

VICEV ERGA

24

LJUBLJANA

APRIL 1999

SLOVENSKE PSIHIATRIČNE PUBLIKACIJE

Za interno uporabo!

VICEVERSA

Slovenske psihiatrične publikacije

ISSN 1318 - 5764

Izdaja

Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo Ljubljana
(predsednik prim. dr. Jože DAROVEC)

Glavni urednik:
prim. dr. Jože FELC

Odgovorni urednik:
prof. dr. Miloš KOBAL, dr. med.

Uredniki:
mag. dr. Zdenka ČEBAŠEK - TRAVNIK, dr. med., mag. dr. Janez MLAKAR, mag. dr.
Marga KOČMUR, dr. med., prof. dr. Martina TOMORI, dr. med., Andrej ŽMITEK, dr. med.

Uredniški odbor:
mag. dr. Sabina BERTONCELJ-PUŠTIŠEK, dr. med., Darja BOBEN-BARDUTZKY, dr.
med., prim. Jože DAROVEC, dr. med., Viktorija FRANGEŽ-ŽIGON, dr. med., Daniel
LAJLAR, dr. med., dr. Tone PAČNIK, mag. Marko PIŠLJAR, dr. med., mag. dr. Maja
RUS, dr. med., prof. Ladi ŠKRBINEK, Dragan TERZIČ, dr. med., doc. dr. Slavko
ZHERL, dr. med.

Sponzor VICEVERSE 24:
NOVARTIS Pharma services Inc.
Podružnica v Sloveniji
Dunajska 22, 1511 Ljubljana

Tisk: Littera picta d.o.o., Ljubljana

Po mnenju Ministrstva za informiranje št.23/276-92 z dne 29.4.1992 spada publikacija med
proizvode informativnega značaja, za katerega se plačuje davek od prometa proizvodov po
stopnji 5%.

VSEBINA

B. Kores - Plesničar B.Zalar

Zakaj, pri kom in kako doseči optimalno zdravljenje s klopazinom? . . 3

V. Švab

Atipična antipsihotična zdravila ter psihološka in socialna
rehabilitacija pri hudih in ponavljajočih se duševnih motnjah 11

HY. Meltzer

Shizofrenija, neodzivna na zdravljenje - vloga klopazina (prevod) . . . 16

HY. Meltzer

Samomor in shizofrenija: dejavniki tveganja in zdravljenje
s klopazinom (prevod) 46

Uredniški komentar k prevedenim člankom o klopazinu (MF. Kobal) . . 60

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 neurotransmiterske receptorske sisteme, npr. na dopaminske receptorje D1 in D4, alfa adrenergične, serotoninске, 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, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje

** Dr. Bojan Zalar, prof. psih., Psihiatrična klinika, Studenec 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 izogniti 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.

ATIPičNA ANTIPSIHOTičNA ZDRAVILA TER PSIHOLOŠKA IN SOCIALNA REHABILITACIJA PRI HUDIH IN PONAVLJAJOčIH SE DUŠEVNIH MOTNJAH

Vesna ŠVAB*

Atipična antipsihotična zdravila pomenijo revolucionaren preobrat v zdravljenju shizofrenije, saj povzročajo bistveno manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov kot klasična zdravila, raziskave pa kažejo, da povečujejo tudi sodelovanje v zdravljenju in izboljšujejo spoznavno funkcioniranje. Za prvi atipični nevroleptik klozapin, na primer, dokazujejo, da zmanjšuje negativne simptome bolezni (pomanjkanje energije, splitveno čustvovanje, brezvoljnost in siromašno mišljenje), izboljšuje socialno in zaposlitveno delovanje ter zmanjšuje nevarnost ekstrapiramidnih stranskih učinkov zdravil (1).

Kljub izrednim uspehom na področju psihofarmakoterapije shizofrenije pa seveda nihče od strokovnjakov ne pričakuje, da bodo atipični antipsihotiki povsem razrešili kompleksne klinične in socialne probleme, povezane s to, po mnenju nekaterih, še vedno najhujšo boleznijo. Naj naštejemo nekaj očitnih problemov.

Nova zdravila lahko izboljšajo klinično stanje. Pojavijo se drugačni, morda blažji, lahko pa tudi za bolnika hujši stranski učinki, na primer vrtoglavica ali porast telesne teže. Ker je predvsem spoznavnih motenj in umaknitvenih simptomov manj, lahko pacienti, ki so prej dolgo ždeli v vsaj relativno varni postpsihotični otopelosti, spoznajo, da so v življenju veliko zamudili; soočijo se s svojo resnično življsko situacijo, ki je največkrat pretresljiva, z osamljenostjo, praznino, revščino in označenjem. Bolniki prepoznajo svoje boleče izgube, ki so jih doživeli v

* Mag. Vesna Švab, dr. med., Psihiatrična klinika, Klinični oddelek za klinično psihiatrijo, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje.

