

Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii

Marek Jarema, Andrzej Kiejna, Jerzy Landowski, Joanna Meder,
Jolanta Rabe-Jabłońska, Janusz Rybakowski

Grupa Robocza powołana przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii
dla opracowania Standardów Leczenia w Psychiatrii

1. Wstęp

Stosowanie odpowiednich procedur terapeutycznych oparte jest na co najmniej kilku przesłankach:

- postępie wiedzy w zakresie zasad leczenia,
- postępie wiedzy w zakresie sposobów leczenia (metod terapeutycznych),
- doświadczeniu klinicznym.

Jest rzeczą oczywistą, że wszelkiego typu zasady postępowania terapeutycznego muszą opierać się na postępie wiedzy, gdyż postęp ten warunkuje możliwość dostosowania zasad terapii do coraz nowszych informacji o genezie i podłożu chorób i zaburzeń.

W odniesieniu do większości dziedzin medycyny powinno się przestrzegać pewnych zasad postępowania terapeutycznego, gdyż zapewnia to optymalne warunki leczenia, a w sumie pozwala na najbardziej odpowiednią opiekę nad chorym. Dlatego tak ważne jest opracowanie zasad postępowania terapeutycznego w różnych sytuacjach klinicznych, a jednocześnie w miarę stałe ich aktualizowanie.

W psychiatrii od lat jesteśmy świadkami tworzenia, publikowania i modyfikowania zasad postępowania terapeutycznego w odniesieniu do szeregu grup zaburzeń psychicznych. Zasady takie, zwane standardami terapii, algorytmami postępowania terapeutycznego, wskazówkami lub zaleceniami, mają na celu z jednej strony ujednoczenie zasad leczenia, z drugiej zaś – wypracowanie sposobu postępowania, który można uznać za właściwy w danej sytuacji klinicznej. Dlatego wydaje się, że określenie „standardy leczenia” najtrafniej oddaje istotę problemu. Jeżeli bowiem za „standard” uznamy ogólnie przyjętą zasadę rutynowego postępowania w pewnej określonej sytuacji klinicznej, możemy przyjąć, że właśnie ów „standard” zakreśla ramy właściwego (odpowiedniego, uzasadnionego) postępowania.

Tak rozumiane „standardy leczenia” powinny stanowić wzór, do którego odnosi się sposób leczenia określonej choroby, grupy chorób czy rodzaju zaburzeń psychicznych.

Wychodząc z założenia, że niewiele osób profesjonalnie zajmujących się opieką nad osobami z zaburzeniami psychicznymi kwestionować może zasadność opracowania „standardów leczenia” w psychiatrii, jak i podawać w wątpliwość praktyczną przydatność takich standardów w codziennej pracy, podjęto próbę opracowania szeregu standardów leczenia najważniejszych i najczęstszych chorób (lub grup schorzeń, zaburzeń) w psychiatrii w warunkach polskich. Nie oznacza to wcale, że takich prób nie podejmowano w przeszłości. W piśmiennictwie dostępne są pewne opracowania, zbliżone do wzoru standardów terapeutycznych, stanowiące cenne pomoce w doborze zasad postępowania terapeutycznego. Chodzi jednak o to, że opracowania te nie zostały po ich opublikowaniu zaktualizowane, poza tym mają bardziej charakter opisowy, podsumowujący opinie osób profesjonalnie związanych z opieką nad chorymi psychicznie. Naszym zdaniem konieczne jest przedstawienie standardów leczenia w psychiatrii w formie ogólnie dostępnych zasad postępowania, do stosowania w codziennej praktyce.

Dlatego też podjęliśmy się tego zadania, wychodząc z założenia, że naszym obowiązkiem jest podjęcie próby wyartykułowania nowoczesnych zasad postępowania terapeutycznego w psychiatrii.

2. Zasady opracowania standardów leczenia

Jednym z problemów, z którymi musieliśmy się zmierzyć, jest podjęcie decyzji, jak takie standardy stworzyć i przedstawić. Oczywiście jest, że należy inkorporować wiedzę kliniczną, doświadczenie terapeutyczne oraz postęp w zakresie metod terapeutycznych, aby stworzyć standardy, które będą wychodziły naprzeciw wymogom nowoczesnej psychiatrii. Zadanie to można wykonać kilkoma sposobami, np. zebrać opinie ekspertów na temat rekomendowanych zasad postępowania w określonych przypadkach i przedstawić je w sposób uwidaczniający opcje, za którymi opowiada się najwięcej osób. Zaletą tej opcji jest oparcie wyników prac o stosunkowo dużą liczbę opinii osób z grona eksperckiego. Wadą natomiast jest uzależnienie zasad postępowania od lokalnych warunków (np. gdy jakaś forma terapii jest lokalnie mało dostępna, szansa na umieszczenie jej w standardach znacznie maleje).

Inną formą jest tłumaczenie opublikowanych już obcojęzycznych standardów postępowania terapeutycznego i próba ich wdrożenia w warunkach polskich. Niewątpliwą zaletą tej formy jest możliwość przedstawienia opracowanych już zasad postępowania, co zwalnia z konieczności tworzenia własnych standardów. Wadą natomiast jest fakt, że zasady opracowane w innych, czasami bardzo odmiennych kulturowo, rejonach niekoniecznie znajdują zastosowanie w warunkach polskich (np. jak się mają standardy japońskie do polskich?). Oczywiście, najlepszym rozwiązaniem jest kompilacja kilku sposobów opracowania standardów, tj. uwzględnienie standardów międzynarodowych, nowoczesnej wiedzy psychiatrycznej i powszechnie akceptowanych u nas sposobów diagnozowania i leczenia zaburzeń psychicznych.

Celowo nie wspominamy tu o potrzebie uwzględnienia krajowych realiów funkcjonowania służby zdrowia w Polsce, gdyż uważamy, podobnie jak zdecydowana większość środowiska medycznego, że muszą one ulec radykalnej zmianie, tak aby nowoczesna opieka zdrowotna była właśnie standardem, a nie przywilejem. Toteż opracowując obecnie standardy leczenia w psychiatrii, nie mogliśmy sobie pozwolić na branie pod uwagę np. niedostatków finansowania opieki zdrowotnej w Polsce.

3. Miejsce standardów leczenia w opiece psychiatrycznej

Przedstawione standardy leczenia w psychiatrii mają służyć za wzór, punkt odniesienia, wskazówki i zbiór zasad postępowania terapeutycznego w określonych sytuacjach klinicznych. Dzięki tym standardom terapeuta (przede wszystkim lekarz) ma wiedzieć, jakie są zalecane sposoby postępowania terapeutycznego i jakie decyzje terapeutyczne powinien podejmować. Natomiast należy z całą mocą podkreślić, że przedstawione standardy leczenia nie zwalniają absolutnie nikogo (lekarza, terapeuty, itp.) z obowiązku rzetelnego zbadania pacjenta i podjęcia takich decyzji terapeutycznych, które uwzględniają przede wszystkim dobro chorego.

Z założenia więc standardy wskazują zalecane sposoby postępowania terapeutycznego, a poprzez przedstawienie tzw. drzewa decyzyjnego umożliwiają dostosowanie leczenia do zmiennych sytuacji klinicznych.

Ponadto standardy wyznaczają kierunek, w którym powinna podążać poprawa opieki nad osobami z zaburzeniami psychicznymi, tak aby podstawowe zadanie służby zdrowia, niesienie pomocy potrzebującym, mogło być spełnione.

Tworzony obecnie Narodowy Program Ochrony Zdrowia Psychicznego zakłada m.in. organizację opieki nad chorym z zaburzeniami psychicznymi w oparciu o tzw. centra zdrowia psychicznego. Centra te, promując przede wszystkim opiekę środowiskową nad chorymi, powinny działać w oparciu o standardowe sposoby postępowania. Wyposażenie w standardy leczenia w psychiatrii stanowi nieodłączną potrzebę skuteczności ich działania. Ten kierunek postępowania zgodny jest w zupełności z sugerowaną przez Komisję Europejską zasadą powszechnej dostępności do nowoczesnych metod terapeutycznych, a Polska, podpisując akces, wzięła na siebie także obowiązek dostosowania zasad funkcjonowania służby zdrowia do tych warunków (patrz: tzw. Zielona Księga Komisji Europejskiej). Opracowanie nowoczesnych standardów leczenia w psychiatrii mieści się w zupełności w zakresie takich działań.

Ponieważ opracowanie standardów leczenia w psychiatrii jest zadaniem gigantycznym, z inicjatywy Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii (M. Jarema) powołano grupę ekspertów spośród osób posiadających odpowiednią wiedzę, doświadczenie oparte na codziennej praktyce w opiece nad chorymi z zaburzeniami psychicznymi oraz cieszących się autorytetem naukowym i moralnym w środowisku. Ponieważ grupa ekspertów ma charakter roboczy, ważne było ograniczenie liczby jej członków do kilku osób, tak aby prace nad standardami leczenia schizofrenii mogły postępować w miarę szybko. Nie oznacza to absolutnie, że poza osobami powołanymi do grupy roboczej nie znajdują się tacy wybitni klinicyści, którzy nie spełniają powyższych kryteriów. Wymogiem chwili było jak najszybsze opracowanie standardów leczenia schizofrenii,

stąd też zawężenie składu grupy roboczej do kilku osób. Ponieważ mamy nadzieję, że proces tworzenia standardów leczenia w psychiatrii będzie postępował, do opracowania kolejnych standardów z pewnością zostaną zaproszeni eksperci spoza obecnej grupy. Każdy, kto uważa, że opracowanie takich zasad postępowania terapeutycznego jest potrzebne i uzasadnione, kto posiada odpowiednią wiedzę i doświadczenie kliniczne i zechce poświęcić swój czas dla współpracy przy opracowaniu standardów leczenia w psychiatrii, proszony jest o zgłoszenie gotowości do włączenia się w te prace.

4. Jak korzystać ze „Standardów leczenia farmakologicznego schizofrenii”

Standardy wyznaczają ogólną zasadę postępowania. Oznacza to, że artykułują one zalecane (rekomendowane) sposoby leczenia. Poprzez przedstawienie drzewa decyzyjnego ułatwiają dobór metod terapeutycznych lub zasad leczenia do zmieniającej się sytuacji klinicznej.

Ponieważ nie jest możliwe przewidzenie wszystkich wariantów przebiegu leczenia w drzewie decyzyjnym (stałoby się ono nieczytelne), obok algorytmu leczenia znajdzie Czytelnik także obszernie wyjaśnienia sposobu postępowania. Mamy nadzieję, że taki sposób prezentowania standardów leczenia będzie uznany za przystępny. Naczelną bowiem zasadą jest, aby przedstawione standardy mogły być bez przeszkód stosowane w praktyce.

„Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii” zostały podzielone na kilka części. Wyszliśmy bowiem z założenia, że schizofrenia jest tak heterogennym zaburzeniem, że należy przedstawić różne sposoby postępowania wobec różnych sytuacji klinicznych. Najlepszym przykładem jest postępowanie w pierwszym epizodzie schizofrenii, które opatrzone zostało odrębnym algorytmem leczniczym.

W opracowaniu uwzględniono tylko te leki, które w chwili przygotowania standardów były w Polsce zarejestrowane. Nie wyklucza to możliwości aktualizacji standardów w przypadku, gdy dostępne będą dane o skuteczności innych, nowo wprowadzanych leków.

Używane skróty:

KN = klasyczny neuroleptyk

LPIIG = leki przeciwpyschotyczne II generacji

BDZ = pochodne benzodiazepiny

LNT = lek normotymiczny (sole litu, pochodne kwasu walproinowego, karbamazepina, lamotrygina)

b.p. = bez poprawy

cz.p. = częściowa poprawa

IM = iniekcje domięśniowe

„strzałka” (→) oznacza zalecaną kolejność wyboru leków. Brak strzałki oznacza, że nie zaleca się kolejności wyboru wymienionych leków.

