

# INDIKACIJE ZA NEVROLEPTIČNO ZDRAVLJENJE

**Vukosav Žvan**

## UVOD

Kaj lahko rečemo novega danes, po dobrih 40 letih nevroleptične terapije? Takrat je po pravici pomenila pravi čudež in korenite spremembe v psihiatriji, hitrejše, uspešnejše in humanejše obravnavanje bolnikov in začetek nezadržne dezinstucionalizacije. Bistveno se je znižalo število rezidentov v bolnišnicah, tega tako jasnega dokaza nemoči stroke, in množici duševnih bolnikov, do tedaj bolj ali manj trajno hospitaliziranim, so se odprle nove perspektive. Predvsem bivanje v naravnem okolju, izven velikih, neprijaznih ustanov z množico bolnikov brez človeškega dostojanstva - skratka v razmerah, ki jih danes vidujemo le še v filmih. Prav nič pretirano ni torej govoriti o tretji, psihofarmakološki revoluciji v psihiatriji po prvi, Pinelovi, in drugi, Freudovi. Z mnogimi novimi zdravili, žal tudi ne vedno brez atributov neizbežnega komercializma, in z novimi spoznanji, ki so jih ta zdravila omogočila, pa je zrasla tudi zavest, da je zdravljenju s psihofarmaki in tudi z nevroleptiki potrebno postaviti določene razumne meje in da se z njimi ne more ukvarjati kdorsibodi, samo da ima medicinsko fakulteto ali pa še te ne, in da naj se s tem zdravljenjem ukvarja le večš in izkušen zdravnik, ki je doma v psihiatrični diagnostiki in prognostiki, ki je tudi širše medicinsko razgledan, predvsem v internistiki in nevrologiji, nadalje da je etično trden in da mu niso tuja razmišljanja o posledicah svojih odločitev. Vse to pa so pogoji, da bodo ta res dobra zdravila koristila bolniku, ki jih potrebuje, in mu bodo izboljšala kvaliteto življenja. Ne sme pa se nikakor zgoditi, da bi ta zdravila povzročila še nove in dosti večje težave in razočaranja, čeprav se v prav vsakem primeru vsem težavam vendarle ne bo dalo ogniti. Vendar pa cena, ki jo mora bolnik plačati, ne sme biti previsoka. Temu odgovornemu

Doc.dr. VUKOSAV ŽVAN, dr. med  
Klinični center Ljubljana  
Psihiatrična klinika, Center za klinično psihiatrijo  
Študenec 48, 61260 Ljubljana-Polje

tehtanju pa se ne sme izogniti noben zdravnik. Le ta se mora tudi zavedati, da pravih čudežev s temi zdravili vendarle ne dosegamo. Duševne bolezni z njimi še ne znamo pozdraviti in odpraviti, z njimi vplivamo le bolj ali manj supresivno na psihotično simptomatiko, ki jo v akutni fazi lahko bistveno ublažimo, skrajšamo ali odpravimo. V nadaljnjem zdravljenju pa prav tako lahko ublažimo ali odpravljamo kronično produktivno simptomatiko, pri ponavljajočih se psihotičnih oblikah pa vplivamo na gostoto recidiv bolezni, na njihovo intenzivnost in na čas trajanja teh poslabšanj. Z nevroleptiki lahko torej bistveno vplivamo na potek bolezni. Zadržujemo prehiter prehod v težko kroničnost in zadržujemo prezgodnjo invalidnost. Predvsem pa uspemo bolnika pripraviti do tega, da je dostopnejši za psihoterapevtske, socioterapevtske in rehabilitacijske metode.

Danes si moderne terapije psihoz brez nevroleptikov ne moremo več predstavljati. Ne trdimo pa, da jih je treba predpisovati, predvsem v prolongirani fazi, prav vsakemu psihotičnemu bolniku, čeprav veliki večini vendarle pomenijo veliko olajšanje. Danes je psihiatrov, ki dvomijo v učinkovitost in sploh v upravičenost njihove uporabe celo več kot pred 40 leti. Zato je prav, da se ravnamo po splošno sprejetih indikacijah in da le teh ne širimo nekritično na druga, predvsem nepsihotična področja, kjer ni nobenih trdnih dokazov, da so učinkoviti.

## INDIKACIJE

Za skupino zdravil, ki se imenujejo nevroleptiki, se vse bolj uveljavlja ime antipsihotiki, kar je bolj smiselno, ker najbolj zajame bistvo njihovega delovanja. Vendar pa si kaže zapomniti tudi njihova starejša imena, ki jih še zasledimo v literaturi: nevroleptiki, psiholeptiki, veliki trankvilizatorji. Ob tem se spomnimo, da so jih v medicini sprva uporabili kot antihistaminike in kot sestavino v litičnih koktajlih, še preden so opazili njihove močne blažilne učinke pri raznih do tedaj težko obvladljivih psihiatričnih psihotičnih sindromih z nemirom oziroma psihomotorično vzburjenostjo, s halucinacijami, blodnjami, agresivnim vedenjem itd.

