

Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 1

Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 1

Agata Szulc^{1,7}, Jerzy Samochowiec^{2,7}, Piotr Gałęcki^{3,7}, Marcin Wojnar^{4,7},
Janusz Heitzman^{5,7}, Dominika Dudek^{6,7}

¹ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, Klinika Psychiatryczna

² Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

³ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

⁴ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Psychiatryczna

⁵ Instytut Psychiatrii i Neurologii, Klinika Psychiatrii Sądowej

⁶ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Psychiatrii Dorosłych

⁷ Polskie Towarzystwo Psychiatryczne

Summary

Schizophrenia is a chronic illness that in the majority of cases begins either in adolescence or early adulthood. It is often perceived as a severe, incurable condition with generally poor prognosis, while patients suffering from it tend to be agitated, aggressive and unpredictable in their behaviors. Growing awareness, along with gradual changes in the approach to the need for multifaceted schizophrenia therapy, as well as considerable progress in pharmacotherapy in recent years have allowed for improving the prognosis for many patients. Because of polymorphic character of the condition, many schizophrenia sub-types are identified by means of classifications of mental disorders, adjusting the criteria and descriptions to most frequently observed clinical scenarios. Clinical descriptions of schizophrenia are based on various psychopathological models, which are often multidimensional and multifactorial. They virtually always take account of the following two dimensions: negative (deficit) and positive (creative) symptoms. Contemporary approach to schizophrenia treatment assumes multidirectional therapeutic intervention aimed at achieving full remission and the patient's return to full psychosocial functioning. Long-term studies indicate that the severity of negative symptoms is the prognostic indicator of the deterioration of social and professional functioning

and reduced quality of life. The following paper presents the review of concepts and research devoted to negative symptoms in schizophrenia and their treatment; in the second part, international standards and recommendations of the Polish Psychiatric Association concerning the approach to effective management of negative symptoms in schizophrenia are discussed.

Słowa kluczowe: schizofrenia, objawy negatywne, leczenie schizofrenii

Key words: schizophrenia, negative symptoms, treatment of schizophrenia

Wprowadzenie

Objawy negatywne schizofrenii są poważnym problemem diagnostycznym i klinicznym. Niniejsza praca przedstawia rekomendacje leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii zostały opracowane przez grupę ekspertów Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (autorzy pracy) na podstawie danych zaczerpniętych z literatury przedmiotu oraz z uwzględnieniem konsensusu ekspertów.

Część pierwsza pracy przedstawia przegląd piśmiennictwa, na którym oparto rekomendacje.

1. Diagnostyka i występowanie objawów negatywnych schizofrenii

Rozpoznawanie objawów negatywnych obejmuje następujące deficyty:

- zmniejszony zakres ekspresji emocjonalnej (spłycony lub stępiony afekt, dający efekt „twarzy maski”),
- brak zdolności odczuwania przyjemności (anhedonia),
- zubożenie mowy zarówno pod względem zasobu słów, jak i przekazywanych treści (alogia),
- zmniejszone potrzeby społeczne, izolacja od innych ludzi,
- brak woli dążenia do czegoś (awolicja) [1–4].

Rozpoznając objawy negatywne, trzeba dokonać dwóch podstawowych rozróżnień klinicznych:

- 1) pomiędzy objawami negatywnymi pierwotnymi i wtórnymi;
- 2) pomiędzy wymiarem negatywnym a innymi wymiarami schizofrenii.

Usunięcie niekorzystnych oddziaływań jatrogennych, np. ze strony leków przeciwpsychotycznych (sedacja, akinezja, objawy autonomiczne, objawy pozapiramidowe) oraz przeciwdziałanie izolacji społecznej stwarza warunki do ustąpienia wtórnych objawów negatywnych.

