

Petinštirideset let nevroleptikov Forty-five years of neuroleptics

Anton Šteblaj*, Rok Tavčar**, Mojca Z. Dernovšek***

Ključne besede
antipsihotiki
psihoze – zdravljenje z zdravili

Key words
antipsychotic agents
psychotic disorders – drug therapy

Izvleček. Nevroleptike so slučajno odkrili leta 1950. Z leti so se pri njihovi uporabi nabrale obsežne klinične izkušnje. Znanje o mehanizmu njihovega delovanja je omogočilo razvoj novih domnev o vzroku duševnih motenj. Dejansko so nevroleptiki še vedno simptomatska zdravila, saj ne delujejo na vzroke duševnih motenj. V preglednem članku avtorji kratko opisujejo odkritje in razvoj nevroleptikov, podrobneje pa obravnavajo mehanizme njihovega delovanja, farmakokinetiko in stranske učinke. Podani so številni dokazi o učinkovitosti nevroleptikov pri zdravljenju psihoz. Obsežno so navedena načela racionalne uporabe nevroleptikov. Izogibati se je potrebno sočasni uporabi več zdravil, odmerke je treba prilagajati posameznemu bolniku, ocena učinka zdravila pa je možna šele po štirih do šestih tednih. Avtorji kritično obravnavajo najnovejša prizadevanja pri iskanju novih zdravil, ki naj bi bila uspešnejša pri zdravljenju negativnih simptomov shizofrenije, hkrati pa naj bi imela manj stranskih učinkov.

Abstract. Neuroleptics were discovered by chance in 1950. Since then, a substantial body of clinical experiences has been collected. The understanding of mechanisms of their action stimulated the development of new theories about the causes of mental disorders. Neuroleptics are symptomatic drugs, because they do not affect the principal causes of mental disorders. The authors give a brief historical review of the development of neuroleptics, and discuss in detail their pharmacokinetics, mechanisms of action and side effects. Clinical efficacy of neuroleptics is illustrated by a number of examples, and some guidelines for a rational use of these drugs are given. Polypharmacy should be avoided and the dosage individualised. The patient's response to treatment should be evaluated no sooner than four to six weeks after the initiation of therapy. The authors review the latest achievements in the search for new neuroleptics, which are expected to treat more effectively negative manifestations of schizophrenia and to cause fewer side effects.

Uvod

Teče že 46. leto od odkritja nevroleptikov in 44 let od prve klinične uporabe. Po tolikšnem času se je vredno ozreti nazaj, na izkušnje in dileme iz preteklosti, in kritično ovrednotiti sedanje stanje. Zdravljenje z nevroleptiki je povzročilo spremembo obravnave bolnikov z duševnimi motnjami, razvoj domnev o vzrokih duševnih motenj in iskanje novih zdravil.

Odkritje nevroleptikov je omogočilo učinkovitejše zdravljenje bolnikov z duševnimi motnjami. To je pripomoglo k spreminjanju vloge psihiatričnih bolnišnic in k zapiranju azilov, kjer so bolniki prej prebili dolga leta, ter omogočilo razvoj rehabilitacijskih programov. Uvedba nevroleptikov je pomenila enega največjih dosežkov, ne samo v psihiatriji, temveč v celotni medicini (1). V začetnem navdušenju so ponekod zašli celo v dru-

Anton Šteblaj, dr. med., Psihiatrična klinika, Klinični center, Studenc 48, 1260 Ljubljana Polje
As. dr. Rok Tavčar, dr. med., Psihiatrična klinika, Klinični center, Studenc 48, 1260 Ljubljana Polje
As. dr. Mojca Z. Dernovšek, dr. med., Psihiatrična klinika, Klinični center, Studenc 48, 1260 Ljubljana Polje

go skrajnost, v varčevanje na račun duševno bolnih. Bolnike so odpuščali, zmanjševalo se je število postelj. Tudi bolniki, ki bi potrebovali bolnišnično oskrbo, so ostali na cesti. Zato ne preseneča provokativna ugotovitev Sculla, da so v 19. stoletju zidali nove psihiatrične bolnišnice in zanemarjali njihove »stanovalce«, v 20. stoletju pa te bolnišnice rušijo in zanemarjajo odpuščene bolnike (2).

Odkritje in razvoj nevroleptikov

Prvi odkriti nevroleptik je bil klorpromazin. Odkrit je bil naključno, med iskanjem novih antihistaminikov v laboratorijih farmacevtskega podjetja Rhône-Poulenc leta 1950.

V psihiatriji se je obdobje nevroleptikov pričelo maja leta 1952. Takrat so Delay in sodelavci na sestanku Psihološke sekcije Francoske zdravniške zbornice predstavili klorpromazin in poudarili njegovo učinkovitost pri bolnikih z izraženo agitacijo, manijo in delirijem (3). Samo dve leti kasneje, jeseni 1954, so klorpromazin začeli uporabljati tudi v Sloveniji (4).

Novo skupino zdravil je Delay leta 1955 poimenoval nevroleptiki (pripona *leptis* pomeni prijeti, držati) (5). Danes se vse bolj uporablja tudi ime antipsihotiki. Leta 1957 sta Delay in Deniker postavila pet kriterijev, s katerimi sta jih opredelila (6):

- umiritev bolnika brez izgube zavesti,
- zmanjšanje vznemirjenosti, motoričnega nemira in nasilnosti,
- zdravilen učinek na psihoze,
- vpliv na avtonomno živčevje in
- primaren vpliv na subkortikalne možganske strukture.

Tedaj so z »vplivom na subkortikalne strukture« mislili predvsem ekstrapiramidne stranske učinke.