času bolezni in to ima lahko nepredvidljive posledice. Poleg teh bolečin bolj živo ali manj otopelo doživljanje sebe in okolice prinese še druge: pacienti začnejo navezovati partnerske in drugačne odnose, s katerimi imajo posebej tisti, ki so že dolgo bolni, malo izkušenj in se lotevajo nalog, ki so jim bile do sedaj nedosegljive. Nagli in navdušeni posegi v novo odkrito resničnost lahko prinesejo huda razočaranja, saj kljub izboljšanju, še niso zdravi in je boljše počutje le začetek poti.

Ker so boljše spoznavne funkcije primernejše, je boljše tudi razumevanje bolezni in z njo povezane usode. Bolniki so veliko bolj psihološko ranljivi, hkrati pa tudi lažje napredujejo in so bolj dostopni za rehabilitacijska prizadevanja.

Mogoče je, da se bodo zaradi boljšega zdravljenja shizofrenije z atipičnimi nevroleptiki, potrebe po rehabilitacijskih ukrepih in službah povečale, saj bodo pacienti zmogli vstopiti v proces psihosocialne rehabilitacije in v njem vzdržati..

Atipični antipsihotiki pa ne bodo razrešili težav, ki nastanejo zaradi opuščanja zdravil.

Slabo sodelovanje pri zdravljenju se pri shizofreniji največkrat pripiše stranskim učinkom zdravil (ta problem naj bi atipični antipsihotiki razrešili) in spoznavnim motnjam, ki so del bolezni in ki otežujejo mišljenje in učenje. Spoznavne motnje so motnje pozornosti, razlikovanja, procesiranja informacij in njihovega priklica, spominske motnje, deficiti izvrševalnih funkcij in nevromotorne motnje. Bolniki težko usmerjajo svoj miselni tok, se težko vključujejo v dolgotrajnejše pomembne pogovore, oteženo je tudi načrtovanje, razporeditev in moduliranje dejavnosti ter integracija novih informacij. Posledica teh deficitov je slabo ali nikakršno razumevanje lastnih prizadetosti in majhen uvid v lastno bolezen (2).

Ob teh ugotovitvah strokovnjaki navadno pozabljajo, da se sodelovanje pomembno - tudi do 50% - zmanjša tudi, na primer pri dolgotrajnem jemanju antibiotikov ali antihipertenzivov pri tako imenovani normalni populaciji.

Če želimo, da bodo naši pacienti dolgo časa ali celo življenje jemali zdravila, bomo morali v to sodelovanje investirati čas in dovolj energije. Največkrat ni dovolj, da pacienta karamo, ker ne jemlje zdravil. Uspešnejše je, če njegove/njene težave razumemo in upoštevamo ovire, ki jih zdravila in bolezen prinašajo v njegovo/njeno življenje.

Atipični antipsihotiki niso dostopni v depojskih preparatih, zato je za njihovo redno jemanje potrebna kar velika motivacija. Bolniki bodo verjetno bolj mislili na svoj dnevni odmerek potrebnega zdravila, če bodo natančno vedeli, kako deluje, kakšni so njegovi stranski učinki in kakšne možnosti za remisijo jim zdravila omogočajo, kot če tega ne vedo. Verjeti, da bo bolnik jemal zdravila, ki mu delajo težave, zaradi zaupanja do svojega zdravnika in prepričanja v njegovo vsevednost, je nadvse preprosto. V zdravljenju bo dobro sodeloval le dobro informiran bolnik.

Eden izmed uspešnejših rehabilitacijskih pristopov je tako imenovana psihoedukacija - to je sistematični terapevtski pristop, ki temelji na izhodišču, da je shizofrenija bolezen z nevrobiološko osnovo, na katere potek lahko bolnik in njegova družina odločilno vplivata.

Bolniki v izobraževalnih programih navadno poleg znanja o zdravilih, pridobijo znanja o zgodnjih opozorilnih znakih bolezni in o učinkih zdravil. Tako se izboljša sodelovanje pri zdravljenju, kar potrjujejo številne študije. Pacienti, ki sodelujejo v izobraževalnih programih, pridobijo informacije, hkrati pa se pri njih tudi zmanjša negativna simptomatika. Učinki učenja segajo torej dlje od sodelovanja pri zdravljenju in vplivajo na celotno dobro počutje pacientov in na kakovost njihovega življenja (3). Dokazali so, da so učinki izobraževanja pri shizofrenih bolnikih dokaj neodvisni od osnovne psihopatologije in simptomov.

