

ANTIPSZICHOTIKUMOK A PSZICHIÁTRIAI REHABILITÁCIÓBAN

Danics Zoltán

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest

Érkezett: 2005. 05. 30.

Elfogadva: 2005. 06. 10.

ÖSSZEFOGLALÁS

A pszichiátriai rehabilitáció időszakában a gyógyszerelés és azon belül is az antipszichotikumok alkalmazása szempontjaiban, stratégiájában lényegesen különbözik az akut ellátásban megszokottól. Míg az akut szakban elsődleges szempont a lehető leghamarabbi tünetredukció és biztonságos állapot létrehozása, addig a pszichiátriai rehabilitáció idején a fő cél a korábban már elért tünetmentes vagy legalábbis tünetszegény állapot (tartós, stabil remisszió, TSR) minél stabilabb és hosszabb fenntartása a képességeket, készségeket a lehető legkevésbé korlátozó, a legjobb funkcionálást és életminőséget biztosító módon.

A TSR és a sikeres pszichoszociális rehabilitáció megteremtésének alapja a hatékony, biztonságos és tolerálható gyógyszerelés, melyben az antipszichotikumok szerepe esszenciális. A második generációs antipszichotikumok (MGA) jobban megfelelnek a betegek és szakemberek által joggal támasztott igényeknek, mint az első generációs szerek.

KULCSSZAVAK: pszichoszociális rehabilitáció, antipszichotikumok, remisszió, kooperáció, terápiás szövetség

ANTIPSYCHOTIC MEDICATION IN THE PSYCHOSOCIAL REHABILITATION

The strategy and points of medication and the use of antipsychotics in the phase of psychosocial rehabilitation substantially different from that we use in the acute treatment. While in the acute phase the primary goal is the symptom-reduction as soon as possible, the goal in the psychosocial rehabilitation is the maintenance of the symptom-free remission state, as long as possible in a stable way, providing the best functioning and best available quality of life with minimal loss of capacities and skills.

The basis of the lasting, stable remission and of the successful psychosocial rehabilitation is the effective, safe and tolerable pharmacotherapy, in which the antipsychotics play essential role. Second generation antipsychotics are more favorable for patients and for clinicians, then the first generation ones.

KEYWORDS: psychosocial rehabilitation, antipsychotics, remission, cooperation, therapeutic alliance

“A rehabilitáció: az egészségügyi, mentálhigiénés, oktatási, képzési, átképzési, foglalkoztatási, szociális rendszerekben megvalósuló folyamat, amelynek célja a fogyatékos személy képességeinek fejlesztése, a társadalmi életben való részvételének szinten tartása, valamint önálló életvitelének elősegítése.”

A pszichiátriai rehabilitáció az a szervezett tevékenység, melynek segítségével a pszichiátriai betegségük következtében fogyatékos, kapacitásaiban sérült emberek megmaradt képességeikkel

illetve azok kompenzatórikus fejlesztésével ismét elfoglalhatják helyüket a közösségben, családban, munkában.

A pszichiátriai rehabilitáció (PR) gyakorlata részint a *bio-pszicho-szociális terápiákból*, részint pedig a páciensek életét, élet- és munkakörülményeit az elérhető legmagasabb szintre vagy annak közelébe segítő módszerek (közösségi tréningek, gyógyfoglalkoztatás, munkaterápiák stb.) együttes, tervszerű, összehangolt és az egyénre szabott alkalmazásából áll össze, melyek feltétele, a *tartós, stabil remisszió*. A tartósan stabil egyensúlyi állapot (TSR) létrejöhet a pszichiátriai tünetek tel-

jes vagy részleges remissziója, illetve a pszichiátriai zavar végleges megszűnte által. A tartós és stabil remisszió állapota betegségtípustól függően *farmakoterápia vagy pszicho- és szocioterápiák* illetve egyre gyakrabban ezek *kombinált* alkalmazása által érhető el.

A farmakoterápián belül kiemelt szerep jut az *antipszichotikumoknak*, tekintve, hogy a pszichiátriai rehabilitációban résztvevő betegek legnagyobb hányada krónikus pszichotikus zavarban vagy olyan kórképekben szenved, melyek időnkénti pszichotikus tünetekkel járnak. Az antipszichotikumok döntően a krónikus pszichózisok (szkizofrénia, paranoid és pszichotikus tünetekkel járó affektív zavarok) esetében kerülnek alkalmazásra, de használatuk indokolt lehet átmeneti pszichotikus állapotokban, amelyek előfordulhatnak demenciák, személyiségzavarok és pszichoaktív szerek okozta zavarok esetében is.

