

Stanisław Pużyński

Miejsce typowych i atypowych neuroleptyków w terapii zaburzeń schizofrenicznych

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Wprowadzenie w 1952 r. do terapii psychoz chloropromazyny (Largactilu), pierwszego leku przeciwpsychotycznego i przeciwmaniakalnego, określano mianem „przełomu”, a nawet „rewolucji”, co nie było bynajmniej przesadą, bowiem działy się rzeczy niezwykle. Chorzy przebywający w szpitalach od wielu lat opuszczali oddziały psychiatryczne, udawali się do swoich rodzin, przy czym zmiana stanu klinicznego niektórych graniczyła z cudem. Osoby, które uważano za nieuleczalne, od miesięcy, a nawet lat, znajdujące się w stanach podniecenia ruchowego lub zahamowania, ujawniające zachowania agresywne – zaczynały nawiązywać rzeczowy kontakt z otoczeniem, odwiedzały swoich najbliższych, wiele z nich opuściło szpitale. Okazało się bowiem, że mogą leczyć się w warunkach ambulatoryjnych. Nie muszę dodawać, że opisane wydarzenia dotyczyły w dużym stopniu chorych z rozpoznaniem schizofrenii.

Nie ulega wątpliwości, że przemiany, które zaszły w mijającym półwieczu w psychiatrii w postaci odchodzenia od lecznictwa typu detencyjnego do psychiatrii środowiskowej należy zawdzięczać wprowadzeniu neuroleptyków, niezależnie od tego, kto przypisuje sobie zasługi w inicjowaniu przemian.

Możliwość uzyskania istotnej poprawy stanu zdrowia chorych, uważanych dotychczas za nieuleczalnych, torowała zmianę poglądów społeczeństwa na istotę zaburzeń psychicznych, zwłaszcza schizofrenicznych. Dotyczyło to również psychiatrów i innych pracowników psychiatrycznej opieki zdrowotnej.

Lata 50. i 60. to okres entuzjastycznych ocen możliwości, które dają neuroleptyki, a których liczba systematycznie wzrastała. Takie pozytywne opinie potwierdzały dane statystyczne z dużych szpitali psychiatrycznych, które dobitnie wskazywały, że liczba przewlekle hospitalizowanych zmniejsza się. Wydatnemu skróceniu uległa długość pobytu chorych w szpitalach (w Polsce w 1949 r. średnia długość pobytu chorych w oddziałach psychiatrycznych wynosiła 154 dni, obecnie około 52 dni, w licznych oddziałach psychiatrycznych przy szpitalach ogólnych ok. 35 dni).

Już w kilka lat później (koniec lat 60. i początek 70.) zaszła potrzeba korygowania nader optymistycznych poglądów na temat istoty leczenia

neuroleptycznego i wpływu leków przeciwpsychotycznych na długoterminowy przebieg schizofrenii oraz na rokowanie w tej grupie zaburzeń. Okazało się bowiem, że:

- leki neuroleptyczne wywierają znaczący wpływ terapeutyczny na tzw. objawy wytwórcze,
- pokaźna część chorych wymaga jednak długoterminowego przyjmowania neuroleptyków – przerwanie ich stosowania lub niewłaściwe dawkowanie może wiązać się z nawrotem zaburzeń psychotycznych i ponowną hospitalizacją (złośliwi zjawisko to określali zwięźle „systemem drzwi obrotowych”),
- dostępne w owych latach neuroleptyki nie wywierały zadowalającego wpływu na tzw. objawy osiowe (negatywne), zaś próby leczenia takich objawów jak: apatia, wycofanie, obniżenie napaędu, niedostosowanie emocjonalne za pomocą środków z grupy psychostimulantia, inhibitorów MAO, leków przeciwdepresyjnych klasycznych – często kończyły się objawami wytwórczymi (pozytywnymi). Należy jednocześnie podkreślić, że nie jest uprawnione kwestionowanie jakiegokolwiek korzystnego działania starych neuroleptyków na objawy osiowe, wpływ taki wywierają, chociaż u części chorych nie jest to działanie klinicznie wystarczające.

Okazało się ponadto, że neuroleptyki stosowane w dawkach przeciwpsychotycznych dość często powodują pojawienie się cech przypominających objawy negatywne, problemem u części leczonych jest tzw. depresja poneuroleptyczna.

