

ZAKAJ, PRI KOM IN KAKO DOSEČI OPTIMALNO ZDRAVLJENJE S KLOZAPINOM?

Blanka KORES PLESNIČAR*
Bojan ZALAR**

V klinični praksi in v strokovni literaturi imamo pogosto opravka z izrazi, za katere menimo, da jih dobro razumemo in poznamo. Ob zahtevnih vprašanjih pa lahko kritično spoznamo, da temu vedno ni tako.

V primeru antipsihotične terapije že sam izraz »atipični antipsihotik« označuje nekaj, o čemer še ni enotnega dogovora. Izraz se zelo pogosto uporablja za tiste antipsihotike, ki povzročajo manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov, oziroma za tiste, ki so pri zdravljenju negativnih znakov shizofrenije bolj učinkoviti od klasičnih antipsihotikov. Če torej uvrstimo vse nove antipsihotike v kategorijo atipičnih, bi ti morali biti pri zdravljenju shizofrenije učinkovitejši in imeti podoben profil stranskih učinkov, v izboru bolnikov, katerim so namenjeni, pa ne bi smelo biti nobenih pomembnih razlik glede na klinično stanje shizofrenije. Bolniki, ki so do sedaj prejeli klasične antipsihotike, bi morali imeti v večini primerov od zdravljenja z atipičnimi antipsihotiki dodatno in primerljivo korist. Ali je res tako?

- ***Ali imajo atipični antipsihotiki podobne farmakološke profile?***

Mehanizem delovanja atipičnih antipsihotikov je neznan. Klozapin je edini, ki mu v resnici lahko rečemo »dirty drug« zaradi njegovega širokega razpona farmakoloških lastnosti in delovanja na številne nevrotransmitterske receptorske sisteme, npr. na dopaminske receptorje D1 in D4, alfa adrenergične, serotonininske, histaminske, nikotinske, muskarinske, sigma in benzodiazepinske receptorje. Tudi drugi atipični antipsihotiki delujejo na večino omenjenih receptorjev, ne pa na vse in z enako afiniteto kot klozapin; zaradi tega si tudi farmakološki profili niso podobni. Še vedno ni znano, katera farmakološka aktivnost je tista, ki

* As. mag, Blanka Kores-Plesničar, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenc 48, 1260 Ljubljana-Polje

** Dr. Bojan Zalar, prof. psih., Psihiatrična klinika, Studenc 48, 1260 Ljubljana-Polje

prispeva k specifični učinkovitosti klopapina v zdravljenju rezistentnih shizofrenij (1).

- ***Katere bolnike vključujemo v zdravljenje s klopapinom?***

S klopapinom zdravimo bolnike s terapevtsko neodzivno oz. rezistentno shizofrenijo in tiste, ki ne prenašajo dobro drugih antipsihotikov. Ali nam je jasen pojem neodzivne shizofrenije? Strokovnjaki pravijo, da ne (2). Vključevati mora legitimne ter ovrednotene potrebe in perspektive bolnikov s shizofrenijo, njihovih družinskih članov, vseh udeležencev v duševnem zdravju, javnem zdravstvu in zavarovalnicah (2).

Vsako ocenjevanje izhoda shizofrenije mora biti večdimenzionalno, merila pa vključujejo psihopatološke dejavnike (pozitivne, negativne, dezorganizacijske), afektivne funkcije (depresivnost, anksioznost), kognitivne funkcije, somatsko stanje, mortaliteto (samomorilnost), ekstrapiramidne funkcije, hospitalizacije, kvaliteto življenja in socialno funkcioniranje (2). Učinkovitost zdravljenja lahko ocenimo le v prepoznavanju teh meril, to pa nam omogoča usmerjati terapevtska prizadevanja k določenim ciljem.

Klinično oz. vsakodnevno najpogosteje uporabljena definicija terapevtsko neodzivnih oz. rezistentnih shizofrenij označuje bolnike s shizofrenijo, ki imajo kljub predhodnemu ustreznemu zdravljenju z dvema antipsihotikoma v ustreznih odmerkih 6 tednov, še vedno prisotne zmerne do hude pozitivne, negativne ali dezorganizacijske simptome, združene s slabim socialnim in delovnim funkcioniranjem. Ta merila izpolnjuje od 15 do 45% bolnikov (v povprečju 30% bolnikov) (2,3). Večina izmed ostalih 70% bolnikov je pogosto delno odzivnih; to pomeni, da njihovi pozitivni simptomi izzvenijo, še vedno pa so izraženi negativni simptomi, slabo delovno in socialno funkcioniranje, klinično pomembne kognitivne motnje, slaba kvaliteta življenja, sami pa so v veliko breme družini in družbi. Obstaja ocena, da je terapevtsko neodzivnih bolnikov s shizofrenijo okoli 50% (4). Pred opredelitvijo, ali je bolnik terapevtsko neodziven, je nujno ugotoviti, ali je bil predhodno ustrezno zdravljen (5).