A. LECZENIE PIERWSZEGO EPIZODU SCHIZOFRENII

Podstawowe pytanie, które zadają sobie lekarze psychiatrzy, to, kiedy rozpocząć leczenie I epizodu schizofrenii. Najprostsza odpowiedź – wówczas, kiedy są spełnione kryteria rozpoznawania schizofrenii wg DSM–IV lub ICD–10. Trzeba jednak zaznaczyć, że są zwolennicy rozpoczęcia farmakoterapii u osób, które nie spełniają jeszcze wszystkich kryteriów rozpoznawania schizofrenii wg wspomnianych klasyfikacji zaburzeń psychicznych, np. objawy trwają krócej niż to w nich przyjęto lub dominują objawy negatywne i specyficzne dla schizofrenii deficyty poznawcze, a nawet w okresie prodromu. Należy dodać, że w praktyce rzeczywiście leczenie rozpoczyna się bardzo często wtedy, gdy kryterium czasu nie jest spełnione, szczególnie jeśli pacjent należał do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju tej choroby (rodzinne występowanie schizofrenii, zaburzenia neurorozwojowe, komplikacje położnicze) i wykluczono używanie lub uzależnienie od substancji psychoaktywnych oraz przyczyny somatyczne psychozy.

Z większości przeprowadzonych do tej pory badań wynika, że skrócenie czasu od momentu wystąpienia psychozy do podjęcia adekwatnej farmakoterapii wpływa korzystnie na efekty leczenia i najprawdopodobniej dalszy przebieg choroby.

Ze względu na trudności z postawieniem diagnozy prodromu schizofrenii, brak dobrych kryteriów i narzędzi umożliwiających z wysokim prawdopodobieństwem takie rozpoznawanie oraz rozbieżne efekty leczenia, trudno przedstawić jednoznaczne rekomendacje co do odpowiedniej farmakoterapii. Z niektórych badań wynika, że leczenie objawowe, np. objawów depresyjnych, często obecnych w prodromie, za pomocą leków z grupy SSRI daje na pewien czas dobre efekty oraz być może odracza czas wystąpienia psychozy. W innych badaniach wykazano, że stosowanie niskich dawek leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG) działa podobnie, a jeśli dochodzi do wystąpienia psychozy, to objawy są mniej nasilone. Należy jednak dodać, że część badań nie potwierdziła przytoczonych danych.

Tak więc, leczenie farmakologiczne I epizodu schizofrenii należy rozpocząć, gdy:

- występują nie budzące wątpliwości objawy psychotyczne;
- występują pojedyncze objawy psychotyczne zaburzające wyraźnie funkcjonowanie pacjenta;
- występują pojedyncze objawy psychotyczne zaburzające nieznacznie funkcjonowanie pacjenta, ale chory należy do grupy podwyższonego ryzyka (rodzinne występowanie schizofrenii, zaburzenia neurorozwojowe, komplikacje położnicze).

Jeśli już zapada decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii, to zawsze winna jej towarzyszyć odpowiednia interwencja psychospołeczna.

Wybór leku winien być indywidualny, zależny od obrazu klinicznego oraz przeciwwskazań, wg zasad przedstawionych w algorytmie leczenia I epizodu schizofrenii. Lekiem z wyboru powinien być lek II generacji; obecnie (czerwiec 2006) w Polsce zarejestrowane są następujące leki przeciwpsychotyczne II generacji (w kolejności

rejestracji): risperidon, olanzapina, kwetiapina, amisulpryd, ziprasidon, aripiprazol. Za wyborem leków z tej grupy przemawia ich udowodniona skuteczność przeciwpsychotyczna, porównywalna ze skutecznością leków klasycznych oraz ich lepsza tolerancja niż leków klasycznych. Ponadto leki II generacji powodują mniej objawów sedacji i korzystniej wpływają na funkcje poznawcze. Współpraca w przyjmowaniu leków II generacji, jak i subiektywne doznania chorych w czasie leczenia przemawiają również za wyborem tych leków do leczenia I epizodu schizofrenii.

Jedynie w przypadku przeciwwskazań do stosowania leku II generacji stosuje się klasyczny neuroleptyk. Dawka klasycznych neuroleptyków powinna być najmniejszą skuteczną, zwykle odpowiadającą 300–800 mg chloropromazyny/dzień, stosowaną przez 4–6 tyg. Należy unikać „szybkiej neuroleptyzacji”, tzn. należy stopniowo zwiększać dawki leków. Należy też bezwzględnie unikać wywoływania nieprzyjemnych objawów ubocznych, gdyż u chorych z I epizodem (z reguły dotychczas nieleczonych) takie przykre doznania mogą wywołać negatywne postawy wobec leczenia, utrzymujące się przez długi okres.

W większości standardów sugeruje się, że jeśli leczenie nie przyniosło poprawy, to następnym wyborem jest inny LPIIG, dobrany przede wszystkim pod kątem potencjalnych objawów niepożądanych. Po co najmniej 2 próbach stosowania LPIIG zaleca się podanie leku klasycznego. Niepowodzenie terapeutyczne także po kolejnej kuracji (pierwszy LPIIG, drugi LPIIG, lek klasyczny) uzasadnia możliwość podjęcia próby leczenia klozapiną (patrz: algorytm postępowania w schizofrenii lekoopornej).

Pacjent powinien zawsze uzyskać informację o potencjalnych objawach niepożądanych, natomiast lekarz jest zobowiązany monitorować zgodnie z obecną wiedzą potencjalne ryzyko ich rozwoju (masa ciała, objawy pozapiramidowe, zespół metaboliczny, nieprawidłowa morfologia krwi itd.). Zaleca się, aby w czasie każdej wizyty podczas leczenia farmakologicznego (najczęściej co miesiąc) dokonać obiektywnej oceny nasilenia objawów schizofrenii za pomocą odpowiednich skal (np. PANSS) oraz innych symptomów (lęk, nastrój, labilność emocjonalna), a także ocenić obecność i nasilenie objawów niepożądanych najlepiej przy użyciu skal diagnostycznych (np. skala Simpson-Angus, skala AIMS, skala akatyzi Barnes'a itp.). Podkreśla się, że zawsze należy brać pod uwagę również subiektywną ocenę pacjenta dotyczącą jego stanu zdrowia i tolerancji farmakoterapii.

Przetrwałe objawy pozytywne lub negatywne, nie akceptowane objawy niepożądane lub potrzeba modyfikacji leczenia przeciwpsychotycznego wiążąca się z ryzykiem pogorszenia, są wskazaniem do zmiany farmakoterapii, jeśli pacjent otrzymywał lek w zalecanych dawkach przez odpowiednio długi czas (co najmniej 6 tygodni).

Większość badaczy uważa, że jeśli 2 kolejne kuracje LPIIG nie przyniosły poprawy, to wówczas stosujemy lek klasyczny albo kolejny LPIIG, a dopiero po kolejnym niepowodzeniu włączamy klozapinę.

Leczenie kombinowane, tj. jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej leków przeciwpsychotycznych, czy to LPIIG, czy w kombinacji z lekiem klasycznym, nie powinno być postępowaniem rutynowym. Takie formy terapii zawsze zwiększają ryzyko wystąpienia przykrych objawów niepożądanych, powikłań lub interakcji lekowych. Dlatego leczenie kombinowane dwoma lub więcej lekami przeciwpsychotycznymi,

powinno się ograniczyć jedynie do takich przypadków, gdy monoterapia okazuje się nieskuteczna. Dodawanie innego leku przeciwpsychotycznego do prowadzonej już kuracji nie powinno mieć charakteru działania rutynowego.

W leczeniu I epizodu schizofrenii rzadko stosuje się leczenie kombinowane lekiem przeciwpsychotycznym i przeciwdepresyjnym. Dzieje się tak dlatego, że leczeniem z wyboru u chorych z I epizodem schizofrenii jest podawanie LPIIG, a leki te korzystnie wpływają też na objawy afektywne w schizofrenii. Jeżeli, mimo prawidłowego postępowania terapeutycznego, w obrazie klinicznym wyraźnie zaznaczają się objawy afektywne (np. depresji) i są one powodem zaburzonego funkcjonowania chorego, należy rozważyć dodanie leku przeciwdepresyjnego do leczenia przeciwpsychotycznego.

Zalecane są przede wszystkim leki przeciwdepresyjne nowych generacji, ze względu na ich lepszą tolerancję niż leków trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych oraz ze względu na małe ryzyko ich przedawkowania. Zaleca się przede wszystkim stosowanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (tzw. SSRI, w kolejności alfabetycznej: citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina), leków o podwójnym mechanizmie działania (mirtazapina, wenlafaksyna, milnacipran), selektywnych odwracalnych inhibitorów MAO (moklobemid) lub leków o unikalnym mechanizmie działania (tianeptyna). W przypadku leczenia kombinowanego: LPIIG + SSRI lub inne leki przeciwdepresyjne, nie jest wymagane dostosowanie dawki LPIIG.

Leczenie kombinowane lekiem przeciwpsychotycznym i lekiem normotymicznym w I epizodzie schizofrenii jest rzadkie. Powinno się ograniczać jedynie do tych przypadków, gdy wyraźna komponenta afektywna oraz zmienność obrazu klinicznego (zbliżona do dwubiegunowości, jak w chorobie afektywnej) dominują w obrazie klinicznym. W przypadku dołączenia do leku przeciwpsychotycznego leku normotymicznego, może zająć potrzeba dostosowania wysokości dawki tego pierwszego (np. przy kombinacji z karbamazepiną).

Stosowanie formy leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu (tzw. leki „depot”) jest cenną alternatywą terapeutyczną. Zaletą takiej formy podawania leku jest uwolnienie chorego od codziennej rutyny (konieczności codziennego przyjmowania leków przeciwpsychotycznych). Dlatego głównym wskazaniem do stosowania leków „depot” jest wątpliwa współpraca w przyjmowaniu leków. Jak ma się to do leczenia I epizodu?

Ogólnie leki „depot” stosuje się rzadziej u chorych z I epizodem schizofrenii niż przy leczeniu podtrzymującym lub nawrotów schizofrenii. U chorych z I epizodem leki o przedłużonym działaniu (klasyczne „depot” lub II generacji) zlecane powinny być w sytuacji, gdy:

- chorzy nie współpracują przy przyjmowaniu leków przeciwpsychotycznych,
- chorzy nie reagowali na LPIIG, a zareagowali na lek klasyczny.

Okres leczenia farmakologicznego I epizodu schizofrenii wynosi co najmniej od roku do 2 lat. Czas ten zależy od szeregu czynników, np.:

- nasilenia objawów psychotycznych i stopnia zaburzenia funkcjonowania chorego przez chorobę: im bardziej nasilone objawy i im bardziej zaburzone funkcjonowanie chorego, tym dłuższy okres leczenia,
- „jakości poprawy” po leczeniu, tzn. czy poprawa dotyczy szerokiego spektrum (poprawa objawowa, funkcjonalna, subiektywna): im pełniejsza poprawa, tym krótszy okres leczenia,
- wsparcia, jakie ma chory w swoim otoczeniu: im lepsze wsparcie, tym krótszy okres leczenia,
- współistnienia innych zaburzeń psychicznych (np. nadużywanie substancji psychoaktywnych, zaburzenia afektywne) lub somatycznych (np. choroby układowe).

B. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Przez leczenie podtrzymujące rozumie się kontynuację leczenia przeciwpsychotycznego prowadzonego w okresie ostrej zaburzeń psychotycznych.

Zasadniczymi celami leczenia podtrzymującego są:

- zmniejszenie ryzyka nawrotu,
- optymalizacja jakości życia,
- przywrócenie dawnego poziomu funkcjonowania psychologicznego,
- optymalizacja funkcjonowania i reintegracja społeczna.