Szczególnym problemem stały się zaburzenia pozapiramidowe, występujące powszechnie przy stosowaniu terapeutycznych dawek większości klasycznych neuroleptyków, a również późne dyskinezy pojawiające się u części przewlekłe leczonych oraz sporadycznie występujący, ale groźny dla życia złośliwy zespół poneuroleptyczny, którego przyczyny wciąż nie są dostatecznie poznane.

Okoliczności te, a również brak satysfakcjonujących efektów terapeutycznych u części leczonych, przyczyniły się do bardziej racjonalnej, niekiedy jednak nader krytycznej oceny starych leków przeciwpsychotycznych, a nawet zwątpienia w możliwość skutecznego wpływania na długoterminowy przebieg schizofrenii za pomocą środków chemicznych. Pojawiły się doktrynalne spory na temat istoty chorób psychicznych, włącznie z kwestionowaniem potrzeby leczenia tych chorób oraz kompetencji psychiatrów (ruch antypsychiatrii). Ten kierunek, chociaż budził często słuszny protest lekarzy o orientacji biologicznej, wywarł również pozytywny wpływ na praktykę terapii zaburzeń psychicznych, mianowicie:

- skłonił hiperentuzjastów farmakoterapii do bardziej krytycznej oraz racjonalnej oceny jej efektywności i miejsca w systemie kompleksowej pomocy chorym,
- zwrócił uwagę na podmiotowość osób leczonych i ich autonomię oraz prawa do korzystania z pomocy, którą oferuje psychiatria, ale również prawa do zrezygnowania lub odrzucenia tej pomocy.

Wydarzenia te przyczyniły się do podjęcia działań zmierzających do optymalizacji terapii zaburzeń schizofrenicznych. Do najważniejszych należy zaliczyć coraz szersze wprowadzanie systemu kompleksowej pomocy chorym, w którym obok farmakoterapii istotne znaczenie przypada pozabiologicznym metodom oddziaływań (psychoterapia, ukierunkowane metody oddziaływań rehabilitacyjnych), obejmującym chorych i ich bliższe otoczenie.

Przejawem dążenia do poprawy efektywności terapii było wprowadzenie leków neuroleptycznych w formach o przedłużonym działaniu (depôt), które zapewniają nie tylko ciągłość leczenia, ale również stały poziom leku we krwi, który ma znaczenie dla efektywności terapii, a również wiąże się z redukcją częstości objawów niepożądanych (Kane i wsp. 1998, Rzewuska i wsp. 1997).

Jeszcze inną próbą poprawienia efektywności leczenia (zwłaszcza tzw. chorych lekoopornych) było stosowanie bardzo dużych dawek (megadawek) neuroleptyków. To należące już do przeszłości podejście terapeutyczne nie odegrało ważniejszego znaczenia w leczeniu schizofrenii.

Najważniejsze jednak było poszukiwanie nowych neuroleptyków, bardziej skutecznych, wywołujących mniejszą liczbę i mniej nasilone działania niepożądane.

Należy podkreślić, że bilans oceny neuroleptyków klasycznych wypada pozytywnie, zaś wieloletnie doświadczenia kliniczne pozwalają je zaliczyć do leków bezpiecznych, jeżeli są stosowane w sposób właściwy, zgodnie z postępowaniem wiedzy oraz zasadami sztuki lekarskiej. Ta pozytywna ocena nie podważa celowości poszukiwania leków nowych, bardziej skutecznych i lepiej tolerowanych.

Dążeniem psychofarmakologów i psychiatrów było uzyskanie środków przeciwpyschotycznych o szerokim profilu działania psychotropowego obejmującym wpływ przeciwpyschotyczny (przeciwwytwórczy w sensie ścisłym), a również działanie terapeutyczne w odniesieniu do objawów osiowych schizofrenii, a jednocześnie wolnych od cech ujemnych neuroleptyków klasycznych, w szczególności od wpływu na układ pozapiramidowy oraz działania tłumiącego procesy emocjonalne i poznawcze.

Wiele wskazuje, że dążenia te zostały uwieńczone przynajmniej częściowym sukcesem. W bieżącej dekadzie wdrożono do praktyki klinicznej kilka nowych leków przeciwpyschotycznych określanych nazwą „neuroleptyki atypowe”, niekiedy – „neuroleptyki drugiej (lub trzeciej) generacji”, których prekursorem była kłozapina.