Vpliv nevroleptikov na t. i. pozitivne simptome shizofrenije, kot so blodnje, halucinacije, formalne motnje mišljenja in zmanjšanje vznemirjenosti bolnika ob neokrnjeni zavesti, je bil za tiste čase nekaj izjemnega.

Številne raziskave so kmalu po uvedbi klorpromazina nedvomno potrdile njegovo terapevtsko učinkovitost v primerjavi s placebom (7). Rezultat tega je bil nesluten razvoj novih nevroleptikov, tako da jih je bilo že konec 50. let na tržišču najmanj deset različnih vrst. Nevroleptike iz skupine butirofenonov so odkrili leta 1958, prvi nevroleptik iz skupine benzamidov pa leta 1965 (8).

Danes bi lahko, v grobem, nevroleptike delili v naslednje skupine (1):

- fenotiazini: z alifatsko stransko verigo (predstavnik: klorpromazin), s piperidinsko stransko verigo (tioridazin), s piperazinsko stransko verigo (flufenazin);
- tioksanteni (flupentiksol, cuklopentiksol);
- butirofenoni (haloperidol);
- ostali: difenilbutilpiperidin (pimozid), dibenzodiazepin (klozapin), benzisoksazol (risperidon), benzamid (sulpirid), substituirani benzamidi (rakloprid, amisulprid) in drugi.

Druga, prav tako zgodovinska delitev nevroleptikov je na klasične in atipične. Ime »atipičen nevroleptik« (9) pove, da ima zdravilo antipsihotično delovanje, vendar ne povzroča ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Prvi atipični nevroleptik je bil sulpirid. Kmalu mu je sledil klozapin, ki je tudi najbolj znan. Danes poznamo poleg omenjenih še celo vrsto atipičnih nevroleptikov (10).

Raziskave so pokazale, da med posameznimi klasičnimi nevroleptiki v glavnem ni razlik v antipsihotičnem učinku in se ločijo le po stranskih učinkih (11, 12). Izjema je morda le promazin, ki naj bi imel slabši antipsihotični učinek (13).

Uporaba nevroleptikov

Če pustimo ob strani uporabo nevroleptikov v neurologiji in anesteziologiji, uporabljamo v psihiatriji nevroleptike za zdravljenje psihotične simptomatike, pa tudi motečega vedenja (7):

- zdravljenje shizofrenije, blodnjavih motenj, motenj razpoloženja,
- zdravljenje akutnih in kroničnih organskih duševnih motenj in
- kot anksiolitik pri nepsihotičnih stanjih (redko).

Prednost nevroleptikov je, da ne povzročajo odvisnosti in odtegnitvenega sindroma (1).

Mehanizem delovanja nevroleptikov

Nevroleptike so začeli uporabljati, ne da bi poznali podrobnejši mehanizem njihovega delovanja. Šele leta 1963 je Carlsson ugotovil, da vsi nevroleptiki zasedejo postsinaptične dopaminergične (D) receptorje (14), kar se je kasneje odrazilo v več hipotezah o vzroku shizofrenije v motnji dopaminergičnega sistema (15, 16).

Dopaminergične receptorje delimo na družino D₁ (D₁, D₅) in družino D₂ (D₂, D₃, D₄) (1, 3). Receptorje D₁ in D₂ najdemo po vsej možganovini (v možganski skorji prevladujejo receptorji D₁, v limbičnem sistemu in striatumu pa D₂). Ostale dopaminergične receptorje najdemo zlasti v limbičnem sistemu, malih možganih in skorji čelnega režnja. Glavno delovanje nevroleptikov naj bi bilo posledica zasedbe receptorjev D₂ (17, 18). Večina nevroleptikov v zdravilnih odmerkih zasede 70–80 % receptorjev D₂ mezokortikalne in mezolimbicne poti (19–21). Ocenjujejo, da se pri več kot 80 % zasedenosti receptorjev D₂ nigrostriatne poti pojavijo ekstrapiramidni stranski učinki (1, 3). Klozapin v zdravilnem odmerku zasede le 40–65 % receptorjev D₂, kar je verjetno razlog mnogo redkejšega pojava ekstrapiramidnih stranskih učinkov pri zdravljenju s tem nevroleptikom. Ker klozapin med vsemi nevroleptiki hkrati zasede največ receptorjev D₁ (približno 40 %), je nastala tudi domneva, da je vzrok redkejšega pojava ekstrapiramidnih stranskih učinkov pri klozapinu ravno uravnoveženost zasedenosti receptorjev D₁ in D₂ (22, 23). Nepojasnjeno ostaja dejstvo, da klinični antipsihotični učinek večinoma nastane šele po nekaj dneh ali tednih od začetka dajanja nevroleptikov, medtem ko pride do zasedbe dopaminergičnih receptorjev že v nekaj minutah do nekaj ur. Ena od možnih razlag je t. i. »depolarizacijski blok« dopaminergičnih nevronov, kar pomeni, da je obračanje dopamina večje le na začetku prejemanja nevroleptikov in se kasneje vrne na prejšnjo raven (24, 25).