Różnicowanie objawów negatywnych z objawami deficytów funkcji poznawczych i objawami depresyjnymi może sprawiać trudność [5, 6]. Korelacja wyników skal neurokognitywnych i objawów negatywnych jest bardzo ścisła – także u pacjentów dotychczas nigdy nieleczonych, a więc rozróżnienie wynika bardziej z koncepcyjnej decyzji o odseparowaniu tych zjawisk niż z naturalnego rozróżnienia zjawisk [6].

Inaczej wygląda różnicowanie objawów negatywnych i zaburzeń depresyjnych. W przeciwieństwie do wyników skal neurokognitywnych zaburzenia depresyjne w schizofrenii nie korelują istotnie z objawami negatywnymi [5]. Stworzono pomocne narzędzie diagnostyczne – skalę MTSD (*Maryland Trait and State Depression*), która umożliwia wyodrębnienie z obrazu klinicznego u pacjentów ze schizofrenią zarówno przemijających, jak i długotrwałych stanów depresyjnych [5].

1.1 Skale diagnostyczne

Nie ma jednego, jednoznacznie uznanego narzędzia diagnostycznego do rozpoznawania schizofrenii z dominującymi objawami negatywnymi. Pierwsze powszechnie stosowane pomoce służące do oceny objawów schizofrenii (określane jako skale I generacji) uwzględniały objawy negatywne jako część całościowego opisu choroby. Skale II generacji zostały stworzone później, po konferencji *Consensus Development Conference on Negative Symptoms* z 2005 roku. W trakcie tej konferencji eksperci ujednoliciли objawy negatywne i na tej podstawie ustalili założenia niezbędne do stworzenia nowych skal diagnostycznych.

Jednymi z najczęściej stosowanych w badaniach klinicznych skal I generacji są skale PANSS i SANS, czyli Skala Zespołów Pozytywnych i Negatywnych (*Positive and Negative Syndrome Scale* – PANSS) dzieląca 30 wybranych objawów na trzy grupy: 7 pozytywnych, 7 negatywnych i 16 ogólnych, oraz SANS – Skala do Oceny Objawów Negatywnych (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms* – SANS), opisująca siedem domen: alogię (zubożenie myślenia), spłylenie afektu, zaburzenia uwagi, awolicję i apatię oraz anhedonię i nieuspołecznienie [7, 8].

Najpopularniejszą w ostatnich latach skalą II generacji jest opracowana w 2011 roku *Krótką Skalą Objawów Negatywnych* (*Brief Negative Symptom Scale* – BNSS), przeprowadzana w formie wywiadu. Skala ta ocenia pięć objawów uzgodnionych podczas *Consensus Development Conference on Negative Symptoms* – anhedonię, wycofanie społeczne, awolicję, spłylenie afektu i alogię. Oprócz tego została wyodrębniona szósta podklasa, która opisuje cierpienie psychiczne – zamartwianie się.

W badaniach klinicznych najczęściej wykorzystywane są skale PANSS i SANS oraz pochodne od nich narzędzia.

Tabela 1. Skale do oceny objawów negatywnych I generacji

Skale	Autorzy	Rok
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	Overall, Gorham	1962
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	Kay, Fiszbein, Opler	1987
Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)	Andreasen	1989
Schedule for the Deficit Syndrome (SDS)	Kirkpatrick i wsp.	1989

Źródło: opracowanie własne na podstawie [8].

Tabela 2. Skale do oceny objawów negatywnych II generacji

Skale	Autorzy	Rok
Skale kliniczne		
Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS)	Kring i wsp.	2013
Brief Negative Symptom Scale (BNSS)	Kirkpatrick i wsp.	2011
Skale samooceny		
Motivation and Pleasure Scale – Self Report (MAP-SR)	Llerena i wsp.	2013
Self-assessment of Negative Symptoms (SNS)	Dollfus i wsp.	2016

Źródło: opracowanie własne na podstawie [8].