Na liście tej znalazły się **zarejestrowane**:

kłozapina

amisulpiryd

kwetiapina

olanzapina

remoxipryd

risperidon
sertindol
ziprasidon
zotepina

w toku badań klinicznych:

loxapina
ritanseryna
setoperon

W rozważaniach i dyskusjach na temat nowych leków przeciwpsychotycznych często pomija się fakt, że mamy tu do czynienia z niehomogenną grupą środków, których wspólną cechą jest omijanie w działaniu przeciwdopaminowym (receptor D_2) struktur układu pozapiramidowego (a ściślej – w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi jest to wpływ istotnie słabszy). Dotyczy to jednak zakresu dawek terapeutycznych, dawki duże wiążą się z blokowaniem receptorów D_2 również w wymienionym układzie i z występowaniem zespołów parkinsonowskich. Należy też uwzględnić indywidualną wrażliwość osób leczonych, co znajduje potwierdzenie w obserwacjach klinicznych (u części otrzymujących neuroleptyki atypowe w zalecanych terapeutycznych dawkach – objawy pozapiramidowe występują).

Biorąc pod uwagę budowę chemiczną, wpływ na różne elementy funkcjonalno-strukturalne neuronów dopaminowych, działanie na układ serotonergiczny, noradrenergiczny, cholinergiczny, histaminergiczny – neuroleptyki atypowe są grupą heterogenną (por. tabela 1). Powiązania pomiędzy różnicowanymi właściwościami farmakodynamicznymi oraz efektami klinicznymi pozostają wciąż niejasne i wymagają dalszych badań (por. Reynolds, 1998, Waddington i wsp. 1997, Willner, 1997). W szczególności nie jest jasne, które z mechanizmów są „odpowiedzialne” za wpływ na objawy negatywne.

Tabela 1. Profil farmakologiczny nowych leków przeciwpsychotycznych

Lek	Receptor						
	D_1	D_2	S_2	α_1	α_2	H_1	ACh
Klozapina	+	+	+	+	+	+	+
Risperidon	–	+	+	+	–	–	–
Remoxiprid	–	+	–	–	–	–	–
Sertindol	+	+	+	+	–	–	–
Olanzapina	+	+	+	+	+	–	+
Kwetiapina	–	+	+	+	+	+	–

za: Lahti A.C. i Tamminga C.A., Am. J. Health-Syst. Pharm., 1995, vol. 52, Suppl. 1, S5–S8.

Brak jest satysfakcjonującego zakresu wiedzy o profilu działania psychotropowego atypowych neuroleptyków. Liczba i zakres badań porównawczych

między poszczególnymi lekami z tej grupy stosowanymi w okresie nawrotów, jak też w leczeniu długoterminowym schizofrenii, jest wciąż mała. Większość to porównanie z neuroleptykami klasycznymi, najczęściej z haloperidolem, niekiedy z kłozapiną. Brak jest dostatecznych informacji o przydatności omawianej grupy leków u chorych niewrażliwych na neuroleptyki klasyczne i odwrotnie, nie wiemy jaka jest wartość terapeutyczna tych ostatnich u chorych, u których nowe leki przeciwpsychotyczne okazały się nieskuteczne.

Sprawą zasługującą na ukierunkowanie badania jest przydatność neuroleptyków atypowych w schizofrenii przewlekłej. Problemem jest celowość zamiany neuroleptyków konwencjonalnych, które przyniosły zadowalający efekt terapeutyczny (dotyczy to zwłaszcza leków stosowanych w formie depôt) na leki nowe, do czego intensywnie namawiają producenci. Decyzja taka wymaga poważnej analizy i głębokiej rozważki. Przytoczyć w tym miejscu warto interesującą pracę Rösslera i wsp. (1998), z której wynika, że stosowanie starych neuroleptyków w formie depôt wiąże się z istotnie mniejszą liczbą hospitalizacji i lepszym „compliance” w porównaniu z neuroleptykami atypowymi.

Dalszych uściśleń wymaga technika zamiany neuroleptyków klasycznych na atypowe. Dotychczasowe obserwacje kliniczne, wskazują, że zamianę taką należy przeprowadzać stopniowo (np. przy zamianie haloperidolu na risperidon – w okresie ok. 2 tygodni, w przypadku kłozapiny potrzebne są aż 2 miesiące) (Amery i wsp., 1998).

Interakcje neuroleptyków atypowych z innymi lekami psychotropowymi nie są należycie poznane. Dotyczy to również leków stosowanych w innych niż psychiatria działach medycyny. W odniesieniu do niektórych grup leków mamy do czynienia z białymi plamami.