Antipsihotični učinek pa verjetno ni odvisen le od zasedbe dopaminergičnih receptorjev, saj skoraj vsi nevroleptiki delujejo tudi na vrsto drugih nevrottransmiterskih sistemov. Za vse znane nevroleptike vemo, katere receptorje in v kakšni meri zasedajo (26). Zaradi učinkovitosti klopazina, ki zaseda tudi serotonergične (5-HT₂) receptorje v skoraj 90 % (27), so začeli podrobno raziskovati njihovo vlogo pri duševnih motnjah. Ena izmed razlag je, da serotonergični sistem zavira delovanje dopaminergičnega (28), vendar so podrobnosti še vedno slabo znane. Zasedba receptorjev 5-HT₂ naj bi v nigrostriatni poti povečala obračanje dopamina in tako zmanjšala ekstrapiramidne stranske učinke, hkrati pa naj bi tudi povečala obračanje dopamina v možganski skorji čelnega režnja, kar zmanjša negativne simptome shizofrenije (29). Negativni simptomi shizofrenije (motnje volje in čustvovanja) po zdravljenju s klasičnimi nevroleptiki navadno ne izvenijo, zdravljenje z atipičnimi nevroleptiki pa jih zmanjša (30).

Danes še vedno velja, da so nevroleptiki pravzaprav simptomatska zdravila, saj ne delujejo na vzrok duševne motnje (ki ga ne poznamo) (7, 31).

Stranski učinki nevroleptikov

Že dve leti po uvedbi nevroleptikov v zdravljenje so raziskovalci opozorili na resne stranske učinke.

Nevroleptiki imajo majhno terapevtsko širino, kar pomeni, da so odmerki, ki delujejo zdravilno, zelo blizu odmerkom, ki povzročajo stranske učinke (32). Zaradi neselektivnega delovanja nevroleptikov na različne nevrottransmitorske sisteme imajo ta zdravila številne stranske učinke (33), ki se pojavijo pri 45–90 % bolnikov in so odvisni od odmerka zdravila (34). Stranski učinki omejujejo uporabo nevroleptikov in lahko bolnika motijo, slabšajo njegovo sodelovanje pri zdravljenju, omejujejo izvajanje različnih dejavnosti in s tem vplivajo na uspešnost rehabilitacije (35).

Stranske učinke delimo na (v oklepaju so najpogostejši ali najbolj neprijetni):

- ekstrapiramidne stranske učinke (distonija, akatizija, parkinsonizem, diskinezija);
- stranske učinke na področju avtonomnega živčevja (znižanje krvnega tlaka, antiholinergični učinki, maligni nevroleptični sindrom);
- subjektivne stranske učinke (umirjenost ali vznemirjenost, motnje spoznavnih funkcij, pomanjkanje volje, čustvena otopelost);
- druge (obarvanje kože, preobčutljivost na svetlobo, obarvanje beločnice, očesne leče, steklovine in mrežnice, znižanje koncentracije belih krvničk in krvnih ploščic, zastojna zlatenica itd (1, 36).

Ekstrapiramidni stranski učinki nastanejo zaradi zasedbe dopaminergičnih receptorjev nigrostriatne poti (1, 37).

Parkinsonizem se pojavi pri 15–90 % bolnikov po nekajtedenski izpostavljenosti nevroleptikom in odvisno od odmerka zdravila (32). Pri bolnikih najdemo psihomotorično zavrtost, okorelost mišic in tresenje. Znake parkinsonizma so raziskovalci našli tudi pri 17 % bolnikov s shizofrenijo, ki še nikoli niso prejeli nevroleptika (38).

Vitorović (4) slikovito opisuje z zdravili povzročeni parkinsonizem: »Številne bolnice so sedele mirno, skoraj negibno, bile so včasih nagnjene naprej, roke so imele v krilu pred seboj, neredko so se jim roke tresle, obrazi so jim bili brezizrazni in mastni, nekaterim se je iz ust cedila slina. Govorile so težko in počasi ... Imeli ste vtis, da ste v nekem posebnem zavodu, v katerem se zdravijo bolniki zaradi Parkinsonove bolezni ...«.

Ob parkinsonizmu ukrepamo z znižanjem odmerka nevroleptika, zamenjavo nevroleptika ali z dodatkom antiholinergičnega antiparkinsonika (npr. triheksifenidil, biperiden) (39).

Pozne (tardivne) diskinezije so horeoatetoidni zgibki, ki se kažejo kot žvečenje, oblizovanje ustnic, cmokanje, šobljenje, mežikanje, nesmiselni gibi rok, nog ali trupa (40). Simptomi so lahko zelo blagi in jih zlahka prezremo, ali zelo hudi in bolnika ovirajo (41). Pri bolnikih, starejših od 45 let, so v prospektivni raziskavi ugotovili pogostnost pozne diskinezije leto dni po uvedbi nevroleptika pri 26 % bolnikov, po dveh letih pri 52 % in po treh letih pri 60 % (41). Pri mlajših bolnikih so ugotovili manjšo pogostnost: 5 % po enem letu, 19 % po štirih letih in 26 % po šestih letih (40). Učinkovitega zdravljenja poznih diskinezij ne poznamo.

Vseh diskinezij ne moremo pripisati nevroleptikom, saj so spontane diskinezije pri bolnikih s shizofrenijo opisali že pred obdobjem uporabe nevroleptikov (38).

Akatizijo bolniki opišejo kot občutke nelagodja, nemira, siljenja k nenehnemu gibanju kljub utrujenosti, motnje osredotočenosti, razdražljivost, kar je podobno simptomom psihoze (32). Opazimo lahko prestopanje z noge na nogo, če skuša bolnik mirno stati, oziroma prekrizevanje nog in gibanje z rokami, če bolnik sedi (42, 43). Akatizija se pojavi po nekaj tednih po uvedbi nevroleptika pri približno 25 % bolnikov in je odvisna od odmerka zdravila (32). Pri akatiziji ukrepamo z zmanjšanjem odmerka nevroleptika ali z dodatnimi zdravili kot so benzodiazepini, blokatorji adrenergičnih receptorjev β ali antiholinergični antiparkinsoniki (39).