2. Rozpowszechnienie objawów negatywnych w populacji pacjentów ze schizofrenią

W ostatnim okresie przeprowadzono szereg dużych badań epidemiologicznych objawów negatywnych, określając ich rozpowszechnienie na poziomie:

- 52,5% – co najmniej 1 objaw w populacji 1120 pacjentów [9]; diagnozowane objawy pochodzą ze skali PANSS,
- 57,6% – co najmniej 1 objaw w populacji 1108 pacjentów [10]; diagnozowano 5 objawów ze skali objawów negatywnych PANSS, o nasileniu >3, a jednocześnie <3 w wypadku jakiegokolwiek objawu pozytywnego oraz ≤3 w wypadku objawów lękowych i depresyjnych,
- 41% – co najmniej 2 objawy negatywne w populacji 7678 pacjentów [11]; objawy były zbierane automatycznie w ramach dokumentacji elektronicznej, z oceną roczną,
- 23,7% – w populacji 138 pacjentów z pierwszym epizodem psychozy [12], podzielonych na grupy z przetrwałymi objawami negatywnymi i innymi objawami niż przetrwałe objawy negatywne,
- 25–30% – pierwotne przetrwałe objawy negatywne [13].

3. Schizofrenia z objawami negatywnymi

Klasyfikacja dychotomia, koncepcja obowiązująca przez ponad sto lat, dzieliła schizofrenię na postać paranoidalną i postać prostą (zdominowaną przez objawy negatywne). Podział ten w dużej części nadal funkcjonuje w klasyfikacji międzynarodowej ICD-10. Natomiast w amerykańskim systemie diagnostycznym (DSM-5) stosuje się już wymiarowy opis kliniczny.

Zwolennicy koncepcji osobnej jednostki nozologicznej, schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi, proponują kolejne modele, zmieniające luźny zbiór objawów w spójny zespół [14]. Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną w publikacji

Mardera i wsp. [15] występują dwie kategorie pacjentów: z przeważającymi objawami negatywnymi oraz ze znaczącymi objawami negatywnymi. Jako przeważające definiowano te objawy w sytuacji, kiedy u chorego mogły występować również inne objawy, w szczególności pozytywne, jednak ich nasilenie było relatywnie łagodne i były one dobrze kontrolowane. Z kolei jako populacja ze znaczącymi objawami negatywnymi określani byli chorzy ze znacznym nasileniem objawów negatywnych, niezależnie od nasilenia objawów pozytywnych.

3.1. Kryteria definiowania schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi oraz przetrwałymi objawami negatywnymi – przyjmowane w badaniach klinicznych

1. Pełna podskala objawów negatywnych PANSS:
 - a) na podstawie proporcji schizofrenii o przeważających objawach negatywnych (42,3%) w porównaniu do schizofrenii o przeważających objawach pozytywnych (57,7%) [16];
 - b) na podstawie znaczących i przeważających (*prominent and predominant*) objawów negatywnych, koncepcja 2-stopniowa:
 - i. „znaczące” objawy negatywne to co najmniej 3 objawy z punktacją ≥ 4 lub 2 objawy z punktacją ≥ 5 w podskali objawów negatywnych PANSS [17];
 - ii. przy czym dodatkowo możemy stwierdzić, że objawy negatywne są przeważające, jeśli suma punktów podskali objawów pozytywnych PANSS wynosi < 19 [4];
 - c) przewaga punktowa (różnica N-P pomiędzy odpowiednimi podskalami PANSS) [4].
2. Wyniki skali PANSS po ich przekształceniu czynnikowym:
 - a) zespół objawów negatywnych: N1, N2, N3, N4, N6, G7, G16 [9];
 - b) dwa czynniki objawów negatywnych, zdefiniowane wybranymi objawami PANSS [18]:
 - i. N2, N4, G16 – czynnik odpowiadający za funkcjonowanie społeczne i emocjonalne; brak motywacji społecznej (*social amotivation*);
 - ii. N1, N3, N6, G5, G7, G13 – czynnik odpowiadający za poziom radzenia sobie w codziennym życiu; deficyt ekspresji (*expressive deficits*).
3. Kryteria definiujące przewagę objawów negatywnych [4]:
 - a) objawy negatywne mają nasilenie umiarkowane dla co najmniej 3 lub umiarkowanie ciężkie dla co najmniej 2 objawów;
 - b) wynik w podskali objawów negatywnych skali PANSS wyższy niż w podskali objawów pozytywnych;
 - c) jakkolwiek wynik w podskali objawów negatywnych skali PANSS, ale co najmniej 6 punktów więcej niż w podskali objawów pozytywnych;
 - d) przynajmniej 21 punktów w podskali objawów negatywnych skali PANSS i przynajmniej 1 punkt więcej niż w podskali objawów pozytywnych skali PANSS.
 - e) Ciężkość objawów dla punktów a) i b) określona na 19 punktów lub mniej w podskali objawów pozytywnych skali PANSS; depresja i objawy pozapiramidowe niższe od określonego progu w ustalonej skali oceny.

