

## Terapevtsko neodzivna shizofrenija v slovenski populaciji

Treatment resistant schizophrenia in Slovenian population

Tea Terzić,<sup>1</sup> Vita Dolžan,<sup>2</sup> Matej Kastelic,<sup>2</sup> Blanka Kores Plesničar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje, Slovenija

<sup>2</sup> Inštitut za biokemijo Medicinske fakultete v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Korespondenca/ Correspondence:

prof. dr. Blanka Kores Plesničar,  
e: blanka.kores@psih-klinika.si

### Ključne besede:

shizofrenija; antipsihotiki; zdravljenje; terapevtsko odzivna shizofrenija; terapevtsko neodzivna shizofrenija; klopazin

### Key words:

schizophrenia; antipsychotics; treatment resistant schizophrenia; treatment responsive schizophrenia; clozapine

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;  
83: 573–80

Prispelo: 16. sept. 2013,  
Sprejeto: 29. jan. 2014

### Izvilleček

**Izhodišča:** Približno 30 % bolnikov s shizofrenijo ne doseže remisije ob zdravljenju z antipsihotiki. Terapevtsko neodzivni bolniki s shizofrenijo so eden najtežjih izzivov v obravnavi duševnih motenj.

**Bolniki in metode:** V prospektivno naturalistično raziskavo smo vključili 138 bolnikov z diagnozo shizofrenija po merilih klasifikacije DSM IV (*angl.* Diagnostic and Statistical Manual IV), ki so v obdobju od 28. 06. 2011 do 26. 04. 2012 prihajali na redne ambulantne preglede na Psihiatrično kliniko Ljubljana. Glede na mednarodna uveljavljena merila o terapevtski odzivnosti/neodzivnosti smo jih razvrstili v terapevtsko odzivne (N = 94) in neodzivne (N = 44) ter primerjali njihove demografske in klinične značilnosti.

**Rezultati:** Med terapevtsko neodzivnimi bolniki s shizofrenijo je bilo statistično pomembno več moških kot žensk ( $p = 0.021$ ), le-ti so bili tudi mlajši ( $p = 0.019$ ). Prva psihotična epizoda se je pri terapevtsko neodzivnih bolnikih pojavila v povprečju 3,86 let prej kot pri terapevtsko odzivnih ( $p = 0.005$ ). Bolniki s terapevtsko neodzivno shizofrenijo so bili v celotnem zdravljenju pomembno večkrat hospitalizirani kot terapevtsko odzivni in so v primerjavi z njimi prejeli višje odmerke antipsihotičnih zdravil ( $p < 0.05$ ). Zaradi terapevtske neučinkovitosti predpisanih antipsihotikov je pri njih hitreje prišlo do zamenjave antipsihotika oziroma uvedbe klopazina ( $p = 0.001$ ). Bolniki v partnerskih zvezah so imeli v primerjavi s samskimi ali vdovelimi bolni-

ki manj izrazite pozitivne ( $p = 0.013$ ) in splošne simptome ( $p = 0.05$ ), ocenjene z lestvico PANSS.

**Zaključki:** V slovenski populaciji smo prvič proučevali skupino terapevtsko odzivnih in skupino terapevtsko neodzivnih bolnikov s shizofrenijo. Zgodnejši začetek bolezni, moški spol, bolj izraženi psihopatološki simptomi in slabše globalno delovanje so v skupini terapevtsko neodzivnih predstavljali tiste determinante, ki so to skupino pomembno razlikovale od skupine terapevtsko odzivnih. V klinični praksi so lahko ta spoznanja pomembno vodilo, da jih čim prej prepoznamo in optimalno zdravimo.

### Abstract

**Background:** Approximately 30 % of patients with schizophrenia do not achieve remission upon antipsychotic treatment. The purpose of this article is to present the differences between treatment resistant and treatment responsive patients in Slovenian population.

**Methods:** The prospective study included 138 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM IV. They were divided in the treatment responsive (94 patients) and resistant group (44 patients). Groups were compared regarding the basic demographic and treatment related data.

