elemente kvalitete življenja. Meltzer *in sod.*⁴⁰ so poročali o močno značilnem izboljšanju teh dimenzij kvalitete življenja v prvih 12 mesecih zdravljenja s klopazinom, rezultati pa so bili podobni v večjem vzorcu rezistentnih bolnikov. (Meltzer, neobjavljeni podatki) (Slika 4).



Slika 4. Vpliv zdravljenja s klopazinom na lestvico kvalitete življenja (QLS) 24. Skupni rezultati pri 57 rezistentnih shizofrenih bolnikih v petletnem obdobju.

Učinek na afektivne simptome in suicidalnost

Shizofrenija in shizoafektivna psihoza sta pogosto povezani z občutki ničvrednosti, krivde in brezupa in imata poglavitno vlogo v veliki pogostnosti poskusov samomora in uspešnih samomorih – pogostnost poskusa samomora v vsem bolnikovem življenju je pri shizofreniji 50–60 %,

pogostnost uspešnega samomora pa 9–13 %. Samomor je posebno pogosten pri moških v zgodnjih stadijih bolezni. Tisti, ki so naredili neuspešen poskus, ga pogosto ponavljajo, dokler jim ne uspe. Zdi se, da je nevarnost samomora pri shizofreniji enaka pri rezistentnih bolnikih in pri bolnikih, ki se na zdravljenje odzivajo⁴².

Več študij je pokazalo, da je pri bolnikih s pomembno depresijo klopazpin hkrati učinkovit antidepresiv^{46, 51}. Poročila o posameznih bolnikih kažejo njegovo zmožnost za ublažitev depresije pri psihotični depresiji, ki se ne odziva na klasična nevroleptična zdravila, antidepresive ali EKT⁵¹. Poročali smo, da je klopazpin zmanjšal pogostnost poskusa samomora za 88% pri 25 bolnikih, ki so v prejšnjih dveh letih naredili poskus samomora. V večjem vzorcu 88 bolnikov se je znatno zmanjšala tudi pogostnost nenamernih samopoškodb⁴². Pregled pogostnosti samomora pri preko 100.000 bolnikih v ameriškem registru Clozarila so razkrili pogostnost samomora, ki je bila za 25–50 % manjša od pričakovane⁴².

Zmožnost klopazpina za zmanjšanje pogostnosti samomora ima precejšen pomen za njegovo razmerje med tveganjem in koristnostjo. Smrtnost zaradi agranulocitoze, ki jo inducira klopazpin (1 na 1.000 bolnikov) je treba presojati v primerjavi z zmanjšanim tveganjem samomora. Ne smemo tudi pozabiti, da je nevarnost agranulocitoze pri klopazpinu večja v prvih 4–18 tednih zdravljenja, medtem ko je nevarnost samomora dolgotrajna, posebno pri tistih, ki so samomor že poskusili.

Učinki na tardivno diskinezijo in neodzivnost na zdravljenje

Bolniki, ki so neodzivni na zdravljenje, imajo večjo pogostnost tardivnih gibalnih motenj kot tisti, ki se na zdravljenje odzivajo, mogoče zato, ker je za prvo skupino bolnikov verjetneje, da so bili zdravljeni dalj časa z večjimi odmerki nevroleptikov (tveganje za razvoj tardivne diskinezije ali distonije je povezano s celotno izpostavljenostjo nevroleptikom). Poleg tega je težka tardivna diskinezija dejavnik tveganja za samomor.

Lahko pričakujemo, da bodo imeli rezistentni bolniki, ki imajo tardivno diskinezijo, izjemne koristi od zdravljenja s klopazpinom, ker je pri tem zdravlilu nevarnost nastanka tardivne diskinezije manjša kot pri kateremkoli drugem antipsihotiku, čeprav tudi učinkovito blaži poglavitne značilnosti tardivne diskinezije.