Przytoczona lista problemów i pytań nie jest zarzutem pod adresem nowych leków przeciwpsychotycznych i nie podważa nadziei, jakie wiążą się z ich wprowadzeniem do praktyki klinicznej. Wynika ona z faktu, że jest to grupa leków wciąż „młodych” lub „bardzo młodych”, których pozycja w terapii zaburzeń schizofrenicznych wymaga dalszej weryfikacji.

Zdaniem licznych psychofarmakologów oraz coraz liczniejszego grona psychiatrów – już obecny stan wiedzy i doświadczenia kliniczne pozwalają przyjąć, że wprowadzenie neuroleptyków atypowych wiąże się z istotnym postępem terapii zaburzeń schizofrenicznych (a również innych zaburzeń psychotycznych) (King, 1998). Postęp ten jest związany z:

- szerokim profilem działania psychotropowego neuroleptyków atypowych, podkreślany jest zwłaszcza ich wpływ zarówno na objawy pozytywne, jak i negatywne schizofrenii,
- istotnie rzadszym (w porównaniu z neuroleptykami typowymi) występowaniem zaburzeń pozapiramidowych,
- lepszą tolerancją.

Warto jednocześnie zwrócić uwagę na przedwczesne, i co ważniejsze, nieuprawnione opinie, z którymi można spotkać się w piśmiennictwie oraz na niektórych konferencjach naukowych, których celem jest nie tylko promocja

leków nowych, ale również zniechęcenie do używania neuroleptyków klasycznych oraz przeniesienie ich do historii psychofarmakoterapii schizofrenii. Oto częściej propagowane tezy:

- neuroleptyki klasyczne wywierają działanie wyłącznie objawowe i nie leczą psychoz schizofrenicznych, natomiast neuroleptyki nowe (atypowe) wywierają wpływ leczniczy,
- neuroleptyki typowe są niebezpieczne i często szkodliwe, natomiast atypowe – w pełni bezpieczne,
- neuroleptyki stare uniemożliwiają normalne funkcjonowanie społeczne chorym, nowe – gwarantują wysoką jakość życia, są „przyjazne” dla chorych.

Otóż trzeba wyraźnie powiedzieć, że tak daleko idące wnioski nie są uprawnione. Nie kwestionując postępu farmakoterapii zaburzeń schizofrenicznych, związanego z wprowadzeniem nowych neuroleptyków, należy pamiętać, że jest grupa leków stosowana od niedawna (za wyjątkiem klozapiny), o których wiedza jest wciąż fragmentaryczna, rzetelna zaś ocena ich wartości klinicznej wymaga upływu czasu i długiej obserwacji dużych grup chorych. Dotyczy to zwłaszcza poznania:

- wpływu na długoterminowy przebieg zaburzeń schizofrenicznych,
- odległych następstw wieloletniego stosowania.

Sądzę, że dezawuowanie terapeutycznego działania typowych (klasycznych) neuroleptyków („nie leczą schizofrenii”) jest nie tylko nieporozumieniem, ale również nadużyciem intelektualnym, niezgodnym z powszechnie akceptowanym znaczeniem medycznej definicji terminu „leczenie”, które obejmuje ogół działań i efektów zmierzających do usuwania objawów choroby, niezależnie od tego, czy usuwa się jej przyczyny, czy też nie. Terapia większości chorób, którymi zajmuje się współczesna medycyna ma charakter objawowy (klasycznym tego przykładem jest leczenie cukrzycy za pomocą insuliny, które pomaga chorym, lecz w istocie nie usuwa wyjściowej przyczyny choroby). W odniesieniu do starych i nowych neuroleptyków, niestety, w grę wchodzi również działanie objawowe (symptomolityczne, syndromolityczne), nie zaś leczenie przyczynowe (przyczyny większości psychoz wciąż są nieznane). Współczesny stan wiedzy nie napawa w tym zakresie optymizmem i brak jest dostatecznych podstaw, by sądzić, że leczenie przyczynowe zaburzeń schizofrenicznych będzie dostępne w możliwym do określenia czasie. Przyjmując za Weinbergerem (1987, 1992), Murray (1994), że schizofrenia jest neuroencefalopatią rozwojową – brak jest obecnie racjonalnych podstaw do oczekiwań wdrożenia terapii przyczynowej, większe jest natomiast pole do działań typu profilaktycznego (por. też: Bullmore i wsp. 1997). Przyjmując genetyczne uwarunkowania zaburzeń, jesteśmy wciąż dalecy od wdrożenia leczenia przyczynowego (np. terapii genowej), tym bardziej, że istota metabolicznego defektu wciąż nie jest znana.