Cele te realizowane winny być poprzez:

- właściwie prowadzoną farmakoterapię,
- odpowiednie oddziaływania psychospołeczne.

Realizacja tych zadań wymaga pełnej współpracy i zaangażowania ze strony pacjenta i jego bliskich. Niezmiernie istotny jest udział różnych instytucji społecznych na tym etapie leczenia oraz właściwe rozumienie problemów chorego psychicznie przez społeczeństwo.

Dla prawidłowego prowadzenia leczenia podtrzymującego konieczne jest istnienie różnych form i rodzajów leczenia i oddziaływań (stała opieka ambulatoryjna, oddział interwencji kryzysowej, oddziały dzienne o różnym profilu, mieszkania chronione, leczenie środowiskowe, warsztaty, kluby, domy środowiskowe, usługi specjalistyczne, telefon zaufania, grupy wsparcia).

Terapia podtrzymująca realizowana jest w oparciu o systematycznie prowadzone monitorowanie stanu pacjenta.

Wizyty kontrolne lekarskie winny odbywać się nie rzadziej niż co miesiąc, a przy stabilnym stanie chorego najrzadziej co 2–3 miesiące. Na początku fazy leczenia podtrzymującego wizyty powinny się odbywać częściej, również wtedy gdy pacjent znajduje się w stresie, bądź nastąpiło pogorszenie, czy dołączyły się objawy psychopatologiczne z zakresu innych zaburzeń psychicznych.

Ocena stanu pacjenta w czasie każdej wizyty winna dotyczyć:

- obecności i nasilenia objawów psychopatologicznych schizofrenii,
- obecności innych objawów psychopatologicznych (np. z zakresu innych zaburzeń: afektywnych, lękowych itd.),
- zażywania substancji psychoaktywnych,
- dyscypliny przyjmowania leków, w tym szczególnie przeciwpsychotycznych,
- podstawowych parametrów fizykalnych (ciśnienie tętnicze krwi, tętno, masa ciała wraz z wyznaczeniem wartości wskaźnika masy ciała, BMI = body mass index),
- obecności objawów złej tolerancji leczenia przeciwpsychotycznego, w tym szczególnie pozapiramidowych objawów ubocznych (na tym etapie leczenia szczególnie późnych dyskinez),
- objawów hiperprolaktynemii i w razie konieczności oznaczenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi,
- obecności zaburzeń metabolicznych i innych objawów ubocznych.

Ponadto okresowo należy przeprowadzać badania dodatkowe:

- morfologii krwi, stężenia elektrolitów, kreatyniny w surowicy krwi, prób wątrobowych (co rok lub w razie potrzeby częściej),
- stężenia glukozy we krwi na czczo lub hemoglobiny A_{1c} (4 miesiące po rozpoczęciu leczenia przeciwpsychotycznego, a następnie co rok lub częściej),
- profilu lipidowego (co najmniej co 5 lat),
- badanie ekg (szczególnie ważne w przypadku stosowania leku, który może wpływać na długość odcinka QT_c, przed i na początku leczenia oraz przy zmianie dawki leku).

B.1. Wybór leku przeciwpsychotycznego

Zasadą jest, że w leczeniu podtrzymującym stosuje się ten lek, podczas leczenia którym uzyskano poprawę stanu chorego. Wymogi stawiane leczeniu podtrzymującemu wyglądają następująco:

- stosuje się ten sam lek, który stosowano w fazie ostrej leczenia,
- stosuje się lek w tej samej dawce przez okres pierwszych 6 miesięcy,
- zdecydowanie zalecane jest leczenie ciągłe (a nie leczenie przerywane, interwencyjne, które uważane jest za mało skuteczne),
- ponieważ nie ma naukowych ustaleń co do tzw. minimalnej skutecznej dawki leku przeciwpsychotycznego, należy ją dobrać indywidualnie dla danego chorego; orientacyjne, empirycznie ustalone minimalne dawki leków przeciwpsychotycznych zamieszczono w tabeli 1.
- przy wyborze aktualnie stosowanej dawki należy kierować się stanem psychicznym, tolerancją leczenia oraz uwzględniać wpływ tzw. wydarzeń życiowych.

Tabela 1

Orientacyjne minimalne dawki leków przeciwpsychotycznych w leczeniu podtrzymującym

Nazwa leku	Dawka (mg/dzień)
Leki klasyczne	
Chlorpromazyne	100
Chlorprotiksen	100
Flufenazyne	3
Flupentiksol	3
Haloperidol	5
Lewomepromazyne	75
Perzyna	100
Perfenazyne	12
Promazyne	100
Trifluoroperazyne	5
Sulpiryd	200
Tiorydazyne	100
Zuklopentiksol	20
Leki przeciwpsychotyczne II generacji	
Amisulpryd	200
Aripiprazol	10
Kwetiapina	100
Olanzapina	5
Risperidon	2
Ziprasidon	20
Inne leki	
Klozapina	100

Okres leczenia podtrzymującego powinien wynosić:

- po I epizodzie co najmniej 1–2 lata,
- po przebytych 2 lub więcej epizodach co najmniej 5 lat,
- często zachodzi konieczność przedłużenia tego okresu, co należy omówić z chorym,
- u chorych z zachowaniami agresywnymi lub samobójczymi nie zaleca się odstawiania leczenia podtrzymującego.

Jeżeli podejmuje się decyzję o zaprzestaniu (odstawieniu) leczenia podtrzymującego, to nie powinno się tego przeprowadzać nagle, tylko stopniowo w ciągu:

- kilku (2–3) miesięcy w przypadku tylko 1 przebytego epizodu,
- od 3 do 6 miesięcy w innych przypadkach.

Wyjątkiem od tej reguły jest konieczność nagłego odstawienia leku z powodu jego nietolerancji lub z innych przyczyn medycznych. Zawsze należy wybrać odpowiedni moment dla takiej decyzji i przygotować chorego oraz jego otoczenie, m.in. informując o tym, że decyzja o odstawieniu leczenia podtrzymującego jest zawsze ryzykowna i jakiego rodzaju ryzyko niesie.

B.2. Zmiana leku przeciwpsychotycznego

Rzadko jest zalecana w okresie leczenia podtrzymującego. Należy ją rozważyć w przypadku:

- wystąpienia powikłań, np. zmiany obrazu krwi, późnych dyskinez, znacznego wydłużenia QT_c itp., lub istotnych dla dalszego zdrowia objawów ubocznych,
- nieakceptowanych przez pacjenta objawów ubocznych,
- pojawienia się lub nasilenia objawów pozytywnych,
- znacznie nasilonych objawów negatywnych,
- braku współpracy ze strony pacjenta,
- pojawienia się innych objawów/zespołów psychopatologicznych, np. depresji, natręctw, zachowań agresywnych.

Przed podjęciem decyzji o zmianie leku należy:

- przeprowadzić ponowną diagnozę w kierunku
 - potwierdzenia pierwotnego rozpoznania,
 - współchorobowości,
- zoptymalizować dotychczasowe leczenie (poprawa współpracy, zmiana dawki leku, przejściowe dołączenie dodatkowego leku),
- wdrożyć pozafarmakologiczne metody leczenia.

Wybór leku przeciwpsychotycznego przy zamianie leku uwarunkowany jest przyczyną tej decyzji. W tabeli 2 ujęto schematycznie zasady zmiany leczenia przeciwpsychotycznego.

Metoda zmiany leku przeciwpsychotycznego

Z wyjątkiem sytuacji wymagających natychmiastowego odstawienia leku przeciwpsychotycznego z powodu występującego powikłania lub innej, uzasadnionej medycznie sytuacji, regułą powinna być stopniowa zamiana leków w ciągu 10–14 dni. Długość okresu zmiany leczenia przeciwpsychotycznego zależy od wielu czynników. Można przyjąć, że dłuższy jest okres zmiany, gdy:

- są nasilone objawy psychozy,
- w obrazie klinicznym występują inne objawy (np. depresyjne, lękowe),
- obraz kliniczny nie jest stabilny,

Tabela 2

Zasady zmiany leczenia przeciwpsychotycznego

Przyczyna zmiany leku przeciwpsychotycznego	Zmiana na
Zła tolerancja leku przeciwpsychotycznego klasycznego	Lek o innym profilu tolerancji (najczęściej LPIIG)
Zła tolerancja leku przeciwpsychotycznego II generacji	Inny LPIIG lub lek klasyczny o niskim ryzyku nietolerancji
Obecność objawów negatywnych	LPIIG
Obecność objawów pozytywnych	LPIIG, „silny” neuroleptyk, ewentualnie klozapina
Obecność objawów depresyjnych	LPIIG, → sulpiryd, → flupentiksol, → chlorprotiksen
Brak współpracy w leczeniu lekiem doustnym	Lek o przedłużonym działaniu, → LPIIG o przedłużonym działaniu, → LPIIG

Uwaga: strzałka (→) oznacza zalecaną kolejność wyboru leków. Brak strzałki oznacza, że nie zaleca się kolejności wyboru wymienionych leków.

- mają miejsce ważne dla chorego wydarzenia życiowe,
- współistnieją choroby somatyczne,
- współwystępuje używanie substancji psychoaktywnych,
- chory nie ma wsparcia w otoczeniu.

Jeżeli pacjent przyjmuje inne leki, w tym **leki korygujące** objawy ubocznego działania leków przeciwpsychotycznych, nie powinno się ich odstawić w okresie zmiany leczenia.

W trakcie zmiany leków należy liczyć się z możliwością wystąpienia **objawów odstawiennych**, gdy lek wprowadzany ma węższe spektrum działania receptorowego. Wówczas powinno się poinformować o tym chorego, przewidzieć dłuższy okres zmiany leczenia i rozważyć ewentualną konieczność podawania dodatkowych leków (np. uspokajających, nasennych itp.).

W przypadku zmiany leczenia **klozapiną** na inny lek ryzyko pogorszenia stanu chorego jest największe. Wynika to z faktu, że klozapina jest jednym z najsilniej działających leków przeciwpsychotycznych i że wpływa na szereg receptorów (nie jest lekiem działającym selektywnie). Ponieważ klozapina bywa zwykle stosowana u chorych, u których inne leki nie okazały się skuteczne, ryzyko, że kolejny lek przeciwpsychotyczny również nie poskutkuje, jest bardzo duże. Dlatego powinno się dokładnie rozważyć argumenty przemawiające za i przeciw zmianie klozapiny na inny neuroleptyk. Ze względu na profil farmakologiczny najczęściej wybieranym lekiem, na który zmieniamy leczenie, jest olanzapina, gdyż wówczas ryzyko wystąpienia burzliwych objawów związanych z odstawianiem klozapiny jest najmniejsze. Jeżeli nie wybiera się olanzapiny jako leku, na który zmienia się leczenie, powinno się wybrać tzw. silny neuroleptyk.

Jeżeli decyzja o zmianie jest uzasadniona, należy dążyć do stopniowego i wolnego zmniejszania dawki klozapiny. Gdy osiągnięte się mniej więcej dawkę równą $\frac{3}{4}$ dotychczas stosowanej dawki klozapiny, można podać lek, na który zmieniamy leczenie i dalej wolno zmniejszać dawkę klozapiny. Okres zmiany klozapiny na inny lek jest z reguły dłuższy niż w przypadku większości leków przeciwpsychotycznych. Gdy np. okres leczenia klozapiną wynosił 6 miesięcy, okres zmiany na inny lek powinien trwać 3–4 tygodnie. Przy okresie leczenia do roku – co najmniej 4 tygodnie. Więcej informacji o leczeniu klozapiną znajduje się w rozdziale C (Schizofrenia oporna na leczenie).

