

PROČ TAKÉ PACIENTI NECHTĚJÍ ANTIPSYCHOTIKA?

MUDr. Sylva Racková, MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN a LF UK, Plzeň

Schizofrenie je závažné onemocnění, v jehož léčbě je nezbytná dlouhodobá antipsychotická medikace. Compliance v léčbě tohoto onemocnění je nízká. Jedním z důležitých důvodů předčasného vysazení antipsychotik je přítomnost nežádoucích účinků, a to zejména těch, které jsou pacientem subjektivně nepříjemně vnímané. V tomto článku se věnujeme subjektivní reakci na antipsychotika – dysforii a jejímu dopadu na compliance a průběh onemocnění.

Klíčová slova: dysforie, subjektivní zkušenost, antipsychotika, D2 okupance, schizofrenie.

WHY THE PATIENTS REFUSE ANTIPSYCHOTICS?

Schizophrenia is a serious disorder. There is necessary long-term antipsychotics' medication in the treatment of schizophrenia. Compliance in the treatment is low. The presence of adverse events is one from the important reason of early discontinuation of antipsychotics, especially adverse events with unpleasant subjective experience. We would like to describe the importance of subjective reaction to antipsychotics – dysphoria and its importance in compliance and the course of this disorder.

Key words: dysphoria, subjective experience, antipsychotics, D2 occupation, schizophrenia.

Psychiatr. prax; 2007; 4: 166–168

Compliance v léčbě schizofrenie a subjektivní reakce na antipsychotika (AP)

Schizofrenie je závažné onemocnění postihující kolem 1 % populace. V léčbě tohoto onemocnění je rozhodující dlouhodobá antipsychotická medikace, a to jak ke zvládnutí akutního stavu, tak i v profylaktické fázi léčby jako prevence relapsu onemocnění. Přestože psychotherapeutické a psychorehabilitační programy mají v léčbě schizofrenie nezastupitelné místo, dosud žádná práce nepotvrdila účinnost těchto postupů samostatně v prevenci relapsu.

Compliance v léčbě schizofrenie je nízká a roste i v dalších letech léčby schizofrenního onemocnění. V prvním roce v léčbě schizofrenie nespolečně pracuje 48 % pacientů, ve druhém roce je incidence noncompliance již 74 % (3). Předčasné vysazení antipsychotické medikace je spojováno s vysokým rizikem relapsu onemocnění. V pětiletém sledování byl popsán téměř pětkrát vyšší výskyt relapsů schizofrenie u pacientů, kteří neužívali antipsychotickou medikaci, ve srovnání s pacienty, kteří tuto medikaci užívali kontinuálně (15).

Noncompliance je spojována s řadou rizikových faktorů. Důležitou roli hraje charakter onemocnění, náhled pacienta (nosognosie), vztah pacienta k lékaři a ostatnímu zdravotnickému personálu, okolnosti hospitalizace a okolnosti aplikace antipsychotické medikace, sociální zázemí pacienta... Jedním z nej důležitějších faktorů ovlivňujících spolupráci je přítomnost nežádoucích účinků (NÚ) antipsychotik.

Při léčbě antipsychotiky se často může lišit představa ohledně její účinnosti u lékaře a pacienta. Pro nás, lékaře, je rozhodující ovlivnění psychotické symptomatiky, zejména klinicky výrazných příznaků (bludů, halucinací...). Pro pacienta je však důležité,

jak se on sám cítí, tzn. jeho subjektivní zkušenost s AP. Tuto subjektivní zkušenost pacient získává již na úplném počátku AP medikace, tzn. dříve než dojde k ovlivnění psychotické symptomatiky.

Mezi nežádoucí účinky komplikující AP léčbu v jejím počátku patří akutní extrapyramidový syndrom (EPS) a subjektivní reakce na AP (dysforická reakce, subjektivní vnímání EPS).

Subjektivní reakci (event. zkušenosti) rozumíme soubor pocitů souvisejících s vnímáním vlivu AP. Subjektivní reakce je rozhodující pro další průběh léčby a spolupráce. Významnější vliv na spolupráci pacienta mají ty nežádoucí účinky, které jsou samotným pacientem nepříjemně subjektivně vnímány. Nežádoucí účinky, které tuto subjektivní reakci nevyvolávají, complianci ovlivňují výrazně méně (1).