Trzeba więc z należytą pokorą przyjąć, że wciąż nie leczymy schizofrenii, lecz leczymy jej objawy, niezależnie od tego czy używamy klasycznych neuroleptyków, czy też stosujemy nowoczesne neuroleptyki o atypowych mechanizmach działania.

Historia psychofarmakoterapii zaburzeń psychicznych jest nader pouczająca. W „karierze” niemal każdego leku (nie tylko psychotropowego) wyodrębnić można kilka charakterystycznych faz:

- I. faza ocen entuzjastycznych, dużych oczekiwań i nadziei,
- II. faza ocen wyważonych, racjonalnych,
- III. faza ocen krytycznych lub hiperkrytycznych, często związana z wprowadzaniem nowych metod terapii (kwestionowanie przydatności starego leku, wyolbrzymianie zagrożeń, kontestacja),
- IV. okres zapomnienia (niekiedy wycofania środka z rynku farmaceutycznego) lub ponownego „odkrywania” leku, poszukiwania nowych wskazań, wprowadzanie nowych form.

Neuroleptyki atypowe przechodzą obecnie fazę I, niektóre wkroczyły już w II fazę, neuroleptyki klasyczne stopniowo wkraczają w fazę III, chociaż stanowczo przedwcześnie przenosić je do lamusa historii. Wiele przesłanek wskazuje, że będą jeszcze długo odgrywać istotną rolę w terapii zaburzeń schizofrenicznych.

Na zakończenie tych refleksji, pragnę zwrócić uwagę, że doświadczenia kliniczne ze starymi i nowymi lekami przeciwpsychotycznymi wskazują, iż farmakoterapia stanowi podstawowy sposób pomocy chorym z zaburzeniami schizofrenicznymi, podstawowy, ale nie jedyny. Jak uczy doświadczenie kliniczne, ograniczanie się wyłącznie do ingerencji chemicznej nie zapewnia u znacznego odsetka chorych powrotu do zdrowia. Nie jest wykluczone, że korygowanie neuroprzeżywalności o.u.n. metodami współcześnie dostępnymi nie jest wciąż w pełni adekwatne do procesów patogenetycznych leżących u podłoża schizofrenii. Jest jednak również możliwe, że nawet precyzyjne i adekwatne metody regulacji zaburzonych funkcji mózgu mogą okazać się nie w pełni skuteczne, jeżeli pomijane są specyficzne metody oddziaływań psychologicznych i rehabilitacyjnych, których celem jest korygowanie zaburzeń myślenia i zachowania, utrzymujących się po usunięciu zaburzonego neuroprzeżywalności.

Piśmiennictwo

1. Amery W., Marder S.R.: Safety and switching issues of novel antipsychotics. *Int. J. Psychiatry Clin. Practice*, 1998, 2, S43-S49.
2. Bullmore E.T., Frangou S., Murray R.M.: The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. *Schizophrenia Res.*, 1997, 28, 143-156.
3. Kane J.M i wsp.: Guidelines for depot antipsychotic treatment of schizophrenia. *Eur. Neuropharmacol.*, 1998, 8, 55-56.
4. King D.J.: Drug treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1998, 8, 33-42.
5. Murray R.M.: Neurodevelopmental schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox. *Brit. J. Psychiatry*, 1994, 165, 6-12.
6. Reynolds G.P.: Receptor mechanisms of antipsychotic drug atypicality. *Eur. Psychiatry*, 1998, 13, (Suppl. 1), 5s-8s.

7. Rössler W., Salize H.J., Reinhard I.: Treatment with antipsychotics: the impact on the patients in the community. *Eur. Psychiatry*, 1998, 13 (Suppl. 1), 31s–36s.
8. Rzewuska M.: Nowe i atypowe leki psychotropowe. *Farmakol. Psych. Neurol.*, 1996, 3, 27–41.
9. Rzewuska M., Pużyński S., Landowski J., Namysłowska I., Rajewski A., Rybakowski J.: Polskie standardy leczenia schizofrenii. *Farmakol. Psych. Neurol.*, 1997, 2, 7–25.
10. Waddington J.L., Scully P.J., O'Callaghan E.: The new antipsychotics, and their potential for early intervention in schizophrenia. *Schiz. Res.*, 1997, 28, 207–222.
11. Weinberger D.R.: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1987, 44, 660–669.
12. Weinberger D.R., Berman K.F., Suddath R., Torrey E.F.: Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 890–897.
13. Willner P.: The dopamine hypothesis of schizophrenia: current status, future prospects. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 12, 297–308.