

Badania subiektywnych odczuć pacjentów leczonych neuroleptykami

Research on subjective experiences of patients treated with neuroleptics

TOMASZ SZAFRAŃSKI, SŁAWOMIR MURAWIEC

Z III Kliniki Psychiatrii IPiN w Warszawie.

STRESZCZENIE. Przedstawiono metodologię i wyniki badań poświęconych subiektywnej odpowiedzi pacjentów na neuroleptyki oraz sposobu oceniania przez nich farmakoterapii. Omówiono znaczenie tych badań dla prognozowania krótkoterminowego i długoterminowego wyniku leczenia, dla współpracy pacjentów w przyjmowaniu leków oraz dla planowania odpowiednich strategii leczenia schizofrenii. Zaproponowano podzielenie zjawisk charakteryzujących odczucia chorych leczonych neuroleptykami na: subiektywną reakcję na neuroleptyk, psychiczne objawy niepożądane, subiektywną interpretację działania leków, nastawienie wobec neuroleptyków oraz jakość życia podczas leczenia neuroleptykami.

SUMMARY. Paradigm and results of a study on treated patients' subjective response to neuroleptics and on their evaluation of the medication are presented. The significance of this research for short- and long-term prediction of treatment outcome, patients' compliance and the planning of appropriate treatment strategies in schizophrenia is discussed. The following categorization is proposed of phenomena connected with experiences of patients treated with neuroleptics: subjective response to a neuroleptic drug, undesirable mental symptoms, subjective interpretation of drug action, attitude towards neuroleptics, and quality of life in the course of treatment with neuroleptics.

Słowa kluczowe: schizofrenia / leki neuroleptyczne / aspekty subiektywne

Key words: schizophrenia / neuroleptic drugs / subjective aspects

OBIEKTYWNE I SUBIEKTYWNE

Badania dotyczące subiektywnych przeżyć pacjentów mieszczą się poza głównym nurtem psychiatrii [40,62,63,64,84]. Ich niepewną pozycję może ilustrować taka oto opinia o autorze *Allgemeine Psychopathologie*:

"w dziedzinach, w których Jaspers wydaje się oferować psychiatrii nową kombinację strategii takich jak zrozumienie, intuicja i empatia, dochodzimy do wniosku, że pozostają one ogólne, abstrakcyjne i marginalne w odniesieniu do podejścia naukowego (...) i nie mogą sprostać obecnym opisowym i psychometrycznym potrzebom psychiatrii" [11].

Rzeczywiście, w ciągu ostatnich dziesięcioleci psychiatrzy podjęli wiele wysiłków, mają-

cych na celu podniesienie standardu badań naukowych w swojej dziedzinie. Z jednej strony dążono do obiektywizacji uzyskiwanych informacji, a z drugiej - do wyeliminowania "subiektywnego szumu". Rozwój stymulowany przede wszystkim przez odkrycia psychiatrii biologicznej, doprowadził do powstania zoperacjonalizowanych kryteriów diagnostycznych (systemy ICD, DSM), strukturalizowanych wywiadów i skal diagnostycznych.

W psychopatologii określenie *subiektywne* i *obiektywne* odnosi się zarówno do oceny jakiegoś zjawiska, jak i do sposobu zbierania danych. Obiektywne jest to, co możemy odebrać bezpośrednio za pomocą zmysłów, to, co jawi się w świecie zewnętrznym (możemy stwierdzić przyspieszenie akcji serca, zoba-

czyć uśmiech, zetknąć się z jakimś wytworem pracy lub twórczości pacjenta)[34]. Konceptualizacje, które powstają w umyśle obserwującego są już subiektywne, znaczenie jakiegoś obserwowanego zachowania nie jest komunikowane werbalnie przez pacjenta, badający określa je opierając się na własnych przeżyciach, na doświadczeniu, oraz znanych sobie i akceptowanych przez siebie założeniach teoretycznych. Obiektywizacji zbierania danych służą strukturalizowane wywiady (np. SCIPANSS), skale diagnostyczne, także tzw. skale samooceny. Objawy subiektywne przynależą do wewnętrznego świata odczuć i przeżyć pacjentów. Są indywidualne, nie mają sensu powszechnego, lecz sens jednostkowy, osobowy. Objawy subiektywne możemy porównać do objawów podmiotowych w medycynie wewnętrznej, a objawy obiektywne do przedmiotowych.

Pomimo tego, że każde zjawisko zawiera zarówno składowe obiektywne, jak i subiektywne, poszukiwanie obiektywizacji doprowadziło do zaniedbania drugiej strony: subiektywne stało się synonimem nie zoperacjonalizowanego, nie mierzalnego, nie policzalnego [40,63,84]. Bez wątpienia opisywanie zjawisk subiektywnych jest trudne, zwłaszcza, że często mamy tu doczynienia ze sporym pomieszczeniem pojęć. Z krytyką spotkała się na przykład "jakość danych dotyczących jakości życia" [18]. Wiele prac nie definiuje co rozumie się w nich przez jakość życia, np. czy chodzi o jakość życia obiektywną czy subiektywną. Nie tłumaczy dlaczego wybrano takie, a nie inne narzędzia badawcze i czy są one pewne w sensie psychometrycznym. Wreszcie nie zawiera właściwej analizy statystycznej [18].

Niektórzy prezentują skrajne stanowisko twierdząc, że w przypadku, gdy używamy jakiejś skali do pomiaru takich danych jakościowych, jak np. "satisfakcja" czy "urojenia" nie zawsze możemy mieć pewność, że wszystkie punkty skali mierzą tę samą jakość. Po drugie, nie wiadomo na jakiej podstawie wyróżnić odrębne punkty

skali. Po trzecie fakt, że przypisaliśmy liczby określonym stopniom jakiejś jakości, na przykład urojeniom lub satysfakcji, nie znaczy, że "ilość" urojeń lub satysfakcji pomiędzy 1 a 2 jest taka sama jak pomiędzy 2 a 3. W takim razie nie powinno się używać do opisu tego typu danych średniej, odchylenia standardowego, procentu itd. Zatem rezultaty badań jakościowych nie mogą być w satysfakcjonujący sposób przełożone na liczby i nie powinno się używać procedur indukcji naukowej do generalizowania ich wyników. Uważają, że prezentacja badań jakościowych powinna się odbywać w sposób opisowy [41]. Trudno zgodzić się z taką opinią, ale zmusza ona do refleksji nad trudnościami pomiaru danych jakościowych.

Objawów subiektywnych nie można testować tak, jak objawy obiektywne, jednakże niezależnie od trudności metodologicznych nie ulega wątpliwości, że badania odczuć i przeżyć pacjentów w stosunku do samej choroby i proponowanych form leczenia jest potrzebne [4,5,6,7,40,62,64]. Zdaniem niektórych badaczy nadmierna jednostronność doprowadziła do stagnacji zarówno w procesie diagnostycznym, jak i w "pomiarze" zjawisk psychicznych [13,84] a *"abstrahowanie od subiektywności chorego ...bardzo ogranicza, czasem nawet eliminuje szanse powodzenia leczenia"* [63,64,71]. Stąd pojawiają się coraz częściej głosy o potrzebie większego niż dotychczas zainteresowania subiektywną oceną pacjentów [4,5,6,14,37,49,84].

W Polsce od lat badania dotyczące postaw i subiektywnych przeżyć pacjentów chorujących na schizofrenię, są prowadzone przez Wciórkę [68,69,70,71,72]. Badania dotyczące jakości życia pacjentów chorych psychicznie podjęli Jarema i wsp. [31,38]. Jakość życia zdefiniowano jako "subiektywnie odbierane poczucie satysfakcji życiowej w kontekście własnych potrzeb i możliwości". Oceniano wpływ prowadzonej terapii na jakość życia, porównywano jakość życia w grupach pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i depresji [33].

SUBIEKTYWNA ODPOWIEDŹ NA LEKI NEUROLEPTYCZNE: PRZEGLĄD BADAŃ

Efekt terapeutyczny leków, w tym przypadku neuroleptyków, jest uwarunkowany wieloczynnikowo poprzez: złożoność struktur biologicznych na które działają leki, farmakokinetykę (takie czynniki, jak: stężenie leku we krwi, biodostępność, wiązanie z receptorami), metabolizm, czynniki psychospołeczne itd. [1,15,22,32,35,36,79]. Obserwowany efekt kliniczny leku zależy zatem:

- od grupy takich czynników "obiektywnych", jak farmakokinetyka, wiązanie leku z receptorem i wywołany efekt biologiczny,
- od drugiej grupy czynników "obiektywnych", a mianowicie od: charakteru schorzenia, chorób towarzyszących i (często) związanej z nimi farmakoterapii,
- wreszcie od grupy czynników "subiektywnych", tj.: opinii pacjenta o potrzebie przyjmowania leku, jego zgody na leczenie, współpracy w przyjmowaniu leku (*compliance*) i subiektywnej interpretacji działania leku.

Najważniejszą cechą neuroleptyków jest ich efekt przeciwpsychotyczny i w tym działaniu żadna inna metoda terapeutyczna nie jest w stanie ich zastąpić. Jednakże ten korzystny klinicznie efekt okupiony jest obecnością objawów niepożądanych. Należy bowiem pamiętać, że działanie neuroleptyków nie jest specyficzne - wpływają one nie tylko na objawy choroby, lecz również powodują ponad 40 [19,36,50,78] efektów niepożądanych oraz powikłań, w tym tak poważnych jak złośliwy zespół poneuroleptyczny, czy opisywany także toksyczny wpływ neuroleptyków na pień mózgu z uszkodzeniem ośrodka oddechowego - powikłanie nazwane *pseudoencephalitis toxica* [53]. Z drugiej strony należy pamiętać, że współczesna medycyna stosuje leki powodujące znacznie poważniejsze efekty niepożądane. Skrajnym przykładem są cytostatyki, które powodują spustoszenia w organizmie pacjenta, są jednak podawane i akceptowane.

Wracając do neuroleptyków, niektóre z działań niepożądanych bywają trudne do rozpoznania, mogą bowiem naśladować objawy negatywne czy depresyjne. Jaroszyński pisał o trudnościach w różnicowaniu zubożenia uczuciowego w schizofrenii z neuroleptycznym spadkiem aktywności, zubożeniem i sennością [30]. W ostatnich latach zaproponowano aby nieadekwatne w danej sytuacji klinicznej działanie neuroleptyków na sferę poznawczą, wolicjonalną, uczuciową i motywacyjną, nazwać poneuroleptycznym zespołem ubytkowym (NIDS). Szerszy opis NIDS przedstawiliśmy w innym miejscu [65].