Distonija nastane v prvih dneh po uvedbi nevroleptika. Pri bolniku (navadno so to mladi moški) se pojavijo mišični krči ali nenavadne drže udov ali trupa, ob tem pa je bolnik prestrašen (37). Akutno distonijo lahko pričakujemo pri 20 % bolnikov in je opravičilo za profilaktično predpisovanje antiholinergičnih antiparkinsonikov na začetku zdravljenja z nevroleptiki (37, 43).

Stranske učinke s strani vegetativnega živčevja lahko razložimo z delovanjem na različne vrste neurotransmitskih sistemov. Stranski učinki, ki so posledica zasedenosti muskarinskih holinergičnih receptorjev so: suha usta, zastoj seča, motnje vida (zaradi nezmožnosti prilagajanja očesne leče), pospešitev srčnega utripa, poslabšanje glavkoma z ozkim kotom, zapeka, zmedenost (26, 43, 44). Znižanje krvnega tlaka ob vstajanju nastane zaradi zasedbe adrenergičnih receptorjev α_1 in histaminergičnih receptorjev H_1 (26).

Zvečanje telesne teže je malo raziskan stranski učinek in ga navadno povezujejo z blokado serotonergičnih receptorjev in receptorjev H_1 v hipotalamusu in pa tudi z neposrednim učinkom na presnovo maščob prek serotonergičnih receptorjev (26).

Motnje v spolnih funkcijah lahko nastanejo zaradi zasedbe dopaminergičnih, serotonergičnih, noradrenergičnih in holinergičnih receptorjev.

Bolniki pogosto tožijo zaradi pretirane umirjenosti, težav pri osredotočenju, občutkov drogiraniosti in čustvene neodzivnosti ali pomanjkanja pobud. Omenjene stranske učinke so poimenovali sindrom deficita, povzroččen z nevroleptiki (45).

Manj vemo o vzrokih disforične ali pa depresivne reakcije po zdravljenju akutnih faz shizofrenije. Nekateri psihiatri menijo, da gre za znake bolezni, drugi govorijo o posledici ekstrapiramidnih stranskih učinkov, za tretje pa je to samostojen stranski učinek (6, 46).

Zasedba receptorjev D_2 tuberoinfundibularne poti poveča sproščanje prolaktina in galaktorejo (20–22, 33).

Nekateri stranski učinki so nevarni. Neposrednih vzrokov nevroleptičnega malignega sindroma, ki se kaže kot vročina, motnje zavesti in okorelost mišic, ne poznamo (47). Enako velja za opisane primere nenadnih smrti (48).

Vsi nevroleptiki lahko povzročijo znižanje koncentracije belih krvničk, ki se popravi po ukinitvi zdravila (49). Ker je pri klopazinu opisanih več primerov agranulocitoze, je potreben stalen nadzor krvne slike (50). Obetaven atipični nevroleptik remokspriid je bil zaradi povzročanja aplastične anemije nedavno umaknjen s tržišča (51).

Opozoriti velja še na obraten (paradoksen) učinek adrenalina. Zaradi zasedenosti adrenergičnih receptorjev α z nevroleptikom se adrenalin veže na adrenergične receptorje β in s tem povzroči znižanje krvnega tlaka (52).

Čeprav dosedanje izkušnje ne kažejo na rakotvornost nevroleptikov, pa avtorji v pred kratkim objavljeni študiji ugotavljajo več raka na dojki pri kroničnih psihiatričnih bolnicah (53). Seveda pa ni rečeno, da je razlika nastala prav zaradi nevroleptikov, čeprav le-ti povzročajo povišanje koncentracije prolaktina in druge endokrinološke spremembe, ki so eden od dejavnikov tveganja za omenjeno vrsto raka.

Okvara (obarvanost) mrežnice lahko nastane pri odmerkih tioridazina, večjih od 800 mg/dan, klorpromazin pa povzroča sivo obarvanje kože (39). Redke in prehodne so motnje v delovanju jeter, kot so zastojna zlatenica in povečanje jetrnih encimov v serumu (39). Nevroleptiki znižajo prag za nastanek epileptičnih napadov (39).

Danes vemo, da stranskih učinkov nevroleptikov ne smemo podcenjevati, saj so neprijetni in lahko tudi nevarni. Zato še vedno iščejo zdravilo, ki bi imelo čim manj stranskih učinkov.

Farmakokinetika nevroleptikov

Dahl (54) ocenjuje, da se biološka razpoložljivost istega zdravila v plazmi posameznikov razlikuje celo 10–20-krat. Zato je potrebno prilagajanje odmerka za vsakega bolnika posebej. Razpolovni čas klasičnih nevroleptikov znaša okrog 10 do 30 ur, ravnotežje dosežemo po 2 do 5 dneh. Povprečno se vsak nevroleptik v jetrih presnovi v 30 presnovkov, od tega jih ima nekaj tudi klinični učinek (54). Nevroleptiki se močno vežejo

na plazemske beljakovine. Učinek prvega prehoda skozi jetra pri peroralnem dajanju nevroleptikov zmanjša biološko razpoložljivost za 30–40 % (55).

