

Blaski i cienie psychofarmakoterapii psychoz schizofrenicznych

Pros and cons of pharmacotherapy of schizophrenic psychoses

ADAM BILIKIEWICZ

Z Katedry i II Kliniki Chorób Psychiczych AM w Gdańsku

STRESZCZENIE. Autor podkreśla wagę ścisłego rozpoznania klinicznego psychozy schizofrenicznej, odnosi się krytycznie do przeceniania znaczenia mechanizmów działania neuroleptyków na poszczególne układy receptorowe dla wyjaśnienia etiopatogenezy schizofrenii i przypomina zasady, którymi powinien kierować się lekarz przy wyborze leku przeciwpsychotycznego, uwzględniając indywidualną wrażliwość chorych.

SUMMARY. The importance of accurate clinical diagnosis of schizophrenic psychoses is emphasized by the author. The overemphasized role of the mechanisms underlying the action of neuroleptics on particular receptor systems in order to explain the etiopathogenesis of schizophrenia is critically discussed. Moreover, principles which should be taken into account in the choice of antipsychotic medication, considering sensitivity of individual patients, are reminded.

Słowa kluczowe: schizofrenia / neuroleptyki

Key words: schizophrenia/ neuroleptics

Mój staż zawodowy w psychiatrii pokrywa się prawie dokładnie z dobą nowoczesnej psychofarmakoterapii. Pierwsze neuroleptyki (lub leki przeciwpsychotyczne w dzisiejszej terminologii) rozpoczęto bowiem stosować w połowie lat pięćdziesiątych. Ich wprowadzenie do lecznictwa nie było owocem teoretycznych koncepcji psychofarmakologicznych lecz empirii klinicznej. Lekami tymi, jak wszyscy wiedzą, były: rezerpina i chloropromazyna. Ten pierwszy neuroleptyk został wkrótce wycofany z lecznictwa psychiatrycznego. Ten drugi, najpierw jako oryginalny francuski Largactil, a potem polski Fenactil, znajduje zastosowanie w psychiatrii, przynajmniej w Polsce, do dnia dzisiejszego. Byłoby truizmem przywoływanie w tym referacie wszystkich blasków, a więc rewolucyjnych zmian w lecznictwie psychiatrycznym, jakie zaszły dzięki nowoczesnej i stale rozwijającej się psychofarmakoterapii. Nie ulega jednak wątpliwości, że dzięki

neuroleptykom zmieniło się w istotny sposób rokowanie u chorych na schizofrenię. Grupa tych leków, niejednorodna w swojej budowie chemicznej, mechanizmie działania i sile działania przeciwpsychotycznego, stale się powiększa o nowe związki chemiczne. Myślę, że dalszy postęp psychofarmakoterapii, a ściślej psychofarmakologii, wróży nadzieję na syntezę coraz skuteczniejszych leków dających jak najmniej działań niepożądanych.

Mówiąc o terapii psychoz schizofrenicznych nie sposób zapominać, że od czasu Eugena Bleulera chodzi o grupę zaburzeń, którym psychiatra ten nadał wprawdzie wspólną nazwę „schizofrenia”, ale każdy psychiatra wie, że obraz psychoz objętych tą nazwą jest bardzo zróżnicowany. Do schizofrenii, jak swojego czasu zaproponował Tadeusz Bilikiewicz [3], można by zastosować powiedzenie lekarza i embriologa Hermana Boerhaavego (1668–1738), wypowiedziane

zresztą przy zupełnie innej sposobności: *tam multiplex et tam varius in diversis, ut nullus alius morbus sit tam polymorphus* (co oznacza w dowolnym tłumaczeniu: nie ma drugiej tak polimorficznej choroby, tak wielorakiej i tak zróżnicowanej w swej różnorodności). Co z owej różnorodności wynika dla współczesnego psychiatry? Przede wszystkim przed podjęciem decyzji o leczeniu konieczne jest precyzyjne rozpoznanie kliniczne uwzględniające wszystkie objawy psychopatologiczne. Ograniczenie rozpoznania do „schizofrenii” jest moim zdaniem niedopuszczalnym uproszczeniem. Rozpoznanie to spotyka się w szpitalnych i poradnianych historiach choroby. Co gorsza, posługują się tym terminem badacze – klinicyści. Niekiedy do rozpoznania „schizofrenia” dodaje się nic nie znaczące określenie „zaostrenie” (*exacerbatio*). Nie bardzo wiadomo co się zaostrza – objawy osiowe, podstawowe, negatywne czy dodatkowe, wytwórcze, pozytywne?