Badania dotyczące "subiektywnej odpowiedzi" pacjentów były prowadzone jeszcze w latach sześćdziesiątych. Sarwer-Foner i wsp. [54,55,56,57] na podstawie obserwacji pacjentów leczonych neuroleptykami, obserwacji podczas leczenia psychoanalitycznego pacjentów, którzy jednocześnie przyjmowali leki, oraz na podstawie obserwacji zdrowych ochotników, zaproponowali psychodynamiczny model rozumienia działania leków psychotropowych. Podejście Sarwera-Fonera koncentrowało się wokół "ja" i mechanizmów obronnych "ja", doceniało wpływ wielu czynników realnych (społecznego, rodzinnego, szpitalnego) na stan psychiczny i radzenie sobie pacjenta.

Sarwer-Foner stwierdził, że wprawdzie leki mają swój profil farmakologiczny, tzn. obserwowany klinicznie efekt fizjologiczny pojawiający się u każdego pacjenta, otrzymującego dany lek w odpowiedniej dawce (np. wpływ na sen, napęd, apetyt), ale ich efekt terapeutyczny jest indywidualny i charakterystyczny dla danego pacjenta. Zdaniem Sarwera-Fonera efekt farmakologiczny jest przez pacjenta włączany w całościową sytuację życiową. Koncepcja ta zwraca uwagę na szeroko rozumiane środowisko życiowe pacjenta: szpital, osobę lekarza, personel, rodzinę, trudności, z jakimi pacjent się zmagają. Efekt terapeutyczny zależy od znaczenia przypisywanego przez pacjenta działaniu farmakologicznemu leku. Zależy od subiektywnej interpretacji tego działania przez pacjenta. Jeżeli pacjent odczuwa, że lek poma-

ga mu kontrolować objawy, zachowania, które uważa za zabronione, a z którymi sam nie mógł sobie poradzić (np. agresję) - to subiektywnie czuje się osobą "lepszą", bardziej adekwatną społecznie, poprawia się jego samoocena. Ma to znaczenie wzmacniające "ja" pacjenta. Jednakże zdarza się też sytuacja przeciwna, lek usuwa lub zmienia pewne aktywności używane przez pacjenta jako główne mechanizmy obronne "ja", mechanizmy konieczne do utrzymania choćby ograniczonej sprawności funkcjonowania. Wówczas pacjent czuje się we własnych oczach i w oczach otoczenia "gorszy". Zniesienie czy osłabienie mechanizmów obronnych prowadzi do osłabienia "ja". Pojawiają się wtedy reakcje "paradoksalne": panika, podniecenie ruchowe, lęk, narastanie objawów psychotycznych, somatyzacja, lęk przed śmiercią. Reakcje takie odzwierciedlają przeżycia pacjenta dotyczące zmienionych funkcji ciała. Oczywiście pojawiające się w trakcie leczenia objawy uboczne są interpretowane subiektywnie: objawy pozapiramidowe często wywołują zagrożenie związane z utratą funkcji motorycznych.

Kierunek subiektywnej odpowiedzi pacjenta zdaniem Sawera-Fonera zależy w dużym stopniu od relacji pacjenta z personelem szpitala, a zwłaszcza z lekarzem. Rolę odgrywają tu: stosunek lekarza i pielęgniarek do podawanego leku, obraz lekarza i jego nastawienia wytworzony subiektywnie przez pacjenta, uczucia lekarza w stosunku do pacjenta. Powinnością lekarza jest dążenie, by pacjent czuł, że jest życzliwą postacią zainteresowaną dobrym stanem pacjenta. Psychodynamiczne ujęcie tego zagadnienia podkreśla rolę procesu introjekcji towarzyszącej na poziomie nieświadomym przyjmowaniu leku przez pacjenta.

Pacjent może za pośrednictwem leku introjektować "dobro" i "siłę" lekarza, co bywa pomocne w kontrolowaniu własnego "zła" i "słabości". I odwrotnie, jeżeli pacjent interpretuje działanie i motywację lekarza do podawania mu leku, jako wrogie, mogą się pojawić "reakcje paradoksalne". Zjawiska te są specy-

ficzne dla indywidualnej organizacji osobowości pacjenta, jego sposobu interakcji i interpretowania otoczenia i w tym znaczeniu nie są one specyficzne dla żadnego leku.

Zdaniem Sawera-Fonera psychodynamicznie zdeterminowane reakcje paradoksalne na neuroleptyki dotyczą następujących grup pacjentów:

- *mężczyźni, którzy maskują niepewność swojej tożsamości psychoseksualnej i używają aktywności intelektualnej lub motorycznej jako głównej obrony przeciwko żeńskiej identyfikacji i pasywności; leki modyfikujące aktywność motoryczną powodują wzrost lęku bowiem pasywność jest identyfikowana z kobiecością,*
- *pacjenci z cechami wycofania, u których większość energii jest obsadzona intrapsychicznie; leki sprawiają, że jeszcze mniej energii jest dostępne dla aktywności zewnętrznej,*
- *pacjenci zaabsorbowani i zaniepokojeni obrazem własnego ciała (zagadnienie kontroli własnego ciała, pacjenci hipochondryczni, obsesyjni); efekt leku jest interpretowany jako osłabiający własną kontrolę, a objawy uboczne jako zagrażające zgodnie z dominującymi objawami psychopatologicznymi (np.: uszkodzenie ciała jako kara za grzechy, albo efekt spisku wymierzonego przeciw pacjentowi),*
- *pacjenci z zaburzeniami typu borderline, ze słabym obrazem własnego ciała, interpretują działanie leku jako powodujące stałe niechciane zmiany w ciele (uważają, że zmienione ciało nie jest już ich własnością a przyjmowanie leków - to oddanie się w moc lekarza) stąd masywne objawy projekcji, reakcje paranoiczne, lęki,*
- *pacjenci z depresją i z dominującą apatią, leki mogą jeszcze bardziej zredukować ich zdolność do ujawniania emocji, ekspresji agresji co powoduje narastanie poczucia osamotnienia i własnej niskiej wartości.*
- *pacjenci z zespołem psychoorganicznym, zwłaszcza w jego początkowych stadiach, którzy nie mogą zrozumieć zarówno natury przyjmowanych leków, jak i objawów ubocznych,*
- *pacjenci, którzy interpretują podanie leku jako atak seksualny*

- pacjenci osiągnący dzięki chorowaniu inny cel (roszczenia, renty)
- pacjenci skłonni do magicznego widzenia świata, jeżeli są przekonani, że lek wprowadza w nich "zło", a lekarzowi przypisują intencje "czarnej magii" lub "złej medycyny". Wielu pacjentów interpretuje przyjmowany lek jako przyjmowanie "dobrego", aby usunąć "zło", a także jako wchłanianie, inkorporowanie lekarza w formie tabletki. Stąd ważne jest odczucie pacjenta co do intencji i nastawienia lekarza.

Szersze zainteresowanie subiektywną reakcją pacjentów na neuroleptyki jest zasługą Theodore Van Puttena [85,86,91,92]. Wykazał on, że pacjenci z tzw. "odpowiedzią dysforyczną" (*dysphoric response* - DR) opisani przez niego jako skarżący się na efekty działania leku, którzy mówią, że źle się czują przyjmując go i domagają się zmniejszenia dawki lub odstawienia, znacznie częściej mieli objawy pozapiramidowe (akatyzyja, akinezyja, drżenie, dystonie). Najczęstszym objawem pozapiramidowym była akatyzyja związana z niespokojnymi zmianami pozycji ciała i subiektywnym odczuwaniem "złego samopoczucia", lęku, a także ze skargami o charakterze depresyjnym [93]. Akinezyji towarzyszyły skargi na ciągłe zmęczenie, słabość, brak energii, poczucie, że jest się "martwym w środku". Akinezyja w cięższej formie prowadziła do reakcji, nazywanej przez autorów, "reakcją *zombie*". Jej objawy mogą być mylone z depresją popsychotyczną lub z objawami negatywnymi (apatia, wycofanie, sztywność emocjonalna) [89]. Van Putten zwrócił uwagę, że często mamy do czynienia z sytuacją, w której obiektywne objawy (niepokój w akatyzyji, a spowolnienie i sztywność w akinezyji) mogą być słabo wyrażone albo nieobecne i pozostają niezauważane przez lekarza, ale nie przez pacjenta!.

Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy DR a poziomem neuroleptyku (chlorpromazyne) we krwi i w ślinie [90]. Jednakże u niektórych pacjentów DR jest związana z wysokim poziomem neuroleptyku we krwi [94,95]. Warto tutaj wspomnieć badanie Van

Puttena, w którym opisał on stopniową redukcję dawek haloperidolu u 13 opornych na leczenie, okresowo agresywnych, przewlekłe hospitalizowanych pacjentów ze schizofrenią. Wyjściową dawkę 50-80 mg haloperidolu (średnio 63 mg/dziennie) udało się stopniowo zredukować do dawki średnio 23,1 mg/dziennie (0-65 mg). Nasilenie objawów psychopatologicznych (BPRS) zmniejszyło się lub pozostało niezmienione, oczywiście zdecydowanie zmniejszyło się nasilenie objawów pozapiramidowych [96].

Van Putten zwrócił również uwagę na fakt, że istnieje grupa pacjentów, która zdecydowanie odmawia brania leków i jest to związane z przeżywanymi przez nich urojeniami wielkościowymi, zupełnym brakiem wglądu w chorobę oraz nieobecnością nieprzyjemnych objawów lęku czy depresji. Tacy pacjenci "pragną być szaleni" i wymagają bardziej intensywnej opieki terapeutycznej [87,44].

W innym badaniu Van Putten i May stwierdzili, że subiektywna, dysforyczna odpowiedź oceniana w ciągu pierwszych dwóch dni leczenia, w pewnym stopniu wiązała się z gorszą poprawą tj. mniejszą redukcją objawów ocenianych wg skali BPRS w dalszym okresie leczenia. Wystąpienie DR na początku leczenia jest silnym wskaźnikiem braku współpracy w przyjmowaniu leków [86].

Celem oceny subiektywnej odpowiedzi, autorzy skonstruowali odpowiednią skalę [86] (*Neuroleptic Dysphoria Scale* - NDS lub skala Van Putten-May) składającą się z czterech pytań:

- Jak ocenia Pani/Pan działanie podanego leku na Pani/Pana samopoczucie (nieprzyjemne lub złe działanie? przyjemne, dobre, pomocne działanie?)
- Czy podany lek sprawia, że czuje się Pani/Pan spokojniejsza/y?
- Czy podany lek wpływa na Pani/Pana myślenie?
- Czy sądzi Pani/Pan, że może to być właściwy dla Pani/Pana lek?

