

NEKATERI REDKEJE UPORABLJANI NAČINI NEVROLEPTIČNEGA ZDRAVLJENJA SHIZOFRENIE

Andrej Žmitek

Po štiridesetih letih uporabe nevroleptikov v psihiatriji je njihova središčna vloga pri zdravljenju shizofrenije potrjena s kliničnimi izkušnjami in številnimi raziskovalnimi študijami. Znotraj stroke same ni pomembnejših razhajanj glede zdravljenja akutnih psihotičnih stanj. Nekaj manj konsenza je o vprašanju potrebne dolžine trajanja vzdrževalnega nevroleptičnega zdravljenja(1), vendar je na voljo dovolj podatkov o izrazitem in verjetno nesprejemljivem povečanju pogostnosti relapsov bolezni ob ukinitvi nevroleptika(2).V večini primerov torej ne gre za vprašanje - nevroleptik: da ali ne, pač pa - nevroleptik: v kakšnem odmerku in kakšnem časovnem prerezu.

Pri 10 - 30% bolnikov s shizofrenijo kljub ustreznemu nevroleptičnemu zdravljenju ostane pomembna psihotična simptomatika, ki preprečuje njihovo rehabilitacijo(3). Takšno rezistenco so skušali preseči z uporabo visokih in zelo visokih odmerkov nevroleptika. Potreba po čim hitrejši pomiritvi agitiranega in avto- ali heteroagresivnega bolnika je narekovala razvoj metode hitre nevroleptizacije(4). Stranski učinki nevroleptičnega zdravljenja so pomemben razlog, da bolniki vzdrževalno zdravljenje pogosto opuščajo(5), hkrati pa prispevajo k zniževanju kvalitete življenja bolnikov. Zato je bilo potrebno ugotoviti, kateri najnižji odmerki nevroleptika so še profilaktično učinkoviti(6). Relaps psihotične simptomatike pri shizofrenem bolniku je pogosto mogoče napovedati vnaprej(7); to dejstvo je vzpodbudilo razmišljanja o uporabi intermitentnega namesto neprekinjenega vzdrževalnega nevroleptičnega zdravljenja. Ta prispevek obravnava uporabo tistih načinov nevroleptičnega zdravljenja, ki od običajnih odstopajo v smislu višjih in/ali pogosteje apliciranih odmerkov, oziroma nižjih ali poredkeje apliciranih odmerkov nevroleptikov.

V literaturi je najti navedbe o uporabi dokaj visokih odmerkov nevroleptikov, ki so bili v posameznih primerih tudi več kot stokrat višji od običajnih, npr. flufenazin v odmerku 1800 mg/dan. Ob tem naj ne bi bila pogostnost ekstrapiramidnih stranskih učinkov nič večja oziroma naj se ti pri posebno visokih odmerkih sploh ne bi pojavljali(8,9,10).

Itil T. s sodelavci(11) je primerjal dnevna odmerka 800 mg in 30 mg flufenazina v dvojno slepi navzkrižni študiji na vzorcu 22 bolnikov z rezistentno shizofrenijo. Vsi so preventivno prejeli antiholinergik. Pet bolnikov so izključili iz študije predčasno, od teh tri iz skupine z visokim odmerkom (en bolnik je napravil samomor, pri dveh so se pojavile patološke vrednosti hepatograma in glukoze v serumu). Od ostalih sedemnajstih bolnikov se je psihično stanje pri devetih (šest z visokim odmerkom, trije z nizkim) bistveno izboljšalo, tako da so jih lahko vključili v rehabilitacijski program pred odpustom. S pomočjo skale za ocenjevanje psihičnega stanja (BPRS) so avtorji ocenili, da je bil terapevtski učinek visokega odmerka v splošnem pomembno boljši v primerjavi z nizkim odmerkom. Ekstrapiramidni stranski učinki so bili pogostejši ob visokem odmerku, vendar ne močnejše izraženi; le redki bolniki so potrebovali dodatno antiholinergično zdravljenje. Najbolj intenzivne ekstrapiramidne stranske učinke so opažali ob zniževanju odmerka (med 600 in 100 mg). Za vzdrževanje dosežene remisije so bili potrebni odmerki flufenazina, višji od običajnih.

V konsenznem mnenju britanskega Royal College of Psychiatrists so visoki odmerki nevroleptikov definirani kot tisti, ki presegajo odmerke, dovoljene v navodilih proizvajalca; zelo visoki odmerki ("megadoses") pa so tisti, ki presegajo dnevno 2000 mg klorpromazinskih ekvivalentov (torej približno 2000 mg tioridazina, 40 mg flufenazina ali 60 mg haloperidola)(3). Najvišji dnevni odmerki, ki jih dovoljujejo proizvajalci za nekatere pri nas pogosto uporabljane nevroleptike, so naslednji:

Tabela 1:

Najvišji dnevni odmerki nekaterih nevroleptikov (iz navodil proizvajalcev):

Flufenazin	(MODITEN, Krka)	30 mg
Haloperidol	(HALDOL, Krka)	nad 60 mg

Tioridazin	(MELLERIL, Sandoz)	800 mg
Klozapin	(LEPONEX, Sandoz)	900 mg

Zdravljenje z visokimi odmerki nevroleptikov se uporablja v treh različnih situacijah:

- urgentna stanja z agitacijo, avto- ali heteroagresivnostjo (potreba po sedaciji)
- akutna psihotična stanja (ko potreba po sedaciji ni več izražena, vendar še ni zadovoljivega antipsihotičnega učinka)
- rezistentna psihotična simptomatika, to je tista, ki se ne umakne tudi po osmih tednih zdravljenja z dvema nevroleptikoma iz različnih razredov sukcesivno in v polnem odmerku.