### ***Nevroleptiki pri psihozah***

Psihotična stanja katerekoli geneze so prva in glavna domena

delovanja nevroleptičnih zdravil. Ta so danes nepogrešljiva v terapevtski praksi pri akutnih psihozah in kot supresivna terapija pri kroničnih potekih in profilaktična pri fazičnih. Nešteto je korektno izvedenih kliničnih študij, ki to delovanje nedvoumno dokazujejo.

1. *Shizofrenija in njej podobne psihoze.* Za shizofrenijo je seveda največ podatkov o ugodnem delovanju nevroleptikov na akutna in na kronična oziroma recidivirajoča stanja. Vplivajo predvsem na produktivne psihotične simptome, medtem ko je njihovo delovanje na t.i. negativno psihotično simptomatiko vprašljivo, čeprav za nekatere navajajo tudi ta profil delovanja. Važno je vedeti, da nevroleptiki ne respektirajo določenih nozoloških enot in da se moramo zato pri terapevtski strategiji, pri izboru zdravil in njihovem odmerku ter o morebitnih kombinacijah z drugimi psihofarmaki odločati po sindromskem smislu. Tako se bo na primer terapevtska strategija pri akutnem paranoidno halucinatornem sindromu glede na izbor zdravila in odmerke bistveno razlikovala od strategije pri pasivnem paranoidnem sindromu. Bolniki z burno aktivno psihotično simptomatiko potrebujejo povsem drugačen režim kot tisti s pretežno rezidualno simptomatiko itd. Pri katatonskem stuporoznem stanju bomo še pred poskusom zdravljenja z močnimi antipsihotiki morda poskusili terapijo z benzodiazepinskim lorazepamom (drugi benzodiazepini se v tej indikaciji niso uveljavili), čeprav še ni na voljo dovolj kontroliranih študij, ki bi ta v kliniki pogosto opažen ugodni učinek potrjevale.

Indikacije za vzdrževalno terapijo bomo zaradi pomembnosti obravnavali v posebnem poglavju.

2. *Psihoze med shizofrenijo in afektivnimi motnjami.* Nevroleptiki so koristni tako pri trajnih blodnjavostnih motnjah, kot so paranoja, pozna parafrenija, involucijska paranoidna psihoza, senzitivna nanašalnost itd., kot tudi pri akutnih in prehodnih psihotičnih motnjah (bolj ali manj "shizofrenogenih", shizofreniji podobnih, reaktivnih itd.) in pri inducirani psihozi. Predvsem pri "kratkih" ali "prehodnih" psihozah je izredno pomembna prava diagnoza. V prvi vrsti zato, da jih ne zamenjamo s shizofrenijo, kjer je na mestu v akutni, še bolj pa v prolongirani fazi povsem druga strategija in drugi ukrepi. Mešanje shizofrenije s temi psihozami je najpogostejši vir napak pri indiciranju trajne nevroleptične terapije in nepotrebnega ter škodljivega obremenjevanja bolnikov.

3. *Shizoafektivna psihoza.* Pri tej psihozi se ravnamo v glavnem po osnovnem sindromu. Brez nevroleptika pa ne bomo shajali. Pri

shizomaničnem sindromu uporabimo nevroleptik ali kombinacijo nevroleptika z litijem, medtem ko je monoterapija z litijem še vprašljiva, posebno če je v ospredju bolj shizofrenska simptomatika pred afektivno. Ravno tako se je pri shizodepresivni obliki bolj izkazala terapija z nevroleptikom kot pa monoterapija z antidepresivom. Vendar pa v praksi pri tej indikaciji najpogosteje uporabljamo kombinacijo obeh.

4. *Manija*. Tudi pri maniji so nevroleptiki zelo učinkoviti, čeprav je treba opozoriti, da se jih raje izogibamo, razen pri zelo urgentnih stanjih. Predvsem pri hipomaničnih stanjih je boljši litij, če pa se stanje ne izboljša, velja poskusiti tudi s karbamazepinom in valproično kislino, čeprav o teh učinkih še ni na voljo dovolj kontroliranih študij. Vedeti je treba tudi to, da učinek litija ni takojšen, vsaj ne tako hiter kot pri nevroleptikih.

5. *Psihotična depresija*. Psihotična depresija je naslednja indikacija za uporabo nevroleptikov. Znano je, da zaviralci MAO, triciklički in antidepresivi nove generacije v tej indikaciji ne zadostujejo, in se je izkazala učinkovitejša kombinacija enega od antidepresivov z nevroleptikom kot pa monoterapija z enim ali drugim.