Dokładnie zapisuje się odpowiedź pacjenta na każde pytanie. Pacjent zaznacza swoją odpowiedź na skali od -11 do +11 (od "0" do "maksymalnie"). Pacjenci którzy uzyskują od +44 do +10 punktów są klasyfikowani jako syntoniczni, od -44 do -10 dysforyczni, a pozostali - jako obojętni. Skala nie wymaga szkolenia badacza. Jest bardzo ogólna, nie została jednak w pełni zweryfikowana psychometrycznie. Ponadto zwykle stosowane są modyfikacje skali zmniejszające liczbę odpowiedzi, a czasem również pytań [29,73].

Wydaje się nam, że w przypadku tej skali ułatwieniem dla pacjentów byłoby dokonywanie samooceny na wizualnej skali analogowej (VAS). Skale analogowe są stosowane między innymi do oceny nastroju i dzięki swojej prostocie są narzędziem bardzo atrakcyjnym [67]. W badaniach dotyczących subiektywnej oceny leczenia przez pacjentów wizualną skalę analogową zastosowali np. Pribe i wsp. [52]. Pytanie zadawane pacjentom przypominało jedno z pytań skali Van Putten. Poproszono pacjentów aby ocenili swoje leczenie (*Czy leczenie, które obecnie otrzymujesz jest dla Ciebie odpowiednie ?*) za pomocą 100 mm VAS. Autorzy zbadali w jakim stopniu ocena pacjentów korelowała z długoterminowym wynikiem leczenia (po 12 i 30 miesiącach) mierzonym za pomocą indeksu hospitalizacji. Pacjentów podzielono na dwie grupy - z pozytywną i negatywną oceną leczenia. Pacjenci z negatywną oceną spędzili znacznie więcej dni w szpitalu, a indeks hospitalizacji był średnio 4 razy większy niż w przypadku pacjentów z odpowiedzią pozytywną. W przeprowadzonych przez nas badaniach pilotażowych subiektywna ocena neuroleptyku na wizualnej skali analogowej korelowała z subiektywną oceną dokonywaną za pomocą skali DAI-10 [66].

Singh i Smith [58,59] stwierdzili słabsze efekty terapeutyczne i gorsze rokowanie u pacjentów, którzy reagowali na neuroleptyki w sposób dysforyczny, tzn.: lękiem, depresją, somatyzacją, paniką. Jednak, ich zdaniem odpowiedź dysforyczna nie była związana z wy-

stępowaniem objawów pozapiramidowych. Należy zaznaczyć, że Singh w swoich badaniach opierał się na wynikach skali diagnostycznej, a nie bezpośrednio na subiektywnych relacjach pacjentów. W oparciu o skalę BPRS Singh i Kay [60] skonstruowali "Indeks odpowiedzi dysforycznej" (*dysphoric response index*) = depresja³ + lęk³ + poczucie winy i bezwartościowości² + podejrzliwość i prześladowani² + wrogość¹ + myśli samobójcze¹. Poszczególne mnożniki zostały wprowadzone celem podkreślenia znaczenia objawów dotyczących zmian nastroju i oddzielenia dysforii przed leczeniem od tej, która pojawiła się w czasie leczenia neuroleptykiem. Dysforyczna odpowiedź (indeks¹²) była związana z gorszym wynikiem leczenia i częściej występowała w grupie pacjentów z rozpoznaniem "jądrowej", nieparanoidalnej schizofrenii (*nuclear, nonparanoid*). U pacjentów z tej grupy częściej występowały objawy aktywacji układu wegetatywnego (tachykardia) po rozpoczęciu leczenia. Pacjenci z dysforią i bez dysforii nie różnili się częstością występowania objawów pozapiramidowych i podawanie leków przeciwparkinsonowskich nie zmniejszało nasilenia dysforii. Natomiast, autorzy sugerowali, że dodanie doksepiny (75-300 mg) miało pozytywny efekt i zmniejszało nasilenie dysforii u 3/4 pacjentów [60].

W trakcie badania porównującego działanie haloperidolu i mezorydazyny, White i wsp. posługując się indeksem odpowiedzi dysforycznej nie stwierdzili różnic w nasileniu objawów (BPRS i CGI) pomiędzy grupami pacjentów dysforycznych i niedysforycznych. Jednakże liczba pacjentów objętych badaniem była mała a okres obserwacji krótki. W grupie z dysforią znajdowało się więcej pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii procesualnej, którzy zazwyczaj mają gorsze rokowanie długoterminowe [77].

W 1983 roku Hogan, Awad i Eastwood [28] na podstawie subiektywnych wypowiedzi pacjentów (dotyczących ich odczuć i postaw) odnośnie leczenia neuroleptykami, skonstruowali skalę *Drug Attitude Inventory*.

Spośród 100 stwierdzeń pacjentów wybrano te, które różnicowały pacjentów współpracujących i niewspółpracujących w przyjmowaniu leków. Za pomocą analizy czynnikowej zbadano strukturę skali wyodrębniając czynniki dotyczące odczuć: subiektywne odczucia pozytywne (59,8% wariancji), subiektywne odczucia negatywne (11,7% wariancji) oraz czynniki dotyczące postaw (wyjaśniały one jedynie od 4 do 9% wariancji): "model zdrowia", decyzja o przyjmowaniu leków (własny wybór czy nacisk z zewnątrz), opinie pacjentów odnośnie zapobiegania przez neuroleptyki nawrotom choroby i obawy odnośnie efektów niepożądanych. Autorzy potwierdzili wcześniejsze doniesienia stwierdzając, że subiektywna odpowiedź (oceniana 24 i 48 godzin po podaniu leku) koreluje z wynikiem leczenia po 3 tygodniach (ocenianej zmniejszeniem ilości punktów BPRS) [3,29]. Autorzy porównali swoją skalę ze skalą Van Puttena i stwierdzili wysoką korelację wyników. Na początku leczenia subiektywna odpowiedź nie była w sposób trwały związana z występowaniem objawów niepożądanych zarówno pozapiramidowych (sztywność, drżenie, aktyzja, dystonie), jak i wegetatywnych (suchość w ustach, zaburzenia akomodacji). Jednakże po 3 tygodniach DR silnie korelowała ze sztywnością mięśniową [29].

Awad i Hogan sugerują, że pacjent, który nie współpracuje w przyjmowaniu leków - to często ten sam pacjent, który nawet biorąc leki w mniejszym stopniu doświadcza ich efektów leczniczych. Podobnie jak Van Putten twierdzą oni, że DR na początku leczenia umożliwia identyfikację tych pacjentów i wczesne podjęcie odpowiednich strategii terapeutycznych.

Autorzy sugerują również, że obserwowane często u pacjentów nadmierne palenie, picie ogromnych ilości kawy i przyjmowanie dodatkowych leków może być sposobem radzenia sobie z DR [3-9,28,29].

Istnieją dwie wersje skali *Drug Attitude Inventory*: złożona z 30 (DAI-30) i 10 zdań (DAI-10). Pacjent wypełnia skalę określając

czy zgadza się z danym stwierdzeniem czy też nie (prawda/fałsz). W skali DAI-30 znajduje się 15 "prawdziwych" i 15 "fałszywych" punktów, pozytywna odpowiedź jest punktowana +1 a negatywna -1, po zsumowaniu odpowiedzi wynik ujemny oznacza odpowiedź dysforyczną a wynik dodatni odpowiedź pozytywną. Na skali DAI-10 każda odpowiedź jest punktowana 1 (negatywna) lub 2 (pozytywna). Skala była testowana psychometrycznie, wykazano dużą spójność wewnętrzną i rzetelność. Wyniki korelują z współpracą w leczeniu. Skala została przetłumaczona na kilka języków i jest obecnie używana w niektórych próbach lekowych z nowymi neuroleptykami. Stwierdzono, że nawet pacjenci w okresie zaostrożenia choroby są w stanie wypełnić DAI.

Naber [49] opracował skalę "Subiektywne-go dobrego samopoczucia w trakcie leczenia neuroleptykami" (*Subjective Well-being under Neuroleptic treatment*). SWN składa się z 38 zdań (20 pozytywnych i 18 negatywnych), takich jak "czuję się pełen energii i życia", "czuję się bezsilny i wyczerpany". Zdaniem autora, różnica pomiędzy SWN a DAI polega na tym, że SWN nie wymaga, by pacjenci różnicowali pomiędzy efektem leku a objawami choroby. Analiza czynnikowa skali pozwoliła na wyodrębnienie 5 czynników: regulacja emocjonalna, samokontrola, funkcjonowanie psychiczne, integracja społeczna i funkcjonowanie fizyczne. Jedynie punkt "jestem szczęśliwy i zadowolony w moim życiu seksualnym" nie był w znaczący sposób skorelowany z żadnym z czynników. Stwierdzono dostateczną rzetelność skali, zgodność odpowiedzi udzielanych przez pacjentów na podobne pytania. Wyniki SWN u pacjentów, u których nie zmieniono kuracji neuroleptycznej były, przed wypisem i po 3-4 miesiącach, podobne. Pacjenci przyjmujący klozapinę oceniali swoje samopoczucie lepiej niż pacjenci przyjmujący konwencjonalne neuroleptyki [48,49]. Pacjenci których samopoczucie przy wypisie było niskie, w 3-4 miesiące później należeli do grupy nie współpracujących w przyjmowaniu leków. Wyniki

SWN nie korelowały z nasileniem objawów pozapiramidowych ocenianych w skali Simpson-Angus, korelowały natomiast z objawami negatywnymi i sumą punktów PANSS. Wyniki SWN korelowały również z innymi skalami samooceny: *Everyday Life Questionnaire*, *Profile of Mood Scale*, *Self-Rating Depression Scale* i *Befindlichkeits-Skala*. Skala SWN przeznaczona jest dla pacjentów, u których uzyskano stabilizację objawów, natomiast nie nadaje się raczej dla pacjentów w okresie zaostrzenia choroby. Wypełnienie kwestionariusza zabiera 15-20 minut.