Czas utrzymywania się objawów nie jest określony.

4. Kryteria definiujące przetrwalność objawów negatywnych (*Persistent Negative Symptoms* – PNS).

Koncepcja głównie badawcza stosowana do ujednoczenia badań klinicznych [19] podkreśla odrębność przetrwałych (*persistent*) i przejściowych (*transitory*) objawów negatywnych. PNS często łączy się z lekoopornością [4].

Definicja PNS obejmuje następujące kryteria [19]:

- a) objawy negatywne mają nasilenie co najmniej umiarkowane;
- b) utrzymują się przewlekłe przez minimum 6 miesięcy,
- c) mogą im towarzyszyć objawy pozytywne, depresyjne lub pozapiramidowe o niewielkim nasileniu.

W literaturze naukowej można spotkać się z różnymi terminami określającymi objawy negatywne, stąd też nieścisłości w porównywaniu wyników badań. Rozbieżności dotyczą zarówno wybranego zestawu objawów, jak i stopnia nasilenia i czasu trwania zaburzeń.

NICE posługuje się terminem „przetrwałe objawy negatywne” (*persistent negative symptoms*) (Appendix 23c) [20], nawet w odniesieniu do prac, w których oryginalnie użyto innego określenia – np. „przeważające objawy negatywne” (*predominant negative symptoms*), tak jak w publikacji porównującej skuteczność leczenia olanzapiną i amisulprydem [21]. Określenie „przetrwałe” (*persistent*) oznacza przede wszystkim długotrwałość zaburzeń, a określenie „przeważające” (*predominant*) – znaczące nasilenie zaburzenia. Kolejne terminy, takie jak „objawy utrwalone” (*enduring*), mają odróżnić pierwotne objawy negatywne od bardziej zmiennych w czasie objawów przetrwałych (*persistent*) [14].

3.2. Charakterystyka i rokowanie pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi

Zgodnie z wynikami badań z różnych ośrodków uważa się, że pacjenci z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, w porównaniu z pozostałymi chorymi na schizofrenię, mają gorsze rokowanie i są częściej oporni na leczenie [10, 22]. W grupie 1427 pacjentów pierwotne objawy negatywne pogarszały istotnie statystycznie praktycznie każdą z domen funkcjonowania [23].

W zakresie kosztów bezpośrednich szacuje się, że w porównaniu do osób z niedeficytowymi postaciami schizofrenii zarówno koszt leczenia psychiatrycznego, jak i koszt świadczeń niepsychiatrycznych pacjentów ze znaczącym nasileniem objawów negatywnych schizofrenii jest większy [9]. W wypadku tych pacjentów konieczne są wizyty domowe, a ponadto charakteryzują się oni m.in.: dłuższym czasem hospitalizacji psychiatrycznych, większym ryzykiem samobójstw, bezdomności, uzależnienia od alkoholu i używania szkodliwych substancji psychoaktywnych, utratą relacji i wykluczeniem społecznym.