V preteklosti se je govorilo in se še govori, žal pa spet ni podprto z dovolj ustreznimi študijami, da imajo nekateri nevroleptiki tudi stimulirajoč oziroma antidepresivni učinek, na primer tioridazin, klorpromazin in sulpirid. Še največ podatkov o tem je v novejšem času o flupentiksolu, vendar dokončnih spoznanj še ni. Po drugi strani pa je mnogo kliničnih opažanj, a spet slabo podprtih z ustreznimi študijami, da nevroleptiki povzročajo farmakogeno depresijo. Vendar pa ta zveza ni očitna pri prav vseh primerih depresije v teku nevroleptičnega zdravljenja.

6. *Organske psihoze*. Psihoze, ki nastanejo v zvezi z neko telesno boleznijo, poškodbo, zastrupitvijo, v zvezi z metaboličnimi motnjami, degenerativnimi ali ekspanzivnimi možganskimi procesi itd. so tudi neredko indikacija za nevroleptično zdravljenje, ne glede na to, ali gre za akutni delirantni ali subakutni ter kronični psihotični paranoidno halucinatorni ali kak drug "endofornni" tip. Velja poudariti, da se je treba z vsemi razpoložljivimi močmi dokopati do vseh podatkov o osnovni telesni bolezni in vztrajati, dokler je možno, da bolnika zdravi prvenstveno zdravnik ustrezne stroke. Da prihaja tukaj do največ kratkih stikov med psihiatri in drugimi zdravniki, najbrž ni potrebno posebej omenjati. Ravno na tem področju se najbolj boleče odraža neznanje psihiatrov v neurologiji,

internistiki in drugih strokah in neznanje ali celo popolna nevednost zdravnikov drugih strok o osnovnih psihopatoloških dogajanjih. Zdravljenje teh stanj je v osnovi internistično, nevrološko, nevrokirurško itd., ker je le z zdravljenjem osnovne bolezni pričakovati tudi psihično izboljšanje oziroma ozdravljenje. Psihiater naj bi v teh primerih pomagal le konziliarno, ugotavljal osnovno psihopatološko motnjo ter v pravem času izbral ustrezni medikament in njegovo odmerjanje. Zelo se je treba zavedati, da so "organski" pacienti mnogo bolj občutljivi za toksične učinke nevroleptikov in da z njimi lahko še dodatno poslabšamo njihove telesne in kognitivne funkcije. To stanje se lahko poslabša bistveno ali celo usodno in zato v nobenem primeru ne bo šlo brez odgovornega tehtanja o tem, ali je večja korist pomiritev zelo bolnega človeka ali pa mu bo pretirana sedacija v škodo. Dobro poznavanje nevroleptičnih zdravil, njihovih odmerkov in njihovih stranskih učinkov na vitalne funkcije nas bo vsekakor obvarovalo večjih napak.

Na tem področju je zelo razprostranjena uporaba nevroleptikov pri starejših bolnikih z različnimi stopnjami demence in psihotične agitiranosti ter z različnimi psihopatološkimi slikami in z množico dodatnih telesnih bolezni. Pravkar navedena razmišljanja še kako veljajo tudi pri teh indikacijah. Čeprav je pri psihotičnih stanjih s tega področja nevroleptična terapija mnogokrat terapija izbora in za bolnika odresilna, pa teh zdravil vendarle ne smemo predpisovati nekritično ali celo samo "zaradi ljubega miru". Vodi naj nas načelo, da starejšim predpisujemo nižje odmerke, po pravilu pa je pri njih nevroleptična terapija časovno omejena. Anksiolitiki pa so v tej indikaciji večinoma neproduktivni in škodljivi, ker lahko povzročijo pretirano sedacijo ali pa paradokсно reagiranje z agitiranostjo. Dodatno tudi škodujejo kognitivnim funkcijam.

### ***Nevroleptiki pri nepsihotičnih stanjih***

Sprva so nevroleptike predpisovali zelo široko pri skoraj vseh psihiatričnih bolezenskih entitetah, tudi pri nepsihotičnih. Pojma "psihoza" in "nepsihoza" v sodobnih klasifikacijah sicer izginjata oziroma se relativizirata, vendar pa ravno pri naštevanju indikacij za nevroleptike ("antipsihotike") velja to klasifikacijo zadržati, saj so le ti namenjeni predvsem pri psihotičnih stanjih, pri drugih pa redko ali kar izjemno. Lahko bi celo postavili pravilo, da je vse v zvezi s psihozo treba obravnavati prvenstveno z nevroleptiki; vse v zvezi s strahom, anksioznostjo in depresijo, in v ozadju ni psihoze, pa prvenstveno z

antidepresivi.

Omenili smo že, da nekateri pripisujejo nekaterim nevroleptikom tudi antidepresiven učinek, kar pa ni prepričljivo potrjeno z ustreznimi študijami. Zato nevroleptikov ne kaže predpisovati nepsihotičnim depresivnim bolnikom, neobhodni pa so kot dodatek antidepresivom pri psihotični depresiji, kjer velja kar za strokovno napako, če tega ne storimo.