Weiden i wsp. zdefiniował dysfориę neuroleptyczną (*neuroleptic dysphoria*) jako uogólnione złe samopoczucie, które pacjent przypisuje faktowi przyjmowania neuroleptyku. Do oceny dysfории użyto zmodyfikowanej skali van Puttena [73]. Stwierdzono, że wynik leczenia (oceniany skalą CGI przy wypisie) grupy pacjentów dysforycznych i niedysforycznych był podobny. Pacjenci dysforyczni mieli jednakże niższe dawki neuroleptyku i mniejsze nasilenie objawów pozapiramidowych (akinezyja i parkinsonizm). Natomiast nasilenie akatyzyji było większe. Pacjenci dysforyczni relacjonowali znacznie większy dyskomfort z powodu akinezyji bądź dystonii (jednakże nie akatyzyji!) mimo tego, iż obiektywnie nasilenie objawów było u nich mniejsze. Możliwe, że o braku współpracy w przyjmowaniu leków decyduje właśnie subiektywne złe samopoczucie [74]. Autorzy stwierdzili, że dysforia jest związana z jednej strony z brakiem współpracy i opuszczeniem szpitala wbrew zaleceniom lekarza, z drugiej jednak strony pacjenci, którzy pozostali w szpitalu, mieli niższe dawki leków i mniejsze nasilenie objawów pozapiramidowych. Weiden i wsp sugerują, że DR jest zdrową odpowiedzią, naturalną u osoby, która efektywnie reguluje, unika i minimalizuje ekspozycję na szkodliwy środek (DR często obserwuje się u pacjentów z zespołem de la Tourette'a, którzy przyjmują znacznie niższe dawki neuroleptyku). Weiden twierdzi, że dzięki DR pacjenci negocjują niższą dawkę leku.

Weiden i wsp. skonstruowali skalę ROMI (*Rating of medication influences*) oceniającą różne czynniki wpływające na rzyjmowanie leków przez pacjenta [75]. Na skalę złożyły się pytania dotyczące zagadnień, które mają znaczenie we współpracy pacjentów w przyjmowaniu leków. ROMI składa się z dwóch części. Pierwsza to "powody, by przyjmować leki" (*reasons for compliance*). Za pomocą analizy czynnikowej wyróżniono następujące podskale: wpływ innych osób (pozytywna relacja z lekarzem, pozytywne nastawienie rodziny do leków), zapobieganie (obawa przed hospitalizacją, wiara, że leki zapobiegają nawrotom), pozytywne nastawienie do leków (przekonanie, że leki pomagają i brak zewnętrznego nacisku aby brać leki). Druga część skali to "powody, by nie współpracować" (*reasons for non-compliance*) składa się ona z 5 podskali: zaprzeczenie/dysforia (zaprzeczenia, że jest się chorym, że potrzebuje się leków, przekonanie, że leki nie pomagają, doświadczenie nieprzyjemnych objawów ubocznych), problemy logistyczne (problemy z dostępnością leczenia, ograniczenia finansowe), obrona przed stygmatyzacją (zakłopotanie, naznaczenie, nadużywanie środków psychoaktywnych - autorzy twierdzą, że część pacjentów woli etykietę "osoby nadużywającej substancji psychoaktywnych" niż osoby chorej psychicznie), negatywny wpływ rodziny i negatywna relacja z lekarzem lub terapeutą.

Skala została zweryfikowana psychometrycznie (m.in. opuszczono punkty, w których ocena powodów współpracy lub jej braku była dokonywana przez badającego - nie udało się osiągnąć wystarczającej zgodności między badaczami). Skala korelowała ze skalą van Putten-May i z *Drug Attitude Inventory* jednak z wyjątkiem podskali zaprzeczenie/dysforia pozostałe 4 podskale drugiej części ROMI nie korelowały z DAI ani z NDS. W odróżnieniu od nich, skala ROMI nie jest tylko skalą ogólnego nastawienia do neuroleptyków. ROMI bada podawane przez pacjenta powody, dla których przyjmuje on leki lub nie. W porów-

naniu z DAI pytania skali ROMI dodatkowo obejmują zagadnienia dotyczące relacji terapeutycznej, przeszkód finansowych, wpływu stygmatyzacji, nadużywania substancji psychoaktywnych, wreszcie wpływu rodziny.

Stosowanie ROMI wymaga przeszkolenia osoby badającej, osoba ta powinna mieć stosunkowo duże doświadczenie z pacjentami chorującymi na schizofrenię. Samo badanie zajmuje ok. 30 minut. Skala nie nadaje się do stosowania u pacjentów z zaostrzeniem psychozy. ROMI jest jedyną skalą łączącą subiektywną odpowiedź pacjenta z jego motywacją i jest zdaniem autorów przede wszystkim przeznaczona do badań dotyczących współpracy w przyjmowaniu leków w populacji pacjentów ambulatoryjnych.

Warto poświęcić nieco uwagi problemowi nastawienia rodziny i opinii publicznej wobec neuroleptyków. Pacjenci, którzy mają wsparcie w rodzinach i przyjacielach lepiej współpracują w przyjmowaniu leków, jednakże rodzina nie zawsze jest sojusznikiem pacjenta i lekarza w procesie leczenia [46]. Przeżycia i zachowania członków rodziny pacjenta, ich wiedza a raczej brak wiedzy na temat choroby mogą negatywnie wpływać na postawę pacjenta wobec leczenia. Należy brać pod uwagę fakt że opinia publiczna nie zawsze podziela przekonanie o terapeutycznych sukcesach odniesionych dzięki neuroleptykom. Leki te są niekiedy postrzegane, nie jako przynoszące możliwość wyleczenia albo ulgi w objawach, lecz jako chemiczny kaftan bezpieczeństwa [80].

Według teorii Fishbeina i Ajzena zachowanie (na przykład przyjmowanie leków) jest zdeterminowane poprzez nastawienia (*attitudes*) i subiektywne normy. Nastawienie (czyli własna ocena danego zachowania) zależy od modelu zdrowia i od oceny korzyści, które przyniesie dane zachowanie. Subiektywne normy są zdeterminowane poprzez własny odbiór normatywnych oczekiwań osób znaczących i chęć podporządkowania się im [cf 2]. Dlatego negatywne nastawienie rodziny lub znaczących osób w otoczeniu pacjenta może

przyczynić się do tego, że pacjent nie bierze leków.

Mantonakis i wsp. [42] opracowali kwestionariusz oceny nastawienia rodzin do leczenia. Pytania, z których skonstruowano skalę różnicowały dwie grupy osób - takie, które zgadzały się ze zdaniem "pacjenci nie powinni brać leków, można im tylko pomóc dobrą radą" i tych którzy nie zgadzali się z tym zdaniem. Jedynym czynnikiem, który korelował z negatywnym nastawieniem do terapii było niższe wykształcenie.

Interesujące są wyniki badania na reprezentatywnej próbie obywateli, przeprowadzonego w 1990 po zjednoczeniu Niemiec [2]. Autorzy opierając się na wnioskach z teorii Fishbeina i Ajzena wyszli z założenia, że normatywne oczekiwania rodziny wiążą się z wyobrażeniami powszechnymi w społeczeństwie i przeprowadzili badanie dotyczące opinii na temat przyczyn, leczenia i rokowania w schizofrenii. Respondentów pytano, jakie rodzaje terapii poleciliby pacjentowi chorującemu na schizofrenię. W odpowiedziach najczęściej wymieniano omówienie problemu z kimś bliskim - ponad 75%, relaks i psychoterapię - ponad 50%. Nieco mniej niż 50% wymieniano trening autogeny. Medycynę naturalną, jogę, medytację lub po prostu "wzięcie się w garść" rekomendowano w 25%. Na ostatnim miejscu były leki psychotropowe. Tę formę leczenia poleciłby tylko co piąty z ankietowanych. Praktycznie nie było różnic w odpowiedziach udzielonych przez obywateli Niemiec zachodnich i wschodnich. Preferencja różnego rodzaju metod psychologicznych wiązała się również z faktem, że ankietowani wśród czynników etiologicznych schizofrenii na pierwszym miejscu wymieniali czynniki psychospołeczne.

Opinie tego rodzaju mogą być potencjalnie źródłem braku współpracy w przyjmowaniu leków przez pacjentów, dlatego niezwykle ważne są oddziaływania psychoedukacyjne dotyczące zarówno pacjentów, jak i ich rodzin [46]. Nie powinno się również zapominać o popularyzowaniu obecnego stanu wiedzy na temat przyczyn i metod leczenia schizofrenii.

Wracając do badań nad subiektywnymi odczuciami pacjentów, Wciórka [68] badając postawy chorych wobec przeżywanych zaburzeń schizofrenicznych opisał m.in. opinie chorych na temat leczenia. W grupie stu pacjentów, 74 uważało, że leki są potrzebne, ale tylko 31 pacjentów twierdziło, że leki pomagają. W grupie 43 pacjentów, którzy uważali leki za mało skuteczne, 16 opisywało niewłaściwe działanie leków (za duże dawki, zbyt wolne działanie, niewłaściwy dobór leku, uzależnianie), 12 skarżyło się na uciążliwe działania niepożądane. 26 pacjentów twierdziło, że leki są zbędne - w tej grupie 38% uzasadniało swoją opinię nieskutecznością leków a 62% pacjentów mówiło o tym, że leki utrudniają życie otumaniając (27%), przygnębiając (11%) lub wręcz szkodząc (23%).

Wciórka wyróżnił trzy postawy pacjentów wobec przeżywanych zaburzeń: integrującą-przyswajającą, niezdecydowaną i izolującą-oddalającą. Spośród pacjentów integrujących czyli takich, którzy starali się przyswoić sobie doświadczenie chorobowe, tylko 13% uważało leki za pomocne - w większości (87%) uważali oni, że leki są szkodliwe [70]. Ta grupa pacjentów w swoich oczekiwaniach dotyczących leczenia zgłaszała potrzebę psychoterapii. Postawy integrujące korelowały z wyższym poziomem wykształcenia, przystosowania życiowego i mniejszym nasileniem zaburzeń. Również pacjenci niezdecydowani, w większości (77%) uważali, że leki szkodzą. Tę grupę pacjentów charakteryzowało największe nasilenie zaburzeń. Natomiast opinie pacjentów izolujących były rozłożone mniej więcej po połowie. Postawy izolujące - oddalające od siebie doświadczenie choroby - korelowały z niższym wykształceniem i przystosowaniem życiowym, nie korelowały natomiast z nasileniem zaburzeń [68,70].

Finn i wsp. [19] pytali 41 pacjentów jakie objawy pozytywne (19 objawów na podstawie *Present State Examination*) i które z objawów niepożądanych (27 objawów występujących częściej niż u 5%) doświadczyli w trakcie obecnego lub poprzednich epizodów.

Zapisywano objawy pozytywne i efekty niepożądane słowami pacjentów na kartonikach i następnie proszono pacjentów, aby przyporządkowali każdy z nich na skali od 1 (kiedy to się zdarza, w ogólne mnie to nie martwi) do 5 (kiedy to się zdarza, martwi mnie to bardzo). Poproszono również lekarzy psychiatrów, by ocenili na ile objawy i efekty uboczne, o które pytano mogą być dokuczliwe, stresujące dla "przeciętnego pacjenta", a następnie, by ocenili na ile są one uciążliwe dla społeczeństwa.