Sprawą podstawową są kryteria diagnostyczne schizofrenii, a może poprawnie „psychoz schizofrenicznych”. Jest niewątpliwą zasługą, zarówno ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, twórców kolejnych wydań DSM, a także ekspertów WHO, że od wielu lat dążą do upowszechnienia jednolitych kryteriów dla całego globu ziemskiego. Niestety, nie wszyscy psychiatrzy doceniają znaczenie tych wysiłków. Wystarczy wspomnieć, że obok klasycznych kryteriów Eugena Bleulera, które dla mnie osobiście są najbardziej czytelne i specyficzne dla grupy psychoz schizofrenicznych, funkcjonują kryteria: Kurta Schneidera, Gabriela Langfeldta, *New Haven schizophrenia index, flexible system, Research Diagnostic Criteria*, kryteria St. Louis, kryteria Taylora i Abramsa itd. [2, 6]. Wczytując się w te kryteria można odnieść wrażenie, że nie wszystkie one muszą być swoiste dla psychoz schizofrenicznych, np. stan bezzenny, echolalia, osłupienie, omamy wzrokowe itp. Modnemu dzisiaj podziałowi na objawy negatywne i pozytywne schizofrenii zarzuciłbym również,

że niektóre z objawów negatywnych wcale nie muszą być specyficzne, np. anhedonia.

Czy powyższe rozważania mają znaczenie w praktyce terapeutycznej? Upieram się, że tak. Neuroleptyki dzielimy bowiem nie tylko wedle ich budowy chemicznej, wedle ich wpływu na ten czy inny układ receptorowy, a więc wg mechanizmu działania, ale również pod względem celowanego działania na poszczególne objawy i zespoły objawów. Tak więc podział kliniczny leków neuroleptycznych ma szczególne znaczenie w momencie rozważania leku, który zamierzamy zastosować u chorego z psychozą schizofreniczną. Przykładem może być siła działania przeciwwytwórczego neuroleptyków. Przecież nie wszystkie neuroleptyki nadają się do leczenia chorych z psychozą paranoidalną.

Ponieważ jednak działamy w Polsce, trzeba by zadać pytanie, czy polscy lekarze dysponują pełnym asortymentem leków przeciwpsychotycznych (neuroleptyków) zarejestrowanych na świecie? Niestety, na to pytanie muszę udzielić odpowiedzi negatywnej. Na świecie zarejestrowano około 80 neuroleptyków i są one w powszechnym użyciu. Na naszym rynku [cytuje za Pużyńskim 1996] osiągalne są 24 neuroleptyki, co stanowi mniej więcej 1/4 liczby tych leków na świecie. Niestety, również ta liczba leków nie jest dostępna dla wszystkich chorych. Lek są drogi i stale drożeją. Jest skandalicznym kuriozum, że: po pierwsze – obowiązująca Konstytucja gwarantuje obywatelom bezpłatne lecnictwo, po drugie – ustawa o ochronie zdrowia psychicznego z 1994 r. zapewnia chorym psychicznie bezpłatność leczenia i po trzecie – Minister Zdrowia ogłasza listę leków psychotropowych, które lekarze psychiatry mogą chorym zapisywać nieodpłatnie, ale lista ta raczej się kurczy, a za niektóre leki i tak chory musi dopłacać ze względu na ustalone limity. Nie muszę dodawać, że od wprowadzenia na rynek zachodni nowoczesnego leku przeciwpsychotycznego do wpisania tego leku na krajową listę leków bezpłatnych upływa wiele lat. Tak

czy inaczej, nasi chorzy są z całą pewnością poszkodowani w stosunku do chorych w innych krajach. Miejmy nadzieję, że włączenie Polski do Unii Europejskiej i reforma ubezpieczeń społecznych zlikwidują te anomalie. W sumie polski psychiatra ma ograniczone możliwości nadażania za postęпами psychofarmakologii, a pacjent psychiatryczny zmuszony jest nierzadko kierować się nie jakością a ceną leku.

Wracając do podziału neuroleptyków, w ciągu ponad 40 lat, czyli od chwili pojawienia się pierwszych leków z tej grupy, zsyntetyzowano leki o różnej budowie chemicznej. Dzisiaj można by użyć dychotomicznego podziału leków na neuroleptyki „klasyczne” i „atypowe” lub „nowej generacji”. Do tych pierwszych zaliczamy: pochodne fenotiazyny, butyrofenony, pochodne tioksantenu, difenylobutylopiperydyny, do tych drugich np. pochodne dwubenzazepiny, benzamidu i inne.