Prav tako se pripisuje nekaterim nevroleptikom v nižjih odmerkih tudi anksiolitično delovanje. Tudi o tem je premalo kontroliranih študij. Vendar pa tudi v primeru, če bi to držalo, ni prav nobene potrebe, da bi pri stanjih strahu ali anksioznosti nevrotične geneze predpisovali nevroleptike, saj imamo na voljo zelo učinkovite anksiolitike. Razen tega nevroleptiki še zdaleč niso nenevarni, spomnimo se samo vseh zapletov te terapije posebno pri predisponiranih bolnikih, vključno s tardivnimi diskinezijami. V tem kontekstu je torej uporaba nevroleptikov vedno etično sporno dejanje. Nekateri menijo, da je nevroleptik kot anksiolitik indiciran le v primeru, če ni druge, enakovredne alternative. Drugi spet dopuščajo poskus nevroleptičnega zdravljenja pri težkih, nediagnosticiranih duševnih motnjah, potem ko so propadli vsi drugi poskusi zdravljenja, kjer torej empirično ugotavljamo morebiten uspeh po nevroleptikih oziroma poslabšanje tega stanja po njihovi prekinitvi.

Še nedolgo tega so priporočali visoke odmerke nevroleptikov pri zelo težkih obsesivno kompulzivnih motnjah, za katere vemo, da je psihoterapija slabo uspešna, pa tudi po anksiolitikih so uspehi prej slabi kot dobri. Ne glede na to, da je bila v tej indikaciji terapija z nevroleptiki morda v kakšnem primeru celo uspešna, pa danes dilema o zdravljenju obsesivno kompulzivnih motenj odpade, odkar poznamo ugoden učinek zaviralcev ponovnega privzema serotonina (klomipramin, fluoksetin).

Še najbolj etično sporni pa so poskusi zdravljenja z nevroleptiki pri osebno motenih, pri osebah z deviantnim spolnim vedenjem, pri pacientih z impulzivnimi in agresivnostnimi tendencami in dejanji in podobnih. Na žalost je to ponekod postala praksa, ki se izvaja tudi mimo psihatrije v zaporih, azilih in drugih ustanovah. Prav sedaj je v modi klopazin. Seveda takšna "terapija" služi bolj socialni kontroli kot resničnemu zdravljenju.

Kar zadeva osebno motnje, kot so shizotipske, borderline in podobne, so nevroleptiki indicirani v glavnem samo pri psihotičnih atakah v okviru teh stanj, sicer pa bi se jih morali izogibati.

Zelo široko, a tudi velikokrat sporno področje uporabe nevroleptikov je mentalno subnormalna populacija. Nevroleptiki bodo pri tej lahko

koristili v primerih nemira in agresivnosti, ki jih lahko v zelo širokem smislu označimo kot "psihotične". Pri tem so se bolj izkazali močni nevroleptiki, predvsem haloperidol, šibki pa utegnejo škodovati, ker znižujejo prag epileptičnega draženja. Vsekakor pa nevroleptična terapija pri teh osebah ne sme biti trajna in jo izvajamo z vso previdnostjo, saj spet nimamo na voljo evalvacijskih študij o njenem učinku. Pred očmi moramo imeti tudi to, da je organsko prizadeta populacija tista, ki je posebno občutljiva na toksičnost nevroleptikov.

Med nepsihotičnimi indikacijami za nevroleptično terapijo so tudi razni ekstrapiramidni sindromi (horea, tiki), kar pa spada v področje nevrologije.

## **VZDRŽEVALNA NEVROLEPTIČNA TERAPIJA SHIZOFRENIJE**

Vzdrževalna nevroleptična terapija ali "maintenance", prolongirana, long term terapija je tista terapija z nevroleptiki, ki jo izvajamo še vsaj nekaj mesecev oziroma nekaj let, včasih pa trajno (o tem so razna, ne vedno skladna poročila) pri tistih shizofrenih bolnikih, ki imajo že v začetku kroničen potek bolezni ali pri katerih se - vsaj v začetku - bolezen pojavlja fazično in smo pri prvih z zdravili in drugimi prizadevanji psihozo ublažili, pri drugih pa povsem odpravili akutno psihotično simptomatiko. Poudariti velja, da je prvi pogoj za indiciranje podaljšane terapije zanesljiva diagnoza shizofrenije.

Govorimo torej o terapevtski indikaciji vzdrževalne nevroleptične terapije, in pri tem zdravila delujejo supresivno na psihotične znake, in o profilaktični indikaciji, ko dajemo zdravila v remisiji in s tem skušamo preprečiti recidiv ali ublažiti psihotično simptomatiko ob morebitni ponovitvi. Seveda pa je pogosto težko ločiti, ali gre za eno ali drugo vrsto prolongirane terapije. Važno je le to, da je medikamentozna terapija samo eden od načinov celostnega obravnavanja shizofrenih bolnikov, čeprav pogosto ravno zdravila omogočajo izvedbo socioterapije in psihoterapije.