Stwierdzono korelację (0,57-0,63) pomiędzy samoocenami pacjentów i ocenami psychiatrów. Psychiatrzy odmiennie ocenili uciążliwość 24% działań niepożądanych i 20% objawów. Na przykład, przeceniali oni uciążliwość dystonii i omamów cenestetycznych (*somatic hallucinations*), a niedoceniali uciążliwości zapaćcia i zaburzeń myślenia. Uciążliwość objawów (*cost*) nie była wyższa niż uciążliwość działań niepożądanych zarówno w samoocenie pacjentów, jak i ocenie psychiatrów "z punktu widzenia pacjenta". Natomiast w ocenie psychiatrów uciążliwość objawów pacjenta dla jego rodziny, społeczeństwa była wyższa niż uciążliwość objawów niepożądanych. Należy jednak zaznaczyć, że wybór objawów pozytywnych mógł wpłynąć na prezentowane wyniki, bowiem pacjenci pytani o korzystne działania leków nie wymieniają na pierwszym miejscu ustąpienia urojeń czy głosów. W przeprowadzonych przez nas badaniach najczęściej wskazywano takie efekty terapeutyczne, jak: uspokojenie, ustąpienie lęku, poprawa nastroju [66]. Podobnie Wingassen stwierdził, że pacjenci pozytywnie wypowiadali się na temat korzystnego działania neuroleptyków na uczucia strachu i lęku, natomiast pozytywny wpływ na urojenia i halucynacje wymieniono rzadko.

Windgassen [80] zbadał subiektywne nastawienie pacjentów do leczenia neuroleptykami. Stosując pół-ustrukturalizowany wywiad pytał, jakich efektów doświadczyli podczas leczenia i jak oceniają terapię neuroleptykami. Odpowiedzi zapisywano lub nagrywano. Bra-

no pod uwagę wszystkie działania przypisywane neuroleptom nawet, jeżeli psychiatra nie uważał opisywanych doznań jako mogących mieć związek z lekami. Uzyskane odpowiedzi podzielono na 5 kategorii: (1) wyraźne odrzucenie (np. "neuroleptyki to właściwie trucizna") - 9 pacjentów, (2) zasadniczo odrzucenie (pacjent zauważa efekty terapeutyczne, ale nie równoważą one jego zastrzeżeń odnośnie kuracji) - 7 pacjentów, (3) nastawienie ambiwalentne lub niejasne (kwalifikowano tutaj także wypowiedzi niezrozumiałe z powodu psychozy) - 14 pacjentów, (4) aprobata z wyraźnymi zastrzeżeniami - 20 pacjentów, (5) bezwzględna aprobata - 11 pacjentów.

Pacjenci znacznie częściej wymieniali działania negatywne neuroleptyków (średnio więcej niż 2), niż pozytywne (średnio mniej niż 1). Opinie negatywne dotyczyły najczęściej działania sedatywnego (połowa pacjentów). 19 pacjentów opisało akinezję a 11 przypisało neuroleptom trudności w myśleniu i w koncentracji uwagi. Pacjenci, którzy odrzucali farmakoterapię wymieniali średnio 0,1 działania pozytywnego a 2,8 - negatywnego, natomiast akceptujący: 1,1 działania pozytywnego i 2 negatywnego. Grupy nie różniły się opiniami negatywnymi, lecz tylko pozytywnymi opiniami. Interesujące, że 8 pacjentów akceptujących farmakoterapię, nie potrafiło wymienić żadnego pozytywnego działania.

Autor podkreśla, że objawy uboczne mogą mieć specjalne znaczenie dla pacjenta i tak, na przykład, sedację pacjenci opisywali jako zmęczenie bez przyczyny, nie będące rezultatem wcześniejszego wysiłku, bycie jednocześnie sennym i niespokojnym, zmęczenie głowy, lecz nie ciała. Z kolei w innym badaniu Wesselman i Wingassen [76] opisali subiektywną reakcję na mlekotok. W grupie 150 pacjentów leczonych neuroleptykami objaw ten występował u 28 chorych. 15 pacjentek opisywało, że odczuwało mlekotok jako związany z kobiecością, 6 z nich jako wzmocnienie identyfikacji a 4 jako przejaw swego pragnienia, aby rodzić dzieci. 5 pacjentek zinterpretowało mlekotok jako objaw ciąży,

a 2 włączyły urojenia ciąży do swego systemu. 12 pacjentek uważało, że objaw jest ściśle związany z ich integralnością fizyczną, 3 odczuwały to jako sytuację stresującą, złą i 3 - jako poważne zakłócenie zdrowia i oznakę choroby. Dla 4 pacjentek objaw był zaskakujący, tajemniczy: jak przeżycie dziejące się pod wpływem siły zewnętrznej.

Ogółem 12 z 28 pacjentek (43%) oceniło mlekotok pozytywnie, 7 jako nieprzyjemny, 9 było ambiwalentnych. Tylko 8 z 28 kobiet spontanicznie powiedziało o mlekotoku lekarzowi. Wydaje się że objaw ten może być zbyt rzadko rozpoznawany przez lekarzy. Autorzy ponownie podkreślają różnorodność subiektywnych reakcji na działanie neuroleptyku - w tym wypadku na jeden z efektów ubocznych powodowanych przez lek.

Larsen i Gerlach [39] zbadali za pomocą opracowanego przez siebie, 14-punktowego kwestionariusza, subiektywne odczucia 53 chronicznych pacjentów leczonych ambulatoryjnie neuroleptykami w formie depot: 60% miało opinie pozytywne, 32% neutralne a 8% negatywne. Dwa najważniejsze powody, dla których przyjmowali neuroleptyki to: poprawa stanu psychicznego (68%) i "dlatego, że lekarz tak kazał" (23%). Objawy pozapiramidowe były stosunkowo częste - hipokinezja u ponad połowy (68%) i akatyzyja u 43%. 37 (70%) pacjentów powiedziało, że mają objawy uboczne. Pacjenci rzadko rozpoznawali u siebie objawy pozapiramidowe, chociaż 88% miało jakieś objawy. Ten fakt zobowiązuje lekarza do specjalnej czujności. Pacjenci którzy się skarżyli, częściej mieli akatyzyję i psychiczne objawy niepożądane.

Day i wsp.[16] podjęli próbę zbadania subiektywnego nastawienia pacjentów do leczenia za pomocą metodologii Q. Technika ta polega na segregowaniu zdań według stopnia, w jakim osoba zgadza się lub nie zgadza się z jakimś zdaniem. Dzięki tej technice osoba jednocześnie rozważa wszystkie zdania a nie każde zdanie z osobna, po kolei, jak to ma miejsce w przypadku tradycyjnych kwestionariuszy. Opinie na temat własnych doświadczeń

czeń z neuroleptykami, ich skuteczności, wad i zalet oraz różnic pomiędzy poszczególnymi lekami uzyskano z 9 półstrukturalnych wywiadów z pacjentami z rozpoznaniem schizofrenii. Następnie wyselekcjonowano 45 zdań i zostały one zapisane na kartonikach (4x9cm). 50 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii poproszono o przeprowadzenie sortowania kartoników w kolumnach oznaczonych od -5 (zupełnie się nie zgadzam) poprzez 0 (nie jestem pewien, nie rozumiem, nie mogę się zdecydować) do +5 (zdecydowanie się zgadzam). Za pomocą odpowiedniego pakietu statystycznego wyodrębniono na podstawie odpowiedzi cztery czynniki. Należy zauważyć, że w tej metodzie analiza nie wyodrębnia korelacji pomiędzy poszczególnymi punktami, ale pomiędzy badanymi grupami osób. Wyodrębnione 4 czynniki odzwierciedlały więc 4 grupy uczestników, którzy w podobny sposób posortowali zdania. Były to:

- *czynnik A: "nie-pytający, nie-skarżący się, zależny"* - osoby te zgadzały się ze zdaniami typu "nie mogę funkcjonować bez leków" (+5), twierdziły, że nigdy nie zmieniłyby dawki na własną rękę (+4), nie zgadzały się ze zdaniami opisującymi negatywne efekty leków, "neuroleptyki to chemiczny káftan bezpieczeństwa" (-5). Do tej grupy zaliczono 16 osób dających opisane powyżej odpowiedzi oraz 2 osoby, dające odpowiedzi przeciwne - te ostatnie można opisać jako "kwestionujące, skarżące się i niezależne".
- *czynnik B: "autonomiczny, sceptyczny"* - osoby wyrażały negatywne nastawienie do neuroleptyków: "nie lubię brać leków" (+5), nie zgadzały się ze zdaniami, takimi jak "neuroleptyki sprawiają, że jasniej mi się myśli" (-4), troszczyły się o swoją autonomię "gdy doświadczę objawów ubocznych to przestanie przyjmować leki" (+4), z kolei zdania typu "nie mam żadnych objawów ubocznych" osoby oceniały na 0. Zaliczono tutaj 8 pacjentów.
- *czynnik C: "wyważona ocena"* - te osoby zdecydowanie nie zgadzały się ze stwierdzeniem "nie mam żadnych objawów ubocznych" (-5), ale również zgadzały się ze

zdaniem "jeśli nie będę brał leków to trafię do szpitala" (+5). Osoby te mają pozytywny stosunek do neuroleptyków odzwierciedlający wyważoną ocenę za i przeciw. Zaliczono tutaj 7 pacjentów.

- *czynnik D: "autonomiczny, odpowiadający (responding)"* - pacjenci zgadzali się ze zdaniami "neuroleptyki czynią mnie bardziej szczęśliwym" (+5) ale jednocześnie nie zgadzały się ze zdaniem "jeżeli nie będę brał leków to trafię do szpitala" (-5). Można powiedzieć, że osoby te odczuwają pewne pozytywne ale uważają, że mimo to nie potrzebują leków. Zaliczono tutaj tylko 1 osobę która odpowiadała w opisany powyżej sposób i 1 osobę będącą lustrzanym odbiciem tj. nie widzi ona żadnych korzyści z brania leków, ale nie może bez nich funkcjonować.

Uzyskane przez autorów dane pokazują złożoność subiektywnego stosunku pacjentów do neuroleptyków. Klasyfikowanie pacjentów jako pozytywnie lub negatywnie nastawionych jest uproszczeniem. Badania Daya pokazują na przykład, że w przypadku pacjentów "autonomicznych i sceptycznych" lekarz może myśleć o zastosowaniu formy "depot" celem zapewnienia współpracy w przyjmowaniu leków. Tymczasem charakter przekonań takich osób wskazuje, że raczej należałoby wybrać w stosunku do nich strategię zachęcającą do "aktywnego udziału we własnej farmakoterapii".