Naslednji pregled študij, ki so bile napravljene predvsem na skupinah bolnikov z rezistentno simptomatiko, pa ne kaže bistvenih prednosti zdravljenja z visokimi odmerki(2):

Tabela 2:

avtor	višji odmerek	nižji odmerek	zdravilo	rezultat
Rimon	7500	3750	haloperidol	v=s
Itil 1970	67000	2500	flufenazin	v=s
De Buck	67000	1700	flufenazin	v=s
Bjorndal	10800	800	haloperidol	v=s
Itil 1971	3300	800	flufenazin	v=s
McCreadie	6250	600	flufenazin	v=s
Prien 1969	2900	540	trifluoperazin	v=s
Carscallen	3600	360	trifluoperazin	v=s
Prien 1968	2000	300	klorpromazin	v>s
Clark 1970, 1972	600	300	klorpromazin	v>s
McClelland	5850	290	flufenazin	v=n
Denker	5300	270	flufenazin	v>n
Gardose	910	230	tiotiksen	v=n
Lehmann	2600	230	flufenazin	v>n
Clark 1970, 1972	300	150	klorpromazin	s>n
Simpson	440	56	butaperazin	s>n

Legenda: v - visok odmerek
s - standardni odmerek

n - nizek odmerek

v=s - visok odmerek povzroči enak učinek kot standardni

v>s - visok odmerek povzroči boljši učinek kot standardni

Vse velikosti odmerkov so v miligramih klorpromazinskega ekvivalenta na dan.

Nobena od študij v gornji tabeli ni pokazala boljše učinkovitosti visokih odmerkov, kadar je primerjalna skupina prejela dnevni odmerek, višji od 300 mg klorpromazinskega ekvivalenta. Ena od možnih razlag je, da je šlo pri delu bolnikov za navidezno rezistenco in da je bil pač potreben daljši čas zdravljenja (tudi z običajnimi odmerki) za umik simptomatike. Navedeni rezultati ne zanikajo možnosti, da so pri posameznih bolnikih za umik bolezenske simptomatike potrebni višji odmerki nevroleptikov. Napovednih dejavnikov v tej smeri pa zaenkrat ni na razpolago (razen rezistence zaradi nizkih serumskih koncentracij zdravila)(12,13). Farmakološka osnova eventualne boljše učinkovitosti visokih odmerkov ni jasna, saj je 70 do 90% zasedenost dopaminskih receptorjev mogoče doseči z zmernimi dnevnimi odmerki v območju 300 mg klorpromazinskega ekvivalenta in ob relativno nizki koncentraciji nevroleptika v serumu(14,15,16,17). Obstaja možnost, da nevroleptiki v visokem odmerku ne delujejo le preko blokade D-2 receptorjev, ampak podobno kot atipični nevroleptiki, torej preko drugih mehanizmov(3,12).

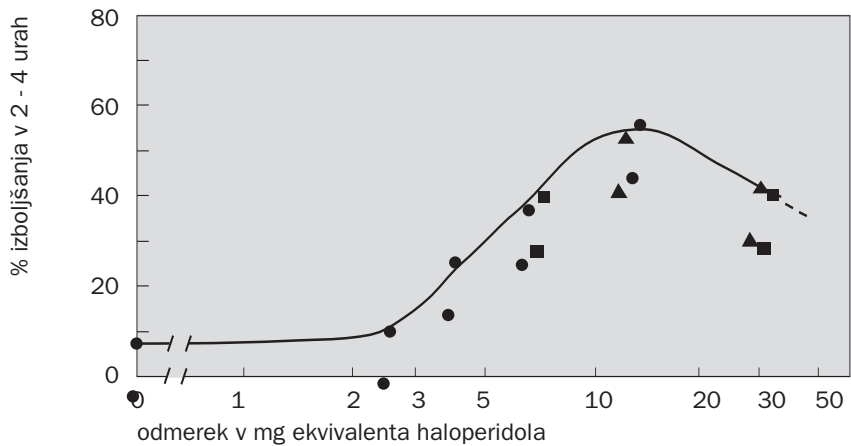
Ni jasno, ali so tudi za vzdrževanje remisije, dosežene z visokimi odmerki, potrebni visoki odmerki ali pa zadoščajo standardni. Podatki iz literature si glede tega nasprotujejo (9,10,11). Zdravljenje z visokimi odmerki ni primerno za rutinsko uporabo(18); haloperidol ali flufenazin v dnevnem odmerku nad 15 do 20 mg ni zdravljenje prve izbire za bolnika, kjer ni podatkov o rezistenci(19). Na višino odmerka nevroleptikov pa v praksi vplivajo tudi dejavniki, ki niso odvisni od bolezni: številčnost in izobraženost osebja, urejenost in funkcionalnost oddelka in razpoložljivost posteljnega fonda(3,19,20).