Pri nas se v zadnjih dveh letih uveljavlja PRELAPS program psihoedukacije (Lundbeck), ki na razumljiv in sistematičen način omogoča bolnikom pridobivanje znanj o shizofreniji, njenih posledicah ter možnostih za zdravljenje in za rehabilitacijo. Pomanjkljivost tega programa je, da ne informira o delovanju atipičnih nevroleptikov, temveč le o delovanju klasičnih. Pričakujemo, da ga bomo lahko kmalu dopolnili tudi s temi podatki, ki bodo predstavljeni na podobno nazoren način.

Informacij nismo dolžni le bolnikom, temveč tudi njihovim družinam, ki vsaj v našem okolju pretežno prevzemajo skrb za obolele družinske člane. Te družine so izpostavljene kroničnim stresnim dejavnikom, ki dokazano poslabšujejo njihovo telesno in duševno zdravje, so preobremenjene finančno in psihološko, ob tem pa največkrat tudi osamljene in označene. V nepretrgani skrbi za duševno bolnega otroka ostane le malo prostora za lastna zadovoljstva in upanje. Pogosto se bolečini in zmedenosti pomanjkljivo informiranih družin pridruži še revščina in to breme je po mnenju nekaterih raziskovalcev najtežje od vseh (4).

Družine torej potrebujejo informacije, podporo in upanje. Nova antipsihotična zdravila jim lahko pomagajo k zaupanju, da bo bolezen manj vplivala na družinsko življenje.

Psihosocialna rehabilitacija jim lahko ponudi pomoč pri premagovanju vsakodnevnih težav in jih razbremeni, posebej takrat, ko njihovi oboleli družinski člani že funkcionirajo boljše.

Zgornjim trditvam o potrebnosti učenja o zdravilih navidezno nasprotujejo klinične izkušnje, da je sodelovanje pri zdravljenju z zdravili boljše, če se pri zdravljenju in pri rehabilitaciji ukvarjamo tudi z drugimi področja bolnikovega življenja in ne le z jemanjem medikamentov. Če se služba (navadno psihiatrična) ukvarja le z medikamentozno terapijo, je verjetnost sodelovanja manjša. Dokazali pa so, da lahko socialna podpora, ki jo nudijo delovne skupine v skupnosti, poveča sodelovanje pri zdravljenju. Jemanje zdravil je dokazano najboljša zaščita pred ponovitvami bolezni.

Zato je potrebno rehabilitacijske delovne skupine poučiti o delovanju, učinkovitosti in posledicah zdravljenja z zdravili, saj lahko le tako pričakujemo, da bodo vplivale na sodelovanje bolnikov s psihiatričnimi službami. V svetu se teža skrbi za hude duševne motnje premika iz bolnišnic v pristojnost multidisciplinarnih skupnostnih služb za duševno zdravje. Pri nas je ta premik zelo sramežljiv, vendar se nedvomno večina bolnikov raje zdravi doma kot v bolnišnici. Ponudba zunajbolnišnične, predvsem socialne rehabilitacije narašča in mogoče je, da nas bo večina klinikov morala vstopiti v različne oblike sodelovanja s temi službami, ki poleg družin edine zagotavljajo podporo našim bolnikom zunaj bolnišnice.

Cilji delovanja rehabilitacijskih služb v skupnosti so pogosto slabo definirani. Eden izmed njihovih ciljev je lahko sodelovanje pri psihiatričnem zdravljenju in ta vsaj tistim strokovnim delavcem, ki so v vsakodnevnik stikih z odpuščenimi pacienti še zdaleč ni nepomemben, saj se pri svojih pacientih pogosto soočajo s posledicami opustitve terapije. Menimo, da je prilagojeno in strokovno neoporečno izobraževanje o psihopatologiji in zdravih pomemben način sodelovanja s skupnostnimi rehabilitacijskimi službami, ki bi lahko olajšal izbiro njihovih usmeritev (5).

Nova antipsihotična zdravila ponujajo priložnost za sodelovanje med psihiatrično stroko in psihosocialno rehabilitacijo, s katerim lahko morda dosežemo dejansko izboljšanje v prognozi shizofrenije in drugih hudih in ponavljajočih se duševnih motenj.

Literatura

1. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, Kronig M, Bookstein P, Kane JM. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1744–52.
2. Jaffe DJ. Thinking symptoms may be more important than positive or negative symptoms in determining outcomes for people with schizophrenia. AMY/NYS Conference. New Jersey 1996.
3. Atkinson JM, Coia DA, Gilmou H, Harper JP. The impact of education groups for people with schizophrenia on social functioning and quality of life. *British Journal of Psychiatry* 1996; 168: 199–204.
4. Clark RE. Family costs associated with severe mental illness and substance use. *Hospital and Community Psychiatry* 1994; 45: 808–13.
5. Burns T. Optimising patient management: the team approach. Clear Perspectives. A satellite symposium on schizophrenia - Shaping Treatment Strategies. Cheshire 1998. Zeneca: 14–6.