B.3. Wątpliwa współpraca

Brak czy niedostateczna dyscyplina przyjmowania leków przeciwpsychotycznych stanowi zasadniczą przyczynę niepowodzenia leczenia podtrzymującego i w rezultacie – nawrotów zaburzeń psychotycznych. Dotyczy to zarówno leków przeciwpsychotycznych klasycznych, jak i II generacji, przy czym uważa się, że chorzy chętniej współpracują przy przyjmowaniu LPIIG.

Poprawę dyscypliny przyjmowania leków można osiągnąć poprzez:

- zastosowanie leków, których objawy uboczne i ich nasilenie są nieznaczne,
- właściwą psychoedukację pacjentów i ich rodzin,
- aktywne uczestnictwo pacjenta w programowaniu leczenia i jego monitorowaniu,
- ustalenie właściwego kontaktu terapeutycznego,
- poprawę wglądu.

Gdy powyższe starania zawodzą, zdaniem ekspertów, wskazane staje się zastosowanie leków w formie „depot”. Wprowadzenie w ostatnim czasie w tej postaci leku przeciwpsychotycznego II generacji (risperidonu o przedłużonym działaniu) poszerzyło wskazania do stosowania tej formy leczenia.

B.4. Depresja poschizofreniczna

U znacznej części chorych na schizofrenię (mówi się nawet o 50%) w okresie, gdy zmniejsza się nasilenie objawów choroby, pojawiają się objawy depresyjne, pozwalając rozpoznać tzw. depresję poschizofreniczną.

Leczenie tego stanu wymaga uwzględnienia jej wieloczynnikowego uwarunkowania. Poza psychoterapią i oddziaływaniami psychospołecznymi często konieczna jest zmiana postępowania farmakologicznego. Podstawowym pytaniem, na które należy odpowiedzieć, jest: czy chory wymaga nadal leczenia przeciwpsychotycznego oraz czy konieczne jest podawanie leku przeciwdepresyjnego?

Jeżeli objawy depresyjne stanowią istotną składową obrazu klinicznego, wymagają zmiany leczenia. Zmiana taka polega albo na zmianie leku przeciwpsychotycznego na inny, mający w swym działaniu także profil działania przeciwdepresyjnego (naj-

częściej LPIIG, ewentualnie sulpiryd, flupentiksol, chlorprotiksen, tiorydazyna), albo na dołączeniu do dotychczas stosowanego leku przeciwpsychotycznego innego leku, najczęściej przeciwdepresyjnego. Tę drugą strategię zaleca się w przypadku, gdy poprawa objawów schizofrenii jest satysfakcjonująca, a tolerancja dotychczasowego leczenia jest dobra. Spośród leków przeciwdepresyjnych najczęściej do leku przeciwpsychotycznego dołącza się leki z grupy SSRI (citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina) lub leki o podwójnym mechanizmie działania (wenlafaksyna, milnacipran, mirtazapina). Rzadziej zaleca się obecnie łączenie leczenia przeciwpsychotycznego z lekami przeciwdepresyjnymi trójpierścieniowymi.

B.5. Współchorobowość

Nierzadko przebieg fazy stabilnej wkląć mogą pojawiające się objawy psychopatologiczne czy pełnoobrazowe inne zaburzenia psychiczne. Wymienić wśród nich można: depresje (niespełniające kryteriów depresji poschizofrenicznej), zaburzenia lękowe (w tym obsesyjno-kompulsyjne), zachowania agresywne. Osobne miejsce przypada współwystępowaniu schizofrenii z nadużywaniem substancji psychoaktywnych. W powyższych sytuacjach konieczne jest zintegrowane podejście, uwzględniające oddziaływania psychospołeczne, psychoterapeutyczne, a gdy jest to konieczne – farmakoterapię.

W przypadku utrzymujących się pojedynczych objawów **depresji** można zastosować przez pewien okres w niewielkich dawkach leki przeciwdepresyjne o określonym działaniu symptomolitycznym. Skuteczna może się okazać również zmiana dawki leku przeciwpsychotycznego. Pełnoobjawowy zespół depresyjny wymaga często zastosowania leku przeciwdepresyjnego w pełnej dawce terapeutycznej. Raczej należy unikać leków trójpierścieniowych oraz innych o działaniu noradrenergicznym.

Istotnym problemem w czasie leczenia schizofrenii mogą okazać się **myśli i tendencje samobójcze**. Szacuje się, że nawet ponad 10% chorych na schizofrenię popełnia samobójstwo. Wymaga to szczególnego uczulenia klinicystów na wysokie ryzyko zagrożenia samobójstwem wśród chorych. Jeżeli myśli i tendencje samobójcze są składową obrazu schizofrenii, leczenie przeciwpsychotyczne powinno być podstawową metodą terapeutyczną. Przyjmuje się, że LPIIG mają w tym zakresie przewagę nad lekami klasycznymi. Uważa się ponadto, że występowanie i nasilenie myśli i tendencji samobójczych u chorych na schizofrenię jest najmniejsze w czasie leczenia klozapiną, co skutkowało m.in. określeniem działania klozapiny jako „przeciwsuicydalne”, co nie znajduje jednak potwierdzenia u chorych na inne, niż schizofrenia, choroby. Jeżeli myśli i tendencje samobójcze są „nową jakością” w obrazie klinicznym schizofrenii, z reguły istnieje potrzeba zmiany dotychczasowego leczenia na inny lek (najczęściej z leku klasycznego na LPIIG) albo dołączenia do leku przeciwpsychotycznego już stosowanego (o ile wystąpienie myśli samobójczych czy objawów depresji nie wiąże się z działaniem samego leku, jak to bywa niekiedy przy podawaniu niektórych

neuroleptyków – np. haloperidolu czy chlorpromazyny) leku przeciwdepresyjnego (o wyborze tych leków wspomniano w rozdziale o depresji psychotycznej).

Leczenie współwystępujących **zaburzeń lękowych** wymaga niekiedy zastosowania leków przeciwdepresyjnych (głównie selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny). Najczęściej do podawanego leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) dodaje się lek z grupy SSRI (przede wszystkim paroksetynę lub sertralinę). Trwające pomimo leczenia natręctwa wymagają w ostateczności zamiany leku przeciwpsychotycznego – pierwszeństwo powinno się dać LPIIG.

U chorych na schizofrenię cierpiących na uporczywą **bezsenność** leczenie farmakologiczne nie zawsze wymaga modyfikacji; nie dotyczy to bezsenności przygodnej u tych chorych. Należy obserwować chorego, czy tryb jego aktywności nie promuje bezsenności (np. picie kawy czy mocnej herbaty w godzinach wieczornych, nieprzestrzeganie higieny snu). Należy zwrócić uwagę na fakt, czy lek przeciwpsychotyczny, który chory przyjmuje, nie powoduje bezsenności; tak może się zdarzyć np. przy leczeniu sulpirydem, szczególnie jeżeli chory przyjmuje lek w godzinach wieczornych. Kolejny krok to zmiana dawkowania leku przeciwpsychotycznego w ten sposób, aby większa część dawki przyjmowana była wieczorem. Dopiero gdy te sposoby zawiodą, zaleca się podawanie leków ułatwiających zasypianie. Preferowane są tu zolpidem, zopiklon lub zaleplon, a dopiero przy braku ich skuteczności – pochodne BDZ (estazolam, midazolam, nitrazepam, flunitrazepam) lub inne leki anksjolityczne, np. hydroksyzyna. Następnym krokiem jest podawanie leków sedujących (np. lewomepromazyny, prometazyny, chlorprotiksenu) w godzinach wieczornych. Gdy nadal nie uzyskuje się zadowalającego efektu, można do leczenia przeciwpsychotycznego dodać lek przeciwdepresyjny o uspokajającym profilu działania, np. mianserynę, mirtazapinę, trazodon, opipramol. Kolejnym krokiem jest zmiana leczenia przeciwpsychotycznego na lek o profilu sedującym (klasycznym, np. chlorpromazyna, promazyna, perazyne lub LPIIG np. olanzapina).

Utrzymująca się **agresja** i związane z nią zachowania gwałtowne stanowią istotny problem u części pacjentów w okresie leczenia podtrzymującego. Wśród interwencji farmakologicznych zalecane są w tych przypadkach leki przeciwpadaczkowe, jak np. karbamazepina, pochodne kwasu walproinowego, szczególnie gdy stwierdzana jest patologia w zapisie eeg. Korzyści może przynieść doraźne stosowanie BDZ, np. lorazepamu, diazepam lub klorazepatu w iniekcjach. W innych przypadkach, gdy agresja jest stała i w znacznym stopniu zakłóca relacje z otoczeniem, można – zgodnie z sugestiami niektórych autorów – spróbować zamiany stosowanego leku przeciwpsychotycznego na klozapinę.

W przypadku zachowań **agresywnych (zagrożających) nagłych i gwałtownych**, postępowanie farmakologiczne polega na zastosowaniu leków uspokajających lub tłumiących. W przypadku gdy jest to możliwe, należy zwiększyć dawkę podawanego leku przeciwpsychotycznego lub podać go dodatkowo jednorazowo, o ile to możliwe, w iniekcji domięśniowej. Kolejną opcją jest podanie doraźne (również preferowana

forma iniekcji domięśniowej) innego leku neuroleptycznego (np. haloperidol, perfenazyne, zyklopentiksol, perazyne, lewomepromazyne, prometazyne). Równoległą opcją terapeutyczną jest zastosowanie LPIIG również w formie iniekcji (np. ziprazidon lub olazapina). Jeżeli zachowanie agresywne uwarunkowane jest raczej czynnikami natury psychologicznej (a nie wynika z przeżyć psychotycznych) preferowaną formą leczenia farmakologicznego jest zastosowanie doraźne leku uspokajającego (np. pochodne BDZ: lorazepam, klorazepat, diazepam albo hydroksyzyny).

Jednym z częściej stosowanych leków u chorych agresywnych jest octan zyklopentiksolu. Powinno się go stosować u chorych agresywnych przy rozpoczynaniu leczenia, gdyż lek ten można podać jedynie w 3 kolejnych iniekcjach, a następnie zaleca się rozpoczęcie leczenia zyklopentiksolem. Podanie doraźne octanu zyklopentiksolu w czasie leczenia innym neuroleptykiem nie jest zalecane.

Współwystępowanie schizofrenii z **nadużywaniem substancji psychoaktywnych** wymaga objęcia pacjenta specjalnym programem terapeutycznym. Należy bezwzględnie zadbać o abstynencję oraz wdrożyć program terapeutyczny nakierowany na leczenie uzależnień. Podawanie leków przeciwpsychotycznych jest wskazane także dlatego, że łagodzi objawy abstynencyjne. Zaleca się tu leki klasyczne silnie działające (np. haloperidol, perfenazyne, zyklopentiksol, perazyne – także ze względu na dostępność tych leków w formie iniekcji domięśniowych). W dalszej kolejności wybiera się LPIIG (w pierwszym rzędzie olanzapinę) lub inne klasyczne neuroleptyki. Niekiedy, gdy występują wyraźne objawy niepokoju, celowe jest doraźne podawanie leków uspokajających, głównie pochodnych BDZ w iniekcjach (diazepam, lorazepam, klorazepat) lub hydroksyzyny. W perspektywie dłuższego okresu leczenia, biorąc pod uwagę wątpliwą współpracę w leczeniu chorych na schizofrenię nadużywających substancji psychoaktywnych, należy rozważyć leczenie lekiem przeciwpsychotycznym o przedłużonym działaniu.