Tzw. klasyczne neuroleptyki są, jak wiadomo, silnymi antagonistami receptorów dopaminergicznych. Wpływają one hamująco na różne receptory typu D, a zwłaszcza na D2, ale również niektóre z nich na D1. Neuroleptyki „klasyczne” wykazują oczywiście działanie blokujące inne receptory: adrenergiczne alfa-1, receptory M-cholinergiczne, 5HT, histaminowe i gabaergiczne. Dzisiaj wiadomo również, że neuroleptyki wpływają też na receptory opioidowe. Nie zagłębiając się zbyt w mechanizm działania neuroleptyków na poszczególne układy receptorowe, trzeba przypomnieć, że neurony i receptory DA, tak ważne z punktu widzenia dopaminowej koncepcji patogenezy psychoz schizofrenicznych, znajdują się w różnych strukturach mózgu, przede wszystkim w prążkowie (układ nigrostriatalny związany ściśle z regulacją czynności ruchowych), w strukturach układu limbicznego i kory (układ mezo limbiczny i mezo kortykalny związany z życiem emocjonalnym) i w podwzórzu (układ lejkowoprzysadkowy związany z wydzielaniem niektórych hormonów, zwłaszcza prolaktyny). O ile działanie przeciwpсихotyczne zależy

od wpływu leków na przewodność dopaminergiczną w układzie limbicznym, o tyle blokowanie receptorów DA w układzie nigrostriatalnym jest przyczyną wielu objawów niepożądanych (ubocznych i powikłań) pod postacią zespołów pozapiramidowych i późnych dyskinez występujących u chorych leczonych przewlekłe. Ten ostatni zespół jest prawdopodobnie związany z powstaniem silnej nadwrażliwości i zwiększeniem liczby postsynaptycznych receptorów DA. Ta właściwość prawie wszystkich „klasycznych” neuroleptyków jest prawdziwą złą wiadomością lekarzy i pacjentów [5]. Trudno się zatem dziwić, że trwają poszukiwania takich leków, które byłyby pozbawione wpływu na układ nigrostriatalny. Był czas, gdy przypuszczano, że leki o silniejszym działaniu antycholinergicznym, np. tiorydazyna, będą neuroleptykami zmniejszającymi ryzyko występowania objawów pozapiramidowych, biorąc pod uwagę pewną równowagę między układem dopaminergicznym i cholinergicznym w układzie nigrostriatalnym.

Wpływ klasycznych neuroleptyków na układ dopaminergiczny ma jeszcze inne ujemne strony. Blokada przewodności dopaminergicznego może wywołać objawy depresyjne (depresja farmakogenna) z obniżeniem napedu psychoruchowego.

Blokada przewodności dopaminergicznego, zwłaszcza wpływ na receptory D1, miała być miarą oddziaływania neuroleptyków na objawy negatywne schizofrenii. Dzisiaj wiadomo, że wpływ na objawy negatywne zależy przede wszystkim od blokowania receptorów 5HT2. Pomijając fakt, o czym wspomniałem powyżej, czy objawy negatywne są rzeczywiście swoiste dla bleulerowskiej schizofrenii, wyrazem pewnego redukcjonizmu myślowego jest wiara „psychiatrów receptorowych”, że poszczególne objawy tak bogatej w swej symptomatyce i kolorycie psychozy zależą od poszczególnych receptorów. Grupa psychoz schizofrenicznych ma tak różnorodne uwarunkowania genetyczno-biologiczne i psychologiczno-środowiskowe, że upraszczanie ich patogenezy, a tym bardziej terapii,

jest chyba grzechem z kategorii katatymii – w myśl sentencji: *Quod esse volumus, id facile credimus* (łatwo wierzymy w to, co chcielibyśmy, żeby było). Mój sceptycyzm w stosunku do poglądów „psychiatrii receptorowej” wynika dodatkowo z faktu, że z współczesnych kryteriów diagnostycznych i skal mierzących objawy schizofreniczne zniknął tak podstawowy wg Bleulera [1] objaw jak „autyzm”, któremu ten psychiatra poświęcił całą monografię. Mam więc wątpliwości, czy snucie rozważań na temat etiopatogenezy psychoz schizofrenicznych na podstawie działania neuroleptyków na poszczególne układy neuroreceptorowe w określonych strukturach mózgu nie jest przedsięwzięciem ryzykownym i zbytnim uproszczeniem bogatej fenomenologii tej grupy chorób? Wielokrotnie podkreślałam, że badacze posługujący się modelami zwierzęcymi zbyt łatwo przenoszą swoje spostrzeżenia ze zwierząt na ludzi. Czy rzeczywiście możliwy jest zwierzęcy model schizofrenii?