Terapevtska neodzivnost oz. rezistentnost je lahko prisotna že v času prve diagnoze in zdravljenja, lahko pa se razvije postopoma po številnih akutnih izbruhih v večletnem obdobju (2). Že v začetku zdravljenja bolnikov s shizofrenijo je potrebno biti pozoren na tiste bolnike, ki so terapevtsko

neodzivni in zato ni izboljšanja hude socialne izoliranosti in samomorilnosti. Dejavnik samomorilnosti je pomemben, saj 9 do 13% izmed terapevtsko odzivnih in neodzivnih bolnikov s shizofrenijo konča življenje s samomorom, kar pomeni, da konvencionalna definicija antipsihotične odzivnosti ne vključuje znižanja samomorilnega tveganja (2).

Pri terapevtsko odzivnih bolnikih so številni novi antipsihotiki učinkovitejši in imajo manj stranskih učinkov od klasičnih antipsihotikov, vendar nobeden izmed njih ni dokazal klopazinu primerljive učinkovitosti v zdravljenju terapevtsko rezistentnih oz. neodzivnih shizofrenij (6,7). Olanzapin ne dosega skupne boljše učinkovitosti v tej populaciji bolnikov v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki, čeprav je v primerjavi z njimi bolj učinkovit v zdravljenju negativnih simptomov, isto pa velja tudi za risperidon (7). Klopazin je bil v dolgotrajnem zdravljenju neodzivnih shizofrenij učinkovitejši od risperidona (8). Še posebno pomembna je klopazinova učinkovitost v zdravljenju trajne agresivnosti, v znižanju stopnje samomorilnih poskusov, v znižanju pojavnosti tardivnih diskinezij in v zdravljenju komorbidnih zlorab substanc (9,10,11,12,13). Izboljša tudi organizacijo mišljenja in določene elemente kognitivnih funkcij. To pomeni tudi boljše sodelovanje bolnikov v zdravljenju in redkejša hospitalizacije. V primeru predhodnega neuspešnega zdravljenja z dvema antipsihotikoma je samo 9% možnosti, da bodo bolniki odzivni na zdravljenje z drugimi antipsihotiki.

Conley ugotavlja, da je od 20 do 40% terapevtsko neodzivnih bolnikov nezadovoljivo ali pomanjkljivo odzivnih na zdravljenje s klopazinom (12), kar je primerljivo z okoli 50%, ki jih ugotavlja Lieberman (4). Pomanjkljiv odgovor na zdravljenje s klopazinom je morda povezan s predhodnimi strukturalnimi možganskimi spremembami, kot so kortikalne ali ventrikularne anomalije, vidne na CT-ju ali na NMR-ju (12). Navaja tudi, da je bolnike, pri katerih obstaja možnost takšnega nezadostnega terapevtskega odgovora, potrebno predhodno prepoznati in jih izključiti iz zdravljenja s klopazinom, s tem pa zmanjšati tveganje njegove uporabe (12).

Splošni dogovor je, da klopazin ostaja statistično dokazljivo najučinkovitejše antipsihotično zdravilo za neodzivne bolnike, vendar pa ni končnega dogovora, koliko atipičnih antipsihotikov naj bo predhodno uporabljenih kot zdravilo prvega izbora (12). Obstaja mnenje, da je tudi

tukaj smiselno predhodno uporabiti dva atipična antipsihotika v ustreznih odmerkih ustrezno dolgo in preiti na zdravljenje s klopazinom šele v primeru neustreznega odgovora nanju.

Bolniki, ki so terapevtsko neodzivni, imajo pogostejše tardivne diskinezije, kot tisti, ki so na zdravljenje odzivni. Hude tardivne diskinezije so lahko dejavnik tveganja za samomor. Od atipičnih antipsihotikov povzroča klopazin najmanj tardivnih diskinezij, poleg tega pa tudi učinkovito zmanjšuje oz. olajša nekatere glavne značilnosti tardivnih diskinezij.

- ***Kako doseči optimalno zdravljenje s klopazinom?***

Odmerke klopazina je potrebno seveda vedno prilagajati in s tem zmanjševati izraženost od odmerka odvisnih stranskih učinkov. Odmerke je potrebno prilagajati počasi in šele v dveh tednih doseči njihovo optimalno višino. Merjenje plazemskih koncentracij je pokazalo, da je potrebno odmerke, ki so višji od 900 mg dnevno, uporabljati z izjemno previdnostjo in le pri bolnikih, ki zdravilo dobro prenašajo (12). Optimalne plazemske koncentracije so od 200 do 350 ng/ml, kar pri večini bolnikov odgovarja 200 do 400 mg klopazina dnevno.