B.6. Objawy niepożądane w czasie leczenia podtrzymującego

Najczęściej obserwowanymi objawami ubocznego działania leków przeciwpsychotycznych są tzw. objawy pozapiramidowe (np. wzrost napięcia mięśni, drżenie mięśniowe, bradykinezyja, akatyzyja, dystonie). Należy dążyć do takiego prowadzenia leczenia przeciwpsychotycznego, aby nie wywoływało ono takich objawów. Trzeba pamiętać, że objawy pozapiramidowe są ostatecznością, a nie nieodłączną składową leczenia przeciwpsychotycznego. Gdy objawy te wystąpią, trzeba zweryfikować dotychczasowe leczenie (dobór leku i dawki). O ile zmniejszenie dawki dotychczasowego leku nie przyniesie poprawy w zakresie objawów pozapiramidowych, należy rozważyć przynajmniej 2 ewentualności:

1. dodać lek korygujący (o działaniu cholinolitycznym) wówczas, gdy dotychczasowe leczenie przeciwpsychotyczne jest skuteczne i akceptowane przez chorego; lek cholinolityczny powinien być stosowany przez możliwie najkrótszy okres;

2. zmienić na inny lek przeciwpsychotyczny, o mniejszym potencjale wywoływania objawów pozapiramidowych (z reguły o słabszym powinowactwie do receptorów dopaminergicznych), o ile dotychczasowe leczenie nie daje optymalnego efektu.

Osobnej uwagi wymaga stosowanie leków uspokajających, szczególnie z grupy **pochodnych benzodiazepiny** (BDZ) u chorych na schizofrenię. Ogólnie obowiązuje zasada, że leki te powinny być stosowane ściśle według wskazań, tzn. w przypadku wystąpienia objawów lęku (psychicznych lub somatycznych), ewentualnie bezsenności przygodnej lub wzrostu napięcia mięśniowego. Rutynowe dodawanie BDZ do leczenia przeciwpsychotycznego nie jest zalecane, podobnie jak uleganie presji pacjentów, którzy chcą, aby te leki im zalecać. Jeżeli uzasadnione jest podanie leków z grupy BDZ, preferuje się ich podawanie doraźne, raczej leków średnio lub dłużej działających (np. lorazepam, diazepam, klorazepat) niż krócej działających. Jednym z częściej stosowanych leków z grupy BDZ u chorych na schizofrenię jest lorazepam, także jako lek poprawiający zaburzenia napędu (np. w katatonii). Jeżeli chorzy przyjmują BDZ przez dłuższy okres, należy dążyć do odstawienia tych leków, przy czym robi się to bardzo powoli. Okres odstawienia zależy od długości leczenia BDZ i wynosi (orientacyjnie) od 1 miesiąca (przy okresie leczenia kilkumiesięcznym) do 3 miesięcy (przy rocznym okresie leczenia).

Znaczna część objawów niepożądanych pojawia się już w okresie fazy ostrej leczenia i w tym czasie powinna zostać skorygowana. Niektóre jednak ujawniają się w pełni dopiero w późniejszym okresie leczenia. Należą do nich między innymi: późne dyskinezy, zaburzenia wewnątrzwydzielnicze, przyrost masy ciała, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, dyslipidemia.

Późne dyskinezy pojawiają się przede wszystkim przy stosowaniu klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Ich obecność powinna stanowić sygnał do zamiany na lek II generacji, skoro przyjmuje się, że potencjalne ryzyko wystąpienia późnych dyskinez podczas leczenia tymi lekami jest mniejsze. Łagodzenie objawów późnych dyskinez można osiągnąć, weryfikując dawkę leku przeciwpsychotycznego, podając leki uspokajające (np. BDZ), blokujące kanały wapniowe (np. nifedipinę) lub normotymiczne (pochodne kw. walproinowego). Niekiedy dobre wyniki daje podawanie amantadyny, witaminy E. Przy utrzymujących się nadal dyskinezach należy rozważyć leczenie klozapiną.

Hiperprolaktynemia jest czasami obserwowana przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych klasycznych. Wśród leków II generacji objawy kliniczne wzrostu poziomu prolaktyny mogą wystąpić podczas leczenia amisulprydem, risperidonem. Zaburzenia libido, ginekomastia, galaktorea są zauważalnymi objawami hiperprolaktynemii, która prowadzić może ponadto do osteopenii i osteoporozy oraz zaburzeń funkcji rozrodczych u kobiet. Istnieje zależność liniowa między dawką leku a stężeniem prolaktyny. Dlatego stwierdzenie objawów hiperprolaktynemii winno być w pierwszym etapie sygnałem do obniżenia dawki leku przeciwpsychotycznego na ile jest to możli-

we, w drugim – zmiany na lek, który nie ma wpływu na stężenie prolaktyny. Rzadziej zalecana jest strategia utrzymania dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego i jednocześnie podawanie leków obniżających poziom prolaktyny (agonistów receptorów DA, np. bromokryptyny, kabergoliny). Tę strategię stosuje się wówczas, gdy dotychczasowe leczenie przeciwpsychotyczne jest bardzo skuteczne, a zmiana tego leczenia niesie wysokie ryzyko pogorszenia stanu chorego. Nie jest jednak pewne, czy dołączanie agonistów dopaminy nie pogorszy stanu chorego, w sensie nasilenia objawów psychotycznych lub pogorszenia tolerancji leku przeciwpsychotycznego.

Przyrost masy ciała może wystąpić w trakcie stosowania większości leków przeciwpsychotycznych, zarówno leków klasycznych, jak i LPIIG. Bywa jedną z istotniejszych przyczyn przerwania leczenia przez pacjentów.

Spośród leków klasycznych leczenie każdym z nich może wiązać się ze wzrostem masy ciała. Wśród tzw. leków atypowych szczególnie stosowanie klozapiny i olanzapiny związane jest z ryzykiem wzrostu masy ciała; mniej danych wskazuje na wzrost masy ciała w czasie leczenia kwetiapiną czy risperidonem. Trzeba zaznaczyć, że wzrost masy ciała u chorych na schizofrenię obserwowany był już dawniej, nawet przed erą neuroleptyków. Wynika to z częstszych zaburzeń metabolicznych u tych chorych, ponadto z prowadzenia przez nich niehigienicznego trybu życia, w tym braku ćwiczeń fizycznych oraz złych nawyków żywieniowych, używania alkoholu i palenia tytoniu. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych jest dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko zaburzeń metabolicznych u chorych na schizofrenię.

Monitorowanie masy ciała polega głównie na ocenie indeksu masy ciała (BMI = body mass index) obliczanego jako iloraz kwadratu wzrostu w cm dzielonego przez wagę w kg. BMI powyżej 25 świadczy o nadwadze, a powyżej 30 – o otyłości. Należy także mierzyć obwód pasa, który u kobiet nie powinien być większy niż 82 cm, a u mężczyzn – 94 cm.

Zarówno w celach profilaktycznych, jak i leczniczych, chorym na schizofrenię zaleca się stosowanie odpowiedniej diety, zmianę stylu życia. Leczenie farmakologiczne nadwagi nie jest zalecane. Gdy przyrost masy ciała nie jest kontrolowany, a przede wszystkim nieakceptowany przez pacjenta, wskazana jest zamiana na lek o odpowiedniejszym profilu działania.

Hiperglikemia, nietolerancja insuliny, cukrzyca typu II, zaostrzenie cukrzycy typu I pojawiają się stosunkowo często w trakcie stosowania niektórych leków przeciwpsychotycznych zarówno klasycznych, jak i LPIIG (wśród tych ostatnich najwięcej danych dotyczy klozapiny i olanzapiny). Pojawienie się ich wymaga konsultacji i leczenia specjalistycznego. Można rozważyć ewentualną zamianę leku przeciwpsychotycznego.

Leki przeciwpsychotyczne mogą powodować wzrost **stężenia lipidów**. Odnotowano przypadki hiperlipidemii w czasie stosowania zarówno leków klasycznych, jak i II generacji, zwłaszcza przy stosowaniu olanzapiny i klozapiny. Stosunkowo „neutralny” pod tym względem jest risperidon. W przypadku stwierdzenia hiperlipidemii wskazane jest wdrożenie odpowiedniego postępowania nefarmakologicznego

i farmakologicznego. Zmiana leku przeciwpsychotycznego w indywidualnych przypadkach może być brana pod uwagę.

Ze wzrostem masy ciała, zmianami poziomu glukozy oraz lipidów wiąże się pojęcie **zespołu metabolicznego**. Według definicji International Diabetes Federation z 2005 r. (cyt. wg Sieradzkiego) zespół metaboliczny cechuje:

- otyłość centralna (obwód talii ≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn (rasy kaukaskiej),
- poziom trójglicerydów >150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie tego zaburzenia,
- poziom cholesterolu HDL < 40 mg/dl (0,9 mmol/l) u mężczyzn i < 50 mg/dl (1,1 mmol/l) u kobiet,
- ciśnienie tętnicze $> 135/80$ mmHg lub leczenie nadciśnienia,
- glikemia na czczo > 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub rozpoznana wcześniej cukrzyca typu II.

B.7. Cięża i karmienie piersią

Leki przeciwpsychotyczne mają z reguły niski potencjał teratogeny, co oznacza, że wydają się w miarę bezpieczne dla płodu. Jednakże opinia taka oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach eksperymentalnych na zwierzętach oraz na incydentalnych opisach skutków przyjmowania leków przeciwpsychotycznych przez kobiety w ciąży. Nie dysponujemy randomizowanymi klinicznymi badaniami (przeprowadzonymi poprawnie metodologicznie) o skuteczności i tolerancji leków przeciwpsychotycznych u kobiet w ciąży. Dlatego też informacje poniższe mają charakter orientacyjny i oparte są w równej mierze na skąpych danych z piśmiennictwa, jak i na doświadczeniach własnych.

Ogólnie przyjmuje się, że w okresie ciąży leków psychotropowych nie powinno się podawać. Jeżeli konieczna jest interwencja terapeutyczna, należy preferować oddziaływania pozafarmakologiczne. Jeżeli natomiast konieczne jest podawanie leków przeciwpsychotycznych, powinno się postępować według poniższego wzorca:

W przypadku konieczności stosowania leków przeciwpsychotycznych u kobiet w ciąży pierwszeństwo daje się lekom klasycznym (haloperidol, perazyna, chlorpromazyna). Nie udowodniono, że LPIIG są w tej grupie chorych bezpieczniejsze.

Podobnie należy unikać stosowania leków przeciwpsychotycznych u matek karmiących. Jeżeli okaże się to niezbędne, raczej należy doradzać zaprzestanie karmienia piersią, co pozwala na bezpieczne podawanie leków. W sytuacji konieczności leczenia farmakologicznego matki karmiącej, zaleca się małe dawki LPIIG lub leków klasycznych.

B.8. Pozafarmakologiczne metody leczenia

Terapia podtrzymująca schizofrenii i innych zaburzeń psychotycznych opiera się na zintegrowanych oddziaływaniach farmakologicznych i psychospołecznych, które wzajemnie się wspomagają. Wśród systematycznych oddziaływań psychospołecz-

nych, które w tej fazie leczenia znajdują szczególne zastosowanie, wymienić należy: psychoterapię, psychoedukację, terapię rodzinną, treningi społeczne, np. w formie warsztatów.

Psychoterapia – indywidualnie dobrane oddziaływania podtrzymujące indywidualne i grupowe, dostosowane do potrzeb pacjenta i jego rodziny, nastawione zarówno na wzmacnianie potrzeby więzi społecznej, jak i zapobieganie nawrotom choroby i poprawę jakości życia – jest nieodzownym elementem terapii. Wymaga ona jednakże osobnego i szczegółowego omówienia, co wykracza poza ramy niniejszego opracowania. Psychoterapia powinna być prowadzona przez kwalifikowanych terapeutów.

Terapia behawioralna – oparta na teorii uczenia, obejmuje opanowanie wszelkich umiejętności podnoszących poziom funkcjonowania społecznego, jak: prowadzenie rozmowy, rozwiązywanie sytuacji trudnych, przygotowanie do pracy.