A pszichiátriai rehabilitáció fogalma elvileg bármely pszichiátriai zavarban szenvedő személy reintegrációját segítő folyamat elnevezésére szolgál, a gyakorlatban a krónikus, súlyosan deteriorizáló, a kognitív funkciókat, a szociális és munkakapacitást is jelentősen rontó, beszűkítő krónikus pszichiátriai betegségek (krónikus pszichózisok, demenciák, affektív és addiktív zavarok) esetében alkalmazott eljárások összességét taglaljuk és jelöljük a pszichiátriai rehabilitáció kifejezéssel.

Bár a rehabilitáció a pszichiátriai zavarok úgynevezett stabil fázisában zajlik, elindítása már az akut szakban indokolt és javasolható. A rehabilitáció korai indítása a hospitalizáció és a páciens eredeti környezetéből való tartós kiszakadásának megelőzését, társas és munkakapacitásának megőrzését szolgálja. A családba, munkába, közösségbe való mielőbbi (de nem túl korai) visszatérés a tartós képességvesztések megelőzését segítik.

MEDIKÁCIÓ

A pszichiátriai rehabilitáció során a gyógyszeres kezelésekben voltaképpen ugyanazokat a gyógyszereket használjuk, mint az *akut szakban*, csupán a dozírozás alkalmazkodik jobban a stabilizált szak speciális követelményeihez. Az akut szakban előírt adag 50-80%-a (*fenntartó dózis*) többnyire elegendő a stabil remisszió fenntartásához. Természetesen adódnak ettől lényegesen eltérő esetek is, általánosságban azonban mégis ez az alacsonyabb dózistartomány a leggyakoribb.

Míg az akut szakban elsődleges szempont a lehető leghamarabbi *tünetredukció és biztonságos*

állapot létrehozása, addig a pszichiátriai rehabilitáció idején a fő cél a korábban már elért *tünetmentes* vagy legalábbis *tüneteszegény* állapot minél stabilabb és hosszabb *fenntartása* a képességeket, készségeket a lehető *legkevésbé korlátozó*, a *legjobb funkcionálást és életminőséget* biztosító módon.

HATÁSOSSÁG

A rehabilitáció során fő szempont, hogy a páciens tudatállapota, orientációja, pszichomotoros aktivitása, realitáshoz való viszonya, impulzus-kontrollja, kognitív és szociális kapacitása ne torzuljon olyan mértékben, amely már jelentősen akadályozza aktív részvételét a pszichiátriai rehabilitáció során alkalmazott pszicho-szociális terápiákban és a gyógyfoglalkoztatásban.

Az említett torzulások lehetnek *betegség-tünetek* következményei (pozitív és negatív, DSM A. és B.), de létrejöhetnek az antipszichotikus medikáció *mellékhatásaiként* is. A tartósan alkalmazott kezelésnek tehát el kell érnie a pozitív és negatív pszichotikus tünetek, az intenzív szorongás, a kontrollálhatatlan nyugtalanság jelentős mérséklését, elkerülve: a túlzott *szedációt*, az *éberség tompultságát*, az *orientáció szignifikáns romlását*, a *nagymértékű indíték-szegénységet*, *érdektelenséget*, a *pszichomotoros gátoltságot* – összességében a túlgyógyszerezettség állapotát. Egyfajta *terápiás ablakot* kell tehát megcéloznunk. Az adott antipszichotikumból azt a legalacsonyabb hatékony dózist célszerű beállítani, ami *már* “kellő” antipszichotikus hatással bír és *még* nem okoz a szociális és munkakapacitást szignifikánsan korlátozó illetve szenvedéssel járó mellékhatásokat (EPS, akatízia, antikolinerg, szedáció, hipotenzió, kardiális, súlygyarapodás, hormonális stb.).

Az utóbbi évek *kezelési szempontjaiban* egyre inkább előtérbe kerül és nő a *biztonságosság*, *tolerálhatóság* jelentősége, sokszor még a hatékonyság rovására is (Tandon 2002, McIntyre 2005).