Obstaja mnenje, da je krivulja odvisnosti kliničnega učinka od odmerka zdravila bifazična(15).

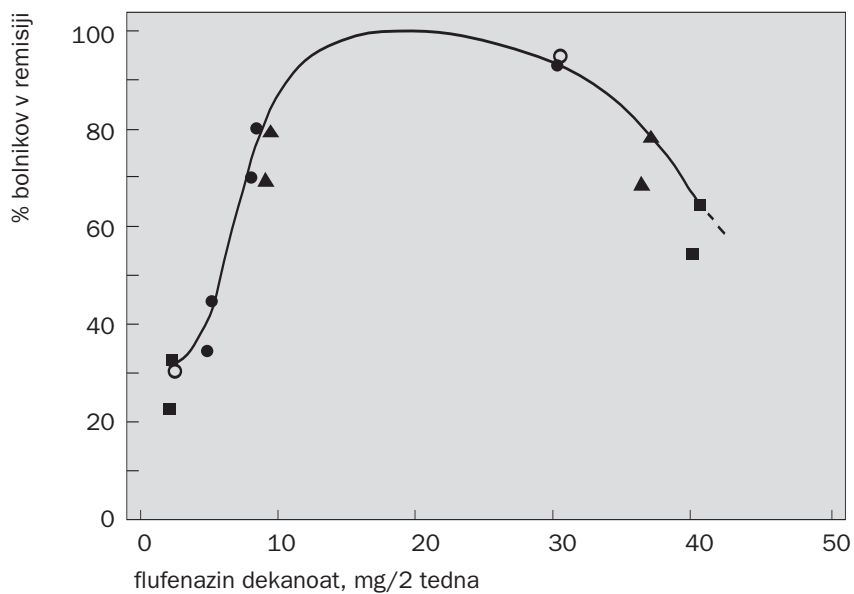
Tako naj bi pri večini bolnikov zdravljenje v odmerku nad optimalnim imelo slabši uspeh zaradi vpliva akatizije, akinezije in drugih stranskih učinkov na bolnikovo psihično stanje; možen je tudi direkten neugoden vpliv na razpoloženje in čustvovanje.

Slika 1:

Učinek odmerka nevroleptika na zgodnji odgovor pri akutni psihozi



Učinek odmerka nevroleptika pri kronični psihozi



Čeprav v splošnem velja, da je izraženost ekstrapiramidnih stranskih učinkov povezana z višino odmerka(19), je iz rezultatov študij težko soditi, ali višji odmerki nujno povzročajo več ekstrapiramidnih motenj. Nekatere primerjalne študije, predvsem tiste, v katerih je razmak med višjim in nižjim odmerkom večji, ne navajajo statistično pomembnih razlik v pogostnosti ekstrapiramidnih stranskih učinkov(8,9,18,21). Rezultati drugih študij(2,22,23,24) pa govorijo v prid večji pogostosti ekstrapiramidnih pojavov ob višjih odmerkih. Zaradi metodoloških razlik je primerjanje navedenih študij težavno.

Tabela 3:

Alternative zdravljenju z visokimi odmerki(3):

urgentno stanje: (agitacija, avto-,heteroagresivnost)	- dodatek benzodiazepina - uporaba zyklopiksol acetata
akutno psihotično stanje	- elektrokonvulzivna terapija
rezistenca:	- reevaluacija diagnoze - nesodelovanje pacienta (noncompliance) - do 10% hospitaliziranih bolnikov v serumu nima nevroleptikov(3,24) - časovni faktor - znižanje odmerka (neg.simptomi,toksična psihoza) - socialni in psihološki dejavniki (npr. visok indeks izraženih čustev pri svojcih) - specif. psihološke intervencije na tarčne simptome (halucinacije) - litij, karbamazepin, antidepresivi (pri afektivnih simptomih) - atipični nevroleptik

Relativne kontraindikacije za zdravljenje z visokimi odmerki so istočasne somatske bolezni, predvsem srčne (stanje po infarktu, motnje ritma, patološki EKG), okvara jeter ali ledvic, pa tudi višja starost. Priporočljivo je postopno zviševanje odmerka (nevroleptični maligni sindrom!). Potrebna je redna kontrola vitalnih funkcij. Varnejša je uporaba incizivnih nevroleptikov. Trajanje zdravljenja z visokimi odmerki dlje kot šest(18) do dvanajst(3) tednov ni smiselno.

Najresnejši možni komplikaciji zdravljenja z visokimi odmerki sta

nenadna smrt (vzročna povezava sicer ni dokazana, vendar je prišlo do letalnega izhoda zdravljenja tudi pri mladih, telesno zdravih ljudeh - možna mehanizma sta prevodne motnje in hipotenzija zaradi negativnega inotropnega učinka) in toksičen učinek na centralni živčni sistem, ki se lahko kaže kot depresija dihanja ali konvulzivni napad.