Klasični nevroleptiki so na voljo v tabletah/dražejih, nekateri tudi v raztopini in v injekcijah za intramuskularno (redko tudi intravenozno) uporabo. Nekaj (klasičnih) nevroleptikov je na voljo tudi v obliki depoja za vzdrževalno oziroma preprečevalno zdravljenje. Pri teh pripravkih je zdravilo vezano v obliki dekanooata in se po vbizganju v mišico počasi (več tednov) sprošča (56). To je za bolnika ugodnejše, saj mu večinoma ni potrebno jemati nobenih »tablet« in je zato tudi sodelovanje boljše (57). Posebnost je ciklopentiksol, ki je na voljo tudi v obliki acetata in se po intramuskularnem dajanju sprošča 2–3 dni. Zato v akutni fazi ni potrebno dajati injekcij večkrat dnevno, ampak le vsakih nekaj dni (58). Zaradi obstoja nevroleptikov v različnih oblikah je moč bolnika zdraviti ves čas trajanja bolezni z istim zdravilom. V akutni fazi se odločamo za peroralno ali parenteralno obliko, kasneje pa zlasti za zdravljenje z depoji (59).

Atipični nevroleptiki, z izjemo sulpirida in klozapina, še niso na voljo v parenteralni obliki.

Klinični vidiki uporabe nevroleptikov

Racionalno zdravljenje

Včasih so menili, da posamezni nevroleptiki bolj specifično delujejo na nekatere simptome, zato so jih dajali tudi po pet ali šest hkrati. Danes vemo, da takšnih razlik ni. Zato se je potrebno izogibati sočasni uporabi več nevroleptikov, saj s tem le večamo možnost stranskih učinkov (60). Posebna previdnost je potrebna pri mlajših, starih ali telesno prizadetih osebah in med nosečnostjo. Podobno velja tudi za hkratno dajanje uspaval ali anksiolitikov, katerih uporaba je morda smotrna v akutni fazi bolezni, kasneje pa večinoma ni več potrebna (61).

Poseben problem je predpisovanje antiholinergičnih antiparkinsonikov. Pogosto jih (preventivno) predpišejo že ob začetku zdravljenja z nevroleptiki, čeprav bolnik nima ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Res pa je, da zlasti pri mladih moških ob višjih odmerkih nevroleptikov lahko pričakujemo več akutnih distonij, zato je preventivno dajanje antiholinergičnih antiparkinsonikov pri njih smiselno (39). Vendar je kasneje, po znižanju odmerka nevroleptika, treba preveriti, ali je dajanje antiholinergičnih antiparkinsonikov še potrebno (62).

Dolžina zdravljenja z nevroleptiki

Zaradi že omenjenega zamika v začetku delovanja ocenjujemo učinek nevroleptika (in se odločamo za morebitno zamenjavo) šele po določenem času, navadno po 4 do 6 tednih. Čeprav nimamo jasne teoretične utemeljitve, so praktične izkušnje pokazale, da je zamenjava nevroleptika z drugim, ki ni iz iste kemične skupine kot prejšnji, smiselna (63). Ni znano, koliko časa po stišanju simptomov je nevroleptike še potrebno dajati. Razi-skave so pokazale, da dajanje nevroleptikov (po doseženem izboljšanju) zmanjša število poslabšanj in ponovitev shizofrenije s 85 % na 16 % v prvem letu in zmanjša izražnost simptomov ob poslabšanju (64). Zato večina avtorjev priporoča, da naj bi po pr-

vem izbruhu shizofrenije dajali nevroleptike še vsaj 1–2 leti, po prvi ponovitvi pa vsaj 5 let (62). To pa ne velja v primeru, če je bil bolnik med poslabšanjem nasilen ali nevaren sebi ali drugim. Tedaj naj bi prejemal nevroleptike »brez časovne omejitve« (65–69). Za takšno zdravljenje so še posebej primerni depojski pripravki nevroleptikov.

Za druge duševne motnje so priporočila glede vzdrževalnega in preprečevalnega zdravljenja z nevroleptiki mnogo manj jasna. Nekateri priporočajo občasne prekinitve dajanja nevroleptikov (angl. *drug holiday*), kar naj bi zmanjšalo možnost razvoja pozne diskinetizije in drugih ekstrapiramidnih stranskih učinkov.

Odmerki nevroleptikov

Pokazalo se je, da uspeh zdravljenja ni vedno povezan s koncentracijo zdravila v krvi (70, 71). Za haloperidol in nekatere druge nevroleptike so ugotovili, da so učinkoviti le v ozkem »terapevtskem oknu« plazemskih koncentracij, ne pa v nižji ali višji koncentraciji (72, 73). Pri nižjih koncentracijah ni učinka, pri višjih pa je tudi več stranskih učinkov. Zato je pri bolnikih, ki ne dosežejo izboljšanja, smiselno preveriti koncentracijo zdravila v krvi. Praksa je pokazala, da zdravilni odmerek večine nevroleptikov ustreza odmerku 300–600 miligramov klorpromazina dnevno (74). Za raziskovalne namene se navadno odmerki drugih nevroleptikov izražajo v primerljivih odmerkih klorpromazina (»klorpromazinski ekvivalenti«). Na voljo so posebni obrazci za preračunavanje odmerkov drugih nevroleptikov v primerljive odmerke klorpromazina (75).

Učinkovitost nevroleptikov

Danes se včasih še vedno postavlja vprašanje, ali je psihozo res potrebno zdraviti z nevroleptiki. Odgovor je jasen: da (7). Za shizofrenijo so objavili ogromno študij o načinih zdravljenja. V neki študiji so bolnike v akutni fazi psihoze zdravili samo s psihoterapijo. Ti bolniki so v bolnišnici prebili mnogo več časa, saj so po neuspehu zdravljenja s psihoterapijo morali dobivati še nevroleptike. Tudi po petih letih zdravljenja niso dosegli enake kakovosti življenja kot bolniki, ki so bili že na začetku zdravljeni z nevroleptiki. Druga raziskava je pokazala, da je napoved poteka bolezni pri bolnikih, ki so zboleli pred obdobjem nevroleptikov, slabša kot pri kasneje zbolelih (76).