Psychoedukacja – uczenie pacjentów i rodzin rozwiązywania sytuacji trudnych związanych bezpośrednio z chorobą i przeciwdziałanie nawrotom choroby, jak również wspieranie pacjenta i rodzin. Szczególny nacisk, poza przekazywaniem wiedzy, kładzie się na aktywny udział pacjenta w procesie leczenia, jak i rozpoznawanie, i reagowanie na wczesne objawy nawrotu choroby.

Wszystkim oddziaływaniom na każdym etapie choroby musi towarzyszyć zrozumienie i partnerska postawa terapeuty oraz indywidualnie dobrany, wielostronny program współpracy z pacjentem.

C. LECZENIE NAWROTÓW W SCHIZOFRENII

Tylko 20% pacjentów doświadcza jednego epizodu schizofrenii w życiu. U 80% przebieg schizofrenii ma charakter zaburzenia nawrotowego bądź przewlekłego. Nawrót w schizofrenii jest tradycyjnie definiowany jako ponowne wystąpienie objawów psychiatrycznych lub istotne zwiększenie nasilenia istniejących objawów psychiatrycznych wymagające interwencji terapeutycznej, często hospitalizacji. Pogorszenie przebiegu schizofrenii wymagające takiej interwencji może mieć również charakter nasilonych objawów negatywnych (deficytowych) lub objawów depresji.

Do najczęstszych przyczyn nawrotów schizofrenii należą: niestosowanie się do zaleceń lekarskich związanych z zażywaniem leków lub całkowite ich odstawienie, przyjmowanie substancji psychoaktywnych, wydarzenia stresujące oraz wystąpienie choroby somatycznej. Niekiedy kolejne zaostrzenie schizofrenii może być rezultatem naturalnego przebiegu zaburzenia.

Przed rozpoczęciem leczenia kolejnych nawrotów schizofrenii należy ustalić przyczynę ich wystąpienia. Odstawienie leków, ich stosowanie niesystematyczne lub znaczne obniżenie zalecanej dawki może być związane z brakiem poczucia choroby

przez pacjenta lub też z jego dobrym samopoczuciem. W każdym z tych przypadków pacjent ma przekonanie, że leki są mu (już) niepotrzebne. Wielu pacjentów nie stosuje się do zasad leczenia w związku z występowaniem objawów niepożądanych, głównie pozapiramidowych, ale również takich, jak przyrost wagi, które pojawiają się częściej po lekach neuroleptycznych II generacji. Zbadanie przyczyn złej współpracy i omówienie tego problemu z pacjentem i jego rodziną winno nastąpić jak najszybciej w ramach postępowania psychoedukacyjnego.

Należy przeanalizować wywiad farmakologiczny dotyczący wcześniej stosowanych leków. Wybór neuroleptyku w przypadku zaostrzenia powinien być dokonany wspólnie przez pacjenta i lekarza po dokładnym omówieniu korzyści wynikających z zastosowania danego leku, jak i ewentualnych objawów niepożądanych. Jeżeli dyskusja z pacjentem jest niemożliwa, powinno się zastosować leki atypowe.

W przypadku kolejnego nawrotu u pacjentów, którzy **nie przyjmują neuroleptyków**, powinno się rozważyć powrót do leczenia neuroleptykiem, który był stosowany i był skuteczny podczas poprzedzającego epizodu psychotycznego oraz kontynuację późniejszego leczenia profilaktycznego z zastosowaniem wyższych dawek dotychczas stosowanego leku. W przypadku słabej motywacji pacjenta do leczenia należy wziąć pod uwagę zastosowanie leku w formie „depot”.

W przypadku zaostrzenia wynikającego z **negatywnego stosunku pacjenta do leczenia** z powodu objawów niepożądanych można rozważyć powrót do dotychczas stosowanego leku, ale w mniejszych dawkach. Bardziej korzystna jest jednak zmiana na inny neuroleptyk, wybierając w pierwszej kolejności neuroleptyk atypowy o działaniu nie powodującym ww. objawów. Również w wypadku stwierdzenia związku zaostrzenia z wystąpieniem choroby somatycznej, należy rozważyć dobór odpowiedniego leku, najlepiej atypowego.

Nawrót spowodowany przyjmowaniem **substancji psychoaktywnych** powinien doprowadzić do specyficznego leczenia (psychoterapeutycznego i farmakologicznego) danego uzależnienia, oprócz leczenia schizofrenii. Można też rozważyć zmianę neuroleptyku na kłozapinę lub kwetiapinę, które prawdopodobnie powodują zmniejszenie tendencji do przyjmowania substancji psychoaktywnych.

W przypadku **braku skuteczności leczenia**, mimo jego systematycznego stosowania, zmiana leku powinna zawsze uwzględniać stan psychopatologiczny i somatyczny pacjenta.

Na **wybór neuroleptyku** powinien mieć wpływ obraz zaostrzenia psychotycznego. Niekiedy obok objawów psychozy występuje pobudzenie czy rozstrój afektywny z zachowaniami agresywnymi. W przypadku pobudzenia można stosować leki neuroleptyczne w formie parenteralnej (octan zyklopentiksolu, haloperidol) czy wspomagać leczenie neuroleptyczne lekami z grupy benzodiazepin. W przypadku wystąpienia rozstrojów afektywnych można rozważyć dodatkowe zastosowanie leków normotymicznych (litu, walproinianu), w dalszej kolejności kłozapiny.

Objawy **depresji** należy ocenić w kontekście ich nasilenia, związku z leczeniem neuroleptycznym oraz możliwością zachowań samobójczych. W pierwszej kolejności należy rozważyć zmianę leku neuroleptycznego na środek o działaniu mniej depresjogennym, w drugiej – dodanie leku przeciwdepresyjnego (preferowane są leki przeciwdepresyjne nowej generacji) do kuracji neuroleptycznej. W przypadku powtarzających się zachowań samobójczych należy rozważyć zastosowanie klozapiny, jako podstawowego leku neuroleptycznego.

Postępowanie w przypadku nasilonych **objawów negatywnych** wymaga ich różnicowania z wycofaniem społecznym wynikającym z urojeń paranoidalnych; objawami pozapiramidowymi (akinezą) lub depresją popsychotyczną bądź indukowaną neuroleptykami. Przewaga objawów negatywnych w obrazie klinicznym jest wskazaniem do zastosowania neuroleptyku atypowego, jako leku pierwszego rzutu. W dalszej kolejności można rozważyć dodanie do neuroleptyku atypowego leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI lub innych środków, których skuteczność opisano w niektórych badaniach (leki normotymiczne, donepezil, glicyna).

W postępowaniu psychoedukacyjnym należy zwrócić uwagę na fakt, że kolejne nawroty bywają poprzedzone okresem występowania objawów prodromalnych, które mogą trwać od kilku dni do kilku tygodni lub dłużej. Zwykle są to trudności w koncentracji, zaburzenia snu i apetytu, dysforia, objawy depresyjne lub łagodne objawy psychotyczne. Istotna jest edukacja pacjenta i jego rodziny bądź opiekunów, pozwalająca na wczesne rozpoznanie tych objawów i podjęcie odpowiednio wczesnej interwencji, np. podwyższenie dawki dotychczas stosowanego leku. Pozwala to w wielu przypadkach uniknąć znacznego pogorszenia stanu psychicznego skutkującego hospitalizacją.

D. SCHIZOFRENIA OPORNA NA LECZENIE

U około 10–30% procent chorych na schizofrenię nie uzyskuje się poprawy po zastosowanej farmakoterapii bądź jedynie niewielką poprawę. Należy podkreślić, że przy tej ocenie brano pod uwagę zazwyczaj tylko objawy pozytywne. U kolejnych 30% uzyskuje się częściową poprawę, co oznacza, że pomimo widocznej poprawy nadal utrzymują się, od łagodnych do nasilonych, omamy bądź urojenia. U chorych, u których rozpoznajemy schizofrenię lekooporną, przed podjęciem dalszego leczenia farmakologicznego w pierwszej kolejności należy:

- zweryfikować rozpoznanie, wykluczając przyjmowanie substancji psychoaktywnych i organiczne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego,
- ocenić stopień współpracy,
- ocenić wpływ współwystępowania innych zaburzeń psychicznych i chorób somatycznych,

- rozważyć znaczenie stanu odżywienia,
- o ile to możliwe, sprawdzić stężenie leku w surowicy,
- ocenić wpływ leczenia towarzyszącego (interakcje),
- ustalić ewentualne występowanie przewlekłych sytuacji stresowych.

W piśmiennictwie i przy konstrukcji standardów postępowania w przypadku schizofrenii lekoopornej przyjmuje się rozmaite kryteria jej definiowania. Różnice dotyczą oceny poprawy tylko w zakresie objawów wytwórczych (pozytywnych) lub zgodnie z nowymi propozycjami uwzględniają ponadto odrębną ocenę w zakresie:

- objawów negatywnych,
- objawów afektywnych,
- deficytów poznawczych,
- zaburzeń zachowania,
- funkcjonowania (osobistego, społecznego, zawodowego),
- częstości i czasu trwania hospitalizacji.

Istnieją również istotne różnice w zakresie liczby nieskutecznych kuracji przeciwpsychotycznych, wymaganego czasu ich trwania dla definiowania lekooporności.

Najczęściej za lekooporne uważa się te przypadki schizofrenii, w których nasilone objawy utrzymują się pomimo stosowania dwóch kolejnych leków przeciwpsychotycznych (terapia trwająca 4–6 tyg. w dawce równoważnej co najmniej 400 mg chlorpromazyny/24 godz.), przy czym po pierwszej nieskutecznej kuracji lekiem przeciwpsychotycznym (klasycznym neuroleptykiem lub LPIIG) zaleca się zmianę na kolejny LPIIG.

W przypadku dalszego braku poprawy można zmienić lek na kłozapinę. W tych przypadkach nie ma zalecanej jednej dawki kłozapiny. Większość badań wskazuje na skuteczność kłozapiny w dawce 400–500 mg/24 godz. U niektórych pacjentów zauważa się istotną poprawę już przy dawce 100–200 mg/24 godz. Zgodnie z klinicznym doświadczeniem docelowa dawka leku powinna być ustalona na poziomie 400 mg/24 godz. Jeżeli nie ma poprawy po 4–6 tygodniach leczenia kłozapiną, powinno się rozważyć zwiększenie dawki do 900 mg/24 godz. przy bardzo dokładnym monitorowaniu ewentualnych objawów niepożądanych. Leczenie kłozapiną powinno się zaczynać od dawki 12,5 mg/24 godz. Drugiego dnia można dawkę zwiększyć do 25 mg/24 godz. podzieloną na 2 dawki. Jeżeli pacjent dobrze toleruje dawkę, to w kolejnych dniach można zwiększać dawkę kłozapiny o 25–50 mg/24 godz. Zwiększanie dawki do 300–400 mg/24 godz. powinno zwykle trwać 2–3 tygodnie. Uważa się, że oznaczanie stężenia kłozapiny w surowicy krwi może być pomocne w maksymalizacji efektu terapeutycznego. Zaleca się stężenie powyżej 400 ng/ml. U większości pacjentów poprawę zauważa się po 6–12 tygodniach stosowania kłozapiny, dlatego ostatecznej oceny efektów leczenia należy dokonać dopiero po 12 tyg.

Jeżeli terapia kłozapiną jest nieskuteczna lub poprawa jest tylko częściowa bądź stwierdza się nietolerancję kłozapiny, wskazana jest potencjalizacja działania kłozap-

piny. Potencjalizację rozumiemy jako stosowanie łącznie klozapiny w standardowej dawce z niską dawką drugiego leku. W przypadku nietolerancji klozapiny (nasilonych objawów cholinolitycznych, sedacji, hipotonii) należy zredukować dawkę klozapiny i dołączyć drugi lek w standardowej dawce. Przy podejmowaniu leczenia potencjalizującego działanie klozapiny należy pamiętać, że wiedza na ten temat oparta jest wciąż głównie na obserwacjach kazuistycznych i obserwacjach mało licznych grup pacjentów.