**Results:** Our results showed gender-related differences; the treatment resistant group included more men than women ( $p = 0.021$ ), and men were younger than women ( $p = 0.019$ ). In the treatment resistant group the first psychotic epi-

sode occurred at a younger age ( $p = 0.005$ ), on average it occurred 3.86 years earlier than in the treatment responsive group. Treatment resistant patients had more hospitalizations ( $p = 0.001$ ) and received higher doses of antipsychotic therapy in the past ( $p = 0.030$ ) and present ( $p = 0.001$ ). They were also prescribed clozapine earlier than the responsive group ( $p = 0.001$ ). Regardless of the treatment response, patients living in a relationship had lower levels of total PANSS positive symptoms ( $p = 0.013$ ) and total general symp-

toms ( $p = 0.050$ ) than single and widowed patients.

**Conclusions:** We made a comparative study of a group of treatment resistant and treatment responsive schizophrenia patients in Slovenian population for the first time. An early onset of the disease, male gender, more pronounced psychopathological symptoms and low global functioning can indicate increased risk for unfavourable disease progress. It is important that these patients are recognised early to ensure optimal treatment.

## Uvod

Shizofrenija je duševna motnja s kompleksno klinično sliko, za katero zbolijo približno en odstotek celotnega prebivalstva. Lindenmayer je opisal pet-faktorski model simptomov shizofrenije, sestavljen iz pozitivnih simptomov (blodnje in halucinacije), negativnih simptomov (brezvoljnost, anhedonija, splitveni afekt in osiromašen govor), kognitivnih simptomov (spominske motnje, motnje pozornosti in izvršilnih funkcij, kritičnost), simptomov vznemirjenja/vzburljenja in depresivno/anksioznih simptomov.<sup>1</sup> Temelj zdravljenja so antipsihotiki prve in predvsem druge generacije. Okoli 30 % bolnikov kljub ustreznemu zdravljenju ne doseže zadovoljive remisije in so večinoma terapevtsko neodzivni.<sup>2</sup>

## Odgovor na zdravljenje shizofrenije

Odgovor na zdravljenje shizofrenije pomeni klinično pomembno zmanjšanje psihopatoloških simptomov, ne glede na to, ali ima bolnik po akutnem zdravljenju še vedno simptome ali ne. Remisija pa pomeni najmanj 6-mesečno odsotnost simptomov shizofrenije.<sup>3</sup> Odgovor na zdravljenje lahko ocenjujemo z ocenjevalnimi lestvicami, kot sta PANSS (*angl.* Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia)<sup>4</sup> in BPRS (*angl.* Brief Psychiatric Rating Scale)<sup>5</sup>, globalno in vsakodnevno delovanje pa z lestvico GAF (*angl.* Global Assessment of Functioning)<sup>6</sup>.

Dolgo je sicer prevladovalo mnenje, da remisija pri shizofreniji ni dosegljiva, vendar raziskave kažejo drugače.<sup>7</sup> Po prvi psihotični

epizodi doseže remisijo 80–87 % bolnikov.<sup>8</sup> Tudi bolniki z več psihotičnimi epizodami lahko dosežejo remisijo v pomembnem deležu.<sup>9</sup> Antipsihotiki so seveda temeljni kamen pri zdravljenju shizofrenije, vendar delujejo le, če jih bolniki redno jemljejo.