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 koristnejše, 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 prepoznave 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 kakega 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 klopapin, druga pa klorpromazin z benzotropinom 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 klopapinom, in pri 4 % bolnikov, zdravljenih s klorpromazinom. Bolniki, ki niso mogli prenašati haloperidola, so lahko prenašali klopapin brez pomembnih EPS in dokončali študijo. Zaradi teh rezultatov so v ZDA odobrili klopapin tako za bolnike, neodzivne na zdravljenje, kot za bolnike, ki ne prenašajo drugih nevroleptikov.

Trajanje klopapinskega preskusa

Po 6 tednih zdravljenja s klopapinom 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 klopapin kot tisti, pri katerih sulkusi niso razširjeni¹⁶.

Preglednica 8. Postopno odzivanje na zdravljenje s klopapinom

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

Klinični učinki klopapina pri bolnikih, neodzivnih na zdravljenje

Učinek na psihopatologijo

Učinkovitost klopapina 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

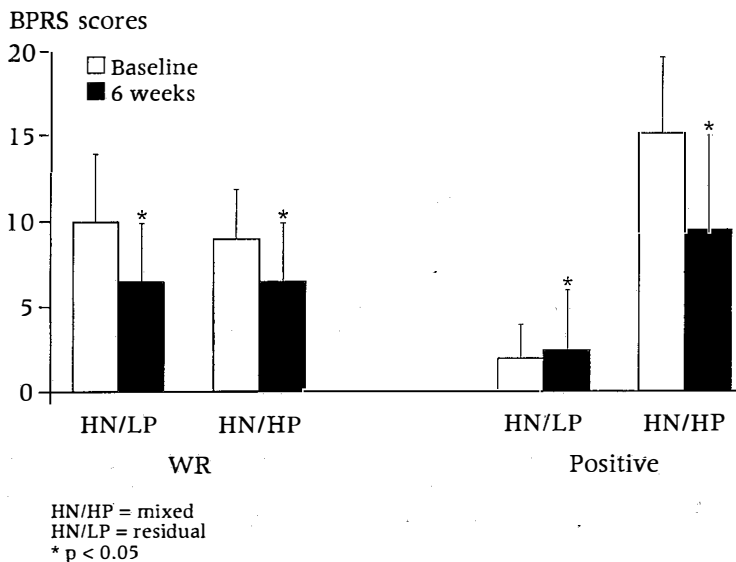
Odtegnitev klopazina je povezana z večjo pogostnostjo recidiva kot pri klasičnih nevroleptičnih zdravilih⁴³. Zato odsvetujemo zamenjavo klopazina z drugimi zdravili, razen če za to obstajajo nujni razlogi. V takem primeru pa je zamenjavo treba opraviti počasi. Navzkrižna titracija pred zmanjševanjem 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 (bolezni 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.

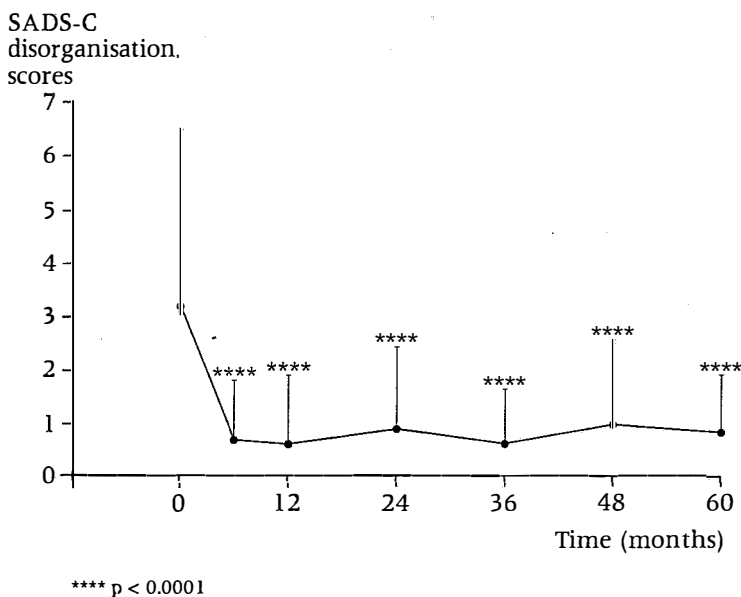


Slika 1. Vpliv klozapina na umik/vztrajanje (Withdrawal/Retardation, negativni simptomi) in pozitivne simptome pri rezistentnih shizofrenih bolnikih z visokimi rezultati za negativne in nizkimi rezultati za pozitivne (HN/LP) simptome (rezidualni shizofreniki) ($n = 20$) ali visokimi rezultati za negativne 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