Dysforická reakce, definice a klinický obraz

První zmínky o nepříjemných stavech po podání AP se objevily již v roce 1957. Byly tehdy popsány ospalost, útlum, neschopnost myslet, celkově nepříjemný pocit u zdravých jedinců po podání chlorpromazinu (9). V následujících letech se pro subjektivní reakci na AP objevuje řada názvů a označení: iniciační dysforická reakce, neuroleptická dysforie, akinetická deprese, subjektivní nebo psychický EPS a řada dalších. Za výstižné označení považujeme iniciační dysforickou reakci (IDR), které charakterizuje jednak klinický obraz, a jednak dobu rozvoje této komplikace (1, 23).

Iniciační dysforická reakce (IDR) je spojena s rozvojem negativní afektivní reakce již během prvních 48 hodin po podání prvních dávek (eventuálně první dávky) antipsychotika (7, 17, 23). IDR může přetrvávat po týdny až měsíce (23). Někteří autoři považují

za rizikové pro rozvoj IDR již prvních 4–24 hodin po podání AP (20).

Existuje řada definic charakterizujících tuto subjektivní dysforickou reakci. Je popisována jako celkový, povšechný pocit nepohody, který pacient přisuzuje antipsychotické medikaci (24). Pacienti si stěžují na nepříjemně subjektivně vnímané změny týkající se myšlení, nálady, motivace, bdělosti, schopnosti vnímat a prožívat emoce...

IDR je velmi nespecifická, klinicky málo výrazná komplikace, která může snadno uniknout lékařově pozornosti, a proto bývá málo často rozpoznána (23).

Prevalence IDR se pohybuje v širokém rozmezí mezi 10–60 % u pacientů medikovaných antipsychotiky 1. generace. Prevalence výskytu je závislá na řadě faktorů (23).

Výskyt a etiologie IDR

Rozvoj dysforie je spojován s ovlivněním dopaminergního systému ve striatu a extrastriálně. Naprostá většina studií měřila striatální D2 okupanci, kde je vyšší koncentrace D2 receptorů a měření je jednodušší než v oblastech extrastriálně lokalizovaných. U pacientů s diagnózou schizofrenie užívajících antipsychotickou medikaci byla prokázána korelace mezi D2 okupancí ve striatu a výskytem dysforické reakce. Za rozhodující pro rozvoj IDR byla D2 okupance 70 %, pacienti s okupancí vyšší než 70 % výrazně častěji rozvíjeli dysforickou reakci

Tabulka 1. Míra D2 okupance a výskyt nežádoucích účinků

Typ nežádoucích účinků	Míra D2 okupance (%)
extrapyramidový syndrom	nad 78 % akatie nad 81 %
hyperprolaktinémie	nad 72 %
iniciační dysforická reakce	nad 70 %

Tabulka 2. Rizikové faktory podílející se na rozvoji IDR

Rizikové faktory	Charakteristika
AP medikace	vyšší riziko u antipsychotik I. generace (incisivních AP) vyšší dávky AP výskyt EPS
typ pacienta	charakter onemocnění (neparanoidní typy, mírná psychopatie) špatná odpověď na AP nižší dopaminergní aktivita extrovertní typ osobnosti
vliv prostředí	experimenty u laboratorních zvířat, chybí data u lidí

ve srovnání s pacienty s okupací pod 70 %. Za „bezpečnou“ je považována D2 okupace v rozmezí 60–70 % (2, 4, 5, 6).

Míra D2 okupace ve striatu je dále spojována s antipsychotickým efektem, za dostačující je považována obsazenost 65 %. Míra D2 okupace souvisí s výskytem řady nežádoucích účinků. Studie zkoumající vztah D2 okupace a výskytu EPS popisují výrazně vyšší riziko výskytu těchto NÚ při D2 okupaci nad 78 % (akatie nad 81 %), u pacientů s D2 okupací pod 78 % není výskyt EPS pravděpodobný (10).

Míra D2 okupace dále predikuje výskyt hyperprolaktinémie. Pokud je D2 okupace nižší než 72 %, je riziko výskytu hyperprolaktinémie u 15 % pacientů, při D2 okupaci nad 72 % je výskyt hyperprolaktinémie udáván v 86 % (10).

V roce 2007 byla publikována první studie, která stanovila vztah mezi striatální a extrastriatální D2 okupací a dysforií. Byla prokázána souvislost mezi vyšší D2 okupací ve striatu, v temporální oblasti a vyšším výskytem dysforie. D2 okupace přímo korelovala i s dávkou AP (13).

Pro to, že dysforie je komplikace nebo nežádoucí účinek AP medikace, svědčí i rozvoj dysforické reakce po podání AP zdravým jedincům nebo pacientům s jinou diagnózou než psychotická onemocnění (9, 23).