A szerencsére bőséges kínálatból tehát olyan antipszichotikumot célszerű választani, amely az előbbi kívánalmaknak leginkább képes eleget tenni. Általánosságban elmondható, hogy a *második generációs* szerek hatás- és mellékhatás-profiljuk alapján alkalmasabbak az elvárt terápiás hatások súlyos, tolerálhatatlan mellékhatások nélküli hosszas fenntartására. Ezáltal a pszichiátriai rehabilitációban sikeresebben alkalmazhatók, mint első generációs rokonaik.

Az *első generációs* szerek (*típusos antipszichotikumok*) máig nagy százalékban kerülnek felírás-

ra, noha számos mellékhatásuk a mindennapi életet megkeserítő, a rehabilitációt tekintve kedvezőtlen. Közülük főként az *extrapiramidális* rendszert érintők jelentik a legnagyobb nehézséget a betegek mindennapi tevékenységeiben, megjelenésében és közösségi elfogadottságában és ezáltal a rehabilitációban is. Az *akátízia* is jelentősen megnehezíti a betegek és környezetük életét, súlyosabb eseteiben szinte ellehetetlenítve a sikeres rehabilitációt. Hasonló veszéllyel járnak a *hipotenzív, antikolinerg és szedatív* mellékhatások. A kardiális ingerületvezetést, QT-időt nyújtó mellékhatások akár komoly életveszélyt is jelenthetnek, ezáltal aláássák a rehabilitáció sikerét. A súlygyarapodás, a prolaktin-szint emelkedés miatti következmények (menstruációs zavarok, gynecomastia, galactorrhoea), a mérsékelt *szedáció* megkeseríthetik a betegek életét és jelentősen nehezíthetik a rehabilitáció folyamatát, de nem lehetetlenítik el teljesen. Természetesen törekednünk kell a visszaszorításukra, de túlsúlyosan vagy menstruációs zavarral a betegek még részt vehetnek a rehabilitációs folyamatban, dolgozhatnak és elláthatják önmagukat.

Perzisztáló pozitív tünetek esetében olykor indokolt (megfontolandó) lehet *első generációs* szereket is megtartani önállóan vagy kombinációban. Létjogosult az első generációs szerekek alkalmazása, ha a beteg korábban már kapta, esetleg folyamatosan szedi és nem okozott jelentős mellékhatást, azaz a gyógyszer kedvező hatásai felülmúlják a mellékhatások okozta hátrányokat. Főként a nagy klasszikus, a haloperidol jön számításba, valamint a zuclopenthixol, a flupenthyxol. Különös helyzetben van a sulpirid, mely első generációs készítmény léte-re alig okoz extrapiramidális mellékhatásokat, viszont depresszív tünetek ellen is hatékonyan használható.

TOLERÁLHATÓSÁG

Az *éberséget, munkakapacitást és társas készségeket* hátrányosan nem érintő készítményeket célszerű választani, melyek a *kognitív* teljesítményt is képesek jótékonyan befolyásolni. A sikeres rehabilitáció előkészítéseként már az akut szakban érdemes és indokolt második generációs szereket választani. Amennyiben korábbi sikeres gyógyszerelési tapasztalat nem áll rendelkezésre, a legkevesebb mellékhatás kockázatával járó és a kognitív kapacitást javító szerekek alkalmazása ajánlható, amennyiben a pozitív és negatív tünetek redukciója is sikeresen megvalósítható általuk. Az amisulpridról és a quetiapinról randomizált, kontrol-

lált – tehát a bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM) kritériumainak megfelelő – vizsgálatok és a klinikai tapasztalatok is bizonyítják, hogy hosszú távon alkalmasak a rehabilitációs célok segítésére (Nasrallah, Tandon 2002, Salem et al. 2002). Kogníciót javító hatásuk is említést érdemel, melyet közepes illetve magasabb dózisokban fejtenek ki leginkább.

Hasonlóképpen, vizsgálatok igazolják a többi atípusos szer hatékonyságát és biztonságosságát a krónikus kezelésben, a klinikai tapasztalatok szerint azonban jelentős eltérések észlelhetők az egyes szerek tolerálhatóságát illetően.

A *risperidon* az elsőként bevezetett atípusosnak nevezett antipszichotikum (ha a clozapint nem tekintjük), mely igen hatékony pozitív és negatív tünetek visszaszorításában egyaránt. Sokan azonban érzékenyen reagálnak pl. a risperidone extrapiramidális potenciáljára és a 4 mg/nap feletti dózisok esetében viszonylag gyakran alakul ki drog indukálta parkinsonizmus. A prolaktin-szint emelkedése és súlygyarapodás szintén előfordulhat, nehezítve a rehabilitációt.