## Terapevtsko neodzivna shizofrenija

Shizofrenija je kronična duševna motnja s posledicami na različnih področjih delovanja, zaradi česar je težko opredeliti terapevtsko neodzivnost. Kroničnosti duševne motnje namreč ne smemo zamenjevati s terapevtsko neodzivnostjo. Za opredelitev terapevtsko neodzivne shizofrenije so se v preteklosti večinoma uporabljala Kaneova merila, ki temeljijo na vztrajajočih pozitivnih simptomih.<sup>2</sup> Novejše raziskave pa kažejo na pomembnost vključevanja še drugih simptomov shizofrenije.<sup>10</sup> Conley in Kelly definirata terapevtsko neodzivnost shizofrenije kot terapevtsko neučinkovitost dveh antipsihotikov v ekvivalentnem dnevnom odmerku 400–600 mg klorpromazina, ki ju bolnik jemlje 4–6 tednov, vsaj 5 let trajajoč upad v socialnem delovanju in vztrajne psihotične simptome (več kot 45 točk pri celotnem seštevkju lestvice BPRS in več kot 4 točke na vsaj dveh od štirih kategorij pozitivnih psihotičnih simptomov na lestvici PANSS).<sup>10</sup>

Pri oceni, ali ima bolnik terapevtsko neodzivno shizofrenijo, je potrebno izključiti tudi druge dejavnike, ki lahko vplivajo na terapevtski odgovor, na primer slabo so delovanje bolnika pri zdravljenju in izrazi-

te neželene učinke antipsihotičnih zdravil. Ker pa že po definiciji v tej skupini bolnikov jemanje antipsihotikov ne prinese želene učinka, se razmerje med učinkovitostjo zdravila in nesodelovanjem pri zdravljenju premakne v neugodno smer.<sup>11</sup>

### Zdravljenje terapevtsko neodzivne shizofrenije

Klozapin, ki je zlati standard zdravljenja shizofrenije, je s svojevrstnim farmakološkim profilom trenutno tudi edini antipsihotik z dokazanim delovanjem pri terapevtsko neodzivnih bolnikih.<sup>12</sup> Učinkovit je tudi pri bolnikih s sočasno zlorabo psihoaktivnih snovi, samomorilnostjo in agresivnim vedenjem.<sup>13</sup> Uvede se lahko le po dveh neuspelih zdravljenjih z atipičnim in/ali tipičnim antipsihotikom oziroma pri tistih bolnikih, ki so sicer terapevtsko odzivni, vendar imajo neprenosljive neželene učinke drugih antipsihotikov. Kot antipsihotik prve izbire se večinoma ne uporablja zaradi nevarnih neželenih učinkov, kot so agranulocitoza, srčno-žilni zapleti in metabolni sindrom.

Nekateri avtorji menijo, da se pri zdravljenju shizofrenije neupravičeno uporablja polifarmacija.<sup>14</sup> Določene raziskave pa kažejo na učinkovitost dodajanja zdravil klozapinu. Teksaške smernice iz leta 2004 priporočajo način zdravljenja bolnikov, pri katerih ni bilo odgovora na klozapin.<sup>13</sup> Kadar kljub zadostnemu odmerku in trajanju zdravljenja ni izboljšanja, je potrebno ponovno

preveriti diagnozo, sodelovanje bolnika pri zdravljenju in psihosocialne stresorje.<sup>13</sup> Vse bolj se poudarja tudi vloga psihosocialnih in kognitivno vedenjskih terapij.<sup>15</sup>

Terapevtsko neodzivna shizofrenija je javnozdravstveni problem s hudimi zdravstvenimi, ekonomskimi in socialnimi posledicami. Bolniki s terapevtsko neodzivno shizofrenijo so dlje hospitalizirani in zelo slabo delujejo v zunajbolnišničnem okolju ter večinoma prejemajo socialno podporo.<sup>16</sup> V Sloveniji nimamo podatkov o terapevtsko odporni shizofreniji, kar nam onemogoča tudi strokovno načrtovanje skrbi za te bolnike ter stroškovno upravičenost uporabe različnih terapevtskih metod. S to raziskavo, ki je prva te vrste v Sloveniji, smo želeli zapolniti to vrzel in opredeliti značilnosti terapevtsko neodvisne shizofrenije v slovenski populaciji.