HITRA NEVROLEPTIZACIJA

je zdravljenje s pogostejšim apliciranjem nevroleptika z namenom doseči hitro kontrolo akutnih znakov funkcionalne psihoze(25). Ciljni znaki so agitacija in avto- ali heteroagresivnost, medtem ko motnje percepcije in vsebinske motnje mišljenja pogosto zahtevajo daljši čas zdravljenja. Hitra nevroleptizacija se izvaja z apliciranjem incizivnega nevroleptika intramuskularno ali intravenozno vsako uro (redkeje vsake pol ure) do ublažitve ciljnih znakov ali do dnevnega odmerka okoli 100 mg haloperidola(4).

Tabela 4:

Splošni principi so naslednji(26,27,28):

- anamneza, somatski pregled (če je možno)
- uporaba incizivnega nevroleptika parenteralno
- individualno določanje odmerkov
- ni smotrna uporaba antiholinergičnih zdravil
- kontrola vitalnih funkcij
- splošen nadzor nad bolnikom
- čimprejšnji prehod na peroralno zdravljenje

Metoda je rezervirana za telesno zdrave, ekscitirane bolnike s shizofreno ali manično psihozo, pri katerih je nujna takojšnja ublažitev simptomatike(26) in ni indicirana v primeru potrebe po hitrejšem obratu bolnikov na prezasedenih oddelkih. Če postane rutinska praksa, se lahko pojavijo resne komplikacije; tako avtorji poročajo o treh smrtnih primerih od 74 bolnikov, zdravljenih z metodo hitre nevroleptizacije zaradi nujne potrebe po skrajšanju ležalne dobe(20). V literaturi(3) sicer obstaja podatek, da je pogostost nenadnih smrti ob psihiatričnih hospitalizacijah 27/100 000.

Alternativa hitri nevroleptizaciji je parenteralna uporaba benzodiazepinov, lahko tudi v kombinaciji z nevroleptiki(27,28).

VZDRŽEVALNO NEVROLEPTIČNO ZDRAVLJENJE Z NIZKIMI ODMERKI

Vsaj 24% do 63% bolnikov s shizofrenijo jemlje izven bolnišnice nevroleptike v odmerkih, ki so nižji od predpisanih. Opustitev nevroleptičnega zdravljenja je eden najbolj običajnih razlogov za ponovno hospitalizacijo. Obstaja statistično pomembna povezava med izraženostjo ekstrapiramidnih stranskih učinkov in bolnikovo odklonilnostjo do nevroleptičnih zdravil(3). Stranski učinki so za bolnike še posebej moteči po odpustu iz bolnišnice. Akatizija je dostikrat spremljana z nenavadnimi telesnimi senzacijami in izrazito tesnobo; bolniki jo pogosto težje prenašajo kot osnovno bolezensko simptomatiko. Opravljene so bile številne dvojno slepe primerjalne študije, da bi ugotovili najnižje še učinkovite odmerke nevroleptikov za vzdrževalno zdravljenje. Rezultati nekaterih študij (6,29,30,31,32) so zbrani v naslednji tabeli:

Tabela 5:

Primerjalne študije različnih odmerkov nevroleptikov v vzdrževalnem zdravljenju

avtor	odmerek zdravila	odstotni delež bolnikov brez relapsa	
		po enem letu	po dveh letih
Marder 1984	Flufenazin dekanooat/ 2 td: 25 mg 5 mg	57 64 NS	
Marder 1987	Flufenazin dekanooat/ 2 td: 25 mg 5 mg	70 70 NS	64 31 p<0,05
	25-50 mg 5-10 mg	81 84 NS	69 56 NS
Kane 1983	Flufenazin dekanooat/ 2 td: 12,5-50 mg 1,25-5 mg	93 44 p<0,01	

Hogarty 1988	Flufenazin dekanoat/ 2 td 25 mg 3,8 mg	86 79 NS	78 72 NS
Johnson 1987	Flupentiksol dekanoat/ 2 td 8-40 mg 3,4-20 mg	90 68 p<0,05	

Vse navedene študije so bile napravljene na skupinah stabiliziranih bolnikov v dobri remisiji. Rezultati kažejo, da vzdrževalno zdravljenje z nižjimi odmerki prinaša povečano nevarnost poslabšanja bolezni. Vendar je bila večina relapsov blagih in so bili bolniki le redko hospitalizirani. Kljub občasnim potrebam po dodatnem peroralnem zdravljenju je bila kumulativna izpostavljenost nevroleptiku pri bolnikih, zdravljenih z nizkimi odmerki, pomembno manjša (6,29). Nasprotno Johnson(32) meni, da relapsov bolezni pri stabilnih bolnikih z dobro prognozo ni mogoče smatrati za "blage"; večina bolnikov iz njegove študije je po 2-3 letih ponovno prejemala standardni odmerek zdravila; bolniki z nižjim odmerkom so se od kontrolne skupine razlikovali po pogostnosti tardivne diskinezije, ne pa glede drugih stranskih učinkov. Ostali avtorji(29,30,31) so opazili pomembno manj akatizije, akinezije, rigidnosti in utrudljivosti ter trend k nižji pogostnosti tardivne diskinezije v skupini bolnikov z nižjimi odmerki; ta skupina je navajala tudi boljše splošno počutje. Hogarty(31) je opazoval boljše socialno funkcioniranje in večjo porabo časa za produktivno delo v skupini bolnikov z nižjimi odmerki. Kane(6) je uporabljal najnižji odmerek nevroleptika, to je verjetno razlog za veliko pogostost relapsov v opazovani skupini že v prvem letu. Johnson(32) je uporabljal drugačen nevroleptik od ostalih avtorjev, zato njegova študija ni primerljiva. Vsi navedeni avtorji pa se strinjajo, da posamezni bolniki lahko vzdržujejo remisijo z nizkimi odmerki. Napovedni dejavnik je edino višina odmerka nevroleptika, na katerem je bolnik stabiliziran pred uvedbo nizkih odmerkov(30,31). Biokemični markerji(33) zaenkrat niso klinično uporabni.