- ***Kako hitro lahko ocenimo pozitivne učinke klopazina?***

Nekateri avtorji govorijo o 8-tedenskem intervalu (12,14), Stein celo o enotedenskem (15), Conley (12) pa je poročal, da je optimalen interval, v katerem odgovori na zdravljenje 90% bolnikov, od 12 do 18 tednov, medtem ko Meltzer poroča, da se pri nekaterih bolnikih pokaže izboljšanje celo v obdobju dveh let po začetku zdravljenja s klopazinom (16). Sklepamo lahko, da imajo tisti bolniki, ki se na zdravljenje v začetnem obdobju dobro odzivajo, v nadaljevanju zdravljenja zaradi učinkovitosti zdravila še dodatno korist.

- ***Ali je torej smiselno prekiniti učinkovito zdravljenje s klopazinom in poskušati vse nove antipsihotike, ki so nam ali nam bodo na voljo?***

V primeru učinkovitega in stabiliziranega zdravljenja s klopazinom, ki ga bolnik dobro prenaša, je to nesmiselno in pogosto neučinkovito. Pri neodzivnih bolnikih, ki so z zdravljenja s klopazinom prešli na zdravljenje z drugimi atipičnimi antipsihotiki, so opazovali okoli 80% stopnjo poslabšanj in ponovitev bolezni (12). Podatki iz Stillove študije (17) ne

podpirajo zamenjave klopazina z risperidonom pri bolnikih z neodzivno shizofrenijo, saj je recidivirala polovica bolnikov, v Laceyevi študiji pa celo 80% bolnikov (18). O zamenjavi klopazina z olanzapinom obstaja manj podatkov (12,19). Olanzapin je biokemično podoben klopazinu, v populaciji bolnikov z neodzivno shizofrenijo pa ni tako učinkovit kot klopazin. Breier (20) je poročal o 80% stopnji poslabšanja bolezni v 4 tednih po zamenjavi klopazina z olanzapinom.

Pri nanj odzivnih bolnikih se je v vsakem primeru potrebno izgobiti poskusom zamenjave klopazina z drugim atipičnim antipsihotikom, potem pa tega v primeru neučinkovitosti ponovno zamenjati s klopazinom. To je nevarno in nekoristno. Pri takšni zamenjavi terapije je bolnik lahko še dodatno razočaran, saj se zgodi, da je sicer na zdravljenje odziven, neprijetno pa ga presenetijo nekateri simptomi ali stranski učinki. Pomembno je, da se bolnik navadi na novo raven funkcioniranja in da zdravlila prehitro ne zamenjamo z drugim. Tudi atipični antipsihotiki lahko povzročajo ekstrapiramidne motnje (risperidon > olanzapin > klatiepin > klopazin), zaradi česar moramo pri bolnikih z ekstrapiramidnimi težavami zamenjati atipičen antipsihotik s takim, ki povzroča manj takih težav.

Zdravljenje neodzivnih shizofrenij je običajno trajno, zato je za vsakega bolnika potrebno narediti načrt za uporabo klopazina. Če je bolnikova družina in on sam obupan ali razočaran zaradi slabe kontrole pozitivnih simptomov, je potrebno čimprej uporabiti klopazin (19). Včasih se je o tem potrebno pogovoriti z bolnikom ali svojci in jih povprašati o njihovem mnenju. Klopazin naj prično dobivati tudi tisti bolniki, pri katerih obstaja možnost, da bo zdravljenje z drugim atipičnim antipsihotikom ogrozilo končno zdravljenje s klopazinom (19).

Včasih se pojavi vprašanje kombiniranega zdravljenja. Klopazin uporabljamo sicer kot monoterapijo, v redkih in izjemnih primerih pa ga lahko v dolgotrajnem zdravljenju uporabimo v kombinaciji s kakšnim drugim antipsihotikom, npr. kadar bolnik klopazin slabo prenaša oziroma kadar ne more prenašati optimalnih odmerkov zaradi stranskih učinkov, povezanih z višino odmerkov (sedacija, krči, gastrointestinalne težave). Najbolje je, da dodamo antipsihotik, ki ima klopazinu podobne lastnosti (19). Možnost kombiniranega zdravljenja je tudi v primeru le delnega odgovora na klopazin po predhodnih poskusih zdravljenja z različnimi

antipsihotiki. Če pri bolniku še nismo uporabili določene zdravila, je morda takšno zdravilo bolje dodati, kot pa ga zamenjati s klopazinom (19).

Uporaba več kot enega antipsihotika v dolgotrajnem zdravljenju neodzivnih bolnikov ni priporočljiva, razen če je bolnik neodziven na številne druge monoterapije in na klopazin.