SUBIEKTYWNA ODPOWIEDŹ NA NEUROLEPTYKI: PRÓBY DEFINICJI

Grupa zjawisk nazywanych subiektywną odpowiedzią na neuroleptyki nie jest ani jednorodna, ani dobrze zdefiniowana. Zalicza się tu przejściowe odczucia i trwałe przekonania, reakcje na przyjęcie neuroleptyku, subiektywne interpretacje działania terapeutycznego i objawów niepożądanych, złożone postawy wobec leczenia. To co łączy opisywane zjawiska to ich "subiektywność" i związek z przyjmowaniem leków psychotropowych.

Ten stan rzeczy wpływa oczywiście na wiarygodność informacji badawczych [61]. Na przykład, brak standardowej definicji i kryteriów "dysforii neuroleptycznej" powoduje, że nie w pełni udowodniono rzetelność tej konstrukcji i metod jej pomiaru [75]. Dodatkowe zamieszanie wprowadza używanie przez różnych autorów pojęcia "dysforii". Może ono bowiem oznaczać:

- subiektywne nieprzyjemne odczucie związane z objawami depresji i lęku,
- objawy atypowego zespołu depresyjnego,
- słabo zdefiniowane subiektywne odczucie związane z przyjmowaniem neuroleptyku,
- psychiczne objawy akatyzy.

Różne definicje - to także różne strategie leczenia. W pierwszych dwóch przypadkach można oczekiwać poprawy po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych, w dwóch ostatnich należy dążyć do minimalizowania dawki neuroleptyku, dodatkowo w akatyzy skuteczne bywają lipofilne beta-blokery (jak propranolol), benzodiazepiny i pirydoksyna [10].

Jedna z hipotez głosi, że objawy dysforii i depresji są integralną składową schizofrenii, mogą być zwiastunem zaostrzenia psychozy. A zatem dysforia byłaby tutaj raczej związana nie z przyjmowaniem neuroleptyku, lecz z jego brakiem. Rzeczywiście, w badaniach Hirsha i Jolleya epizody dysforii były 3 razy częstsze u pacjentów bez leków a podawanie neuroleptyku wiązało się z ustępowaniem tych objawów [27].

W Polsce termin dysforia kojarzy się najczęściej z wybuchami gniewu, agresją słowną i agresywnym zachowaniem i nie jest zarezerwowany dla schizofrenii. Z powyższego zestawienia wynika, że używanie tego terminu w odniesieniu do subiektywnej odpowiedzi na neuroleptyki nie jest godne polecenia.

Poniżej przedstawiamy własną próbę usystematyzowania zjawisk związanych z subiektywnymi odczuciami pacjentów przyjmujących neuroleptyki:

- A. Subiektywna reakcja na neuroleptyk,
- B. Psychiczne objawy niepożądane neuroleptyków:
 - poneuroleptyczny zespół ubytkowy (NIDS),
 - subiektywne odczucia związane z objawami pozapiramidowymi (dystonia, akatyza, akinezja),
- C. Subiektywna interpretacja działania terapeutycznego i/lub objawów niepożądanych leku,
- D. Subiektywne nastawienie do neuroleptyków,
- E. Samopoczucie podczas leczenia neuroleptykiem: "jakość życia".

Subiektywna reakcja na neuroleptyk (SRN)

- to reakcja, która pojawia się w ciągu pierwszych 48 godzin od podania leku. Kryterium oceny jest tu czasowy związek z podawanym lekiem. Pytamy pacjenta, jak wpływa na niego lek, który przyjmuje. Czy uważa, że ten lek jest dla niego odpowiedni. SRN może być pozytywna lub negatywna. SRN jest obok nasilenia objawów przed leczeniem, wczesnej redukcji nasilenia objawów, stopnia zaniku mózgu, wczesnych zmian poziomu HVA, wyników komputerowego EEG, oraz wyników testów neuropsychologicznych i neurofizjologicznych [3,21,23] jednym z nielicznych możliwych wskaźników prognostycznych krótko- i długoterminowego wyniku leczenia. Dotychczasowe wyniki badań nie są jednoznaczne [3,8,9,21,58,59,60,77,86]. Być może gorszy wynik leczenia u pacjentów z negatywną odpowiedzią jest związany z brakiem współpracy w przyjmowaniu leków. SRN pozwala wcześniej zidentyfikować tę grupę pacjentów.

Natura negatywnej reakcji na neuroleptyk nie jest wyjaśniona. Fakt, że różne klasy neuroleptyków powodują negatywną SRN sugeruje, że być może jest ona związana z antagonistycznym działaniem na mezolimbiczną strukturę dopaminową. W modelach zwierzęcych neuroleptyki blokują "nagradzające" działanie amfetaminy, kokainy, stymulacji podwzgórza, jedzenia, wody, oraz opiatów powodując stan "anhedonii". [25,81]

Weiden sugeruje, że przynajmniej u części pacjentów negatywna SRN jest zdrową reakcją - taką jakiej należałoby się spodziewać u zdrowych osób. Weiden [73] zauważył, że negatywna SRN pozwalała wynegocjować pacjentom mniejsze (lecz nadal skuteczne) dawki leków i dzięki temu doświadczali oni mniej objawów niepożądanych.

Wydaje się, że subiektywna reakcja nie jest zjawiskiem ograniczonym jedynie do neuroleptyków, znaleźliśmy jednak tylko jedno badanie, w którym stwierdzono prognostyczne znaczenie "subiektywnej początkowej odpowiedzi", u pacjentów z depresją [51].

Psychiczne objawy niepożądane neuroleptyków zyskują coraz większą wagę u klinicystów, utrudniają one bowiem rehabilitację i psychoterapię. Takie objawy NIDS, jak: poczucie otumanienia, senność, trudności w koncentracji, brak energii, apatia, zubożenie, poczucie wewnętrznej pustki, wymagają różnicowania z objawami negatywnymi i objawami depresji w schizofrenii [10,65]. Niektórzy autorzy sugerują, że używanie różnych substancji stymulujących przez pacjentów jest sposobem radzenia sobie z objawami NIDS [8,9].

Celowe wydaje się wyodrębnienie *psychicznych objawów towarzyszących objawom pozapiramidowym* [12]. Ustępują one pod wpływem leczenia antycholinergicznego, natomiast nie ma ono wpływu na objawy NIDS, co przemawia za różną etiologią tych zespołów. Niektórzy autorzy kojarzyli SRN właśnie z subiektywnymi odczuciami związanymi z objawami akinezyji czy akatyzji, inni badacze nie potwierdzają tych przypuszczeń. Należy jednak pamiętać o tym, że nieprzyjemne doznania związane z objawami pozapiramidowymi mogą występować pomimo braku obiektywnych objawów. Nie należy tego lekceważyć tym bardziej, że istnieje spora grupa pacjentów, która nie potrafi rozpoznać i nazwać występujących u siebie objawów niepożądanych [33].

Koncepcja *subiektywnej interpretacji działania terapeutycznego i objawów niepożądanych leku* nawiązuje do teorii Sarwera-Fonera.

Proponujemy przyjąć, że interpretacja oceny, "jak działa na mnie ten lek, który aktualnie przyjmuję" powstaje później od SRN i jest zdeterminowana zarówno przez czynniki farmakologiczne, jak i pozafarmakologiczne, na przykład przez osobowość pacjenta [54,55,56,57,17,26,47]. Interpretacje pacjenta mogą być różnorodne. Badania pokazują, że możemy mieć do czynienia równocześnie z pozytywnymi i negatywnymi interpretacjami działania leku [76,80].

Najbardziej złożonym zjawiskiem jest *subiektywne nastawienie do neuroleptyków*. Jest ono zdeterminowane nie tylko poprzez aktualne, lecz również poprzez dotychczasowe doświadczenia z lekami (najprawdopodobniej znaczenie mają tu nie negatywne, lecz pozytywne efekty leków, których doświadczyło się w przeszłości [66,80]). Znaczenie ma model zdrowia jaki przyjmuje dana osoba, poglądy jego rodziny, relacja z lekarzem, ocena korzyści związanych z przyjmowaniem leków, dokuczliwość objawów niepożądanych, ogólnie wiedza pacjenta o farmakoterapii. W związku z taką różnorodnością czynników, należy się spodziewać wielu typów nastawień i w związku z tym - różnych wzorów przyjmowania leków. Pacjent może przyjmować leki w czasie zaostrzenia choroby, a nie widzieć celu ich przyjmowania w okresie remisji. Przyczyną nie musi być brak krytycyzmu. Być może u tych pacjentów działania terapeutyczne leków tylko równoważą uciążliwość objawów niepożądanych [19]. Z kolei w badaniach Wciórki grupa pacjentów integrujących doświadczenie choroby, charakteryzowała się lepszym przystosowaniem życiowym i mniejszym nasileniem zaburzeń, a 87% pacjentów w tej grupie uważało leki za szkodliwe.

Wreszcie, w przypadku *subiektywnego samopoczucia podczas leczenia neuroleptykami*, odczucia pacjenta są jedną ze składowych służących do oceny jakości życia [4,8,31,33,49]. Zaproponowany przez Awada model oceny jakości życia chorych na schizofrenię przyjmujących neuroleptyki postuluje uwzględnienie subiektywnych reakcji pacjentów na neu-

roleptyki i zakłada badanie następujących obszarów: objawy i ich nasilenie, działania niepożądane, poziom funkcjonowania psychospołecznego, subiektywna odpowiedź (w tym postawy, wartości i poprzednie doświadczenia), charakterystyka przedchorobowa, dostosowanie psychospołeczne. Coraz częściej pojawiają się głosy, aby wpływ na jakość życia był jednym z kryteriów oceny w próbach klinicznych nowych neuroleptyków.

PODSUMOWANIE

Bez wątplenia neuroleptyki zmieniły obraz szpitali psychiatrycznych i dziś trudno sobie wyobrazić bez nich efektywną terapię i rehabilitację w schizofrenii. Znaczną poprawę stwierdzono u 60-80% pacjentów leczonych neuroleptykami [1,36,79].

Wyatt podsumowując wpływ neuroleptyków na naturalny przebieg schizofrenii stwierdził, że skróciły one czas trwania pierwszego epizodu psychozy, a intensywne leczenie ambulatoryjne może sprawić, że niektórzy pacjenci z zaostrzeniem psychozy nigdy nie trafią do szpitala. U wielu pacjentów wczesne zastosowanie neuroleptyków ma pozytywny wpływ na dalszy przebieg choroby zmniejszając liczbę nawrotów i ponownych hospitalizacji. Wprowadzenie neuroleptyków zredukowało liczbę przypadków głębokiej deterioracji, tzw. "schizofreni katastrofalnej" (*catastrophic schizophrenia*). Wyatt uważa wręcz, że nieleczona psychoza może być biologicznie toksyczna, analogicznie do zjawiska rozniecania opisanego w przypadku choroby afektywnej [83].