Rizikové faktory spojené s vyšším výskytem IDR

Rozvoj IDR je spojen s řadou rizikových faktorů, které můžeme rozdělit do několika skupin.

Vliv AP medikace

Vzhledem k tomu, že vznik IDR koreluje s mírou D2 okupace ve striatu a extrastriálních oblastech, důležitou roli hraje antipsychotická medikace. Vyšší riziko rozvoje IDR je spojeno s AP, která způsobují vyšší D2 okupaci, tzn. antipsychotika 1. generace (incisivní) a vyšší dávky antipsychotik.

IDR se výrazně častěji vyskytuje u pacientů, u kterých se rozvinul extrapyramidový syndrom, než

Tabulka 3. Komplikace a důsledky spojené s výskytem IDR

Komplikace IDR	Charakteristika
vztah lékař vs pacient	zhoršení terapeutického vztahu, prohloubení nedůvěry
abúzus psychoaktivních látek	vyšší riziko abúzu psychoaktivních látek včetně alkoholu, zhoršení compliance
akutní důsledky	odmítání medikace, odmítání hospitalizace plánování nespokojenosti, předčasné ukončení hospitalizace
dlouhodobé důsledky	předčasné vysazení AP vyšší riziko relapsu, rehospitalizace, zhoršení průběhu onemocnění vyšší riziko suicidia

Tabulka 4. Využití škál v hodnocení IDR a compliance

Hodnocená kvalita	Typ škály
měření přítomnosti iniciální dysforické reakce	NDS (Neuroleptic Dysphoria Scale) DRI (Dysphoric Response Index) DAI (Drug Attitude Inventory)
měření compliance a subjektivní zkušenosti	DAI (Drug Attitude Inventory) ROMI (Rating of Medication Influences) SWD (Self Well-Being on Neuroleptic Medications Scale) PETIT (Personal Evaluation of Transitions in Treatment)

u pacientů bez EPS nežádoucích účinků. Za nejvíce subjektivně nepříjemné a stresující pacienti považují akatie (19, 23).

Typ pacienta

Určitou roli může hrát i charakter onemocnění pacienta: pacienti s neparanoidními typy schizofrenie, s mírnější psychopatií na počátku léčby a horší odpověď na AP medikaci jsou více ohroženi rozvojem IDR (23).

Na vzniku IDR se podílí blokáda dopaminergního systému v určitých oblastech centrální nervové soustavy. Jedinci s nižší dopaminergní aktivitou mohou pravděpodobněji rozvinout dysforickou reakci po aplikaci AP (1).

Ostatní rizikové faktory

Z dalších rizikových faktorů jsou v literatuře zmiňovány ještě další osobnostní charakteristiky spojené s vyšším rizikem IDR (extrovertní typ osobnosti s vyšší tepovou frekvencí v prvních 2 týdnech po nasazení AP) a vliv prostředí. Vliv prostředí byl pouze sledován u laboratorních zvířat, kde měla nižší výskyt dysforie v domáctějším prostředí než v plně laboratorních podmínkách (23).

Akutní a dlouhodobé důsledky IDR (dopady IDR)

Přítomnost IDR je spojena s řadou komplikací jak v akutní, tak i dlouhodobé léčbě schizofrenie. Pacienti, u kterých se rozvinula IDR po nasazení AP medikace, hůře odpovídají na léčbu a potřebují delší dobu k úpravě stavu a delší dobu užívání medikace (8, 20).

Přítomnost IDR vede ke zhoršení terapeutického vztahu mezi pacientem a lékařem. Pacienti již kvůli základnímu onemocnění mohou být více nedůvěřiví, paranoidní, a pokud se po nasazení AP medikaci cítí hůře, vede to znovu k prohloubení nedůvěry a dalšímu odmítání léčby (12, 16).

V akutní fázi léčby pacienti s IDR výrazně častěji odmítají užívat AP, plánují nespokojenosti v ambulantní léčbě a ukončují předčasně hospitalizaci – odchodem na revers.

Mezi dlouhodobé důsledky IDR patří noncompliance v dlouhodobé léčbě schizofrenie, předčasné vysazení medikace spojené s vyšším rizikem relapsu, rehospitalizace, zhoršení průběhu onemocnění, vyšší suicidality... (12, 21, 24).

Pacienti s IDR jsou ohroženi vyšším rizikem abúzu alkoholu a ostatních psychoaktivních látek, které ovlivňují dopaminergní systém zodpovědný za motivaci, pocit odměny... Abúzus psychoaktivních látek dále vede ke zhoršení compliance v léčbě a dalšímu zhoršení průběhu schizofrenního onemocnění (14, 18, 25).