Raziskovalci tudi ugotavljajo, da je potrebno po izbruhu psihoze čimprej začeti z nevroleptičnim zdravljenjem. Tako kratkoročna kot dolgoročna napoved bolezni pri bolnikih s shizofrenijo, ki so jih začeli že zgodaj zdraviti z nevroleptiki, je bistveno boljše kot pri bolnikih, ki ob začetku bolezni niso prejemali nevroleptikov (77–79). Razlogi ugotovljenih razlik niso povsem jasni, možno pa je, da nevroleptiki upočasnijo napredovanje bolezenskega procesa. Šele zdravljenje z nevroleptiki omogoča pri psihotičnem bolniku rehabilitacijo ter psihoterapijo in socioterapijo. Kljub vsemu lahko (ne le med laiki) zasledimo nasprotovanje nevroleptičnemu zdravljenju, saj je za mnoge sporna že sama opredelitev duševnih bolezni. Laična javnost daje prednost zdravljenju psihoz brez zdravil in le s »pogovori« (80). Tudi med psihiatri so z anketo ugotovili, da preceňujejo nevarnost stranskih učinkov in podcenjujejo možnost ponovitve in poslabšanja bolezni (41).

Pogled naprej

Pri okoli 20–25 % bolnikov s shizofrenijo zdravljenje s klasičnimi nevroleptiki ni uspešno in ne privede do izboljšanja, ki bi omogočalo rehabilitacijo (82). Le tretjina teh bolnikov ima korist od zdravljenja z atipičnimi nevroleptiki (83). Klasični nevroleptiki so manj učinkoviti pri zdravljenju negativnih simptomov shizofrenije (8). Zato iščejo nove, bolj učinkovite nevroleptike. Prav delovanje novejših nevroleptikov na serotonergične receptorje naj bi povzročalo zmanjšanje negativne simptomatike in manjšo pojavnost ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Poleg že omenjenih antagonistov receptorjev 5-HT₂ (84) proučujejo tudi antagoniste receptorjev 5-HT₃ in delne agoniste (presinaptičnih) receptorjev 5-HT_{1A}. Obetavno področje so tudi agonisti presinaptičnih dopaminergičnih receptorjev. Težave pri raziskovanju povzročajo pomanjkanje dovolj zanesljivih živalskih modelov negativnih simptomov shizofrenije.

Proizvajalci atipičnih nevroleptikov (klozapina in še posebej risperidona) se hvalijo, da prav njihovo zdravilo predstavlja »idealno, uravnoteženo, praktično preizkušeno« kombinacijo antagonističnih učinkov na receptorje D₂ in 5-HT₂. Dejansko gre za neko nespremenljivo razmerje med vezavo zdravila na ene in druge receptorje. Za risperidon se je že pokazalo, da se z večanjem odmerka poveča tudi možnost ekstrapiramidnih stranskih učinkov (85). Kot kaže, ob višjih odmerkih risperidona razmerje zasedbe receptorjev D₂ in 5-HT₂ ni več ustrezno za preprečitev ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Zato bi bilo verjetno bolje, če bi imeli namesto nespremenljive kombinacije na voljo ločena antagonista receptorjev D₂ in 5-HT₂, ki bi ju lahko odmerjali vsakega posebej. Tako bi lahko bolj natančno določali stopnjo antipsihotičnega učinka (s prilagajanjem odmerka antagonista D₂) in dodajali ustrezen (spremenljiv!) odmerek antagonista 5-HT₂, ki bi preprečil ekstrapiramidne stranske učinke. Ena od možnih alternativ atipičnim nevroleptikom bi bila torej spremenljiva kombinacija nekega klasičnega nevroleptika in antagonista 5-HT₂ (na primer ritanserina) (86).

V rutinski klinični uporabi se trenutno največ uporabljajo klasični nevroleptiki. Atipične nevroleptike v svetu zaenkrat največ uporabljajo pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje s klasičnimi nevroleptiki ter pri bolnikih s tardivnimi diskinezijami in drugimi ekstrapiramidnimi stranskimi učinki, ki jih ni moč odpraviti z drugimi ukrepi. Raziskovanje in prizadevanja proizvajalcev zdravil gredo v smer atipičnih nevroleptikov. S proučevanjem delovanja novih zdravil na nevrottransmitorske sisteme pa tudi vedno bolj razumemo biokemične spremembe pri duševnih motnjah.

Zaključek

Čeprav je od odkritja nevroleptikov minilo že skoraj pol stoletja, se še vedno postavljajo vprašanja o njihovi koristnosti pri zdravljenju duševnih motenj. Dosedanje izkušnje so nedvomno pokazale, da ugodni učinki nevroleptikov odtehtajo neželjene učinke. Večina stranskih učinkov je blagih in sčasoma izgine, nekateri pa so lahko nevarni (agranulocitoza) ali pa predstavljajo breme za bolnika (tardivne diskinezije). Kot pri drugih zdravilih, je tudi pri nevroleptikih potrebno tehtno predpisovanje. Izogibati se je treba polipragmaziji – predpisovanju več zdravil naenkrat.