W celu potencjalizacji możemy dołączyć lek przeciwpsychotyczny (zarówno klasyczny neuroleptyk, jak i LPIIG), przy czym większość autorów i przewodników leczenia zaleca, aby to był lek do tej pory nie stosowany. Wskazuje się tutaj na skuteczność skojarzonej terapii z sulpirydem w dawce do 400 mg/24 godz. risperidonem w dawce do 6 mg/24 godz., amisulpiryd w dawkach 400–800 mg/24 godz. Zauważono, że potencjalizacja lamotryginą przynosi poprawę w zakresie objawów pozytywnych, ale nie wpływa na objawy negatywne w dawkach do 200 mg/24 godz.

Przy braku poprawy przy próbach potencjalizacji wyżej wymienionymi lekami należy rozważyć próbę leczenia elektrowstrząsami. Istnieją jednak doniesienia o dobrej tolerancji i skuteczności terapii do 67% przypadków łączenia EW z klozapiną.

Nieskuteczność leczenia klozapiną po próbach potencjalizacji może skłaniać do podejmowania prób leczenia innymi, wcześniej niestosowanymi lekami przeciwpsychotycznymi i próbami potencjalizacji ich działania. Należy jednak bezwzględnie pamiętać, że są to metody słabo udokumentowane w piśmiennictwie.

Opisano serie przypadków skutecznego leczenia połączenia olanzapiny i sulpirydu. Również opis serii przypadków wskazuje na skuteczność terapii skojarzonej risperidonem z olanzapiną.

Podejmowane są niekiedy skuteczne sposoby potencjalizacji leczenia przeciwpsychotycznego LNT. W nielicznych przypadkach potencjalizacja litem może przynosić korzyści, przede wszystkim dotyczy to pacjentów, u których stwierdza się objawy afektywne. Dołączenie kwasu walproinowego lub jego pochodnych do haloperidolu, olanzapiny czy risperidonu wykazuje skuteczność ograniczoną jedynie do niektórych objawów, np. negatywnych.

Próby potencjalizacji donepezilem nie przyniosły jednoznacznych wyników, natomiast próby potencjalizacji glicyną wskazują na jej skuteczność w zakresie objawów negatywnych i deficytów poznawczych, rzadziej również objawów pozytywnych, jednak do tej pory nie jest dostępny gotowy preparat, który mógłby być stosowany u pacjentów.

E. ALGORYTM LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO SCHIZOFRENII

Przedstawiony algorytm (drzewo decyzyjne) ilustruje zalecany sposób postępowania w różnych sytuacjach klinicznych. Zawsze podjęcie decyzji terapeutycznej musi być poprzedzone osobistym badaniem pacjenta i wykonaniem niezbędnych badań dodatkowych, o ile jest to konieczne. Stosowanie algorytmu nie zwalnia lekarza od

obowiązku dostosowania zasad postępowania do indywidualnych potrzeb chorego i do indywidualnej sytuacji klinicznej. Natomiast, algorytm pomaga w powzięciu decyzji terapeutycznych i w ocenie, czy konkretne decyzje można uznać za zalecane (standardowe) w określonym przypadku.

Piśmiennictwo

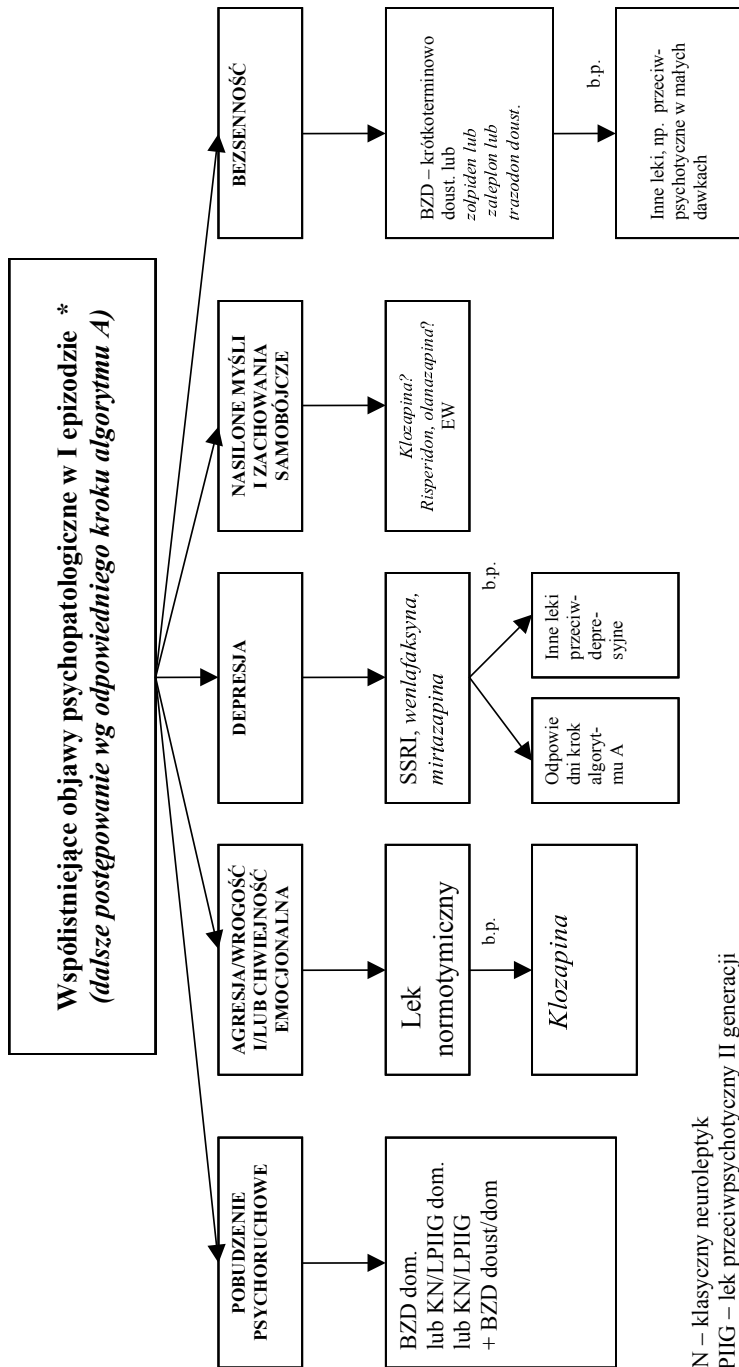
1. Beiser M, Erickson D, Fleming JA, Iacono WG: *Establishing the onset of psychotic illness*. Am. J. Psychiatry 1993; 150: 1349–1354.
2. Berman I, Sapers BI, Chang HH, Losonczy MF, Schmilder J, Green AI: *Treatment of obsessive – compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine*. J. Clin. Psychopharmacol. 1995; 15: 206–210.
3. Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J et al: *Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia*. Psychiatr. Serv. 2001; 52: 1510–1514.
4. Correl CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM: *Early predictor of antipsychotic response in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 2063–2065.
5. Davies JM, Chen N, Glick ID: *A meta-analysis of the efficacy of second – generation antipsychotics*. Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 553–564.
6. Dequardo JR: *Pharmacologic treatment of first – episode schizophrenia: early intervention is key outcome*. J. Clin. Psychiatry 1996; 57 (supl. 19): 9–17.
7. Emsley R: *Risperidone Working Group: Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double – blind multicenter study*. Schizophr. Bull. 1999; 25: 7211–729.
8. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P: *Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta – regression analysis*. Brit. Med. 2000; 321: 1371–1376.
9. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W: *New generation antipsychotics vs low – potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2003; 361: 1581–1589.
10. Levinson DF, Umapathy C, Musthaq M: *Treatment schizoaffective disorders and schizophrenia with mood symptoms*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 1138–1148.
11. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J: *The early stages of schizophrenia: speculations in pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches*. Biol. Psychiatry 2001; 50: 884–897.
12. Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R et al: *Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine vs haloperidol*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 1396–1404.
13. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR: *Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1992; 149: 1183–1188.
14. McCreddie RG, Wiles D, Grant S, Crockett GT, Mahmood Z, Livingston MG et al (Scottish Schizophrenia Research Group): *The scottish first episode schizophrenia study: VII. Two-year follow-up*. Acta Psychiatr. Scand. 1989; 80: 597–602.
15. McGlashan TH, Johannessen JO: *Early detection and intervention with schizophrenia: rationale*. Schizophr Bull 1996; 22: 201–202.
16. McGlashan TH: *Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course?* Biol. Psychiatry 1999; 46: 899–907.
17. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller TJ, Woods SW et al: *The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine vs placebo in patients at*

- risk of being prodromally symptomatic for psychosis: I study rationale and design.* Schizophr. Res. 2003; 61: 7–18.
18. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM et al: *Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms.* Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59: 921–928.
 19. Miller AL, Chiles JK, Crismon ML, Rush AJ, Shon SP: *The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms.* J. Clin. Psychiatry 1999; 60: 649–657.
 20. Nationale Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia. *Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care.* Clinical Guideline 1, December 2002, NCCMH.
 21. Oosthuizen P, Emsley RA, Turner J, Keyter N. *Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis.* J. Psychopharmacol. 2001; 15: 251–255.
 22. Tauscher-Wisniewski S, Zipursky RB. *The role of maintenance pharmacotherapy in achieving recovery from a first episode of schizophrenia.* Int. Rev. Psychiatry 2002; 14: 284–292.
 23. O'Toole M, Taylor T, Ohlsen RI, Jones HM, Purvis RG, Szmukler G i in. *Quetiapine treatment of first-episode psychosis – The Southwark First Onset Psychosis Service (FIRST) – A preliminary audit of psychotic symptoms.* Schizophr. Res. 2002; 53 (supl. 1): 181–182.
 24. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, Morgan C. *Psychological treatment in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy.* Psychol. Med. 2002; 32: 763–782.
 25. Scott JE, Dixon LB: *Psychological intervention for schizophrenia.* Schizophr. Bull. 1995; 21: 621–630.
 26. Woods SW, Breier A, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Miller TJ i in. *Randomized trial of olanzapine vs placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome.* Biol. Psychiatry 2003; 54: 453–464.
 27. Bomba J. *Psychoterapia w leczeniu osób z zaburzeniami z grupy schizofrenii.* W: Meder J. red. *Psychoterapia schizofrenii.* Kraków, Biblioteka Psychiatrii Polskiej 2006; 7–16.
 28. Clinical Practice Guidelines. *Treatment of Schizophrenia.* Can. J. Psychiatry 2005; 50 supl. 1: 7–56.
 29. Gunatilake S, Ananth J, Parameswaran S, Brown S, Silva W. *Rehabilitation of schizophrenic patients.* Current Pharmaceutical Design 2004; 10: 2277–2288.
 30. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, Kornblith SJ, Greenwald DP, Ulrich RF, Carter M. *Environmental-Personal Indicators in the Course of Schizophrenia (EPICS) Research Group: Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia: II. Twoyear effects of a controlled study on relapse and adjustment.* Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48: 340–347.
 31. Hausmann A, Fleischhacker WW: *Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review.* Acta Psychiatr. Scand. 2002; 106: 83–96.
 32. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB, Dalley TB, Schoenfeld D, Goff DC: *Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. A frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis.* Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62: 19–28.
 33. Liberman RP i in. *Generalizacja treningów umiejętności społecznych w schizofrenii.* W: Meder J. red. *Rehabilitacja przewlekłe chorych psychicznie.* Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków, 2000; 7–14.
 34. Meder J. *Psychoedukacja pacjentów z zaburzeniami psychicznymi.* Wiadomości psychiatryczne, Nr 4, t.4, 2001; 263–266.
 35. Rzewuska M i in. *Zasady leczenia schizofrenii. Uzgodnione stanowisko polskich ekspertów 2002, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii,* 2002; 3: 209–247.