Tabela 6:

Vzdrževalno zdravljenje z nizkimi odmerki(34)

-
- Indikacije: - umik bolezenskih znakov
 - dober odnos zdravnik-bolnik

- zadovoljivi socialni stiki
- sodelovanje bolnika
- socioterapevtske možnosti
- dostopnost psihiatrične službe

- Kontraindikacije
- kroničen potek bolezni brez pravega umika bolezenskih znakov
 - pomanjkanje uvida v bolezen
 - pomanjkljivo sodelovanje bolnika pri zdravljenju
 - avto-ali heteroagresivne tendence

INTERMITENTNO NEVROLEPTIČNO ZDRAVLJENJE

Le pri manjšem delu bolnikov s shizofrenijo na vzdrževalnem zdravljenju pride do relapsa neposredno po prekinitvi zdravljenja; pri večini bolnikov opravlja vzdrževalno zdravljenje funkcijo preprečevanja relapsa(35). Študij zgodnjih znakov relapsa je pokazal, da je poslabšanje bolezni mogoče predvideti vsaj nekaj dni pred nastopom s pomočjo nepsihotičnih simptomov in znakov, ki jih opazijo tako svojci kot bolnik sam. Najpogostejši napovedni simptomi so nespecifični in se pojavljajo tudi pri zdravih ljudeh v obdobju stiske in pri bolnikih v obdobju stabilnosti(7).

Tabela 7:

Simptomi, ki se pojavljajo pred relapsom psihoze - %

- napetost, nervoznost	80,4
- inapetenca	71,7
- motnje koncentracije	69,6
- motnje spanja	67,4
- anhedonija	65,2
- nemir	63,0
- spominske motnje	63,0
- depresivnost	60,9
- preokupiranost	59,6
- nedružabnost	56,6
- (nanašalnost)	59,6
- izguba interesov	56,5

- okrepljena religioznost	54,3
- splošno slabo počutje	54,3
- vznemirjenost	52,2
- (motnje percepcije)	50,0
- občutje lastne manjvrednosti	48,8
- (nesmiselno govorjenje)	45,6
- (občutje vplivanja)	45,6
- hude sanje	45,6
- povečana agresivnost	45,6
- razburljivost	41,3
- indiferentnost do lastnega videza	41,3
- težave z bližnjimi	30,4
- avtoagresivne ideje	30,4
- pojav različnih bolečin	28,3
- strah, da bi znorel	28,3
- heteroagresivne ideje	23,9
- povečana potreba po alkoholu in drogi	21,7

Na osnovi teh ugotovitev se je pokazala možnost, da bi del bolnikov s shizofrenijo pod določenimi pogoji lahko vzdrževali v remisiji tudi z občasnim nevroleptičnim zdravljenjem, ki bi ga pričeli ob prvih znakih grozečega relapsa in po določenem času tudi ukinili. Gre torej za časovno omejeno, ciljano zgodnjo farmakoterapevtsko intervencijo(36).

Naslednja tabela kaže rezultate nekaterih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij(35,37,38).

Tabela 8:

Primerjalne študije intermitentnega in vzdrževalnega zdravljenja

avtor	odstotni delež bolnikov brez relapsa		opombe
	po enem letu		
	vzdrževalno	intermitetno	
Jolley 1989	93	70 p<0,04	
Herz 1991		84	skup. suportivna terapija, tedenski pregledi
Jolley 1990		50 p<0,01	

Razlog za dober uspeh intermitentnega zdravljenja v študiji Herza in sod.(35) je verjetno v dodatni uporabi skupinske suportivne terapije in v pogostejših kontrolnih pregledih bolnikov. Nepsihotična simptomatika kot napovednik relapsa je bila opažena v 72%(37). Nepsihotična simptomatika kaže malo lažno pozitivnih, pač pa veliko lažno negativnih napovedi. Njena odsotnost tako ne zagotavlja nadaljevanja remisije, prisotnost pa je svarilni znak, ki naj vzpodbudi nevroleptično intervencijo(35). Pogostnost ekstrapiramidnih stranskih učinkov je bila pomembno nižja v dveh študijah(37,38), v eni pa ne(35). Zaradi večje pogostosti relapsov oziroma odsotnosti razlik v socialnem funkcioniranju bolnikov in v pogostosti ekstrapiramidnih stranskih učinkov avtorji ugotavljajo, da intermitentno zdravljenje ni primerno za večino ambulantnih stabiliziranih bolnikov s shizofrenijo, uporabno pa je vendarle pri nekaterih bolnikih. Napovedni dejavniki niso znani. Herz(7) predlaga, da bi intermitentno zdravljenje uporabljali pri bolnikih po prvi epizodi shizofrenije, ki so ob medikaciji leto dni stabilni in brez psihotične simptomatike. Druga možna ciljna skupina so bolniki, ki odklanjajo redno vzdrževalno zdravljenje, pa bi bili pripravljene občasno jemati nevroleptik. Korektno izvajanje intermitentnega zdravljenja je vsaj spočetka dokaj zahtevno tako za zdravnika kot za bolnika in svojce. Zato utegne biti v vsakdanji klinični praksi problematično(39) in je vprašljivo, če bi ga psihiatrična služba zmogla izvajati.