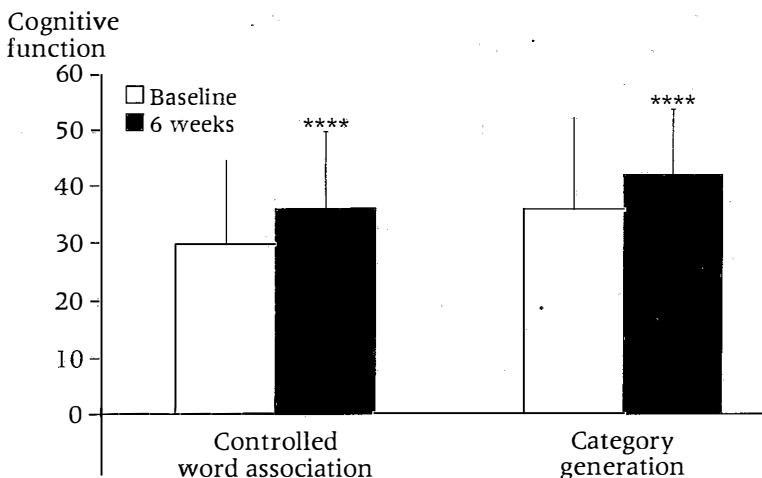
psihopatoloških sindromov je klopazin najučinkovitejši pri zdravljenju dezorganizacije³⁵. Slika 2 povzema učinek klopazina na dezorganizacijo v kohorti rezistentnih bolnikov po petletnem zdravljenju.



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

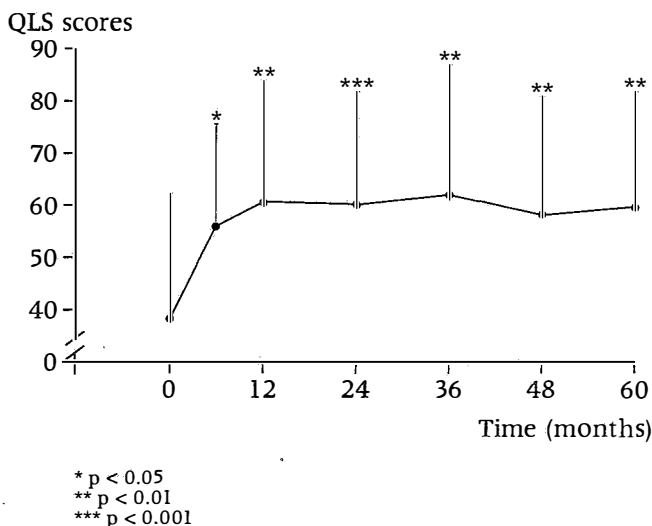
Pri klozapinu je recidiv manj pogosten kot pri klasičnih nevroleptičnih zdravilih, na kar kaže značilno manjša pogostnost ponovnega sprejema v bolnišnico^{41, 52}. Učinek trajnega odziva in izboljšane sodelovanja bolnikov glede jemanja zdravil po navodilih na ponovni sprejem v bolnišnico prispeva k cenovni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

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 premorbidnem 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.

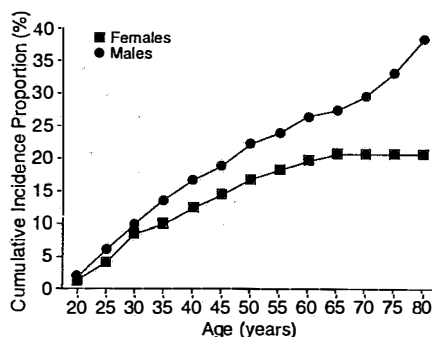
Tabela 1. Dejavniki tveganja za samomor pri posameznikih s shizofrenijo