### Bolniki in metode

V prospektivno naturalistično raziskavo, ki je trajala od 28. 06. 2011 do 26. 04. 2012, smo vključili bolnike, ki so prihajali na redne kontrolne preglede v ambulante Psihatrične klinike Ljubljana in so imeli diagnozo shizofrenije opredeljeno po ameriški klasifikaciji DSM IV. Izključitvena merila so zajemala bolnike z drugo duševno motnjo ali pomembno telesno boleznijo ter tiste, ki pri rednem jemanju predpisanih zdravil niso sodelovali ali pa so imeli izrazito ekstrapiramidno simptomatiko ob predhodnem zdra-

**Tabela 1:** Merila za terapevtsko odzivnost in terapevtsko neodzivnost pri bolnikih s shizofrenijo.

Kriteriji za terapevtsko odzivnost	Kriteriji za terapevtsko neodzivnost
dosežena remisija	remisija ni dosežena kljub zdravljenju z 2 različnima antipsihotikoma v odmerku 400–600 mg klorpromazina
PANSS ≤ 3 točke v kategorijah P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9	PANSS ≥ 4 točke v vsaj dveh od naslednjih kategorij: P2, P3, P6, G9
/	BPRS ≥ 45 točk
/	izrazit upad v socialnem delovanju, ki traja vsaj 5 let

Legenda:

PANSS – angl. Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, posamezni simptomi lestvice PANSS: P1 – blodnje, P2 – formalne motnje mišljenja, P3 – vedenje pod vplivom halucinacij, P6 – občutki nezaupljivosti in preganjanja, N1 – ohlapen afekt, N4 – pasivnost, socialna umaknjenost, N6 – upočasnjenost govornega toka, G5 – manerizmi, stereotipni gibi, G9 – nenavadne miselne vsebine

BPRS – angl. Brief Psychiatric Rating Scale

vljenju z antipsihotiki. V raziskavo vključeni bolniki so vsi podpisali informirani pristanek. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije.

Bolnike, ki so ustrezali vključitvenim merilom, smo klinično pregledali in ocenili, nato pa razdelili v dve skupini. V skupino terapevtsko odzivnih smo vključili bolnike, ki so dosegli remisijo po merilih Andreasnove in van Osa.<sup>17,18</sup> V skupino terapevtsko neodzivnih pa smo vključili bolnike po merilih Conleyja in Kellyja.<sup>10</sup> Merila so opisana v Tabeli 1.

Obe skupini bolnikov smo nato primerjali glede na starost, spol, zakonski stan, bivalno okolje, leta šolanja, trajanje bolezni, starost ob začetku bolezni, število hospitalizacij, trajanje jemanja antipsihotičnih zdravil in odmerek klopazina ter drugega antipsihotika, ki je bil predpisan najdlje. Odmerke antipsihotikov smo preračunali v enote klorpromazina. Psihopatološke simptome smo ocenili z lestvicama PANSS in BPRS, globalno in vsakodnevno delovanje pa z lestvico GAF (*angl.* Global Assessment of Functioning).<sup>4-6</sup>

Statistično analizo smo opravili s programom SPSS. Za prikaz srednje vrednosti podatkov in variabilnosti smo uporabili

aritmetično sredino in standardni odklon. Za analizo razlik med atributivnimi spremenljivkami smo uporabljali test  $\chi^2$ , med numeričnimi spremenljivkami pa test Mann Whitney. Korelacije smo ugotavljali s Pearsonovim korelacijskim koeficientom. Za mejo statistične značilnosti smo določili vrednost  $p < 0.05$ .

## Rezultati

V raziskavo smo sprva vključili 146 naključnih bolnikov z diagnozo shizofrenije po merilih DSM IV, kot so prihajali na redne ambulantne preglede. Pri osmih bolnikih ni bilo možno opredeliti terapevtske odzivnosti oziroma neodzivnosti glede na uporabljena merila, tako da je bilo v raziskavo dejansko vključenih 138 bolnikov, od tega 70 (50,7 %) žensk in 68 (49,3 %) moških.

