

Bartosz Łoza, Andrzej Czernikiewicz

Ocena porównawcza metod leczenia rezydualnej schizofrenii przy użyciu neuroleptyków depot – zuclopenthixol vs flufenazyna

Katedra i Klinika Psychiatrii AM w Lublinie
Oddział Psychiatryczny ZOZ w Parczewie

Streszczenie

Porównano wyniki leczenia postaciami o przedłużonym działaniu flufenazyny (F) i zuclopenthixolu (Z) w dwóch 20-osobowych grupach pacjentów cierpiących na rezydualną postać schizofrenii. Podczas 3-miesięcznego okresu leczenia stosowano oba neuroleptyki w iniekcjach co 3–4 tygodnie. W trakcie terapii ujawniły się istotne różnice w zakresie tłumienia objawów pozytywnych (FZ), łagodzenia objawów negatywnych (FZ) i nasilenia objawów ubocznych (FZ).

Summary

A comparative trial in a group of residual schizophrenics was undertaken to evaluate the clinical efficacy and relative tolerability of zuclopenthixol decanoate (Z) and fluphenazine decanoate (F), respectively. Patients were randomly allocated to receive zuclopenthixol or fluphenazine at 3- or 4-week intervals for 3 months. Forty in-patients of either sex entered the study. Positive symptoms decreased progressively in Z-group compared with partial effect in F-group. Also patients treated with zuclopenthixol showed a greater improvement as assessed on the SANS than patients treated with fluphenazine. The number of extrapyramidal side-effects observed in the patients allocated to zuclopenthixol treatment slightly decreased over the 3-month study period contrasting with increased noted in the patients treated with fluphenazine.

Opracowanie przed 30 laty metod leczenia profilaktycznego zaburzeń psychotycznych (węglan litu, neuroleptyki w postaci depot) wydaje się jednym z podstawowych osiągnięć psychofarmakologii. Prelapse (prevention of relapse) w odniesieniu do grupy zaburzeń schizofrenicznych oznacza przede wszystkim użycie środków o przedłużonym działaniu. Z przeglądu piśmiennictwa dokonanego przez Rybakowskiego (7) wynika „niewielka (acz istotna) różnica co do skuteczności zapobiegawczej” na korzyść form depot neuroleptyków w porównaniu z postaciami doustnymi. Dane z piśmiennictwa wskazują na to, że przy stosowaniu leków doustnych prawdopodobieństwo utrzymania się w remisji wynosi ok. 40%. A stosowanie neuroleptyków depot skutecznie chroni przed nawrotem ok. 60% populacji chorych (5). Opisywano również, iż w ciągu zaledwie pierwszego miesiąca leczenia środkami doustnymi aż 60% pacjentów może poważnie naruszyć zasadę systematycznego przyjmowania leków (3).

Interesujące jest również, iż efekt kliniczny użycia neuroleptyków depot nie odzwierciedla się w postaci „funkcji linearnej” zależnej od ciągłości kuracji;

wskazuje się na przykład na skuteczność tej formy leczenia w psychozach lekoopornych (9).

Miarą postępu jest współcześnie obowiązujące przekonanie, iż neuroleptyk depot, oprócz silnego działania ukierunkowanego na objawy wytwórcze, powinien cechować się także efektem antyautystycznym (objawy negatywne), zaś z przyzwolenia na niewielkie nasilenie różnorodnych objawów ubocznych zasadniczo wyłącza się efekt depresyjenny (1), który wydaje się główną przyczyną 15-procentowego ryzyka suicydalnego w schizofrenii (6).

Cel pracy

Celem pracy była ocena porównawcza metod leczenia rezydualnej schizofrenii przy użyciu dekanianu flufenazyny (Mirenil prolongatum, Polfa) i dekanianu zuclopenthixolu (Clopixol depot, Lundbeck).

Material i metoda

Tabela 1. Dane osobowe i kliniczne

Dane osobowe i kliniczne		Zuclopenthixol (liczba osób)	Flufenazyna (liczba osób)
Ogółem badanych		20	20
Kobiety		10	8
Mężczyźni		10	12
Wiek w latach (średnia)		42	47
Samotni		13	15
Żonaci/zamężne		7	5
Renciści		18	19
Wykształcenie	podstawowe	10	13
	średnie	7	4
	wyższe	3	3
Długość trwania choroby	do 1 roku	—	—
	1–5 lat	5	7
	5–10 lat	8	5
	powyżej 10	7	8
Liczba hospitalizacji	1	1	1
	2–4	9	7
	5–10	3	4
	powyżej 10 lub ciągła	7	8
Terapia poprzedzająca (do 1 miesiąca)	Chlorpromazyna	6	7
	Haloperidol	7	8
	Sulpiryd	3	5
	Klozapina	4	2
	Insulina	1	—
	Elektrowstrząsy	3	1

Badaniem objęto dwie 20-osobowe grupy chorych, u których rozpoznano rezydualną postać schizofrenii (zgodnie z kryteriami DSM-IV). Dobór do grup był losowy; zasadą było respektowanie 1-miesięcznego okresu karencji (wash out), tj. niestosowanie w poprzedzającym okresie leczenia piperazynowych pochodnych fenotiazyny lub pochodnych tioksantenu. Dane na temat doboru leków w okresie poprzedzającym badanie zawarte są w Tabeli 1.