Spol	moški
Rasa	belci
Zakonski stan	nikoli poročeni, ločeni ali ovdoveli
Samomorilska anamneza	družinska anamneza za samomor anamneza o poskusih samomora
Inteligentnost	razmeroma visok IQ
Poklicna anamneza	nezaposleni zgodnje poklicne težave
Družbena podpora	slabo delovanje na delovnem mestu družbena osamitev
Anamneza o odvisnosti	omejena podpora od zunaj prisotna ali pretekla anamneza o odvisnosti, zlasti od alkohola
Depresivni simptomi	izraziti simptomi potrnosti ali depresivno vedenje depresivna epizoda ob zadnjem obisku pri psihiatru
Nedepresivni simptomi	občutek brezupa, sovražnosti, potrnosti, paranoidnih misli, obsesivno-kompulzivno vedenje, sprejem v bolnišnico, med drugim tudi zaradi depresije
Zavedanje bolezni	diagnosticirani s pomočjo strukturirane- ga kliničnega intervjuja (po DSM – III – R klasifikaciji)
Potek bolezni	imperativne halucinacije negativni simptomi povezani s pozitivnimi strah pred nadaljnjim duševnim upadom, zavedanje škodljivih posledic shizofrenije realistična ocena prihodnosti
Trajanje bolezni	pogoste hospitalizacije
Zdravljenje	nedaven odpust iz bolnišnice akutna poslabšanja potek v smeri slabšanja bolezni pogosta poslabšanja in hospitalizacije visoka stopnja psihopatologije in motenj v funkcioniranju po odpustu iz bolnišnice
	krajše trajanje bolezni 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 popsihotični 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 popsihotični 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 shizofrenijo vse svoje življenje ogrožena zaradi samomorov. Slika 1 prikazuje ocenjeno doživljenjsko tveganje za samomor pri bolnikih s shizofrenijo, ki temelji na rezultatih danske študije z več kot 9000 bolnikov s shizofrenijo, ki so bili prvič sprejeti v bolnišnico. Pri bolnikih s shizofrenijo, zdravljenimi ambulantno, velja za obdobje z navšjim tveganjem čas takoj po odpustu. Rossau in Mortensen sta zaključila, da sta potek hospitalizacije in trajanje bolezni ključna dejavnika, ki sta se pokazala med multivariatno analizo o dejavnikih tveganja. Bolniki, ki so potrebovali pogoste sprejeme v bolnišnico, so bolj ogroženi, zlasti takoj po odpustu. To je lahko povezano s težavami pri vzpostavljanju povezav med programi zdravljenja v bolnišnici in zunaj nje, ki se pogosto zelo razlikujejo.

Slika 1. Ocenjeno doživljenjsko tveganje za samomor pri bolnikih s shizofrenijo (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 antidepressivno. 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, paranoične 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 klopapin najučinkovitejša 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 klopapinom, je precej večja od smrtnosti zaradi agranulocitoze pri tistih bolnikih, ki jemljejo klopapin. Ocena razmerja tveganje – korist pri zdravljenju s klopapinom 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 klopapinom, pa jih 9% do 13% naredi samomor. Možnost za zmanjšanje smrtnosti zaradi samomorov pri bolnikih, ki so zdravljeni s klopapinom, ocenjujejo celo na 85%. Če sedaj primerjamo koristnost s tveganjem, bo sicer 1,5 bolnika od vsakih 10.000 bolnikov, zdravljenih s klopapinom, umrlo zaradi agranulocitoze, vendar bo 1000 do 1300 bolnikov, ki jemljejo klasična zdravila, uspešno izvedlo samomor. Zmanjšanje smrtnosti zaradi zmanjšanja samomorilnosti je očiten znak koristnosti pri zdravljenju s klopapinom v primerjavi z njegovo škodljivostjo.

V ZDA je bilo v prvih treh letih zdravljenja s klopapinom 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 klopapin, 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 zaježimo s terapevtsko vezjo, ki se stke med bolnikom in njegovim zdravnikom. Poleg tega pa so takšni obiski koristni za odkrivanje

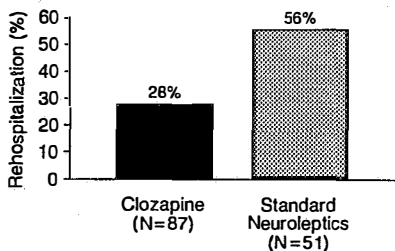
nastajajoče depresivnosti in samomorilnosti ter nenazadnje tudi za preverjanje rednosti jemanja zdravila.

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 klopapin, 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 klopapinom več kot 73.000 USD. Po dveh letih uvedbe zdravljenja s klopapinom 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 klopapinom in dve leti po njem, so ugotovili, da so pri vsakem bolniku med zdravljenjem s klopapinom 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 boleznih 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 klopazina izboljša. Bolj razširjeno uporabo klopazina je zasenčilo tveganje zaradi agranulocitoze. Vendar pa so analize glede pojavnosti agranulocitoze v primerjavi s pogostnostjo samomorov in drugih vzrokov smrtnosti/boleznosti, povzročenih zaradi nasilja in boleznih 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).