O učinkovitosti long term terapije shizofrenije je na voljo veliko korektno izvedenih študij pri velikem številu bolnikov. Te študije so pokazale za psihiatrijo in psihiatre res presenetljivo soglasje o tem, da je med bolniki, ki so po izzvenevanju akutne psihotične faze dobivali določen nevroleptik še naprej, kar 2 do 3 krat manj tistih, ki so recidivirali s psihozo, kot pa jih je bilo v skupinah bolnikov, ki so po nevroleptični

terapiji v akutni fazi sicer dobivali nevrolepitke in se pozdravili, po nastopu remisije pa dobivali placebo. Podobni rezultati so se pokazali tudi v študijah, kjer so bolniki s to prolongirano terapijo iz kakršnegakoli razloga prekinili. Naj torej ponovimo: bolniki z zanesljivo diagnozo shizofrenije, ki dobivajo nevroleptike še po zazdravljenju akutne psihotične faze v long term režimu, so, statistično gledano, 2 do 3 krat bolj zavarovani pred recidivom kot tisti brez tega zdravljenja.

Vendar pa je treba navesti še nekatere druge podatke, ki ravno tako izhajajo iz teh in drugih študij. Opisani ugodni učinek prolongiranega zdravljenja je zanesljivo dokazan za prva 3 do 4 leta takšne terapije, če gre za zanesljivejše prospektivne študije in za 4 do 10 let pri manj zanesljivih retrospektivnih študijah. Vse torej kaže, da so nevroleptiki bolj učinkoviti v prvih letih trajnega zdravljenja, pozneje pa da se bolezen vse bolj razvija v smislu naravnega poteka proti kroničnosti. Še vedno je torej odprto vprašanje, v kolikšni meri in za koliko časa z long term terapijo lahko preprečujemo ali ublažimo kroničnost pri shizofrenih bolnikih, če gledamo zelo dolgoročno. Prav veliko študij, ki bi spremljale te bolnike vsaj 10 do 20 let, namreč ni, čeprav so nam vsem znana neredka klinična opažanja bolnikov, ki po 10 in večletnem stanju dobre remisije, vzdrževane s prolongirano terapijo, po njeni prekinitvi prav kmalu, še v prvem letu ali promptno recidivirajo.

Vsi navedeni podatki in pomisleki morajo seveda krepiti našo kritičnost pri dolgoletnem predpisovanju nevroleptikov in zato moramo vsakega bolnika stalno in skrbno preverjati v smeri pravilnosti diagnoze in prognoze, evalvirati uspeh dosedanjega zdravljenja in prenašanja zdravila. Dodatne pomisleke nam morajo vzbuditi tudi podatki, da kljub korektno izvajani vzdrževalni terapiji recidivira tretjina bolnikov in da po drugi strani 10 do 20 % bolnikov ne recidivira tudi v primeru, če prolongirane terapije, ne prejemajo več (ali če dobijo v študijah placebo). Na vprašanje, kaj storiti z bolniki, ki recidivirajo kljub terapiji, še vedno ni pravih odgovorov. Zdi pa se, tako menijo nekateri, da je pri teh bolnikih nadaljnja terapija vendarle še na mestu, ker je sicer njihova prognoza slabša in hitreje nastopi kroničnost.

V kratkem lahko torej strnemo vse povedano v naslednji sklep: Vzdrževalna terapija shizofrenega bolnika je zelo učinkovita, a žal ne pri vseh bolnikih. Vsi pa je tudi ne rabijo. Kako torej izbirati bolnike, ki jim bo koristila? In kakšno strategijo long term režima bomo izbrali?

Prvi pogoj je, kot smo že večkrat, a morda še premalokrat omenili, zanesljiva diagnoza shizofrenije in prognostična ocena pri vsakem bolniku posebej. Prej se bomo odločili za trajno terapijo pri tistih bolnikih, pri



katerih je možnost recidive verjetnejša. Če pa ima bolnik za seboj že več recidiv, je pravzaprav zelo malo možnosti, da teh v prihodnosti ne bo več. Statistika namreč lepo pokaže, da se pri bolnikih z več ponovitvami bolezni v preteklosti po prekinitvi terapije pojavi psihotično poslabšanje pri kar 65 do 70 % že v prvem letu po tej prekinitvi. Kasneje pa verjetno kar pri vseh.