Smiselno bi bilo združiti vzdrževalno zdravljenje z nizkimi odmerki in metodo zgodnje nevoleptične intervencije ob pojavu prodromalne simptomatike(34,35), vendar zaenkrat ni podatkov o učinkovitosti takega načina zdravljenja.

Tabela 9:

Klinična uporaba intermitentnega zdravljenja(36)

<i>Splošne zahteve:</i>	- sodelovanje bolnika in svojcev - edukacija bolnika in svojcev - psihosocialno vodenje - evaluacija prodromalnih simptomov
<i>Obdobje ukinitve vzdrževalnega zdravljenja</i>	- postopno zniževanje
<i>Obdobje brez vzdrževalnega zdravljenja</i>	- ugotavljanje stresnih situacij - ugotavljanje prodromalnih simptomov - pogosti kontakti z bolnikom

<i>Obdobje zgodnje intervencije</i>	<ul style="list-style-type: none"> - obravnava kriznega stanja - izbira zdravila in odmerka - ugotavljanje stranskih učinkov
-------------------------------------	---

Tabela 10:

Kontraindikacije za intermitentno zdravljenje(40)

<i>Osnovne kontraindikacije</i>	<ul style="list-style-type: none"> - nezadovoljiva remisija - nestabilen potek bolezni - stresna situacija - hospitalizacija znotraj preteklih treh mesecev
<i>Relativne kontraindikacije</i>	<ul style="list-style-type: none"> - dosedanje nesodelovanje bolnika - druga psihotropna medikacija - avto- in heteroagresivnost - odvisnost od alkohola ali drog - somatska obolenja - psihoorganski sindrom
<i>Tehnične kontraindikacije</i>	<ul style="list-style-type: none"> - odsotnost svojcev - slaba dostopnost psihiatrične ambulante - druge ovire, ki zmanjšajo bolnikovo sposobnost komuniciranja

ZAKLJUČEK

Na koncu želim ponovno poudariti, da noben od opisanih načinov zdravljenja (uporaba visokih odmerkov, hitra nevroleptizacija, vzdrževalno zdravljenje z nizkimi odmerki in intermitentno zdravljenje) ni uporaben pri večini bolnikov s shizofrenijo, ampak le v izbranih primerih. Nevroleptično zdravljenje pa se ne dogaja v praznem prostoru, kjer bi se srečevala le zdravnik in bolnik. Psihiatri smo (včasih še bolj kot kolegi drugih usmeritev) pri svojem terapevtskem delu izpostavljeni različnim pritiskom družbene realnosti. Posledica takšne realnosti so neustrezno dimenzionirani in opremljeni intenzivni oddelki, premajhno število osebja, pritisk v smeri zniževanja posteljnega fonda in s tem potreba po pretiranem skrajševanju ležalne dobe. Po nekaterih izkušnjah v sosednjih državah je mogoče pričakovati tudi pritiske v smeri skrajševanja

hospitalizacije pri neprostovoljno hospitaliziranih bolnikih. Istočasno ni na razpolago alternativnih načinov zdravljenja psihotičnih stanj (elektrokonvulzivno zdravljenje). Po drugi strani opažamo pri ambulantnih bolnikih s shizofrenijo zmanjšano delazmožnost, ki je pogosto tudi posledica stranskih učinkov vzdrževalnega zdravljenja. Delovne organizacije, začuda pa tudi strokovni organi socialnega zavarovanja pogosto zahtevajo od bolnikov v smislu delazmožnosti več, kot pa ti dejansko zmorejo.

Tako je zdravljenje bolnikov s shizofrenijo pogosto spremljano s skušnjavami v smeri čezmernega zviševanja odmerkov (hospitalno) in čezmernega zniževanja odmerkov (v vzdrževalnem zdravljenju). Za optimalno vodenje zdravljenja pa je zelo pomembno, da se držimo medicinskih kriterijev, da torej upoštevamo indikacije in kontraindikacije za posamezne načine zdravljenja.

LITERATURA

1. Kissling W. Neuroleptic relapse prevention. In: Kissling W, ed. Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Berlin: Springer-Verlag, 1991:50-2.
2. Davis JM Antipsychotic drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive textbook of psychiatry/IV. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985: 1481-513.
3. Thompson C. The use of high-dose antipsychotic medication. Br J Psychiatry 1994; 164: 448-58.
4. Ayd FJ. Guidelines for using intramuscular haloperidol for rapid neuroleptization. In: Ayd FJ, ed. Haloperidol update: 1958-1980. Baltimore: Ayd medical communications, 1980: 53-65.
5. Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? Arch Gen Psychiatry 1974; 31: 67-72.
6. Kane JM, Rifkin A, Woerner M et al. Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenic. Arc Gen Psychiatry 1983; 40: 893-6.
7. Herz MI, Melville C. Relapse in schizophrenia. Am J Psychiatry 1980; 137:801-5.
8. Clelland HA, Farquharson RG, Leyburn P, Furness JA, Schiff AA. Very high dose fluphenazine decanoate. Arc Gen Psychiatry 1976; 33: 1435-9.