Měření a hodnocení IDR a compliance

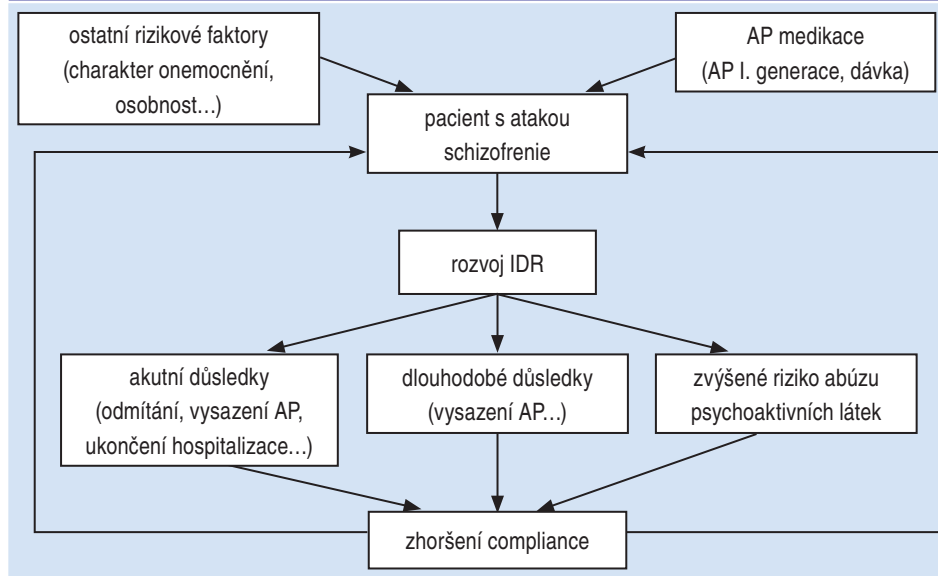
K měření a hodnocení IDR a compliance lze využít řadu škál. Tyto škály se liší v tom, co měří, dále v hodnocení, způsobu administrace, čase, délce... Vzhledem k využití těchto škál a spektru pacientů by měly být krátké, srozumitelné, určitou výhodou je i to, že mohou být sebehodnotící a hodnotí zejména vliv medikace (23).

V současné době využíváme k měření IDR nejčastěji tři škály, a to Neuroleptic Dysphoria Scale (NDS), Dysphoric Response Index (DRI) a Drug Attitude Inventory (DAI) (17, 23).

V češtině je k dispozici zkrácená, 10položková verze DAI-10. Jedná se o sebehodnotící škálu, která je vhodná k hodnocení IDR, dále ji lze využít i k hodnocení compliance v dlouhodobé antipsychotické léčbě. Obsahuje 2 druhy položek, které hodnotí compliance, a položky, které naopak měří noncompliance.

K hodnocení dlouhodobějších důsledků jsou využívány např. následující škály, a to ROMI

Obrázek 1. Souvislost IDR a noncompliance



(Rating of Medication Influences), SWD (Well-being on Neuroleptic medications scale), PETiT (Personal Evaluation of Transitions in Treatment) (11, 23).

Závěr

Přítomnost nežádoucích účinků je častým důvodem k předčasnému vysazení AP medikace. Pro noncompliance jsou výrazně rizikovější ty NÚ, které jsou pro pacienta nějakým způsobem subjektivně nepříjemné, stresující, na rozdíl od NÚ, které mohou být z pohledu lékaře závažnější, ale pacienta tolik subjektivně neobtěžují.

Iniciální dysforická reakce je jedním z časných NÚ komplikujících AP medikaci. IDR se rozvíjí v prvních 48 hodinách po aplikaci AP medikace (i po prvním dávkě) a přetrvává po řadu týdnů až měsíců. Objektivně je klinicky nenápadná, pacient si často stěžuje na nekonkrétní a nespecifické potíže, proto bývá velmi často opomenuta a přehlédnuta.

Přítomnost IDR je spojena se zhoršením compliance v léčbě, ať už se jedná o odmítání medikace, předčasné ukončování hospitalizace, plánování nespokupráce nebo z dlouhodobějších důsledků zvýšení rizika relapsu onemocnění. IDR je také provázána vyšším rizikem abúzu psychoaktivních látek,

který dále vede k noncomplanci a zhoršení průběhu schizofrenie.