Neuroleptyki podawano w iniekcjach domięśniowych: dekanian zuclopen-thixolu 0,2 co 3–4 tygodnie, dekanian flufenazyny 0,025 co 3–4 tygodnie. Podstawowe dane osobowe i kliniczne przedstawia Tabela 1.

Do badań użyto następujących skal:

1. Skali oceny stanu psychicznego wg Overalla i Gorhana (BPRS),
2. Skali dla oceny objawów negatywnych wg Andreasen (SANS),
3. Skali dla oceny objawów pozytywnych wg Andreasen (SAPS),
4. Skali oceny depresji wg Montgomery-Åsberg (MADRS),
5. Skali dla oceny objawów ubocznych wg Simpsona-Angusa (SAS).

Pomiarów dokonywano w dniu rozpoczęcia leczenia, po pierwszym i po trzech miesiącach.

Wyniki

Wyniki badań zostały przedstawione w Tabeli 2 i 3.

Tabela 2. Wyniki badań: BPRS, SANS (suma), SAPS (suma), MADRS, SAS

		Clopixol depot	Mirenil prolong.
BPRS	0	25,5 (7,5)	24,5 (8,3)
	1	13,6 (4,2)	16,2 (4,5)
	3	13,4 (3,9)	16,3 (4,9)
SANS (suma)	0	5,9 (1,8)	5,5 (1,8)
	1	4,9 (1,5)	4,8 (1,5)
	3	4,0 (1,0)	4,5 (1,5)
SAPS (suma)	0	10,5 (3,0)	10,6 (2,8)
	1	4,1 (1,2)	6,0 (2,2)
	3	2,5 (0,7)	6,6 (2,2)
MADRS	0	4,2 (2,2)	3,9 (2,4)
	1	3,1 (1,8)	3,4 (1,6)
	3	3,0 (2,0)	3,2 (1,9)
Simpson-Angus (SAS)	0	5,5 (2,8)	6,6 (2,1)
	1	4,3 (2,0)	13,2 (3,9)
	3	4,1 (1,8)	10,5 (4,3)

0 – badanie „zerowe”

1 – po 1 miesiącu

3 – po 3 miesiącach

w nawiasach – odchylenia standardowe

w ramkach – zmiany istotne statystycznie ($p < 0,001$)

Tabela 3. Wyniki badań: SANS, SAPS (objawy)

SANS	Miesiąc badania	Zuclopenthixol		Flufenazyna	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
1. Alogia	0	1,2	0,5	0,9	0,6
	1	1,2	0,5	1,0	0,5
	3	1,0	0,4	1,1	0,7
2. Stopień afektu	0	0,8	0,3	0,9	0,4
	1	0,9	0,7	0,7	0,5
	3	0,6	0,8	0,7	0,4
3. Apatia-awolucja	0	1,7 **	0,9	1,5	1,1
	1	1,3 **	0,9	1,3	0,8
	3	0,9 **	0,7	1,1	0,8
4. Anhedonia-asocjalność	0	1,4 *	1,0	1,6	1,1
	1	1,0 *	0,5	1,3	0,7
	3	0,8 *	0,5	1,2	0,5
5. Niedomoga uwagi	0	0,8	0,5	0,6	0,7
	1	0,5	0,4	0,5	0,4
	3	0,7	0,4	0,4	1,5
SAPS					
1. Halucynacje	0	2,4	1,5	2,1	1,3
	1	0,3***	0,8	0,8**	0,7
	3	0,5	0,5	1,1	1,1
2. Urojenia	0	2,5	2,0	2,8	1,7
	1	0,9*	1,5	1,4**	0,6
	3	0,9	0,7	1,7	0,8
3. Pozytywne formalne zaburzenia myślenia	0	3,2	2,1	2,4	2,2
	1	1,4**	0,9	1,9	2,3
	3	0,4***	0,5	1,8	2,1
4. Dziwaczne zachowanie	0	2,4	1,3	3,3	1,9
	1	1,5*	0,8	1,9	2,3
	3	0,7*	1,3	2,0	2,5

* p<0,05

** p<0,01

*** p<0,001

Omówienie

Uzyskane przy zastosowaniu BPRS wyniki wskazują na efektywność terapii neuroleptykami depot w grupie pacjentów cierpiących na rezydualną postać schizofrenii. Należy tu podkreślić, iż badaniami objęto w większości chorych wielokrotnie hospitalizowanych, ze względnie dużym nasileniem objawów negatywnych (ubytkowych) i niewielkim poziomem wsparcia społecznego. Tak wyraźna poprawa stanu klinicznego w przypadku zastosowania obu neuroleptyków wiąże się zapewne w pierwszej kolejności z brakiem systematyczności poprzedzającego leczenia (przy stosowaniu form doustnych).