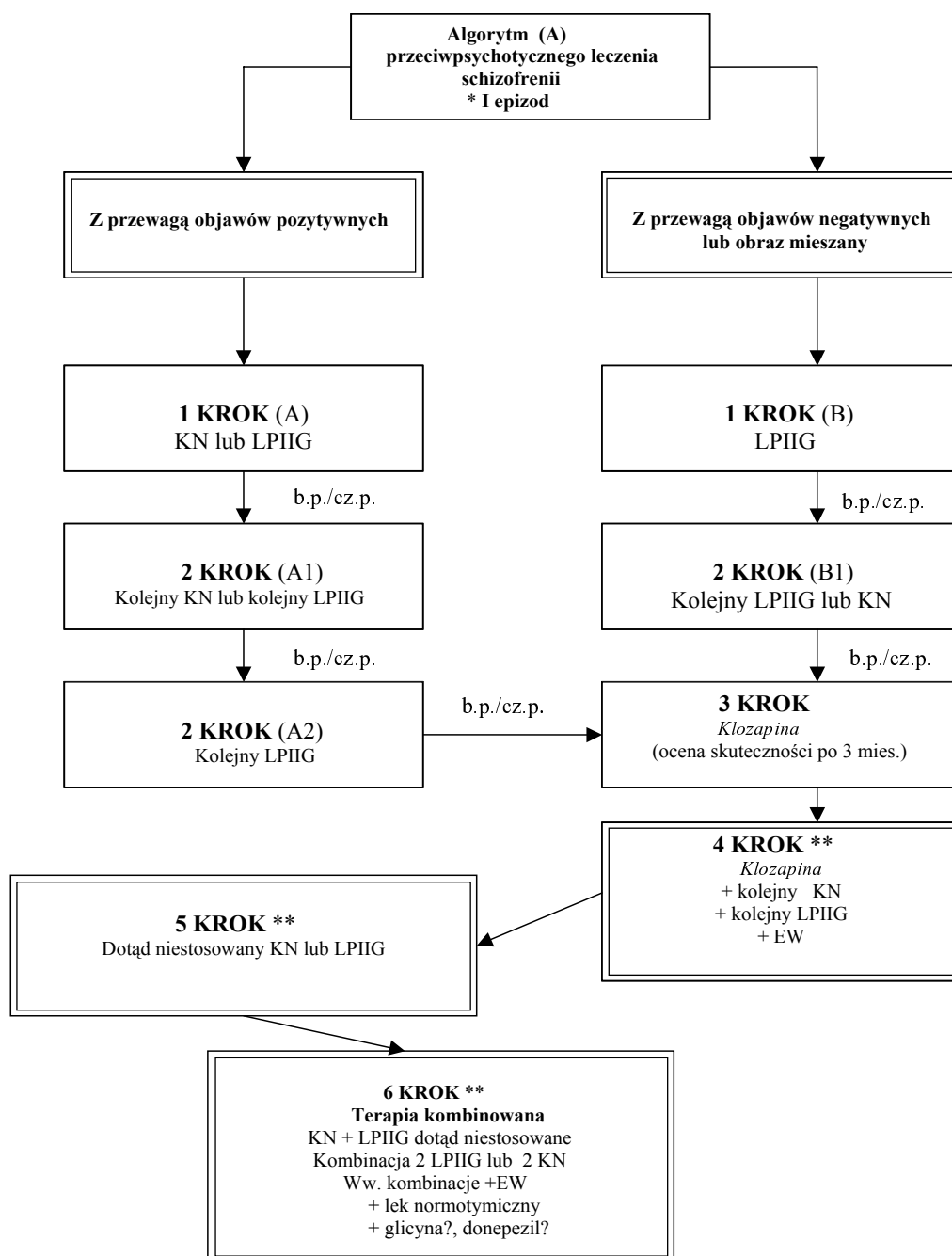
36. Taylor M, Chaudhry I, Cross M, McDonald E, Miller P, Pilowsky L, Strickland P. *Towards consensus in the long-term management of relapse prevention in schizophrenia*. Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp, 2005; 20: 175–181.
37. Jarema M. *Leki przeciwpyszchotyczne II generacji w terapii schizofrenii*. Terapia, 2005; 11: 39–45.
38. Sieradzki J. *Zespół metaboliczny – wznowiona dyskusja*. Terapia, 2006; 5: 29–32.
39. Barnes T, McEvedy CJB. *Pharmacological treatment strategies in the nonresponsive schizophrenic patient*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1996; 11: 67–71.
40. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, Kulhanek F, Liberman RP, Malm U, Midha KK. *Defining treatment refractoriness in schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1990; 16: 551–561.
41. Buchanan RW, Summerfelt A, Tek C, Gold J. *An open-labeled trial of adjunctive donepezil for cognitive impairments in patients with schizophrenia*. Schizophr. Res. 2003; 59: 29–33.
42. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, Wozniak P, Kochan LD, Tracy KA. *Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone*. Psychiatr. Serv. 2004; 55: 290–294.
43. National Institute for Clinical Excellence (NHS). *Clinical Guideline 1: Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care*. National Collaborating Centre for Mental Health, December 2002.
44. Conley RR. *Optimizing treatment with clozapine*. J. Clin. Psychiatry 1998; 59 (3 suppl.): 44–49.
45. Dose M, Hellweg R, Yassouridis A, Theison M, Emrich HM. *Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate*. Pharmacopsychiatry 1998; 31: 122–125.
46. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Carver L, Hipshman L. *Clozapine eligibility among state hospital patients*. Schizophr. Bull. 1996; 22: 15–25.
47. Evins AE, Fitzgerald SM, Wine L, Rosselli R, Goff DC. *Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 826–828.
48. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, MordeI C, Horowitz A, Kelly D. *Double-blind, placebo controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment – resistant schizophrenia*. Brit. J. Psychiatry 1996; 169: 610–617.
49. Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Heresco-Levy U, Lindenmayer JP. *Amelioration of negative symptoms in schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1998; 44: 1081–1089.
50. Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, Shalley AM, Shelley AM, Bark N, Park M, Lindenmayer JP, Suckow R, Zukin SR. *Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2001; 4: 385–391.
51. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaughnessy RA. *Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Am. J. Psychiatry 2005; 162: 130–136.
52. Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, Harvey PD, Brenner G, Temporini H, white L, Parrella M, Davis KL. *A double-blind placebo-controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2002; 51: 349–357.
53. Kane J, Marder S. *Psychopharmacologic treatment of schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1993; 19: 287–302.
54. Kupchik M, Spivak B, Mester R, Reznik I, Gonen N, Weizman A, Kotler M. *Combined electroconvulsive-clozapine therapy*. Clin. Neuropharmacol. 2000; 23: 14–16.
55. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. 2000. *Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: A preliminary case series report*. Clin. Neuropharmacol. 2000; 23: 284–286.

56. Leucht S, Kissling W, McGrath J. *Lithium for schizophrenia revisited: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65: 177–186.
57. Mathiasson P, Costa D, Erlandsson K. *The relationship between dopamine D2 receptor occupancy and clinical response in amisulpride augmentation of clozapine non-response*. J. Psychopharmacol. 2001; 15 (supl.): 41–45.
58. Raskin S, Katz G, Zislin Z, Knobler HY, Durst R. *Clozapine and risperidone: Combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: A preliminary observation*. Acta Psychiatr. Scand. 2000; 101: 334–336.
59. Raskin S, Durst R, Katz G, Zislin J. *Olanzapine and sulpiride: A preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia*. J. Clin. Psychopharmacol. 2000; 20: 500–503.
60. Risch SC, McGurk S, Horner MD, Nahas Z, Owens SD, Molloy M, Gilliard C, Christie S, Markowitz JS, DeVane CL, Mintzer J, George MS. *A double-blind placebo-controlled case study of the use of donepezil to improve cognition in a schizoaffective disorder patient: functional MRI correlates*. Neurocase 2001; 7: 105–110.
61. Saba G, Dumortier G, Kalalou K, Benadhira R, Degrasat K, Glikman J, Januel D. *Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: Three cases*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2002; 14: 86.
62. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A. *Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study*. Brit. J. Psychiatry 1997; 171: 569–573.
63. Taylor CG, Flynn SW, Altman S, Ehmann T, MacEwan GW, Honer WG. *An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine*. Schizophr. Res. 2001; 48: 155–158.
64. Tiihonen J, Hallikainen T, Rynnänen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, Eronen M, Toivonen P, Wahlbeck K, Putkonen A. *Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial*. Biol. Psychiatry 2003; 54: 1241–1248.
65. Wassef A, Dott SG, Harris A, Brown A, O'Boyle M, Meyer WJ 3rd, Rose RM. *Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia*. J. Clin. Psychopharmacol. 2000; 20: 357–361.
66. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1997; 154 (supl. 4): 1–63.
67. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. 2nd ed. Am. J. Psychiatry 2004; 161 (supl. 2): 1–114.
68. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Alphas LD. *Treatment of negative symptoms*. Schizophr. Bull. 1985; 11: 440–452.
69. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller H-J. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) *Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part I: Acute treatment of schizophrenia*. World J. Biol. Psychiatry 2005; 6: 132–191.
70. Kelly DL, Gale EA, Conley RR. *Clozapine treatment in patients with prior substance use*. Can. J. Psychiatry 2003; 48, 111–114.
71. Möller HJ. *Novel antipsychotics in the long-term treatment of schizophrenia*. World J. Biol. Psychiatry 2004; 5: 9–19.
72. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia*. Technology Appraisal Guidance No. 43, 2002; Nice, London, www.nice.org.uk.
73. National Institute for Clinical Excellence. *Core Interventions in the Treatment of Schizophrenia*. 2003; Nice, London, www.nice.org.uk.

ANEKS – SCHEMATY



KN – klasyczny neuroleptyk
 LPIIG – lek przeciwpsychotyczny II generacji
 BZD – benzodiazepiny
 EW – elektroliza
 Lek normotymiczny (lit, pochodne kwasu walproinowego, karbamazepina)
 b.p. – brak poprawy



KN– klasyczne neuroleptyki; LPIIG – leki przeciwpyszotyczne II generacji (*amisulpiryd, aripiprazol, kwetiapina, olanzapina, risperidon, ziprasidon*)

* na każdym etapie leczenia, jeśli brak współpracy w farmakoterapii, wybór leku o przedłużonym działaniu KN lub LPIIG, zależnie od odpowiedniego kroku algorytmu A

** KROK 4, 5, 6 dotyczy schizofrenii lekoopornej, KROK 5, 6 – postępowanie niewystarczająco udokumentowane co do skuteczności i bezpieczeństwa

b.p./cz.p. – brak poprawy, częściowa poprawa; ramka podwójna – schizofrenia lekooporna

Komentarz

Farmakoterapia jest tylko częścią postępowania terapeutycznego, które ponadto obejmuje: psychoedukację, psychoterapię, trening umiejętności społecznych, rehabilitację, interwencje społeczne.

1. Rozpoczęcie farmakoterapii po diagnozie zgodnie z ICD-10
2. Wybór leku po udzieleniu informacji o potencjalnych powikłaniach, objawach niepożądanych, w wyniku wspólnej decyzji lekarza i pacjenta i/lub rodziny/opiekunów.
3. Wybór leku zależnie od obrazu klinicznego, objawów współistniejących oraz stanu somatycznego pacjenta. Zalecana monoterapia do kroku 3.
4. Monitorowanie stanu psychicznego i somatycznego w trakcie farmakoterapii.
5. Ocena skuteczności po co najmniej 6 tygodniach, klozapiny – po 12 tygodniach.
6. Kontynuowanie leczenia przez 1–2 lata po I epizodzie i co najmniej 5 lat po nawrocie w dawkach, przy których uzyskano stabilizację stanu psychicznego.