Leczenie farmakologiczne objawów negatywnych schizofrenii – przegląd danych

Zainteresowanie skutecznością farmakoterapii w stosunku do objawów negatywnych schizofrenii wyraźnie wzrosło w ostatnich latach. Osiągnięcie remisji funkcjonalnej u chorego nie jest możliwe bez poprawy w zakresie objawów negatywnych [24].

Współczesne badania pokazują, że szybkie podjęcie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi nowej generacji znacząco zmniejsza ryzyko występowania objawów negatywnych i podwyższa pułap możliwej do osiągnięcia poprawy klinicznej [4].

4.1. Atypowe leki przeciwpsychotyczne

Skuteczność działania leków przeciwpsychotycznych była oceniana w licznych przeglądach systematycznych, jednak tylko w nielicznych analizowano kompleksowo wpływ leków na redukcję nasilenia objawów negatywnych. W dostępnych publikacjach zwraca się uwagę na to, że ze względu na brak konsensusu co do sposobu definiowania i kategoryzacji objawów negatywnych, jak i nad wyraz zróżnicowaną metodykę badań wnioskowanie odnośnie skuteczności leków u tej grupy chorych jest bardzo utrudnione. Jako główny powód wskazuje się istnienie bardzo niewielu badań, w których oceniano ich skuteczność w leczeniu schizofrenii z przeważającymi (*predominant*) lub znaczącymi (*prominent*) objawami negatywnymi. Większość dostępnych publikacji dotyczy populacji chorych z zaostrzeniem choroby, u których dominują objawy pozytywne, i nie jest pewne, czy wpływ leczenia na objawy negatywne nie jest związany w większym stopniu z redukcją nasilenia objawów pozytywnych.

Kluczową publikacją, w której w sposób kompleksowy przeanalizowano wyniki dostępnych badań w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi, jest przegląd systematyczny Krausego i wsp. [25]. Wyszukiwanie w ramach tego przeglądu obejmowało 34 leki przeciwpsychotyczne (zarejestrowane w FDA lub EMA), a kryteria włączenia uwzględniały badania randomizowane, w których porównywano oceniane leki względem siebie lub względem placebo. Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną w publikacji Mardera i wsp. [15] badania podzielono na dwie kategorie: (1) dotyczące populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi oraz (2) dotyczące populacji chorych ze znaczącymi objawami negatywnymi. Jako przeważające definiowano objawy negatywne w sytuacji, kiedy u chorego mogły występować również inne objawy, w szczególności pozytywne, jednak ich nasilenie było relatywnie łagodne i były one dobrze kontrolowane. Natomiast o populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi była mowa w sytuacji znacznego nasilenia objawów negatywnych, niezależnie od nasilenia objawów pozytywnych.

W kolejnych podrozdziałach w odniesieniu do poszczególnych leków zostaną przedstawione w pierwszej kolejności informacje o dostępnych dowodach naukowych dla populacji z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi, a następnie dane na temat leczenia objawów negatywnych w szerszej populacji chorych. W związku z tym, że analizowany problem zdrowotny obrósł już w setki badań randomizowanych, w których jako jeden z ocenianych punktów końcowych analizowano wpływ na ob-

jawy negatywne, najbardziej zasadne wydaje się wnioskowanie oparte na dostępnych opracowaniach wtórnych, zawierających kumulację zidentyfikowanych wyników badań pierwotnych.

W poniższym przeglądzie nie uwzględniono leków I generacji – z jednej strony dane z piśmiennictwa nie wskazują na ich przewagę nad lekami nowej generacji, z drugiej zaś istnieje wiele dowodów potwierdzających ich niekorzystny profil objawów niepożądanych i gorszą tolerancję.