Przy porównywaniu przebiegu terapii w obu grupach zwracają uwagę wyniki mierzone przy zastosowaniu SAPS i SANS. Zasadnicza poprawa w ciągu pierwszego miesiąca została osiągnięta głównie dzięki redukcji halucynacji i przeżyć urojeniowych; dotyczy to w równej mierze grupy Z, jak i F. Dalsza poprawa (okres 3-miesięczny) osiągnęła poziom istotny statystycznie tylko w przypadku leczenia zuclopendixolem i dotyczyła normalizacji pozostałych elementów „zespołu objawów pozytywnych”: zaburzeń zachowania i formalnych zaburzeń myślenia. Oddziaływanie flufenazyny na te zjawiska było ograniczone. Podobnie niewielki był wpływ tego leku na objawy negatywne. Natomiast po 3-miesięcznym okresie leczenia zuclopendixolem osiągnięto istotną redukcję nasilenia zaburzeń negatywnych (głównie w kategoriach „apatia-awolicjonalność” i „anhedonia-asocjalność”). Interesujące wydaje się spostrzeżenie stopniowej poprawy stanu afektu w obu leczonych grupach. Ta dość trwała tendencja nie osiągnęła jednak poziomu istotności statystycznej.

Pomimo wyraźnego nasilenia objawów neurodysleptycznych w ciągu pierwszego miesiąca stosowania flufenazyny, ogólny poziom tych zaburzeń nie spowodował w żadnym przypadku konieczności przerwania kuracji; podawano natomiast benzodiazepiny i doraźnie leki antyparkinsonowskie. Również zgodne z oczekiwaniami okazały się wyniki uzyskane podczas terapii zuclopendixolem w skali objawów ubocznych (Simpsona-Angusa) (4) – poziom zaburzeń neurodysleptycznych nie ulegał zasadniczym zmianom.

Wnioski

1. Stwierdzono szersze spektrum działania dekanianu zuclopendixolu w odniesieniu do objawów pozytywnych; oprócz urojeń i halucynacji lek ten redukował także pozytywne formalne zaburzenia myślenia i zaburzenia zachowania.
2. Po 3-miesięcznym okresie leczenia ujawnił się efekt antyautystyczny zuclopendixolu; w szczególności dotyczył on poprawy w kategoriach „apatia-awolicja” i „anhedonia-asocjalność”.
3. Nie stwierdzono „depresyjennego” wpływu obu neuroleptyków.
4. Zastosowanie dekanianu flufenazyny wiązało się z ryzykiem nasilenia objawów pozapiramidowych w ciągu pierwszych tygodni stosowania leku.

Piśmiennictwo

1. Bandelow B., Muller P., Frick U., Gaebel W., Linden M., Muller-Spahn F., Pietzcker A., Tegeler J.: „Depressive syndromes in schizophrenic patients”. *Eur. Arch. Psychiatry and Clin. Neurosc.*, 1992, 241, 291–295.
2. Dąbrowski S., Kubicki L.: „Ustawa o ochronie zdrowia psychicznego. Przegląd ważniejszych zagadnień.” IPIŃ, Warszawa, 1994, 38–39.
3. Glazer W.M., Kane J.M.: „Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option”. *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53, 426–433.

4. Hebenstreit G.F.: „Zuclopenthixol acetate and co-injection of zuclopenthixol acetate and zuclopenthixol decanoate in relapse cases”. W: (red.) Wistedt B., Gerlach J.: „Depot anti-psychotics in chronic schizophrenia”, Kopenhaga, 1990.
5. Johnson D.A.W.: „Maintenance treatment of chronic schizophrenia”. Lundbeck, Copenhagen, Denmark, IX, 1989.
6. Roy A.: „Relationship between depression and suicidal behavior in schizophrenia”. W: De Lisi L.E.: „Depression in schizophrenia”. American Psychiatric Press, Washington, 1990.
7. Rybakowski J.: „Leki psychotropowe w profilaktyce chorób afektywnych i schizofrenii”. IPiN, Warszawa, 1995.
8. Rzewuska M.: „Neuroleptyki depot”. „Leki Psychotropowe”, 1994, 1, 30–83.
9. Rzewuska M.: „Skuteczność farmakoterapii psychoz: uwarunkowania farmakologiczne i kliniczne”. „Leki Psychotropowe”, 1994, 4, 17–64.