Za odločitev je pomembna tudi bolnikova konkretna situacija. Oceniti moramo, kaj namreč pomeni bolniku morebitna recidiva za njegovo zdravstveno in socialno funkcioniranje. Za marsikoga je vsaka naslednja ponovitev bolezni prava katastrofa in pri teh nam bo odločitev lažja. Lažja je tudi odločitev pri bolnikih s kronično progredientnim potekom shizofrenije že v samem začetku in je blagodejni učinek nevroleptičnega zdravljenja v prolongirani fazi zelo opazen, posebno potem, ko z zdravilom prekinemo in pride večinoma do takojšnjega poslabšanja.

Dilemo predstavlja nemalokrat tudi odločitev, kaj storiti po prvi psihotični fazi, ki se je povsem pozdravila. V tem primeru velja slediti priporočilu, da izvajamo long term terapijo še 3 mesece do enega leta po nastopu trdne remisije, torej vsaj še v času, ki se zdi najbolj kritičen za nastanek recidive. Po tem obdobju ponovno ocenimo situacijo in prognozo in se tudi po dogovoru z bolnikom in svojci odločimo, kako bomo ravnali v prihodnje. Važno je, da preveč ne popuščamo niti bolnikom niti svojcem, ki zaradi dobre remisije (le ta pa je morda nastala ravno zaradi uspešne terapije in je v nevarnosti ob prekinjanju!) menijo, da nadaljnje zdravljenje ni več potrebno.

V delno pomoč pri odločitvah nam je tudi ocenitev prognostičnih dejavnikov pri vsakem bolniku posebej. Dejavniki, ki najavljajo večjo možnost recidive in hitrejši razvoj bolezni v kroničnost, so odsotnost normanih čustvenih reakcij in manifestiranje globljih, za shizofrenijo tipičnih čustvenih sprememb v smislu čustvene otopelosti oziroma plitvosti in čustvene neadekvatnosti. Slab prognostični znak je tudi neurejeno socialno okolje in družina, ki v zvezi s svojcem - bolnikom pretirano čustveno reagira. Znak, ki napoveduje slab izid bolezni, je tudi bolnikova osamljenost, število in čas prejšnjih hospitalizacij, zgodnji začetek bolezni, višji potrebni nevroleptični odmerki v prejšnjih bolezenskih fazah in moški spol.

Nevroleptična terapija, posebno dolgotrajna, pomeni za bolnika precej hudo in zaradi cele vrste zgodnjih ali kasnih zapletov lahko tudi nevarno izkušnja. Trdimo pa, da se je možno izogniti skoraj vsem hujšim zapletom. Terapija, ki jo izvaja nevešč, nefleksibilen, neiznajdljiv in neizkušen zdravnik brez supervizije, lahko povzroči pogosto videno paradokсно stanje, ko je bolnik bolj bolan zaradi terapije kot zaradi bolezni. Po drugi strani pa je neizkušen zdravnik v nevarnosti, da prekinja terapijo, ki jo morda bolnik odklanja zaradi svoje paranoidnosti in ne toliko zaradi objektivnih težav, čeprav vsi v njegovi okolici opažajo, da se je z njim zgodila velika in ugodna sprememba ravno po nevroleptični terapiji. Ne manjka pa tudi zdravnikov, ki trdijo, da se bolniki na nevroleptike navežejo, čeprav pri teh zdravlilih ni adicije v takem smislu, kot jo vidimo pri opijatih ali pri anksiolitikih.

Nevroleptike torej dobivajo bolniki, ki jih (več) ne rabijo, ali pa jih ne dobivajo (več) tisti, ki bi jim bili še nujno potrebni. Cilj nevroleptične terapije pa je vendarle racionalna in primerno izbrana terapija pri konkretnem bolniku, pri točno določeni indikaciji in v ustreznem trajanju.

*Napake pri diagnostiki.* Če gre za akutno psihotično stanje katerekoli geneze, pri indiciranju nevroleptične terapije ne bomo imeli posebnih težav, seveda v okviru že navedenih zadržkov. Za vzdrževalno zdravljenje kronične psihoze, pri tem mislimo predvsem na shizofrenijo, pa je prvi pogoj zanesljiva diagnoza. V literaturi je nešteto podatkov o tem, kako nezanesljivi in prenašljivi smo pri diagnosticiranju shizofrenije pri prvem psihotičnem pojavljanju. Pravijo, da ne drži kar polovica prvih diagnoz shizofrenije. Za te se kasneje izkaže, da so to bile kratke, pretežno reaktivne in s shizofrenijo prav nič povezane psihoze. Problem pa ima tudi drugo plat. Mnogi zdravniki ne vidijo (ali iz raznih razlogov nočejo videti), da gre pri konkretnem psihotičnem bolniku za prvo javljanje shizofrenije, z vsemi izpolnjenimi kriteriji veljavnih diagnostičnih klasifikacij. Vse to pa je lahko usodno za načrtovanje terapije. Da se bomo temu izognili, torej ne zadostuje enkrat in površen diagnostični postopek, ampak občasno preverjanje diagnoze, prognoze, dosedanjega poteka in spremljanje vseh relevantnih dejavnikov v tej zvezi. Za to pa je potreben stalen bolnikov kontakt z zdravnikom in stalna revizija oziroma supervizija v preteklosti opravljenih odločitev. Skoraj odveč je tudi poudariti, kako škodljivo utegne

biti za psihotičnega bolnika dandanes ne tako redko, tudi od zdravnikov izraženo prepričanje, da diagnostika ni važna, češ da je psihozo razumeti kot nekakšno življenjsko krizo in ne kot bolezen in da torej zdravila niso potrebna.