4.1.1 Amisulpryd

Wyniki metaanalizy 4 badań (przegląd systematyczny Krausego i wsp. [25]), w których uczestniczyli chorzy z przeważającymi objawami negatywnymi, wskazują na istotną statystycznie przewagę amisulprydu względem placebo w zakresie redukcji objawów negatywnych. W trzech spośród włączonych badań [26–28] dowiedziono istotnej statystycznie przewagi amisulprydu, natomiast w jednym badaniu (Lecrubier i wsp. [21]) nie stwierdzono takiej różnicy (autorzy przeglądu podkreślają, że było to jedyne badanie niesponsorowane przez producenta amisulprydu). W przeglądzie tym oceniano również wpływ leków na objawy depresyjne i objawy pozytywne. W odniesieniu do amisulprydu odnotowano istotną zmianę również w zakresie objawów depresyjnych, co w opinii autorów publikacji może wskazywać, że nie jest jasne, czy lek ten wpływa na pierwotne, czy wtórne objawy negatywne. Dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi dostępne są dodatkowo wyniki wspomnianego wyżej badania Lecrubiera i wsp. [21] dotyczącego porównania amisulprydu względem olanzapiny, w którym to badaniu nie ujawniono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy tymi lekami w zakresie redukcji objawów negatywnych.

Z kolei dla populacji chorych ze znaczącymi objawami negatywnymi analiza wyników badania Saletu i wsp. [29] nie wykazała istotnych różnic pomiędzy amisulprydem i flufenazyną; wyniki badań Spellera i wsp. [30] oraz Olięgo i wsp. [31] sugerują brak różnic względem odpowiednio haloperidolu i ziprasidonu.

Wyniki przeglądów systematycznych Fusar-Polego i wsp. [32] i Leuchta i wsp. [33], w których oceniano wpływ różnych interwencji na redukcję objawów negatywnych względem placebo, potwierdziły opisane ustalenia odnośnie istotnej statystycznie przewagi amisulprydu względem placebo w populacji pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi. W obu metaanalizach uwzględniono dodatkowo wyniki badania Paillère-Martinot i wsp. [34], które ze względu na sposób definiowania populacji zostało wykluczone w przeglądzie Krausego i wsp. [25], jednak autorzy tego badania podkreślają, że dotyczy ono populacji z pierwotnymi objawami negatywnymi. Wyniki opisane w badaniu i w innej publikacji poglądowej wskazują na wynik granicznie nieistotny statystycznie dla wyniku skali PANSS ogółem (przy istotnej przewadze amisulprydu dla trzech składowych tej skali), natomiast analiza w przeglądach systematycznych za pomocą innych parametrów statystycznych sugerowała przewagę amisulprydu.

Opisane wyżej ustalenia dotyczą populacji z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi. W odniesieniu do wpływu leczenia na objawy negatywne dla

szerszej populacji (tj. grupy chorych niezależnie od nasilenia objawów negatywnych) w metaanalizie Leuchta i wsp. [35] wykazano, że na podstawie wyników 10 badań można wnioskować o istotnej statystycznie przewadze amisulprydu nad lekami I generacji w redukcji objawów negatywnych u chorych na schizofrenię. Podobnej przewagi amisulprydu w zakresie redukcji objawów negatywnych nie wykazano wszakże w metaanalizie Leuchta i wsp. [36], w której analizowano wyniki badań bezpośrednio porównujących amisulpryd z lekami II generacji (olanzapina – metaanaliza 4 badań, risperidon – metaanaliza 3 badań, ziprazidon – 1 badanie).

4.1.2. *Arypiprazol*

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Krausego i wsp. [25] nie zidentyfikowano badań, w których oceniano by wpływ aripiprazolu na redukcję objawów negatywnych w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi. Dostępne dowody naukowe dla tego leku dotyczą zatem populacji ogólnej pacjentów ze schizofrenią, w której ramach analizowany jest wpływ aripiprazolu na objawy negatywne. Wyniki metaanaliz Leuchta i wsp. [33] oraz Fusar-Polego i wsp. [32] wskazują na istotną statystycznie przewagę aripiprazolu nad placebo w redukcji objawów negatywnych. Wyniki te potwierdzają dane uzyskane w późniejszych badaniach [37–40].