Primerjava demografskih značilnosti med skupino terapevtsko neodzivnih in odzivnih bolnikov je pokazala nekaj statistično pomembnih razlik. Med terapevtsko neodzivnimi bolniki je bilo več moških kot žensk ( $p = 0.021$ ), ki so bili v povprečju tudi 8,12 let mlajši ( $p = 0.019$ ). V skupini terapevtsko odzivnih pa ni bilo statistično pomembne razlike v starosti glede na spol bolnikov ( $p = 0.153$ ). Med obema skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik glede starosti,

**Tabela 2:** Demografske značilnosti terapevtsko odzivnih in neodzivnih bolnikov s Shizofrenijo.

Značilnost	Kategorije	Terapevtsko odzivni	Terapevtsko neodzivni	p
spol, n (%)	ženski moški	54 (57,4 %) 40 (42,6 %)	16 (36,4 %) 28 (63,6 %)	0.021
starost, povprečje (SD)	/	44,61 (10,80)	42,27 (11,20)	0.219
starost po spolu, povprečje (SD)	ženski moški	45,98 (11,16) 42,75 (10,14)*	47,44 (13,46) 39,32 (8,62)**	0.153* 0.019**
zakonski stan, n (%)	samski poročen vdovec izvenzakonska zveza	59 (62,8 %) 24 (25,5 %) 1 (1,1 %) 10 (10,6 %)	36 (81,8 %) 5 (11,4 %) 1 (2,3 %) 2 (4,5 %)	0.110
bivalno okolje, n (%)	ruralno/vas mesto/naselje	28 (29,8 %) 66 (70,2 %)	8 (18,2 %) 36 (81,8 %)	0.148
leta šolanja, povprečje (SD)	/	12,01 (3,26)	11,59 (2,94)	0.538

Legenda: SD – standardni odklon; \* za terapevtsko odzivne; \*\* za terapevtsko neodzivne

zakonskega stanu, bivalnega okolja in leta šolanja. Podatki so prikazani v Tabeli 2.

Pri terapevtsko neodzivnih bolnikih se je prva epizoda shizofrenije prvič pojavila v povprečni starosti 24,26 let, kar je bilo statistično pomembno prej kot pri terapevtsko odzivnih, pri katerih je prva epizoda epizoda shizofrenije nastopila pri 28,12 letih ( $p = 0.005$ ), Terapevtsko neodzivni bolniki so imeli v anamnezi pomembno pogostejše hospitalizacije ( $p < 0.001$ ), prejemali pa so tudi pomembno višje odmerke antipsihotičnih zdravil ( $p < 0.05$ ). Zaradi neučinkovitosti predpisanih antipsihotikov je v skupini terapevtsko neodzivnih prišlo hitreje do uvedbe klopazina kot pri terapevtsko odzivnih ( $p < 0.001$ ). Ob vključitvi v študijo so imeli vsi terapevtsko neodzivni bolniki predpisan klopazin. Klopazin je prejemale tudi 17 terapevtsko odzivnih bolnikov. Terapevtsko neodzivni bolniki so imeli v primerjavi z odzivnimi ob pregledu bolj izraženo pozitivno, negativno in globalno psihopatološko simptomatiko shizofrenije, ocenjeno s PANSS ( $p < 0.05$ ) ter slabše vsakodnevno globalno funkcioniranje, ocenjeno z GAF ( $p < 0.05$ ). Podatki so prikazani v Tabeli 3.

## Razpravljanje

Več kot 100 let je minilo od prvih Kraepelinovih opisov bolezni »Dementiae praecox« oziroma shizofrenije, kot jo je poimenoval Bleuler. Številni psihiatrični učbeniki sicer navajajo, da ima shizofrenija dokaj stabilno svetovno porazdelitev, vendar novejša raziskava to enakomerno porazdelitev zanjajo oziroma jo postavljajo pod vprašaj.<sup>19</sup> V Sloveniji še danes nimamo zadovoljivih podatkov o tej hudi duševni motnji, zato smo prvič izvedli raziskavo o določenih demografskih in kliničnih značilnostih terapevtsko odzivnih in neodzivnih bolnikov s shizofrenijo.