Porównując pacjentów, u których jedyną metodą leczenia była psychoterapia, z pacjentami leczonymi neuroleptykami podczas pierwszej hospitalizacji stwierdzono, że po wypisie ze szpitala czas trwania pracy zarobkowej pacjentów leczonych neuroleptykami był dwa razy dłuższy. Neuroleptyki mają zastosowanie nie tylko w ostrej fazie choroby, lecz odgrywają ogromną rolę w zapobieganiu nawrotom. Przy braku leczenia podtrzymującego, od 60

do 80% pacjentów będzie miało nawrót choroby w ciągu pierwszego roku [36]. Wyniki badań wskazują także, że pacjenci u których zaostrzenie choroby było spowodowane zaprzestaniem przyjmowania leków z większym trudem wracają do poprzedniego poziomu funkcjonowania [83].

Ostatnie badania pozwalają na coraz bezpieczniejsze stosowanie neuroleptyków: wykazano m.in. brak uzasadnienia do stosowania tzw. megadawk. Badania przy użyciu PET potwierdzają, że działanie przeciwpsychotyczne neuroleptyków wiąże się z blokadą receptorów D2, a zatem powinno się stosować monoterapię. Zastosowanie kilku neuroleptyków jednocześnie (przynajmniej tych obecnie dostępnych) nie spowoduje większego efektu przeciwpsychotycznego. Również raptowna neuroleptyzacja nie skraca czasu potrzebnego do ujawnienia się efektu leczniczego [36,79]. Opracowywane są strategie leczenia minimalną efektywną dawką zarówno w zaostrzeniu choroby, jak też w leczeniu podtrzymującym [36,43].

Jednak nie wszyscy pacjenci korzystają z pozytywnego wpływu neuroleptyków: u 10-20% leczenie klasycznymi neuroleptykami nie przynosi efektu, u części z nich nie ma również poprawy po leczeniu atypowym neuroleptykiem, klozapiną [36]. Należy także przypomnieć, że niestety, nawet ciągłe przyjmowanie leków nie chroni w pełni pacjenta przed nawrotem choroby [1].

Ponadto u wielu pacjentów, u których nie mamy doczynienia ze zjawiskiem lekooporności, negatywne efekty terapii są związane z brakiem krytycyzmu i brakiem współpracy w przyjmowaniu leków. Odstetek pacjentów, którzy nie przyjmują leków po pierwszej hospitalizacji sięga nawet 75%. Omówienie przyczyn, dla których pacjenci nie stosują się do zaleceń lekarza wykracza poza ramy tego opracowania. Chcielibyśmy jednak zwrócić uwagę na fakt, że choroba psychiczna i brak krytycyzmu są tylko jednym z wielu czynników związanych z brakiem współpracy. Brak współpracy dotyczy też takich chorób, jak:

gruźlica, padaczka, cukrzyca, choroba wieńcowa. Stwierdzono, że tylko połowa pacjentów, którzy przewlekłe przyjmują leki, żywa je zgodnie z zaleceniami lekarza [82]. Samo zjawisko jest tak stare jak medycyna. Już Hipokrates przestrzegał, że pacjenci często nie przyjmują zaleconych im leków.

Uważamy, że leczenie neuroleptykami pozostając kluczem do skutecznej terapii schizofrenii, musi jednak być uzupełnione o oddziaływania rehabilitacyjne i psychoterapeutyczne [24,45,46]. Wypracowanie odpowiedniej strategii postępowania klinicznego wymaga uwzględnienia wielu danych, zarówno tych obiektywnych, jak i subiektywnych. Nieuwzględnianie subiektywnych odczuć, wartości, zasad i interesów pacjenta w konsekwencji osłabia nasze możliwości udzielenia mu pomocy. Warunkiem poznawania pacjenta jest umiejętność nawiązania kontaktu, słuchania jego historii, empatia [34,40,63,64]. Wydaje się, że żadne "obiektywne" metody nie są w stanie zastąpić tego bezpośredniego kontaktu. Jednocześnie należy dążyć do ścisłego definiowania, również tych "nieuchwytnych", "niedefiniowalnych" subiektywnych faktów i zjawisk.

W przypadku farmakoterapii ważne jest nie tylko informowanie pacjentów o leczeniu. Ważna jest także umiejętność dotarcia do tych subiektywnych interesów i przekonań pacjenta, które dotyczą leczenia. Jeżeli uda nam się ustalić strategię leczenia, która będzie uwzględniała subiektywne interesy pacjenta, to wówczas wzrastają szanse na to, że odniesiemy sukces. Farmakoterapia, psychoterapia i rehabilitacja powinny zaczynać się od początku leczenia. Pierwsze 6 miesięcy ma krytyczne znaczenie dla zawiązania przymierza terapeutycznego. Stwierdzono, że pacjenci ze schizofrenią, którzy w tym czasie aktywnie zaangażowali się w kontakt z terapeutą, częściej niż inni wykorzystywali różne stwarzane im możliwości terapeutyczne. Wynik ich leczenia po 2 latach był lepszy i zazwyczaj przyjmowali mniejsze dawki leków [20].

Mamy nadzieję, że przedstawione tutaj metody oraz wyniki badań, okażą się przydatne w codziennej praktyce, zachęcą do większego zainteresowania subiektywnymi przeżyciami pacjentów i do częstszego stawiania pytania: *jak odczuwa pan/pani działanie leku?*

PIŚMIENNICTWO

1. Altamura AC: A multidimensional (pharmacokinetic and clinical-biological) approach to neuroleptic response in schizophrenia. With particular reference to drug resistance. *Schizophr. Res.* 1992, 8: 187-198.
2. Angermeyer MC, Matschinger H: Lay beliefs about schizophrenic disorder: the results of a population survey in Germany. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, 89 (suppl 382): 39-45.
3. Awad AG, Hogan TP: Early treatment events and prediction of response to neuroleptics in schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1985, 9: 585-588.
4. Awad AG: Quality of life of schizophrenic patients on medications and implications for new drug trials. *Hosp. Comm. Psychiatr.* 1992, 43: 262-265.
5. Awad AG: Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1993, 19: 609-616.
6. Awad AG. Methodological and design issues in clinical trials of new neuroleptics: an overview. *Brit. J. Psychiatr.* 1993, 163 (suppl 22): 51-57.
7. Awad AG, Hogan TP: Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, 89 (suppl 380): 27-32.
8. Awad AG, Hogan TP, Voruganti LNP, Heslegrave RJ: Patients' subjective experiences on antipsychotic medications: implications for outcome and quality of life. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10 (suppl 3): 123-132.
9. Awad AG, Voruganti LNP, Heslegrave RJ, Hogan TP: Assessment of the patient's subjective experience in acute neuroleptic treatment: implications for compliance and outcome. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 11 (suppl 2): 55-59.
10. Barnes TRE, McPhillips MA: How to distinguish between the neuroleptic-induced deficit syndrome, depression and disease-related negative symptoms in schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10 (suppl 3): 115-121.
11. Berrios GE: Phenomenology and psychopathology: was there ever a relationship? *Compr. Psychiatr.* 1993, 34: 213-220.
12. Casey DE: Motor and mental aspects of extrapyramidal syndromes. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10 (suppl 3): 105-114.
13. Collins EJ, Hogan TP, Desai H: Measurement of therapeutic response in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1991, 5: 249-253.
14. Cutting J, Dunne F: Subjective experience of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1989, 15: 217-231.

15. Czubalski K: Czynniki psychiczne w działaniu leków. *Sztuka Leczenia* 1995; 1: 65-67.
16. Day JC, Bentall RP, Warner S: Schizophrenic patients' experiences of neuroleptic medication: a Q-methodological investigation. *Acta Psychiatr. Scand.* 1996, 93: 397-402.
17. DiMascio A, Klerman GL: Experimental human psychopharmacology: the role of non-drug factors. w: Sarwer-Foner GJ (ed.) *The dynamics of psychiatric drug therapy*. CC Thomas. Springfield Ill. 1960, 56-85.
18. Fallowfield L: Quality of quality-of-life data. *Lancet* 1996, 348: 421.
19. Finn SE, Bailey M, Schultz RT, Faber R: Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psycholog. Med.* 1990, 20: 843-848.
20. Frank AF, Gunderson JG: The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47: 228-236.
21. Gaebel W: Prediction of response to acute neuroleptic treatment in schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 11 (suppl 2): 47-54.
22. Gaebel W: The importance of non-biological factors in influencing the outcome of clinical trials. *Brit. J. Psychiatr.* 1993; 163 (suppl. 22): 45-50.
23. Galderisi S, Maj M, Mucci A, Bucci P, Kemali D: QEEG alpha1 changes after a single dose of high-potency neuroleptics as a predictor of short-term response to treatment in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatr.* 1994, 35: 367-374.
24. Harding CM, Zahniser JH: Empirical correction of seven myths about schizophrenia with implications for treatment. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, 90 (suppl. 384): 140-146.
25. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J: Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia or anhedonia involved? *Schizophr. Bull.* 1994, 20: 327-338.
26. Heninger G, DiMascio A, Klerman GL: Personality factors in variability of response to phenothiazines. *Amer. J. Psychiatr.* 1965, 121: 1091-1094.
27. Hirsh SR, Jolley AG: The dysphoric syndrome in schizophrenia and its implications for relapse. *Brit. J. Psychiatr.* 1989 (suppl 5) 46-50.
28. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R: A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psycholog. Med.* 1983, 13: 177-183.
29. Hogan TP, Awad AG: Subjective response to neuroleptics and outcome in schizophrenia: a re-examination comparing two measures. *Psycholog. Med.* 1992, 22: 347-352.
30. Jaroszyński J: Wybrane zagadnienia różnicowania zaburzeń psychicznych. W: Puzyński S. (red.): *Wybrane zagadnienia diagnostyki zaburzeń psychicznych*. Warszawa 1981, 5-121.
31. Jarema M: Badania jakości życia (w druku).
32. Jarema M: Wybrane zagadnienia z psychofarmakogenetyki. W: Kostowski W, Puzyński S. (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Wyd.Lek. PZWL, Warszawa 1996, 229-235.
33. Jarema M., Koniecznyńska Z., Głowczak M, Szaniawska A., Meder J., Jakubiak A: Próba analizy subiektywnej oceny jakości życia pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lub depresji. *Psychiatria Polska* 1995, 29: 641-654.
34. Jaspers K: *General psychopathology*, Manchester University Press, 1962.
35. Kane JM: Biologic, pharmacologic, and psychosocial factors influencing response to neuroleptics. *Psychopharmacology Bulletin* 1992, 28: 20-22.
36. Kane JM: The current status of neuroleptic therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 1989, 50: 322-328.
37. Kim Y, Takemoto K, Mayahara K, Sumida K, Shiba S: An analysis of the subjective experience of schizophrenia. *Compr. Psychiatr.* 1994, 35: 430-436.
38. Koniecznyńska Z, Jarema M: Badanie jakości życia jako próba integralnego podejścia do problemów pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. *Sztuka Leczenia* 1996, 2: 49-56.
39. Larsen EB, Gerlach J: Subjective experience of treatment, side-effects, mental state and quality of life in chronic schizophrenic out-patients treated with depot neuroleptics. *Acta Psychiatr. Scand.* 1996, 93: 381-388.
40. Lieberman PB: "Objective" methods and "subjective" experiences. *Schizophr. Bull.* 1989, 15:267-275.
41. MacNaughton RJ: Numbers, scales, and qualitative research. *Lancet* 1996; 347: 1099-1100.
42. Mantonakis J, Markidis M, Kontaxakis V, Liakos A: A scale for detection of negative attitudes towards medication among realtives of schizophrenic patients: *Acta Psychiatr. Scand.* 1985, 71: 186-189.
43. Marder SR: The role of dosage and plasma levels in neuroleptic relapse prevention. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, 89 (suppl 382): 25-27.
44. Marder SR, Mebane A, Chien C, Winslade W, Swann E, Van Putten T: A comparison of patients who refuse and consent to neuroleptic treatment. *Amer. J. Psychiatr.* 1983, 140: 470-472.
45. McGlashan TH: What has become of the psychotherapy of schizophrenia? *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, 90 (suppl 384): 147-152.
46. Meder J: Aktywny udział pacjentów w leczeniu farmakologicznym. *Fundacja IPIŃ, Warszawa* 1995.
47. Murawiec S: Próba psychodynamicznej interpretacji trudności terapeutycznych u chorej na przewlekłą schizofrenię (w tym zeszyście).
48. Naber D, Holzbach R, Perro C, Hippus H: Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. *Brit. J. Psychiatr.* 1992, 160 (suppl 17): 54-59.
49. Naber D.: A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10 (suppl 3): 133-138.
50. Nurowska-Niewiarowska K.: Objawy niepożądane przy leczeniu neuroleptykami. *Post. Psychiat. Neurol.* 1993, 2: 97-106.
51. Priebe S.: Early subjective reactions predicting the outcome of hospital treatment in depressive patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987, 76: 134-138.
52. Priebe S, Gruyters T.: Patients' assessment of treatment predicting outcome. *Schizophr. Bull.* 1995, 21: 87-94.