9. Dencker SJ, Johansson R, Lundin L, Malm U. High doses of fluphenazine enanthate in schizophrenia. *Acta Psych Scand* 1978; 57: 405-14.
10. McCreddie RG, MacDonald IM. High dosage haloperidol in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1977; 131: 310-6.
11. Itil T, Keskiner A, Heinemann L, Han T, Gannon P, Hsu W. Treatment of resistant schizophrenics with extreme high dosage fluphenazine hydrochloride. *Psychosomatics* 1970; 11: 456-63.
12. Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 71-6.
13. Hirsch SR, Barnes TRE. Clinical use of high-dose neuroleptics, *Br J Psychiatry*, 1994; 164: 94-6.
14. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 538-44.
15. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 79-91.
16. Volavka J, Cooper T, Czobor P et al. Haloperidol blood levels and clinical effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 1992; 49: 354-61.
17. Wolkin A, Brodie JD, Barouche F. et al. Dopamine receptor occupancy and plasma haloperidol levels. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 482-3.
18. Neborsky R, Janowsky D, Munson E, Depry D. Rapid treatment of acute psychotic symptoms with high and low dose haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 159-9.
19. Kane JM. The use of higher-dose antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 431-2.
20. Bollini P, Andreani A, Colombo F et al. High-dose neuroleptics: uncontrolled clinical practice confirms controlled clinical trials. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 25-7.
21. Rifkin A, Doddi S, Karjagi B, Borenstein M, Wachspress M. Dosage of haloperidol for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 166-70.
22. Van Putten T, Marder SR. Low-dose treatment strategies. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(Suppl. 5): 12-16.
23. Van Putten T, Marder SR, Mintz J. A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 1990: 47: 754-8.
24. Levinsson DF, Simpson GM, Singh H et al. Fluphenazine dose,

- clinical response, and extrapyramidal symptoms during acute treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 761-8.
25. Hare EH, Willcox DCR. Do psychiatric in-patients take their pills? *Br J Psychiatry* 1967; 113: 1435-39.
 26. Donlon PT, Hopkin J, Tupin JP. Overview: Efficacy and safety of the rapid neuroleptization method with injectable haloperidol. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 237-8.
 27. Pilowsky LS, Ring H, Shine PJ, Battersby M, Lader M. Rapid tranquillisation. A survey of emergency prescribing in a general psychiatric hospital. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 831-5.
 28. Bazire S. Psychotropic drug directory 1996. Snow Hill: Quay Books, 1995: 2.
 29. Marder SR, Van Putten T, Mintz et al. Costs and benefits of two doses of fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1025-9.
 30. Marder SR, Van Putten T, Mintz J, Lebell M, McKenzie J, May PRA. Low and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 518-21.
 31. Hogarty GE, McEnvoy JP, Munetz M. Dose of fluphenazine, familial expressed emotion, and outcome in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 797-805.
 32. Johnson DAW, Ludlow JM, Street K, Taylor RDW. Double-blind comparison of half-dose and standard-dose flupenthixol decanoate in the maintenance treatment of stabilised out-patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 634-8.
 33. Lieberman JA, Kane JM, Sarantakos S et al. Prediction of relapse in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 597-603.
 34. Hofmann P, Melisch B, Zaptocky HG, Kulhanek F. Neuroleptische Niedrigdosis-Langzeitstrategie und intermittierende Behandlungsstrategien bei chronisch Schizophrenen-ein kritischer Überblick. *Fortsch Neurol Psychiatr* 1993; 61: 195-200.
 35. Herz MI, Glazer WM, Mastert MA et al. Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 333-9.
 36. Gaebel W. Intermittent medication - an alternative? *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89(suppl 382): 33-8.
 37. Jolley AG, Hirsch SR, McRink A, Manchandra R. Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: clinical outcome at one year. *Br Med J* 1989; 289: 985-90.
 38. Jolley AG, Hirsch SR, Morrison E, McRink A, Wilson L. Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic

outpatients: clinical and social outcome at two years. *Br Med J* 1990; 301: 837-42.

39. McClelland HA, Harrison G, Soni SD. Brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 702-6.
40. Chiles JA, Sterchi D, Hyde T, Herz MI. Intermittent medication for schizophrenic outpatients; who is eligible? *Schizophr Bull* 1989; 118-21.

POVZETKA POSTERJEV

Rok Tavčar

NAŠE IZKUŠNJE Z UPORABO FLUPENTIKSOLA PRI STAREJŠOH BOLNICAH

Flupentiksol (Fluanxol) spada v skupino tioksantenskih nevroleptikov. V Sloveniji še ni registriran (september 1995), vendar je postopek registracije v teku. Za uporabo na Psihiatrični kliniki so na voljo tablete po 0,5 in 3 mg flupentiksola ter depo injekcije, ki vsebujejo 20 mg flupentiksol-dekanoata.