*Napake pri izboru nevroleptikov.* O principu izbiranja pravšnjega nevroleptika smo nekoliko že govorili. Vsi nevroleptiki (razen promazina) imajo v pravšnjem odmerku približno enako protipsihotično delovanje. To dokazujejo primerjalne študije. Seveda pa so tu tudi klinične izkušnje posameznih zdravnikov, ki jih ne gre zanemarjati. V principu pa izberemo nevroleptik z ozirom na to, ali želimo močnejši sedativni učinek ali pa je ta celo nezaželen ali pa z ozirom na to, katerim stranskim učinkom se pri določenih bolnikih želimo izogniti, na primer pretiranim ekstrapiramidnim, vegetativnim učinkom, prolaktinskemu delovanju, dvigu telesne teže itd. Tudi ne drži, da imajo posamezni nevroleptiki prav določen profil delovanja, in je zato povsem zgrešena (zaradi kumulirajočih se neugodnih stanskih učinkov pa tudi škodljiva) praksa kombinacije več, tudi 5 do 6 nevroleptikov. Morda je priporočljiva le kombinacija šibkega in močnega nevroleptika v začetni terapiji zelo agitiranega bolnika. S to kombinacijo naj bi z nekoliko nižjimi odmerki sumirali protipsihotične učinke obeh in se izognili neugodnim učinkom enih ali drugih.

Mnogo napak delamo tudi pri odmerjanju. Doza je bistveno važna za uspeh terapije in nemalo "neuspehov" je posledica neustreznega oziroma prenizkega odmerjanja. Pri tem je treba vedeti, da se bolniki med seboj zelo, tudi desetkratno razlikujejo glede na individualno občutljivost za nevroleptične učinke. Pravšnji odmerek moramo torej dognati potrpežljivo pri vsakem bolniku posebej, pri tem pa nam pomagajo srednje priporočene doze za vsako zdravilo. Važna je tudi starost in morebitna organska prizadetost. Ne pozabimo torej, da je prenizka doza neučinkovita, previsoka pa je povezana s toksičnimi učinki! Odmerek pri vzdrževalni terapiji pa naj bi v načelu ne bil nižji od petine odmerka, ki smo ga predpisovali v akutni fazi psihoze.

*Nestrpnost terapevtov.* Za neuspešno zdravljenje je pogosto kriv tudi nepotrpežljiv terapevt, ki hitro, na nekaj dni ali celo nekaj ur menjava različne nevroleptike in (ali) njihove odmerke. Vedeti moramo, da akutna simptomatika, ki se izraža v nemiru, agresivnosti, nespečnosti in tako dalje, potrebuje za umirjenje tudi nekaj dni do 3 tednov. Afektivni simptomi, kot so strah, anksioznost in depresivnost, tudi ob povsem adekvatnem zdravljenju potrebujejo za izboljšanje 2 do 5 tednov. Da se

bistveno popravijo ali izginejo blodnje ali halucinacije, je potrebno 6 do 8 tednov intenzivnega zdravljenja. Če se na primer bolnik umiri, je pa blodnjav in halucinatoren še nekaj tednov, torej še ni rečeno, da terapija ni na pravi poti in je pač potrebno potrpežljivo čakati. Za rezistentnega na nevroleptično terapijo po pravilu proglasimo šele tistega bolnika, ki smo mu v zgoraj omenjenih časovnih okvirih neuspešno predpisovali enega za drugim 3 nevroleptike iz različnih kemičnih skupin in v dovolj visokem odmerku. Raziskave kažejo, da je po prvem javljanju shizofrenske bolezni takih rezistentnih bolnikov okrog 7 %.

V primeru rezistentnosti preverimo, če ne gre morda za bolnikovo nesodelovanje ali če je v ozadju neki organski dejavnik, ki zdravljenje zavira. Sicer pa razmislimo še o drugih terapevtskih možnostih, na primer o uvajanju litija ali karbamazepina. Objavljeni so tudi obetavni poskusi s propranololom, čeprav vse študije ne potrjujejo nekaterih dobrih kliničnih izkušenj. Ne pozabimo tudi na alternativne oziroma netipične nevroleptike, ki so včasih odrešilni.

Bolnik torej potrebuje za okrevanje kar precej časa in potrpežljivega terapevta!