Clozapin és *olanzapin* (olykor *risperidon*) talán a leghatékonyabb antipszichotikumok. Esetükben a jelentős súlygyarapodás miatt életmódprogramok és szükség esetén akár súlycsökkentő medikáció bevezetése is indokolt lehet. A clozapin csontvelő-depressziót okozó mellékhatása nagyon komoly, de szerencsére igen ritka (0.01) kockázatot jelent.

Ziprasidone és *sertindole* szintén hatékonyak pozitív és negatív tünetek visszaszorításában egyaránt. Esetükben a QT-idő megnyúlása miatt fontos az óvatos adagolás és elővigyázatosság a *kardiális* komplikációk elkerülésére. *Sertindole* jelenleg nincs Magyarországon gyógyszerári forgalomban, de visszatérését tervezik a közeljövőben.

Az *aripirazole* mellékhatás-profilja preklinikai és klinikai vizsgálatok szerint igen kedvező, de viszonylag rövid idő telt el bevezetése óta, így további tapasztalatok szükségesek a rehabilitációban való használhatóságához. Aripirazole és ziprasidone erőteljes aktivitást fokozó hatásuk miatt mániás, irritált vagy eufórikus állapotokat, paranoid nyugtalanságot provokálhatnak.

Zotepine támogatás híján alig kerül bevezetésre, ezért nincs elegendő tapasztalat vele kapcsolatban sem az akut ellátásban, sem a pszichiátriai rehabilitációban.

Természetesen a statisztikailag igazolt hatásokon túl az egyéni érzékenységet, válaszkészséget mindig figyelembe kell vevünk a gyógyszervá-

lasztásnál és a korábban már jól bevált medikációt érdemes fenntartani. A váltás csak hatástalanság vagy súlyos mellékhatások jelentkezése esetében indokolt, az antipszichotikus kezelések protokollja (Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület, Hungarian College of Neuro-Psychopharmacology, HCNP 2003) javaslatainak megfelelően.

TARTÓS HATÁSÚ KÉSZÍTMÉNYEK

A pszichiátriai betegek jelentős hányada (úgy 40-50%) nem, vagy nem mindig tartja be a kezelési javaslatokat és előírásokat. Egy részük csökkent ítélőképessége és csekély betegségbelátása miatt, mások figyelmetlenségéből, esetleg más okból rendszertelenül vagy nem szedik gyógyszerüket. A tartós hatású, injektálható – úgynevezett – *depot* készítmények segíthetik a hatékony molekulák stabil jelenlétét a páciens szervezetében, ami a hatékonyság egyik alapfeltétele. Természetesen a gyógyszer vérszintjének stabilitása nem szükségszerűen jár együtt a beteg jobb együttműködésével és a megbízhatóbb terápiás kapcsolattal, ezért ne feledjük, az emberséges kapcsolat és a terápiás szövetség nem pótolható semmiféle molekulával. Ugyanakkor a depot készítmények könnyíthetik a terápiás kapcsolat kialakítását a tünetek stabil csökkentése által. A gyógyszerkutatók óriási erőfeszítéseket tesznek olyan tartós hatású antipszichotikum kifejlesztésére, amely átvehetné az első generációs depot készítmények (haloperidol, flupenthixole, zuchlophenthixole, fluphenazine decanoát) helyét. Második generáció képviselőjeként eddig csupán a risperidon tartós hatású injektálható változata került hazánkban forgalomba, melyet kéthetente kell adagolni.

KOMBINÁCIÓK

Az antipszichotikus kezelések protokollja minden kezdeti esetben egyetlen antipszichotikum beállítását javasolja. Antipszichotikumok kombinációját csak több, kellő dózisban, kellő ideig alkalmazott antipszichotikum hatástalansága esetén tartja elfogadhatónak. A Pszichiátriai Rehabilitáció során gyakran találkozunk olyan krónikus tüneteket mutató betegekkel, akik remissziója csak antipszichotikumok kombinációja révén érhető el. A leggyakoribb kombináció az első generációs depot készítmények és második generációs (atípusos) szerek együttadása. Jogos lehet még az első generációs és második generációs orális készítmények kombinációja, a hatásosabb receptor-okkupancia biztosítása érdekében (Grunder et al. 2003).