Wyniki metaanalizy Leuchta i wsp. [35] sugerują natomiast, że na podstawie wyników 5 badań nie można wnioskować o istotnej statystycznie przewadze aripiprazolu nad lekami I generacji w redukcji objawów negatywnych u chorych na schizofrenię (wyniki granicznie nieistotne). Nie potwierdzają tego jednak długookresowe dane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie [41] w odniesieniu do porównania z haloperidolem, w którym ujawniono znamiennej statystycznie przewagę aripiprazolu w populacji chorych z zaostrzeniem we wczesnej fazie choroby.

W wypadku bezpośredniego porównania z lekiem II generacji (risperidon) metaanaliza wyników 2 badań nie wykazała istotnych różnic w zakresie redukcji objawów negatywnych [36]. Brak różnic względem risperidonu stwierdzono również w późniejszych badaniach [42–46]. Porównanie względem innych leków II generacji (kwetiapina, ziprazidon, olanzapina) potwierdziło uzyskane wyniki [46–49].

4.1.3. *Kariprazyna*

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Krausego i wsp. [25] zidentyfikowano jedno badanie dla populacji chorych z przeważającymi i przetrwałymi (co najmniej 6 miesięcy) objawami negatywnymi [50]. W badaniu tym wykazano znamiennej statystycznie przewagę kariprazyny nad risperidonem w zakresie redukcji objawów negatywnych. Jednocześnie wpływ obu leków na objawy pozytywne i depresyjne był zbliżony. Było to największe spośród włączonych do przeglądu badań (461 chorych) i zgodnie z opinią FDA [51] okres obserwacji był wystarczająco długi, aby można było ocenić wpływ leków na redukcję nasilenia objawów negatywnych.

Ustalono następujące warunki włączenia do badania [50]:

- 1) duże nasilenie objawów negatywnych (spłycony afekt, awolucja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie) i małe nasilenie objawów pozytywnych;
- 2) stan kliniczny stabilny od co najmniej 6 miesięcy.

Wyłączeni z badania byli chorzy z wtórnymi objawami negatywnymi spowodowanymi:

- a) zaburzeniami depresyjnymi – od umiarkowanych do ciężkich;
- b) polekowymi objawami parkinsonowskimi.

Spośród wszystkich włączonych do przeglądu Krausego i wsp. [25] badań dla przeważających objawów negatywnych tylko w badaniach Németha i wsp. [50] i Lindenmayera i wsp. [52] wykazano przewagę leku nad inną aktywną interwencją, przy czym w opinii autorów przeglądu wyniki badania Lindenmayera i wsp. dotyczyły bardzo małej populacji (35 chorych) i wymagają potwierdzenia.

Pozostałe dowody naukowe dla kariprazyny odnoszą się do populacji ogólnej pacjentów ze schizofrenią, dla której metaanaliza 4 krótkookresowych badań wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę kariprazyny nad placebo [53].

4.1.4. Klozapina

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Krausego i wsp. [25] zidentyfikowano 1 badanie [54], w którym oceniano wpływ klozapiny na redukcję objawów negatywnych w populacji chorych ze znaczącymi objawami negatywnymi. W badaniu tym nie wykazano istotnej statystycznie przewagi klozapiny nad haloperidolem w redukcji nasilenia pierwotnych lub wtórnych objawów negatywnych. Podobnie w innym badaniu nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy przy porównaniu klozapiny i haloperidolu w redukcji objawów negatywnych u chorych opornych na leczenie [55].