Cenovna učinkovitost klopapina pri shizofreniji, neodzivni na zdravljenje

Shizofrenija, neodzivna na zdravljenje, je posebno draga oblika shizofrenije, ker zahteva pogoste sprejeme v bolnišnico in intenzivno nego. Kot so pokazali za klopapin, lahko učinkovitejši, čeprav dražji antipsihotik, ki zmanjša hospitalizacijo, privede do boljše učinkovitosti in manjših skupnih stroškov^{41, 52, 53}. Kljub višji ceni klopapina v primerjavi z drugimi zdravili in stroškom vsakotredenskega spremljanja, ki je potrebno, da ne spregledamo redkega primera agranulocitoze, je celotna cena zdravljenja s klopapinom manjša, če upoštevamo vse neposredne stroške, povezane z zdravljenjem shizofrenije. Meltzer *in sod.*⁴¹ so dejansko ugotovili, da je klopapin zmanjšal neposredne stroške, povezane z rezistentno shizofrenijo za skoraj 50 % na leto. Kolikor klopapin olajša ponovno pridobitno zaposlitev in zmanjša oviranje zmožnosti družinskih članov, da ostanejo zaposleni, utegne klopapin zmanjšati tudi posredne stroške shizofrenije.

Sklepi

Shizofrenija, neodzivna na zdravljenje, utegne biti prava podvrsta shizofrenije. Najverjetneje ima edinstvene biološke značilnosti, ki preprečujejo ali zmanjšujejo odziv na klasična nevroleptična zdravila že od začetka bolezni ali v poznejših stadijih njenega razvoja. Medtem ko utegnejo biti najočitnejše značilnosti rezistentne shizofrenije psihopatološke, na primer s pozitivnimi, negativnimi in dezorganizacijskimi simptomi, moramo upoštevati, da so tudi druge značilnosti pomembni znaki neodzivnosti na zdravljenje, na primer prizadeto delovno in socialno funkcioniranje, kognitivne disfunkcije, suicidalnost, ponavljajoči se sprejemi v bolnišnico (iz drugih razlogov, ne zaradi prenehanja jemanja zdravil) in hude agresivnosti. Vsi ti dejavniki prispevajo k slabi kakovosti življenja shizofrenega bolnika.

Ustrezen odziv na klasične nevroleptike ali na novejša antipsihotična zdravila mora zajemati dobro socialno funkcioniranje, pa tudi remisijo psihopatologije. Ob upoštevanju teh zahtev se ustrezno odziva na zdravljenje manj kot 40 % bolnikov s shizofrenijo. Rezistentnost je lahko prisotna že čisto od začetka dajanja nevroleptičnih zdravil. Zamenjava enega

razreda klasičnih nevroleptikov z drugim ali raba odmerkov, večjih od normalnih, sta redko učinkovita. Tudi pomožno zdravljenje z drugimi razredi psihotropnih zdravil je redko uspešno.

Kot kandidati za preskus klopazina naj pridejo v poštev bolniki v prvi epizodi bolezni, pa tudi tisti s shizofrenijo z nedavnim začetkom, ki se ob zdravljenju s klasičnimi nevroleptičnimi zdravili ali z enim od novejših atipičnih antipsihotičnih zdravil ne vrnejo vsaj na raven svojega funkcioniranja pred nastopom bolezni ali na zadovoljivo raven socialnega funkcioniranja.

Klopazin je učinkovit pri 30% rezistentnih bolnikov v 6 tednih zdravljenja, pri 50–60% takih bolnikov pa po 3–6 mesecih zdravljenja, sodeč po več merilih izida, med drugim po psihopatologiji, kognitivnih funkcijah, socialnem in delovnem funkcioniranju, suicidalnosti in kvaliteti življenja. Zdravljenje s klopazinom moramo začeti takoj, ko postavimo diagnozo neodzivnosti na (ostalo) zdravljenje.

Literatura

1. Amsler HA, Teerenhovi L, Bartha E, Harjula K and Vuopio P (1977). Agranulocytosis in patients treated with clozapine: a study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr. Scand.*, 56, 214–248.
2. Andreasen NC (1983). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City, IA.
3. Angst J, Jaenicke U, Padrutt A and Scharfetter CH (1971). Ergebnisse eines Doppelblindversuches von HF-1854 (8-chlor-11-[4-methyl-1-piperazinyl]-5-H-dibenzo [b,e] [1,4]-diazepin) im Vergleich zu Levomepromazin. *Pharmakopsychiatrie*, 4, 192–200.
4. Breier A, Schreiber JL, Dyer J and Pickar D (1991). National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 48, 239–246.
5. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, David OR, Irish D, Summerfelt A and Carpenter WT Jr (1994). Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 151, 20–26.
6. Buchanan RW, Holstein C and Breier A (1994). The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol. Psychiatry*, 36, 717–725.
7. Carpenter WT Jr, Conley RR, Buchanan RW, Breier A and Tamminga CA (1995).

Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 152, 827–832.

8. Casey DE (1989). Clozapine: neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, 99 (Suppl.), S47–S53.
9. Claas FH (1989). Drug-induced agranulocytosis: review of possible mechanisms, and prospects for clozapine studies. *Psychopharmacology*, 99 (Suppl.), S113–S117.
10. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V and Klerman G (1987). The risk and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J. Clin. Psychopharmacol*, 7, 377–384.
11. Davis JM and Casper R (1977). Antipsychotic drugs: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 14, 260–282.
12. Drake GE, Gates C, Whitaker A and Cotton PG (1985). Suicide among schizophrenics: a review. *Comp. Psychiatry*, 26, 90–100.
13. Ekblom B and Haggstrom JE (1974). Clozapine (Leponex) compared with chlorpromazine: a double-blind evaluation of pharmacological and clinical properties. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 16, 945–957.
14. Essock SM, Hargeaves WA, Dohm F-A, Goethe J, Carver L and Hipshmah L (1996). Clozapine eligibility among state hospital patients. *Shizophr. Bull.*, 22, 15–25.
15. Fisher-Cornelissen KA, Ferner UJ and Steiner H (1974). Multifokale Psychopharmaka-Prüfung ('Multi-hospital Trial'). *Arzneimittel-Forschung*, 24, 1706–1724.
16. Friedman L, Knutson L, Shurell M and Meltzer HY (1991). Prefrontal sulcal prominence is inversely related to response to clozapine in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 29, 865–877.
17. Gelenberg AJ and Doller JC (1979). Clozapine versus chlorpromazine for the treatment of schizophrenia: preliminary results from a double-blind study. *J. Clin. Psychiatry*, 40, 238–240.
18. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, Schulz SC and Weinberg DR (1993). The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 162, 43–48.
19. Grace J, Bellus SB, Raulin ML, Herz MI, Priest BL, Brenner V, Donnelly K, Smith P and Gunn S (1996). Long-term impact of clozapine and psychosocial treatment on psychiatric symptoms and social functioning. *Psychiatric Services*, 47, 41–45.
20. Guirguis E, Voineskos G, Gray J and Schlieman E (1977). Clozapine (Leponex) vs. chlorpromazine (Largactil) in acute schizophrenia (a double-blind controlled study). *Curr. Ther. Res*, 21, 707–719.
21. Guy W (1976). ECDEU assessment manual for psychopharmacology (ed.). DHEW Pub. No. (ADM) 76–338, National Institute of Mental Health, Rockville, MD.
22. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D and Meltzer HY (1993). Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment – refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol. Psychiatry*, 34, 702–712.

23. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C and Oepen G (1994). One hundred years of schizophrenia: a metaanalysis of the outcome literature. *Am. J. Psychiatry*, 151 (10), 1409–1416.
24. Heinrichs DW, Hanlon TE and Carpenter WT Jr (1984). The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr. Bull.*, 10, 388–396.
25. Helgason L (1990). Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatrica Scand.*, 81, 231–235.
26. Juarez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bacchetti P, Hansen MS and Hargreaves WA (1995). Restricting clozapine use: the impact of stringent eligibility criteria. *Psychiatric Services*, 46, 801–806.
27. Kane J, Honigfeld G, Singer J and Meltzer HY (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45, 789–796.
28. Lee MA, Hagger C, Thompson P and Meltzer HY (1994). Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 55 (Suppl. B), 91–93.
29. Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J and Loebel A (1993). Time course and biological correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50, 369–376.
30. Lindström LH (1988). The effects of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta. Psychiatr. Scand.*, 77, 524–529.
31. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir J Jr, Mayerhoff DI, Geisler SH and Szymanski SR (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *AM. J. Psychiatry*, 149, 1183–1188.
32. Macmillan JF, Crow T, Johnson AL and Johnstone EC (1986). Short-term outcome in trial entrants and trial eligible patients. *Br. J. Psychiatry*, 148, 128–133.
33. May PR, Tuma AH, Yale C, Potepan P and Dixon WJ (1976). Schizophrenia – a follow-up study of results of treatment. II: Hospital stay over two to five years. *Arch. Gen. Psychiatry*, 33, 481–486.
34. Meltzer HY (1990). Commentary: defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 16, 563–565.
35. Meltzer HY (1992). Dimensions of outcome with clozapine. *Br. J. Psychiatry*, 160 (Suppl. 17), 46–53.
36. Meltzer HY (1995). Is another view valid? *Am. J. Psychiatry*, 152, 821–825.
37. Meltzer HY, Goode DJ, Schyve PM, Young M and Fang VS (1979). Effects of clozapine on human serum prolactin levels. *Am. J. Psychiatry*, 136, 1550–1555.
38. Meltzer HY and Luchins DJ (1984). Effect of clozapine in severe tardive dyskinesia: A case report. *J. Clin. Psychopharmacol*, 4, 286–287.

39. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S and Sharpe J (1989). A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. *Psychopharmacology*, 99 (Suppl.), S68–S72.
40. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B and Ramirez LF (1990). Effect of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp. Comm. Psychiatry*, 41, 892–897.
41. Meltzer HY, Cola P, Way L, Thompson PA, Bastani B, Davies MA and Snitz B (1993). Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 150, 1630–1638.
42. Meltzer HY and Okayli G (1995). Reduction of suicidality during clozapine treatment in neuroleptic-resistant schizophrenia: Impact on risk-benefit assessment. *Am. J. Psychiatry*, 152, 183–190.
43. Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R, Mason ED and ola PA (1996). Relapse following clozapine withdrawal: effect of cyproheptadine plus neuroleptic. *Psychopharmacol*, 124, 176–187.
44. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, Findling R, Thompson PA (1997). Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am. J. Psychiatry*, 154, 475–482.
45. Miller DD, Perry PJ, Cadoret RJ and Andreasen NC (1994). Clozapine's effects on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenics. *Comp. Psychiatry*, 35, 8–15.
46. Náhunek K, Rodová A, Svetska J, Kamenická V, Cesková E and Misurec J (1973). Clinical experience with clozapine in endogenous depression. *Activ. Nerv. Sup. (Praha)*, 15, 102.
47. National Alliance for the Mentally Ill. Newsletter, July 1986.
48. Overall JE and Gorham DR (1962). Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10, 149–165.
49. Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konicki PE, Gutierrez L and Rapaport MH (1992). Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 345–353.
50. Povlsen UJ, Noring U, Fog R and Gerlach J (1985). Tolerability and therapeutic effect of clozapine: a retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatr. Scand.*, 71, 176–185.
51. Ranjan R and Meltzer HY (1996). Acute and long term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. *Biol. Psychiatry*, 40 (4), 253–258.
52. Reid WH, Mason M and Toprac M (1994). Savings in hospital bed-days related to treatment with clozapine. *Hosp. Comm. Psychiatry*, 45, 261–264.
53. Revicki DA, Luce BR, Wechsler JM, Brown RE and Adler MA (1990). Cost-effectiveness of clozapine for treatment-resistant schizophrenic patients. *Hosp. Comm. Psychiatry*, 41, 850–854.

54. Schmutz J and Eichenberger E (1982). Clozapine. In: Bindra JS and Lédnicer D (Eds), *Chronicles in Drug Discovery*, Vol. 1, Wiley, New York, pp. 39–58.
55. Scottish Schizophrenia Research Group (1987). The Scottish First Episode Schizophrenia Study. *Br. J. Psychiatry*, 150, 331–344.
56. Shopsin B, Klein H, Aaronsom M and Collora M (1979). Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 36, 657–664.
57. Singer K and Law SK (1974). A double-blind comparison of clozapine (Leponex) and chlorpromazine in schizophrenia of acute symptomatology. *J. Intern. Med. Res.*, 2, 433–435.
58. Stoudemire A and Thompson T (1983). Medication noncompliance: systematic approaches to evaluation and intervention. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 5, 233–239.
59. Strauss JS and Carpenter WT Jr (1972). The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 27, 739–746.
60. Tandon R, Goldman R, DeQuardo JR, Goldman M, Perez M and Jibson M (1993). Positive and negative symptoms covary during clozapine treatment in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.*, 27, 341–347.
61. Wyatt RJ (1991). Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 17, 325–351.
62. Conley et al. (1998). V pripravi.