Skupini terapevtsko odzivnih in neodzivnih bolnikov s shizofrenijo se v nekaterih značilnostih pomembno razlikujeta. Večjo frekvenco moških v skupini terapevtsko neodzivnih so, podobno kot v naši populaciji, ugotavljali že v nekaterih drugih raziskavah.<sup>20</sup> Dosedanje epidemiološke raziskave so sicer ugotavljale, da moški obolevajo za shizofrenijo podobno kot ženske, vendar so novejša metaanalize tretje generacije epidemioloških študij pokazale, da na vsake tri moške s shizofrenijo prideta dve ženski s shizofrenijo.<sup>21</sup>

**Tabela 3:** Značilnosti poteka bolezni, zdravljenja in ocena psihosimptomatike pri terapevtsko odzivnih in neodzivnih bolnikih s shizofrenijo.

Značilnost	Kategorije	Terapevtsko odzivni	Terapevtsko neodzivni	p
starost ob začetku bolezni, povprečje (SD)	/	28,12 (7,86)	24,26 (6,59)	0.005
število hospitalizacij, povprečje (SD)	/	4,46 (4,47)	10,7 (9,34)	0.001
odmerek najdlje predpisanih zdravil v mg klorpromazina na dan, povprečje (SD)	/	199,36 (153,1)	372,8 (436,2)	0.030
odmerek trenutnih zdravil v mg klorpromazina na dan, povprečje (SD)	/	300,1 (226,3)	658,5 (465,06)	0.001
trajanje jemanja drugega AP pred klopazinom v letih, povprečje (SD)	/	8,43 (7,33)	4,63 (6,81)	0.001
jemanje klopazina, n (%)	da ne	17 (18 %) 77 (82 %)	44 (100 %) 0 (0 %)	0,001
ocena psihosimptomatike, povprečje (SD)	PANSS – celotni	47,53 (10,5)	83,43 (9,36)	0.001
	PANSS – pozitivni	8,86 (2,25)	17,59 (3,48)	0.001
	PANSS – negativni	13,2 (4,14)	24,05 (3,95)	0.001
	PANSS – splošni	25,47 (5,72)	41,79 (5,88)	0.001
	GAF	63,31 (7,45)	47,39 (8,09)	0.001

Legenda: PANSS – angl. Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, BPRS – angl. Brief Psychiatric Rating Scale, GAF – Global Assessment of Functioning, AP – antipsihotik, SD – standardna deviacija

Prva psihotična epizoda se je pri neodzivnih bolnikih pojavila bolj zgodaj, kar večinoma pomeni tudi hujši potek bolezni. Meltzer je opisal zgodnejši pojav prve psihotične epizode pri neodzivnih bolnikih, in sicer za dve leti.<sup>20</sup> Prav tako so takšni bolniki slabše delovali, preden so zboleli in so manj samostojni.<sup>22</sup> V celotnem vzorcu bolnikov se je pri moških prva psihotična epizoda pojavila prej, v skupini neodzivnih bolnikov so bili moški tudi mlajši od žensk, in sicer s povprečno razliko 8,12 let, medtem ko v skupini odzivnih ni bilo pomembne razlike v starosti med spoloma. Epidemiološke študije so še pred nekaj leti opredeljevale vrh nastopa shizofrenije pri moških v starosti od 15 do 25 let, pri ženskah pa od 25 in 35 let. Novejše raziskave pa so nastop shizofrenije pri moških odložile za dve leti, kar pa še vedno pomeni, da moški obolevajo mlajši.<sup>23</sup> To je verjetno povezano tudi z nastopom terapevtsko neodzivne shizofrenije v mlajših letih pri moških. Razlika med obema spoloma v časovnem nastopu shizofrenije je razložljiva le deloma in še to samo hipotetično.<sup>7</sup> Pomembno vlogo igrajo verjetno genetski dejavniki v razvoju možganov (to lahko razloži anomalije v razvoju ventriklov) in druge nevrobiološke determinante, kot so spolni hormoni, varovalni vpliv predmenopavznega estrogena na dopaminski sistem ter ranljivosti pri poškodbah ob rojstvu.<sup>24,25</sup> Pomembni pa so tudi okoljski dejavniki, kot sta stres in sposobnost delovanja v stresnih situacijah.<sup>25</sup>