Vyšší riziko vzniku IDR je u AP I. generace. Obecně u všech AP je vyšší riziko v vyšších podávaných dávkách. Je nutné si tato rizika uvědomovat, zejména u pacientů primárně nespokupracujících, potřebujících častěji neklidovou medikaci, i proti jejich souhlasu. Je důležité, jaké AP použijeme a v jaké dávce. Všeobecně mají nižší riziko rozvoje IDR atypická anebo sedativní AP ve srovnání s vyššími dávkami incisivních AP. Lze doporučit možnost komedikace benzodiazepiny při zvažování rizik těchto preparátů.

Není nadsázkou dysforickou reakci považovat za zčásti iatrogenní poškození, kterým si sami můžeme „vyrábět“ noncompliantní pacienty s dalšími atakami psychotického onemocnění.

Ačkoli máme k dispozici řadu škál a dotazníků k měření dysforie (subjektivní zkušenosti s AP) a compliance, stále nejdůležitější je kontakt s pacientem, terapeutický vztah, a také to, jak jsme schopni respektovat přání pacienta, i když zcela neodpovídá našim představám o vhodné léčbě a dávce AP medikace.

MUDr. Sylva Racková

Psychiatrická klinika FN a LF UK v Plzni
Alej svobody 80, 301 00 Plzeň
e-mail: rackova@fnplzen.cz

Literatura

- Awad AG, Voruganti LNP. Neuroleptic dysphoria: revisiting the concept 50 years later. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111 (Suppl. 427): 6–13.
- Cohen BM, Carlezon WA jr. Editorial can't get enough of that dopamine. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (4): 543–546.
- Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41: 1203–1211.
- de Haan L, Lavalaye J, van Bruggen M, van Nimwegen L, Booij J, van Amelsvoort T, Linszen D. Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 290–296.
- de Haan L, Lavalaye J, Linszen D, Dingemans PM, Booij J. Subjective experience and striatal dopamine D (2) receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1019–1020.
- de Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PM, Linszen D. Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 303–309.
- Gerlach J. Improving outcome in schizophrenia: The potential importance of EPS and neuroleptic dysphoria. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2002; 14 (1): 47–57.
- Hogan TP, Awad AG. Subjective response to neuroleptics and outcome in schizophrenia: a re-examination comparing two measures. *Psychol Med* 1992; 22: 347–352.
- Hollister LE. Complications from the use of tranquilizing drugs. *N Engl J Med* 1957; 257: 170–177.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 514–520.
- Karow A, Naber D. Subjective well-being and quality of life under atypical antipsychotic treatment. *Psychopharmacology* 2002; 162: 3–10.
- Marder SR. Subjective experiences on antipsychotic medications: synthesis and conclusions. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111 (Suppl. 427): 43–46.
- Mizrahi R, Rusjan P, Agid O, Graff A, Mamo DC, Zipursky RB, Kapur S. Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 630–637.

- Noordsy DL, Drake RE, Teague GB, Osher FC, Hurlbut SC, Beaudett MS, Paskus TS. Subjective experiences related to alcohol use among schizophrenics. *J Nerv Ment Dis*. 1991; 179 (7): 410–414.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 241–247.
- Sarwer-Foner GJ, Kerenyi AB. Accumulated experience with transference and counter-transference aspect of the psychotropic drug, 1953-1960. In: Rothlin F, ed. *Neuropsychopharmacology*. Amsterdam: Elsevier, 1961: 385–361.
- Schimmelmann BG, Schacht M, Perro C, Lambert M. The initial dysphoric reaction to the first dose of neuroleptics. *Nervenarzt* January 2004; 75 (1): 36–43.
- Spanagel R, Weis F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci*. 1999; 22: 521–527.
- Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 67–72.
- Van Putten T, May PRA. Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy: the consumer has a point. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 477–480.
- Van Putten T, May PR, Marder SR. Response to antipsychotic medication: The doctor's and the consumer's view. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 16–19.
- Voruganti LP, Awad AG. Brain imaging research on subjective response to psychotropic drugs. *Acta Psychiatr Scand*. 2005; 111 (Suppl. 427): 22–28.
- Voruganti LP, Awad AG. Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 171: 121–132.
- Weiden PJ, Mann JJ, Dixon L, Haas G, DeChillo N, Frances AJ. Is neuroleptic dysphoria a healthy response? *Compr Psychiatry* 1989; 30: 546–552.
- Wilk J, Marcus SC, West J, Countis L, Hall R, Regier DA, Olsson M. Substance abuse and the management of medication nonadherence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2006; 194 (6): 454–457.