53. Pużyński S, Jakubik A, Kalinowski A: Zaburzenia świadomości w przebiegu kuracji neuroleptycznych. *Psychiat. Pol.* 1973, 7: 453-459.
54. Sarwer-Foner GJ, Korayi EK: Transference effects, the attitude of treating physician and countertransference in the use of neuroleptic drugs in psychiatry. W: Sarwer-Foner GJ (ed.) *The dynamics of psychiatric drug therapy.* CC Thomas. Springfield Ill. 1960, 362-401.
55. Sarwer-Foner GJ: Some therapeutic aspects of the use of the neuroleptic drugs in schizophrenia, borderline states and in the short-term psychotherapy of the neuroses. W: Sarwer-Foner GJ (ed.) *The dynamics of psychiatric drug therapy.* CC Thomas. Springfield Ill. 1960, 517-529.
56. Sarwer-Foner GJ, Kerényi AB: Accumulated experience with transference and counter-transference aspects of the psychotropic drugs 1953-1960. W: Rothun F (ed.): *Neuropsychopharmacology.* Elsevier Publishing, Amsterdam 1961, 385-391.
57. Sarwer-Foner GJ: Some comments on the psychodynamic aspects of the extrapyramidal reactions. W: Bordeleaux JM (ed.): *Extrapyramidal system and neuroleptics.* Editions Psychiatriques, Montreal 1961, 623-629.
58. Singh MM, Smith JM: Kinetics and dynamics of response to haloperidol in acute schizophrenia - a longitudinal study of the therapeutic process. *Compr. Psychiat.* 1973, 14: 393-414.
59. Singh MM: Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia and its prognostic significance. *Dis. Nerv. Sys.* 1976, 17: 191-195.
60. Singh MM, Kay SR: Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia: its relationship to autonomic arousal and prognosis. *Biol. Psychiat.* 1979, 14: 277-294.
61. Snaith RP: Measurement in Psychiatry. *Brit. J. Psychiat.* 1991, 159: 78-82.
62. Strauss JS: Mediating processes in schizophrenia: towards a new dynamic psychiatry. *Brit. J. Psychiat.* 1989, 155 (suppl 5): 22-28.
63. Strauss JS: Subjective experiences of schizophrenia: toward a new dynamic psychiatry - II. *Schizophr. Bull.* 1989, 15: 179-187.
64. Strauss JS: The person with schizophrenia as a person II: approaches to the subjective and complex. *Brit. J. Psychiat.* 1994, 164 (suppl 23): 103-107.
65. Szafrąński T: Poneuroleptyczny zespół ubytkowy. *Psychiat. Pol.* 1995, 29: 359-370.
66. Szafrąński T, Waszkiewicz-Białek E, Kunicka A: Próba oceny wiedzy pacjentów o farmakoterapii. Referat wygłoszony podczas konferencji "Farmakoterapia, psychoterapia i rehabilitacja zaburzeń psychotycznych" Warszawa, 26-28 października 1995.
67. Ślósarska M, Beręsewicz M, Wójcik M: Analogowa skala samooceny nastroju jako narzędzie do oceny zmian stanu klinicznego chorych z endogennym zespołem depresyjnym. Porównanie ze skalą depresji Hamiltona. *Psychiat. Pol.* 1992, 26: 197-206.
68. Wciórka J: Między przyswajaniem a oddalaniem. Postawy chorych wobec przeżywanego zaburzenia schizofrenicznego. IPIŃ, Warszawa 1986.
69. Wciórka J: Subiektywny model ujmowania zaburzeń schizofrenicznych - analiza empiryczna. *Psychoterapia* 1988, 1 (64): 29-36.
70. Wciórka J: A clinical typology of schizophrenic patients attitudes toward their illness. *Psychopathology* 1988, 21, 259-265.
71. Wciórka J: Postawy chorych wobec przeżywanego choroby schizofrenicznej po pierwszej hospitalizacji. *Psychiat. Pol.* 1996, 30: 5-16.
72. Wciórka J, Muskat K: Postawy chorych wobec przeżywanego psychozy po wielu latach jej trwania. *Psychiat. Pol.* 1996, 30: 17-30.
73. Weiden PJ, Mann JJ, Dixon L, Gretchen H, DeChillo N, Frances A: Is neuroleptic dysphoria a healthy response? *Compr. Psychiat.* 1989, 30: 546-552.
74. Weiden PJ, Dixon L, Frances A, Appelbaum P, Gretchen H, Rapkin B: Neuroleptic noncompliance in schizophrenia. W: Tamminga CA and Schultz SC (ed.): *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology. Volume I: Schizophrenia Research,* Raven Press Ltd, New York 1991.
75. Weiden P, Rapkin B, Mott T, Zygmunt A, Goldman D, Horvitz-Lennon M, Frances A: Rating of Medication Influences (ROMI) Scale in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1994, 20: 297-310.
76. Wesselmann U, Wingassen K: Galactorrhea: subjective response by schizophrenic patients. *Acta Psychiat. Scand.* 1995, 91: 152-155.
77. White K, Busk J, Eaton E, Gomez G, Razani J, Sloane RB: Dysphoric response to neuroleptics as a predictor of treatment outcome with schizophrenics. A comparative study of haloperidol versus mesoridazine. *International Pharmacopsychiatry* 1981, 16: 34-38.
78. Whitworth AB, Fleischacker WW: Adverse effects of antipsychotic drugs. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 9 (suppl 5): 21-27.
79. Wiesel FA: Neuroleptic treatment of patients with schizophrenia. Mechanisms of action and clinical significance. *Brit. J. Psychiat.* 1994, 164 (suppl 23): 65-70.
80. Windgassen K: Treatment with neuroleptics: the patient's perspective. *Acta Psychiat. Scand.* 1992: 86: 405-410.
81. Wise RA: Neuroleptic-induced anhedonia. W: Tamminga CA and Schultz SC (ed.): *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology. Volume I: Schizophrenia Research,* Raven Press Ltd, New York 1991, 323-331.
82. Wright EC: Non-compliance - or how many aunts has Matilda? *Lancet* 1993, 342: 909-913.
83. Wyatt RJ: Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1991, 17: 325-351.
84. van Praag HM: Reconquest of the subjective. Against the waning of psychiatric diagnosing. *Brit. J. Psychiat.* 1992, 160: 266-271.
85. Van Putten T: Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch. Gen. Psychiatry* 1974, 31: 67-72.
86. Van Putten T, May PRA: Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 1978, 35: 477-480.
87. Van Putten T, Crumpton E, Coralee Y: Drug refusal in schizophrenia and the wish to be crazy. *Arch. Gen. Psychiatry* 1976, 33: 1443-1446.

88. Van Putten T: Drug refusal in schizophrenia: causes and prescribing hints. *Hosp. Comm. Psychiatr.* 1978, 29: 110-112.
89. Van Putten T, May PRA: "Akinetic depression" in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1978, 35: 1101-1107.
90. Van Putten T, May PRA, Marder SR: Plasma and saliva levels of chlorpromazine and subjective response. *Amer. J. Psychiatr.* 1980, 137: 1241-1242.
91. Van Putten T, May PRA, Marder SR, Wittmann LA: Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* 1981, 38: 187-190.
92. Van Putten T, May PRA, Marder SR: Response to antipsychotic medication: the doctor's and the consumer's view. *Amer. J. Psychiatr.* 1984, 141: 16-19.
93. Van Putten T, May PRA, Marder SR: Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984, 41: 1036-1039.
94. Van Putten T, Marder SR, Mintz J: A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47: 754-758.
95. Van Putten T, Marder SR, Wirshing WC, Aravagiri M, Chabert N: Neuroleptic plasma levels. *Schizophr. Bull.* 1991, 17:197-216.
96. Van Putten T, Marshall BD, Liberman R, Mintz J, Kuehnel TG, Bowen L, Aravagiri M, Marder SR: Systematic dosage reduction in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacol. Bull.* 1993, 29: 315-320.

*Adres: Lek. Tomasz Szafranski, III Klinika Psychiatrii, Instytut Psychiatrii i Neurologii,
02-957 Warszawa, Al. Sobieskiego 119.*