*Škodljive kombinacije z drugimi psihofarmaki.* Dandanes skorajda ni več shizofrenega bolnika, ki ne bi dobival takšne ali drugačne kombinacije raznih psihofarmakov. Včasih celo po več nevroleptikov, antidepresivov, anksiolitikov in dodatno še antiparkinsonikov hkrati. Seveda od teh zdravil ni nobene koristi, toksične okvare pa so lahko zelo hude. O ustreznosti ali neustreznosti določenih kombinacij smo že govorili. Vse preveč shizofrenih bolnikov dobiva antidepresive, ki so indicirani le pri jasnem depresivnem sindromu ali depresivni psihozi v okviru depresivnega pomika ali pri shizoafektivni psihozi. Ni pa prav, da jih predpišemo pri vsaki depresivni razbranosti ali celo pri čustveni labilnosti. Vemo, da kombinacija nevroleptika z antidepresivom in morda še antiparkinsonikom lahko prav hitro privede do toksičnih učinkov, predvsem toksičnih psihoz, ileusa, retencije urina, kardiovaskularnih in drugih zapletov. Sami antidepresivi pa lahko v določenih primerih poslabšajo psihotično simptomatiko.

Redko, razen že v opisanih primerih, je racionalna kombinacija nevroleptika z anksiolitikom. Če anksiolitik že indiciramo, na primer pri hujši nespečnosti, ga praviloma ne za stalno.

*Nepotrebno antiparkinsonsko zdravljenje.* Raziskave kažejo, da dobiva antiparkinsonike kakih 60 % bolnikov, ki dobivajo nevroleptike (po

lastnih izkušnjah bi dejal, da je v naših razmerah ta odstotek še višji), realno potrebo po tej terapiji pa ima po prilagoditvi nevroleptičnega odmerka samo še slaba tretjina vseh bolnikov.

Antiparkinsoniki so zaradi mnogih razlogov nevarni. Povečujejo predispozicijo za tardivne diskinezije ali jih celo povzročajo; v družbi z nevroleptiki in antidepresivi lahko povzročajo že omenjene hude toksične učinke in imajo tudi negativne posledice za bolnikovo kognitivno funkcioniranje. Lahko povzročijo odvisnost. Zmanjšujejo tudi terapevtsko učinkovitost nevroleptikov in s tem povzročijo zahtevo po višanju nevroleptičnega odmerka. Lahko so povzročitelji hipertermičnih epizod.

Mnogo bolnikov torej ne potrebuje antiparkinsonske terapije in je ta lahko škodljiva. Zato nikoli, razen pri začetnem zdravljenju z visokimi odmerki močnih nevroleptikov, ne dodajamo antiparkinsonika profilaktično, ampak šele takrat, ko ga bolnik res potrebuje. Še prej pa poskušamo s prilagoditvijo nevroleptičnega odmerka ali z zamenjavo zdravila s preparatom, ki je v tem pogledu blažji.

*Napake pri izvedbi prolongirane terapije.* Tudi če diagnoza shizofrenije trdno drži, vzdrževalnega zdravljenja ne izvajamo avtomatično dolga leta. Nekaj ali kar precej takih žalostnih primerov vidimo v domovih in azilih, pa tudi v bolnišnicah, kjer bolnik psihiatra ne vidi več ali pa ga zelo redko.

V režim prolongiranega zdravljenja nujno sodijo krajše ali daljše prekinitve terapije ali vsaj poskusi prekinitve. Nekateri prakticirajo prekinitve čez vikend ("drug holidays") ali pa še daljše, tudi nekajmesečne prekinitve. O teh praktikah pa žal ni študij, ki bi potrjevale ali zanikale ustreznost te prakse z ozirom na število relapsov. Tudi ni podatkov o tem, ali tak režim pogojuje manj tardivnih diskinezij, čeprav se to zdi logično. Nekateri priporočajo tudi t.i. intermitentno dajanje nevroleptikov. Pri tem z nevroleptikom prekinemo, ko primerno izbrani in manj rizični bolnik doseže trdno remisijo, in ga potem skrbno opazujemo. Ob pojavljanju prvih prodromov psihoze pa spet uvedemo staro terapijo. Tudi za to prakso nimamo zanesljivih evalvacijskih študij. Kaže pa, da je recidiv ob tem režimu vendarle več.

1. Benkert O, Hippus H. Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin, Springer 1992
2. British National Formulary, London, BMA, 1993
3. Davis J M et al. Antipsychotic Drugs. In: Kaplan H I, Sadock B J eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Fifth Ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1989, 1591.
4. Grebb J A. Introduction and Overwiev. Ibidem, 1574.
5. Kane J M. Schizophrenia: Somatic Treatment. Ibidem, 777.
6. Žvan V. Psihofarmakoterapija shizofrenije in shizofreniji sličnih psihoza. In: Lokar J ed. Klinička psihofarmakoterapija. Beograd: Medicinska knjiga, 1990, 190.