Literatura:

1. Lader M, Herrington R. *Biological treatments in psychiatry*. New York: Oxford University Press, 1993: 216–52.
2. Scull A. *Decarceration-Community treatment and the deviant-a radical view*. Cambridge: Polity Press, 1984: 16–23.
3. Vanelle JM, Olie JP, Levy-Soussan P. New antipsychotics in schizophrenia: the French experience. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: Suppl 380: 59–63.
4. Vitorović M. *Stranski efekti in komplikacije na vegetativnem in centralnem živčnem sistemu med zdravljenjem z nevroleptičnimi medikamenti*. Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1965: 3–27.
5. Deniker P. Psychophysiologic aspects of the new chemotherapeutic drugs in psychiatry. *J Nerv Ment Dis* 1956; 124: 371–6.
6. Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: Suppl 380: 8–13.
7. Vitorović M. Psihofarmakoterapija. In: Bras S, Cvetko B, Kobal M, et al. *Psihijatrija*. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1986: 452–71.
8. Deniker P. The neuroleptics: a historical survey. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: Suppl 358: 83–7.
9. Coward MD. The pharmacology of clozapine-like, atypical antipsychotics. In: Barnes T, ed. *Antipsychotic drugs and their side-effects*. London: Academic Press, 1993: 27–44.
10. Kores-Plesničar B, Novak-Grubič V, Darovec J. Novosti v psihofarmakologiji I. del: nova antipsihotična zdravila. *Zdrav Vestn* 1994; 63: 681–4.
11. McCreadie GR. Indications for antipsychotic drugs. In: Barnes T, ed. *Antipsychotic drugs and their side-effects*. London: Academic Press, 1993: 157–68.
12. Goldberg CS, Mattsson N, Cole OJ, Klerman LG. Prediction of improvement in schizophrenia under four phenothiazines. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 107–17.
13. Žvan V. Indikacije za nevroleptično zdravljenje. In: *Nevroleptično zdravljenje*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1995: 40–53.
14. Carlsson A, Lindquist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963; 20: 140–4.
15. Kornhuber J, Weller M. Aktueller Stand der biochemischen Hypothesen zu Pathogenese der Schizophrenien. *Nervenarzt* 1994; 65: 741–54.
16. Goldstein M, Deutsch AY. Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J* 1992; 6: 214–21.
17. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976; 192: 481–3.
18. Seeman P, Lee T, Chau Wong M, Wong K. Antipsychotics drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976; 261: 717–9.
19. Leonard EB. The pharmacology of the phenothiazines, butyrophenones, thioxanthenes and diphenylbutylpiperidines. In: Barnes T, ed. *Antipsychotic drugs and their side-effects*. London: Academic Press, 1993: 3–26.
20. Kane MJ, Freeman LH. Towards more effective antipsychotic treatment. *Br J Psychiatry* 1994; 165: Suppl 25: 22–31.
21. Farmer EA, Blewett A. Drug treatment of resistant schizophrenia. Limitations and recommendations. *Drugs* 1993; 45: 374–83.
22. Wiesel F, Farde L, Nordström A, Sedvall G. Central D1 and D2-receptor occupancy during antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 14: 759–67.
23. Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine – relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 538–44.
24. Bunney BS, Grace AA. Acute and chronic haloperidol treatment: comparison of effects on nigral dopaminergic cell activity. *Life Sci* 1978; 23: 1717–28.
25. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991; 41: 1–24.

26. Reynolds GP. Antipsychotic drug mechanisms and neurotransmitter systems in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: Suppl 380: 36–40.
27. Nordström AL, Farde L, Hallin C. High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET. *Psychopharmacology* 1993; 110: 365–7.
28. Dewey SL, Smith GS, Logan J, et al. Serotonergic modulation of striatal dopamine measured with positron emission tomography (PET) and in vivo microdialysis. *J Neurosci* 1995; 15: 821–9.
29. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 466–76.
30. Lindenmayer JP. New pharmacotherapeutic modalities for negative symptoms in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 91: Suppl 388: 15–9.
31. Sket D. Patofiziološke osnove nevroleptičnega zdravljenja. In: Romih J, Žmitek A, eds. *Nevroleptično zdravljenje*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1996: 19–39.
32. Casey DE. Motor and mental aspects of acute extrapyramidal syndromes. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: Suppl 380: 14–20.
33. Silverstone T. Clinically relevant differences between antipsychotic compounds. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 88–91.
34. Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991; 4: 109–20.
35. Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: Suppl 382: 11–5.
36. Loga S. Antipsihotici. In: Lokar J, ed. *Klinička psihofarmakoterapija*. Beograd, Zagreb: Medicinska knjiga, 1990: 126–47.
37. Gerlach J, Peacock L. Intolerance to neuroleptic drugs: the art of avoiding extrapyramidal syndromes. *Eur Psychiatry* 1995; 10: Suppl 1: 27–31.
38. Chatterjee A, Chakos M, Koren A, et al. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1724–9.
39. Schwartz JT, Brotman AW. A clinical guide to antipsychotic drugs. *Drugs* 1992; 44: 981–92.
40. Kane JM. Tardive dyskinesia: epidemiological and clinical presentation. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995: 1485–95.
41. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 756–65.
42. Barnes TRE, Braude WM. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 874–8.
43. Sandyk R, Kay SR, Iacono RP. Risk factors for neuroleptic-induced movement disorders. *Int J Neurosci* 1991; 61: 149–88.
44. Cookson JC. Side effects during long-term treatment with depot antipsychotic medication. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: Suppl 2: 24–32.
45. Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: Suppl 380: 8–13.
46. Lader M. Historical introduction. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: Suppl 380: 6–7.
47. Kornhuber J, Weller M. neuroleptic malignant syndrome. *Curr Opin Neurology* 1994; 7: 353–7.
48. Grebb JA. General principles of psychopharmacology. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 2007.
49. Litvak R, Kaebler R. Agranulocytosis, leukopenia and psychotropic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 24: 265–7.
50. Pisciotta AV. A brief review of drug-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 1990; 8: 22–29.
51. Philpott NJ, Marsh JC, Gordon-Smith EC, Bolton JS. Aplastic anemia and remoxipride. *Lancet* 1993; 342: 1244–5.
52. Bernstein JG. *Handbook of drug therapy in psychiatry*. St Louis: Mosby, 1995: 339.
53. Halbreich U, Shen J, Panaro V. Are chronic psychiatric patients at increased risk for developing breast cancer? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 559–60.
54. Dahl SG. Pharmacokinetics of antipsychotic drugs in man. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 37–40.