V naši raziskavi bivalno okolje ni bilo povezano s terapevtsko neodzivnostjo oziroma odzivnostjo na zdravljenje shizofrenije. Nekatere starejše študije so povezovale povečano tveganje za shizofrenijo z rojstvom v urbanem okolju, predvsem pri moških.<sup>7</sup> Vendar ima bivalno okolje verjetno več vpliva v otroštvu in adolescenci, precej časa pred pojavom prve psihotične epizode.<sup>26</sup> Nekateri avtorji pa celo poudarjajo, da se vpliv urbanega okolja na tveganje za shizofrenijo s časom celo povečuje.<sup>27,28</sup> Mehanizem povezave je neznan.

Med obema skupinama ni bilo razlik v letih šolanja, kar lahko kaže na več dejavnikov. Samo šolanje je sicer lahko povezano s kognitivnim delovanjem, preden je bolnik

zbolel, in zmožnostmi posameznika. Pomanjkljivost naše raziskave je v tem, da kognitivnega delovanja v obeh skupinah bolnikov nismo ocenjevali. Ni nujno, da obstajajo razlike v psihopatologiji med nevropsihološko oškodovanimi in nevropsihološko neškodovanimi bolniki s shizofrenijo. Lahko so razlike le v socialnih spretnostih in funkcionalnih zmožnostih.<sup>29</sup>

Čim dlje traja nezdravljena psihoza, tem slabša je terapevtska odzivnost, ko pričnemo zdravljenje.<sup>30</sup> Zato je potrebno, da se terapevtska neodzivnost ugotovi čim prej. Povezava med terapevtsko neodzivnostjo in številom hospitalizacij je pričakovana.<sup>31</sup> Prav tako so pričakovani višji odmerki antipsihotičnih zdravil pri terapevtsko neodzivnih bolnikih. Kljub višjim odmerkom vsi v raziskavo vključeni neodzivni bolniki niso dosegali remisije simptomov shizofrenije, ne glede na to, da so zaradi neučinkovitosti predhodnih antipsihotikov prejeli klozapin, ki je specifično indiciran za zdravljenje terapevtsko neodzivne shizofrenije. Nasprotno pa so nekateri odzivni bolniki (glede na merila odzivnosti) prejeli klozapin že vrsto let in z njim dosegli remisijo. V nekaterih primerih klozapin uporabljamo tudi zaradi drugih indikacij, na primer zaradi agresivnega vedenja ali suicidalnosti.<sup>32</sup> Pri takšnih bolnikih je definicija terapevtske rezistentnosti nezanesljiva.<sup>33</sup>

Terapevtsko neodzivni bolniki so imeli bolj izraženo pozitivno, negativno in globalno simptomatiko shizofrenije in slabše globalno delovanje. Kljub intenzivnemu zdravljenju so imeli hujšo obliko bolezni in slabšo napoved izida. Podobno ugotavljajo tudi drugi avtorji.<sup>34</sup>

Naša naturalistična študija je zajela bolnike s shizofrenijo v danem trenutku. Na podlagi enega kliničnega pregleda in podatkov iz dokumentacije smo jih razvrstili v skupino terapevtsko odzivnih in neodzivnih bolnikov. To pa predstavlja pomanjkljivost, saj bolnikov nismo ocenjevali pred začetkom zdravljenja in nato spremljali odgovora na zdravljenje.