UREDNIŠKI KOMENTAR

S prevodi dveh člankov pomembnega tujega raziskovalca spet širimo in krepimo znanje o razvoju sodobne psihofarmakoterapije in njeni obogatitvi z »atipičnimi nevroleptiki«. Priča smo napredku, ki psihiatrijo skupaj z dosežki v psihoterapiji, socioterapiji, skupnostni skrbi in še marsičem postavlja v vrsto najbolj prodornih medicinskih strok. Ob tem ves hrup okoli »varovanja pravic psihiatričnih bolnikov« in medijske sovražnosti predstavlja le udarce s palico po vodi. Bistven je napredek v zdravljenju bolnikov.

Ob tem pa velja ugotoviti, da smo izrabili šele del možnosti, ki nam jih ponujajo odkritja v nevroloških znanostih in sodobni farmakologiji. Zato niso odveč stalna, vedno znova poudarjena dejstva o znanstvenem napredku v psihofarmakoterapiji. Tu nikakor ne mislimo samo na rezultate zdravljenja s klopazinom, ki ga, skladno z mnenjem RR. Conleya (1) še premalo uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z rezistentno shizofrenijo, marveč tudi na smoterno vključevanje drugih atipičnih nevroleptikov v terapijo shizofrenije in tej sličnih psihoz.

Res pa je, da o Laponexu in njegovi uporabi v slovenskem zdravstvenem prostoru kar precej vemo. Že od leta 1992 spremljamo več kot petsto bolnikov v štirimesečnih intervalih, ki prejemajo Laponex, predvsem dogajanje v zvezi z belo krvno sliko in možnim upadom levkocitov; pomeni torej hematološki nadzor za varno uporabo Laponexa. O potrebi takega nadzora smo še pred njegovo uvedbo pisali v *Viceversi* (marec 1992; 1: 3-4). Firma Sandoz je dovolila ponovni uvoz Laponexa v Slovenijo le pod pogojem, da izvajamo hematološki nadzor. Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo je za to delo pooblastil podpisanega. Nimamo primerjave, ali se približujemo zahtevam, ki jih uveljavlja Clozaril National Registry v ZDA. Mnenja smo, da smo z našimi oblikami nadzora stalno opozorilo vsem, ki predpišejo Laponex, in v primernem skladu z navodili.

V našem zgodovinskem spominu je bolnik, pri katerem so ugotovili agranulocitozo. V vsem obdobju nadzora takšnega resnega zapleta nismo zasledili. Zdravniki so se navadili na previdnost. Ker so kontrole krvi dokaj zanesljive in redne, ob vsakem znižanju levkocitov ali zgolj pri-

bliževanju kritični meji, ponavljajo hemogram. V ogromni večini ni razlogov za izključitev bolnika iz terapije. V izjemno redkih primerih pa so zdravniki to zaradi bolnikovega telesnega zdravja tudi storili.

Uspešno oblika nadzora so »konference o Leponexu«, na katerih so se zvrstile vse psihiatrične hospitalne ustanove. Pri tem je prišlo na dan marsikaj pomembnega že pri sami hematologiji (n.pr. toksične granulacije leukocitov, makrocitna anemija, naraščanje sedimentacije).

Najbolj pomemben strokovni problem pa je kombinacija Leponexa z drugimi nevroleptičnimi zdravili. Kombinacija je v nasprotju z navodili in indikacijo za uporabo Leponexa pri shizofreniji, ki je rezistentna za »tradicionalno« zdravljenje in za tiste bolnike, ki ne prenašajo drugih nevroleptikov. Ugotoviti pa je mogoče, da približno polovica bolnikov z Leponexom prejema še drug nevroleptik, po pravilu v oralni obliki. Problem zastavljamo strokovno, o njem redno poročamo, pričakujoč odziv proizvajalca. Hkrati pa spoštujemo avtonomnost zdravnika in njegovih odločitev, za katere pa prav sam nosi polno odgovornost.

Zdravniki, ki uporabljajo različne kombinacije zdravljenja z Leponexom, so zelo trdni v svojih izkušnjah, da pri nakaterih bolnikih zgolj in samo določena kombinacija nevroleptikov skupaj z Leponexom zagotavlja bolnikovo stabilizacijo. Poskusi ukinitve dodatnega zdravila so se končali tako neuspešno, da so se vrnili h kombiniranju Leponexa z drugim anti-psihotičnim zdravilom.

Tudi glede istočasne uporabe zdravila v depojski obliki so izjeme. Tako ni bilo mogoče, kot poroča zdravnik, umsko manj razvite bolnice z nacepljeno shizofrenijo stabilizirati in je zelo dolgo ostajala v bolnišnici. Sedaj prejema 100 do 150 mg Leponexa dnevno ob depojski injekciji Clopixola in Haldola. Pacientka je že dve leti vodljiva v domačem okolju.