Sprememba oz. zamenjava enega antipsihotika z drugim pomeni prekiniti zdravljenje s prejšnjim in uvesti novega. Zaradi nevarnosti poslabšanj bolezni ali ponovnih izbruhov simptomov naj poteka ta zamenjava 3 mesece s postopnim nižanjem oz. višanjem odmerkov. V primeru, da klopazin zamenjujemo z drugim antipsihotikom, je ta čas 6 mesecev. Hitra prekinitev zdravljenja s klopazinom večinoma ni priporočljiva (razen v primeru ogrožujočih stranskih učinkov). Lahko vodi v odtegnitvene znake, ki so verjetno povezani s holinergičnim delovanjem klopazina (12,17). Holinergični odtegnitveni znaki so utrujenost, agitacija, nespečnost, nemir, anoreksija, siljenje na bruhanje, včasih pa tudi ekstrapiramidni znaki. Lahko se pojavijo zelo hitro, kar je povezano z relativno kratkim eliminacijskim časom, v katerem se receptorji razdružijo s klopazinom. (12). Poleg tega se lahko pojavijo tudi psihotični simptomi.

• *Kaj lahko zaključimo?*

Ustrezen odgovor na klasične ali nove antipsihotike mora vključevati remisijo brez psihopatoloških simptomov in dobro socialno funkcioniranje. V zmanjševanju simptomov terapevtsko neodzivnih shizofrenij je klopazin še vedno najučinkovitejši, navkljub novim antipsihotikom. Klopazin je učinkovit pri 30% terapevtsko neodzivnih bolnikov v 6 tednih zdravljenja in pri 30 do 50% terapevtsko neodzivnih bolnikih po 3 do 6 mesecih zdravljenja. Ob tem pa je njegova uporaba še vedno relativno podcenjena in ne popolnoma izkoriščena. To je deloma posledica omejitve uporabe klopazina na bolnike, ki jih je najtežje zdraviti, in osredotočenja nekaterih zdravnikov na dejavnike tveganja uporabe klopazina ne pa v njegove prednosti (incidenca agranulocitoze je 0,38%). Epidemiološki podatki kažejo, da je tveganje za agranulocitozo zelo nizko v primerjavi z dejavniki tveganja, ki so združeni s samo shizofrenijo, npr. samomorom. Optimalno odmerjanje zmanjša nevarnost stranskih učinkov. Zdravljenje s klopazinom moramo pričeti takoj ko diagnosticiramo terapevtsko

neodzivnost. Ko neodzivni bolnik doseže odgovor na zdravljenje s klozapinom, naj ostane tako, razen če je prekinitve zdravljenja medicinsko upravičena. Zamenjava uspešnega zdravljenja s klozapinom z drugimi, tudi novimi antipsihotiki, pogosto vodi v poslabšanje bolezni, bolniki pa se po ponovni uvedbi klozapina nanj slabše odzovejo.

Literatura

1. Reynolds G. Atypical antipsychotic agents: the emergence of the concept. *Clear Perspective* 1998;2:1-4.
2. Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia – the role of clozapine. *Curr Med Res Opin* 1997;14:1-20.
3. Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 9):35-40.
4. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollock S et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994;151:1744-52.
5. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154(suppl 4):1-62.
6. Conley RR, Buchanan WR. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23:663-74.
7. Sharif ZA. Treatment refractory schizophrenia: how should we proceed? *Psychiatr Q* 1998;69:263-81.
8. Lindenmayer JP, Iskander A, Park M et al. Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment refractory schizophrenic patients: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1998;59:521-7.
9. Meltzer HY. Suicide in schizophrenia: risk factors and clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 3):15-20.
10. Casey DE. Effects of clozapine therapy in schizophrenic individuals at risk for tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 3):31-37.
11. Buckley P, Thompson PA, Way L et al. Substance abuse and clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1994;55(suppl 9):114-6.
12. Conley RR. Optimizing treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 3):44-8.
13. Mallya AR, Roos PD, Roebuck-Colgon K. Restraint, seclusion, and clozapine. *J Clin Psychiatry* 1992;53:395-7.
14. Conley RR, Carpenter WT Jr, Tamminga CA. Time to clozapine response in a stan-

darized trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:143-7.

15. Stern RG, Kahn RS, Davidson M, Nora RM, Davies KL. Early response to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:1817-8.
16. Meltzer HY, Cola P, Way L et al. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1630-8.
17. Still DJ, Dorson PG, Crismon ML, Pousson C. Effects of switching inpatient with treatment-resistant schizophrenia from clozapine to risperidone. *Psychiatr Serv* 1996;47:1382-4.
18. Lacey RL, Preskorn SH, Jerkovich GS. Is risperidone a substitute for clozapine for patients who do not response to neuroleptics? (letter). *Am J Psychiatry* 1995;152:1401.
19. Weiden P, Aquilla R, Emanuel M, Zygmunt A. Long term considerations after switching antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 49):36-49.
20. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with the schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:20-6.