## Zaključki

V slovenski populaciji smo v naključnem vzorcu bolnikov s shizofrenijo ugotavljali okoli eno tretjino terapevtsko neodzivnih. Zgodnejši začetek bolezni, moški spol in slabše globalno delovanje so morda lahko vodilo, da takšne bolnike opredelimo čim prej in jim zagotovimo čim optimalnejše zgodnje zdravljenje. V Sloveniji bi bilo dobrodošlo sistemsko spremljanje bolnikov s shizofrenijo vse od prve epizode dalje. Gle-

de na to, da je Slovencev le 2 milijona, bi bila smiselna ustanovitev enovite baze bolnikov s hudimi duševnimi motnjami, kot sta shizofrenija in bipolarna motnja. Dobrodošla bi bila prospektivna študija, ki bi spremljala potek bolezni in zdravljenja pri bolnikih, ki kažejo večje tveganje za razvoj terapevtsko neodzivne shizofrenije. Tako bi morda lahko dovolj zgodaj prepoznali bolnike z večjim tveganjem za razvoj terapevtsko neodzivne shizofrenije, ki ne nazadnje pomeni tudi veliko družbeno breme.

## Literatura

- Lindenmayer J-P, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. Five-Factor Model of Schizophrenia Initial Validation. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 631–8.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–96.
- Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kissling W, Kane JM. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 7–14.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261–75.
- Overall JE, Gorham DR. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). *Psychol Rep* 1962; 10: 799–812.
- Richard CW, Hall MD. Global Assessment of Functioning: A Modified Scale. *Psychosomatics* 1995; 36: 267–75.
- Mura G, Petretto DR, Bhat KM, Carta MG. Schizophrenia: from epidemiology to rehabilitation. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2012; 8: 52–66.
- Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 995–1003.
- Huber G, Gross G, Schuttler R, Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1980; 6: 592–605.
- Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 898–911.
- Buckley PF, Shendarkar N. Treatment-refractory schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2005; 18: 165–73.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 990–9.
- Miller A, Hall CS, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 500–8.
- Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004; 11: 313–27.
- Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott, JL, Scott JS, Ronald S, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psych* 2000; 57: 165–72.
- Lindenmayer JP, Khan A. Assessment of therapy-resistant schizophrenia. *Adv Biol Psychiatry* 2010; 26: 9–32.
- Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 441–9.
- Os Jv, Burns T, Cavallaro R, Leucht S, Peuskens J, Helldin L et al. Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 91–5.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2: e141.
- Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Rannan R, Findling RL, et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psych* 1997; 154: 475–82.
- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MaccCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004; 2: 13.
- Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Shmushkevich M, Lubin G, et al. Premorbid behavioral and intellectual functioning in schizophrenia patients with poor response to treatment with antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2007; 94: 45–9.
- Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia. Evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 565–71.
- James A, Crow YJ, Renowden S, Wardell AMJ, Smith DM, Anslow P. Is the course of brain development in schizophrenia delayed? Evidence from onsets in adolescence. *Schizophr Res* 1999; 40: 1–10.
- Crow TJ. The »big bang« theory of the origin of psychosis and the faculty of language. *Schizophr Res* 2008; 102: 31–52.

26. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1039–46.
27. Marcelis M, Navarro Mateu F, Murray R, Selten JP, Van Os J. Urbanization and psychosis: a study of 1942–1978 birth cohorts in the Netherlands. *Psychol Med* 1998; 28: 871–9.
28. Haukka J, Suvisaari J, Varilo T, Lonnqvist J. Regional variation in the incidence of schizophrenia in Finland: a study of birth cohorts born from 1950 to 1969. *Psychol Med* 2001; 31: 45–53.
29. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 472–85.
30. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1785–804.
31. Castro APWd, Elkis H. Rehospitalization rates of patients with schizophrenia discharged on haloperidol, risperidone or clozapine. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29: 207–12.
32. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012; 6: 134–44.
33. Xenitidis K, Campbell C, Mortimer A. Identifying treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 238.
34. de Bartolomeis A, Balletta R, Giordano S, Buonaguro EF, Latte G, Iasevoli F. Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: Correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. *Psychiatry Res. Psychiatry Res* 2013; 210: 387–95.