55. Grebb JA. General principles of psychopharmacology. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 1993–4.
56. Gerlach J. Oral versus depot administration of neuroleptics in relapse prevention. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: Suppl 382: 28–32.
57. Johnson DAW, Wright NF. Drug prescribing for schizophrenic out-patients on depot injections – repeat surveys over 18 years. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 827–34.
58. Baastrup PC, Ahlfors UG, Bjerkenstedt L, et al. A controlled Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in oil solution, haloperidol and zuclopenthixol in the treatment of acute psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 48–58.
59. Bernstein JG. *Handbook of drug therapy in psychiatry*. St Louis: Mosby, 1995: 32–5.
60. Munizza C, Pirfo E, Punzo F, Tibaldi G. Schizophrenia and neuroleptic prescribing patterns: A survey on a representative sample of mental health services in Piedmont. *Biol Psychiatry* 1991; 1: 444–8.
61. Edwards S, Kumar V. A survey of prescribing of psychotropic drugs in a Birmingham psychiatric hospital. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 502–7.
62. Kissling W. Background and consensus conference results. In: Kane JM, ed. *Guidelines for relapse prevention in schizophrenia*. Oxford: Oxford Clinical Communication, 1992: 3–11.
63. Collins EJ, Hogan TP, Awad AG. The pharmacoepidemiology of treatment-refractory schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1992; 37: 192–5.
64. Johnstone EC, Geddes J. How high is the relapse rate in schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: Suppl 382: 6–10.
65. Kunec-Vajić E, Bulat M, Gjuriš V, eds. *Farmakologija za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1989: 16–42.
66. Engelhardt MD, Rosen B, Freedman N, Margolis R. Phenothiazines in prevention of psychiatric hospitalization. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 98–102.
67. Davis MJ. Overview: maintenance therapy in psychiatry: I. schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 1237–45.
68. Bandelow B, Mueller P, Frick U, et al. Depressive syndromes in schizophrenic patients under neuroleptic therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 291–5.
69. Bellantuono C. Long-term neuroleptic treatment of schizophrenia: a review of follow-up studies. *Biol Psychiatry* 1991; 1: 441–4.
70. Johnson WAD. Oral versus depot medication in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 62: Suppl 291: 56–64.
71. Fleischhacker WW. Die pharmakologische Behandlung schizophrener Störungen. In: Hinterhuber H, Fleischhacker WW, Meise U, eds. *Die Behandlung der Schizophrenien State of the Art*. Innsbruck, Wien: Verlag Integrative Psychiatrie, 1995: 93–115.
72. Stone KC, Garver LD, Griffith J, Hirschowitz J, Bennett J. Further evidence of a dose-response threshold for haloperidol in psychosis. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1210–12.
73. Beckmann H, Laux G. Guidelines for the dosage of antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 63–6.
74. Baldessarini RJ, Kando JC, Centorrino F. Hospital use of antipsychotic agents in 1989 and 1993: stable dosing with decreased length of stay. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1038–44.
75. Kulhanek F. Über die Bedeutung neuroleptischer Äquivalenzdosen. In: Hinterhuber H, Fleischhacker WW, Meise U, eds. *Die Behandlung der Schizophrenien State of the Art*. Innsbruck, Wien: Verlag Integrative Psychiatrie, 1995: 229–39.
76. Beckmann H, Fritze J, Franzek E. The influence of neuroleptics on specific syndromes and symptoms in schizophrenics with unfavorable long-term course. A 5-year follow-up study of 50 chronic schizophrenics. *Neuropsychobiology* 1992; 26: 50–8.
77. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1183–8.
78. Lo WH, Lo T. A ten year followup of Chinese schizophrenics in Hong Kong. *Br J Psychiatry* 1977; 131: 63–6.
79. Maj PR, Tuma AH, Dixon WJ, Yale C, Thiele DA, Kraude WH. Schizophrenia: a follow-up study of the results of five forms of treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 776–84.

80. Angermayer MC, Matschinger H. Lay beliefs about schizophrenic disorder: the results of a population survey in Germany. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: Suppl 382: 39–45.
81. Kissling W. Compliance, quality assurance and standards for relapse prevention in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: Suppl 382: 16–24.
82. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16: 551–60.
83. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–96.
84. Saller CF, Czupryna MJ, Salama AI. 5-HT₂ receptor blockade by ICI 169,369 and other 5-HT₂ antagonists modulates the effects of D-2 dopamine receptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 1162–70.
85. Leysen JE, Gommeren W, Eens A, et al. Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 661–70.
86. Duinkerke SJ, Botter PA, Jansen AA, et al. Ritanserin, a selective 5-HT₂/1C antagonist, and negative symptoms in schizophrenia. A placebo-controlled double-blind trial. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 451–5.

Prispelo 3. 6. 1996