Zdravilo ima v dozah do 3 mg dnevno antidepresivni in anksiolitični učinek, v višjih dozah (navadno med 9 in 12 mg dnevno) pa deluje kot nesedativni antipsihotik. Indikacijsko področje obsega shizofrenijo in druge duševne motnje z blodnjami in halucinacijami, če v klinični sliki ne prevladuje nemir oziroma agitacija bolnika. Najvišja dnevna doza znaša 40 mg. Med stranskimi učinki so najpogostejše ekstrapiramidne motnje gibanja, učinki na vegetativni in kardiovaskularni sistem pa so zelo blagi.

Na Psihiatrični kliniki so bile v juniju 1995 s flupentiksolum zdravljene tri bolnice, starejše od 65 let. Dve bolnici sta se zdravili zaradi paranoidne shizofrenije, ena pa zaradi ne povsem pojasnjene organske duševne motnje. Avtor bo podrobneje prikazal primer te dvainsedemdesetletne bolnice. Omenjena bolnica je zelo slabo prenašala nevroleptike, saj je že po 3 x 1 mg haloperidola postala soporozna. Zato smo bolnico najprej zdravili s tioridazinom in sulpiridom, ki pa nista imela dovolj močnega antipsihotičnega učinka. Bolnico smo nato zdravili z rastočimi dozami flupentiksola (do 3 x 3 mg dnevno) in antiholinergika biperidena (2 x 2 mg dnevno). Kljub doseženemu antipsihotičnemu učinku je bolnica ostala precej nemirna, zato smo dodali še nizko dozo haloperidola (3 x 0,3 mg dnevno). Šele po tej kombinaciji nevroleptikov se je bolnica umirila in postopno dosegla relativno remisijo.

Zaključek: Flupentiksol ima močan nesedativen antipsihotičen učinek in ne povzroča znižanja krvnega tlaka, zato je primeren tudi za

mag. ROK TAVČAR, dr. med.
Psihiatrična klinika
Studenec 48
61260 Ljubljana

starejše bolnike, ki ne potrebujejo sedacije. Njegovo širšo uporabo omejuje (zaenkrat) majhen izbor farmacevtskih oblik zdravila.

Mojca Z. Dernovšek

PREVALENCA TARDIVNIH DISKINEZIJ PRI AMBULANTNIH BOLNIKI NA VZDRŽEVALNEM NEVROLEPTIČNEM ZDRAVLJENJU (PILOTSKA ŠTUDIJA)

V letu 1994 je na Centru za izvenbolnišnično psihiatrično dejavnost depo nevroleptik prejelo 957 bolnikov (472 moških in 475 žensk). V decembru 1994 sem pregledala 5% vzorec bolnikov (25 moških in 25 žensk). Pri pregledu sem uporabila lestvico za oceno nehotenih gibov (Abnormal Involuntary Movement Scale). Ocenila sem prevalenco diskinetičnih motenj gibanja in zbrala nekatere demografske, klinične in farmakološke podatke. Podatke sem obdelala s statističnim paketom SOLO 4.0. Uporabila sem test hi-kvadrat in analizo variance.

Povprečna starost bolnikov je bila $47 \pm 12,4$ let. Večina bolnikov je imela diagnozo shizofrenije (88%). Ostali bolniki so se zdravili zaradi shizoafektivne motnje (4%) in nespecifične neorganske duševne motnje (8%). Zlorabo alkohola so opisali pri 16% bolnikov, duševno manjrazvitost pri 10% in poskus samomora pri 3%. Bolezen je v povprečju pri moških trajala $17,7 \pm 8,9$ let in pri ženskah $9,2 \pm 6,9$ let ($p < 0,05$).

Trajanje zdravljenja z nevroleptiki je bilo enako trajanju bolezni. Pri nobenem bolniku odmerka zdravil v preteklih treh mesecih niso spreminjali. Povprečni odmerek nevroleptikov, izražen v ekvivalentnih odmerkih klorpromazina, je bil 156 ± 224 mg na dan. Moški so prejeli višje odmerke ($232,4 \pm 268$ mg na dan) kot ženske (80 ± 40 mg na dan), ($p < 0,05$). Moški so večinoma prejeli flufenazin dekanat, ženske pa zuklopentiksol dekanat.

Pri 6 bolnikih (12%, 4 moški (16%) in 2 ženski (8%)) sem našla zgibke, ki so izpolnili kriterije za verjetno TD. Pri 27 bolnikih (54%, 16 moških (64%) in 11 ženskah (44%)) sem našla blage motnje gibanja, ki kriterijem za TD niso zadostile. Le 17 bolnikov (34%, 5 moških (20%) in 12 žensk (48%)) je bilo brez motenj gibanja. Nobeden od bolnikov zgibkov

ni opazil.

Ocenjena prevalenca TD pri ambulantnih bolnikih, ki prejemajo nevroleptike v depo obliki, je 3 do 20%. V raziskavo vključeni bolniki se nad motnjami gibanja niso pritožili in motenj niso opazili.