Két vagy több második generációs szer kombinálása alapvetően nem indokolható, így kerülendő. Ugyancsak nem igazolható két vagy több első generációs szer együtt adásának hasznossága, ugyanis a mellékhatások előfordulásának jelentős növekedése különösen kockázatosá tennék ezt a kombinációt.

A külön említést érdemlő Clozapine együttadása szinte minden egyéb antipszichotikummal kockázatos, így kerülendő (Liebermann et al. 1989).

KEZELÉS TARTAMA

A rehabilitációs kezelésbe kerülő betegeket mihamarább tájékoztatni kell a betegség és a terápia lényegi ismereteiről. Erre legalkalmasabb a pszichoeducációs tréning, aminek fontos kérdései közé tartozik a gyógyszeresedés időtartama. Krónikus pszichózis esetén fel kell készíteni a pácienseket és hozzátartozóikat a hosszú évekig/évtizedekig, sőt akár élethosszig tartó gyógyszerelés szükségességéről.

Nem egyértelmű megítélésű a szakmában az antipszichotikumok *elhagyhatóságának* kérdése. Első epizód lezajlása után 6-12 hónappal, tünetmentes állapotban indokolt lehet a leállítás. Második epizódot követően minimum 2 év, de többnyire hosszabb időszak a folyamatos antipszichotikus medikáció szükségessége. Többszöri relapszus után pedig akár évtizedekig is javasolható.

Több vizsgálat igazolta, hogy krónikus pszichotikus folyamatok esetében a gyógyszermentes időszakok (*drug-holiday*) növelik a relapszus valószínűségét, ezért kerülendők. A relapszusok ugyanis amellet, hogy jelentős szenvedéssel, kudarcélménnyel járnak minden alkalommal markánsan megakasztják, visszavetik a rehabilitációs folyamatot is.

PÁCIENSEK IGÉNYEI

A korszerű terápiák tervezésében lényegi szempont a *páciensek igényeinek* figyelembe vétele, hogy a kooperáció és compliance javuljon, ami által a gyógyszeresedés és a terápiás javaslatok pontosabb betartása várható. A jól tolerálható gyógyszerelés alapvető feltétele a betegek elégedettségének és a jobb terápiás együttműködésnek.

Összegzésként elmondható, hogy az antipszichotikus medikáció a pszichoszociális rehabilitáció folyamán is elengedhetetlen a pszichózissal járó zavarok esetén és a segítségével biztosított *tartósan stabil remisszió (TSR)* a rehabilitációs folya-

mat alapfeltétele. Lehetővé teszi a nem gyógyszeres kezelési módszerek számára a páciens hozzáférhetőségét. A pszichoszociális rehabilitáció speciális igényeinek a második generációs antipszichotikumok sokkal inkább megfelelnek, mint az első generációs készítmények, melyek hatásossá-

guk és olcsóságuk ellenére nem javasolhatók az esetek többségében súlyos, invalidizáló mellékhatásaik miatt.

Danics Zoltán dr.
OPNI, 1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 116.
e-mail: danics@opni.hu

IRODALOM

- Awad AG, Voruganti LN: New antipsychotics, compliance, quality of life, and subjective tolerability – are patients better off? *Can J Psychiatry (Canada)*, May 2004, 49(5) 297-302
- Carpenter WT. Maintenance therapy of persons with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57: 10-18.
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry (United States)*, 2001, 158(4) 518-26.
- Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W, et Amisulpride Study Group. Long term safety and efficacy of amisulpride in subchronic and chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacology* 2000; 15:13-22.
- Grunder G, Carlsson A, Wong DF, 2003. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:974-7.
- Liebermann JA, Kane JM, Johns CA, Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50:329-338.
- McIntyre RS; Konarski JZ. Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 3:28-36.
- Meltzer HY. Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60:3-7.
- Nasrallah HA, Tandon R. Efficacy, safety, and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63 Suppl 13, 12-20
- Saleem P, Olie JP, Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride. *Int Clin Psychopharmacol (England)*, Jan 2002, 17(1) 1-8.
- Tandon R. Safety and tolerability. *Psychiatry Q*. 2002; 73:297-311.
- Zink M, Knopf U, Henn FA, Thome J. Combination of Clozapine and Amisulpride in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 27-31.