Korzystając wreszcie ze sposobności pragnę przypomnieć, że wybór neuroleptyku nie powinien być dziełem przypadku. Teoretycznie rzecz biorąc wybór ten należałoby uzależnić od wielu czynników, które przedstawię w punktach poniżej. Wśród nich ważne miejsce zajmuje tzw. „indywidualna wrażliwość na leki psychotropowe”, o czym pisała już w 1963 roku Tamara Kołakowska z Kliniki prof. Jana Jaroszyńskiego. Przytoczyła dane piśmiennictwa potwierdzające tezę, że „przy ocenie działania leku należy w równym stopniu uwzględniać osobnicze cechy typu reagowania, jak samo działanie podanego środka” i dalej „że częstym błędem jest sprowadzanie działania leku tylko do jego skutków biochemicznych i neurofizjologicznych lub też do wpływu na jedną izolowaną funkcję psychiczną”. Każdy lekarz psychiatra z dłuższym stażem pracy potwierdzi, a mówiący te słowa ma prawo zaliczać się do tej grupy, że dwóch chorych w tym samym wieku, nie obciążonych chorobami somatycznymi, zareaguje różnie na ten sam lek, mimo identycznego rozpoznania psy-

chiatrycznego. Człowiek jest bowiem indywidualnością psychofizyczną i cechuje się różną reaktywnością na czynniki biologiczne, fizyczne i psychologiczne. Brzmi to jak slogan i jest zapewne aksjomatem, ale niekiedy prawdę tę warto przypominać.

Przy wyborze neuroleptyku należy się zatem kierować wieloma przesłankami.

-
- *Obrazem psychopatologicznym psychozy schizofrenicznej* (chodzi o to jakie objawy górują: wytwórcze, zaburzenia napędu psychoruchowego, zaburzenia życia uczuciowego).
 - *Wywiadem psychofarmakologicznym* – jakie neuroleptyki okazały się skuteczne, a jakie nie w przeszłości, jeżeli mamy do czynienia z nawrotem psychozy. Jeżeli w rodzinie chorego byli chorzy psychicznie – jakie neuroleptyki były u nich skuteczne (jeżeli te dane są oczywiście dostępne). Wrażliwość na leki jest bowiem cechą uwarunkowaną genetycznie, na co wielokrotnie zwracał uwagę Paul Kielholz.
 - *Stanem somatycznym chorego, wiekiem, płcią, masą ciała* itd.
 - *Stopniem motywacji chorego do leczenia*. Jest rzeczą oczywistą, że pacjenci pozbawieni poczucia choroby, negatywistyczni, interpretujący działania lekarza i pielęgniarek w duchu urojeń prześladowczych będą sabotowali nasze zalecenia. U tych chorych należy rozpoczynać leczenie od parenteralnego podawania neuroleptyków. Nie jest słuszne posługiwanie się schematami w rodzaju: 10 dni iniekcje, a potem obniżanie dawki leku w postaci doustnej schodkowało w regularnych odstępach czasu.
 - *Leczenie przeciwpsychotyczne musi być zindywidualizowane* w sensie rodzaju leku, jego dawki, postaci, czasu trwania „dużej kuracji”, długości stosowania dawki podtrzymującej itd. Leczenie podtrzymujące przy użyciu leków „depot” musi być ściśle kontrolowane ze względu na ryzyko występowania późnych dyskinez, czego nie wszyscy lekarze przestrzegają.

- *Należy unikać „profilaktycznego” stosowania leków przeciwparkinsonowskich. Po pierwsze – leki te per se wywołują objawy uboczne (np. nasilają działanie przeciwocholinergiczne neuroleptyków), po drugie – obniżają poziom terapeutyczny neuroleptyków, a po trzecie – przyczyniają się do powstawania późnych dyskinez. Leki należy stosować w uzasadnionych przypadkach przez czas określony.*

Sadock B.J. (red.): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Wyd. VI. T. 1. Williams & Wilkins, Baltimore 1995.

3. Jubileusz 20-lecia Kliniki Chorób Psychiczych AM w Gdańsku i 40-lecia pracy prof. dr med. i fil. Tadeusza Bilikiewicza. *Neurol. Neurochir. Psychiatr. Pol.* 1966, XVI, 10, 1109–1121.
4. Kołakowska T: Indywidualna wrażliwość na leki psychotropowe. *Neurol. Neurochir. Psychiatr. Pol.* 1963, XIII, 4, 551–557.
5. Kostowski W, Pużyński S (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Wyd. III. PZWL, Warszawa 1996.
6. Lipton AA, Cancro R: *Schizophrenia: Clinical features*. W: Kaplan HI, Sadock BJ (red.): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Wyd. VI. T. 1. Williams & Wilkins, Baltimore 1995.
7. Pużyński S: *Leki psychotropowe. Podręczny poradnik terapii*. PWN, Warszawa 1996.

PIŚMIENNICTWO

1. Bleuler E: *Lehrbuch der Psychiatrie*. Wyd. V. Springer, Berlin 1930.
2. Carpenter WT, Buchanan RW: *Schizophrenia: induction and overview*. W: Kaplan H.I.,

*Adres: Prof. Adam Bilikiewicz, Katedra i II Klinika Chorób Psychiczych AM,
ul. Srebrniki 1, 80-282 Gdańsk*