Izkustveno ni nobenih zanesljivih podatkov, da bi kombinacije Leponexa z drugimi zdravili bistveno vplivale na znižanje levkocitov, vsaj na alarmantnejšo levkopenijo in granulocitopenijo, če že ne kar na agranulocitozo. Študijsko bi veljalo zastaviti odgovor, ali obstajajo signifikantne razlike v beli krvni sliki pri monoterapiji na eni in pri kombinaciji Leponexa z nevroleptiki na drugi strani.

Ne smemo pa prezreti opozoril o pojavih levkopenije tudi pri uporabi drugih »atipičnih« nevroleptikov (2).

O kombinaciji Leponexa z drugimi zdravili se pogovarjamo že mnogo let. Svetovati bi bilo objavo strokovno obdelanih rezultatov o teh kombinacijah v svetovnem psihiatričnem tisku, da bi odprli v tem pogledu splošnejšo razpravo.

Vsi psihiatri, predvsem pa tisti, ki vodijo našo dejavnost, morajo tako rekoč vsakodnevno premisliti o vseh možnostih, ki jih odpirajo Leponex in drugi nevroleptiki v tem razredu. Gre za rezistentne shizofrenije, za bolnike, ki slabo prenašajo druge nevroleptike, za preprečevanje in ublažitev tardivnih diskinezij, če so te že izražene (3), pa tudi za zmanjševanje samomorilnosti. Pri tem je treba premagovati logistične ovire, če in kje obstajajo. Že dolgo naj bi bila v naši stroki v veljavi »konferenca o pacientu« (case conference), ki na timski in konziliaren način obravnava tudi pacienta z rezistentnimi in drugimi pojavi in sprejme terapevtsko pomembne sklepe. Na ta način bo zanesljivo še več pacientov dobilo najbolj primerno terapijo.

Manjše nevšečnosti je možno premagovati, kot so na primer tiste s plačevanjem hematoloških storitev. Sistem zdravstvenega varstva je z zasebništvom postal bolj zapleten, zavarovalnica pa je tudi bolj skopuška v svojih merilih. V izjemnih prilikah je pripravljeno pri palačilu hematoloških pregledov sodelovati tudi predstavništvo NOVARTISA. Zaradi teh drobnih, pa premagljivih težav, ne bi smeli ukinjati zdravila, če ga bolnik potrebuje in mu po večini tudi pomaga.

Dobri uspehi zdravljenja bistveno znižujejo suicidalnost psihiatričnih bolnikov, zlasti tistih s shizofrenijo. O tem podrobneje govori drugi sestavek HY. Meltzerja. V vseh obdobjih nadzora pa smo prav pri prekomernem jemanju Leponexa morali poročati o poskusih in suicidih s tem zdravilom. Prva poročila so bila povezana z osebami v zaporu. Center za zatrupitve KC je opozarjal na hudo toksičnost Leponexa., zlasti ob zlorabi Leponexa med obsojenci. Med temi se je Leponex po jatrogeni in manipulativni poti nekaj časa kar »prijel«. Eden od naših zdravnikov je v poročilu zapisal, da »počasi dojema, zakaj imajo zaporniki tako radi Leponex. Deluje za razliko od drugih anksiolitično. Podoben učinek ima tudi Zyprexa. Kako so to zaporniki pogruntali, pa ne vem.«

Stanje v zaporih smo poskušali urediti tako, da tega preparata pri obsojencih ne bi uporabljali. Število intoksikacij te vrste se je na Centru za zastrupitve pomembno zmanjšalo. Zaradi svojega resnega toksičnega vpliva pa je svetovati tudi v običajnem predpisovanju Leponexa ustrezno previdnost. Presenetil in obremenil pa nas je tudi suicid zdravstvenega delavca, ki mu je bil v njegovi ustanovi ta preparat zlahka dostopen.

Komentar pa je vendarle potrebno zaključiti optimistično. Leponex ima zelo dobro mesto med zdravili, ki jih uporabljamo. Spoštovanje navodil glede indikacij in hematološkega nadzora je pomembno, širjenje uporabe na druga področja in kombinacije pa sodijo v zdravnikovo svobodo odločanja in njegovo odgovornost. Čeprav za naše bolnike storimo mnogo, lahko ob napredku znanosti storimo še več, predvsem pa bolje, upoštevaje, da velja zlasti kvaliteta njihovega življenja.

Literatura

1. Conley RR. Optimizing Treatment With Clozapine. J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 3): 44 - 48.
2. Dernovsek Z, Tavcar R. Risperidone - induced leucopenia and neutropenia. Brit J Psychiatry 1997; 17: 393 -394.
3. Casey DE. Effects of Clozapine Therapy in Schizophrenic Individuals at Risk for Tardive Dyskinesia. J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 3): 31 - 37.

MF. KOBAL