Pozostałe zidentyfikowane dowody naukowe dotyczące skuteczności klozapiny w redukcji nasilenia objawów negatywnych odnosiły się do populacji ogólnej chorych na schizofrenię. Metaanaliza wyników 11 badań wykazała istotną statystycznie przewagę klozapiny nad placebo w odniesieniu do redukcji nasilenia objawów negatywnych [33]. Wyniki innej metaanalizy Leuchta i wsp. [35] ujawniają natomiast, że na podstawie wyników 17 badań można wnioskować o istotnej statystycznie przewadze klozapiny nad lekami I generacji w redukcji objawów negatywnych u chorych na schizofrenię. Natomiast przy okazji bezpośredniego porównania z lekami II generacji (olanzapina, risperidon, ziprazidon) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji objawów negatywnych; co więcej – metaanaliza wyników dwóch badań wskazuje na istotną przewagę kwetiapiny [36]. Przewaga kwetiapiny nie została jednak potwierdzona w badaniu opublikowanym w 2017 roku [56]. Z kolei brak różnic względem ziprazidonu został potwierdzony w badaniu Sacchetti i wsp. [57].

4.1.5. Kwetiapina

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Krausego i wsp. [25] zidentyfikowano 2 badania dla porównania kwetiapiny z olanzapiną [58, 59] i 1 badanie porównujące kwetiapinę z risperidonem [60], wszystkie w populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi. W wypadku porównania z olanzapiną nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, natomiast dla porównania względem risperidonu ujawniono znamiennej statystycznie przewagę kwetiapiny. Porównanie z risperidonem obarczone jest jednak określoną niepewnością w związku z tym, że w opinii autorów badania różnice pomiędzy grupami w zakresie redukcji objawów negatywnych nie są istotne statystycznie.

Pozostałe zidentyfikowane dane dotyczą populacji ogólnej chorych na schizofrenię. Wyniki dwóch metaanaliz [32, 33] obejmujących odpowiednio 6 i 5 badań nie wskazują na znamiennej statystycznie przewagę kwetiapiny nad placebo. Wyniki badania Kahna i wsp. [61] sugerują natomiast, że kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu stosowana w wysokich dawkach (600–800 mg na dobę) jest skuteczniejsza w leczeniu objawów negatywnych niż placebo; w tym samym badaniu nie stwierdzono takiej przewagi dla niższych dawek kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu i kwetiapiny o standardowym uwalnianiu.

Z kolei wyniki metaanalizy Leuchta i wsp. [35] dowodzą, że na podstawie danych z 10 badań nie można wnioskować o istotnej statystycznie przewadze kwetiapiny nad lekami I generacji w redukcji objawów negatywnych. Brak istotnej statystycznie różnicy względem chlorpromazyny wykazano w opublikowanym później badaniu Li i wsp. [62]. Natomiast w badaniu obejmującym chorych z pierwszym epizodem schizofrenii [63] odnotowano istotną statystycznie przewagę kwetiapiny względem haloperidolu.

Podobnie w wypadku porównania bezpośredniego kwetiapiny względem leków II generacji (olanzapina, risperidon, ziprazidon) nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie redukcji objawów negatywnych, jedynie metaanaliza wyników dwóch badań wskazuje na istotną przewagę kwetiapiny nad klozapiną [36]. Wyniki nowszych publikacji w dużej mierze są zgodne z przedstawionymi powyżej. W badaniach o zróżnicowanym okresie obserwacji (od 6 do 52 tygodni) nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy kwetiapiną oraz risperidonem, olanzapiną i aripiprazolem [64–71]. Ponadto w badaniu Kumara i wsp. [56] również nie zaobserwowano różnicy względem klozapiny. Tylko w jednym krótkookresowym badaniu odnotowano przewagę kwetiapiny nad risperidonem [72]. Dla porównania z paliperidonem wyniki nie były jednoznaczne: po 14 dniach terapii stwierdzono przewagę paliperidonu, natomiast po 42 dniach przewaga paliperidonu była istotna statystycznie tylko dla jednej spośród dwóch zastosowanych metod statystycznych [73].

4.1.6. Lurazidon

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Krausego i wsp. [25] nie zidentyfikowano badań, w których oceniano wpływ lurazidonu na redukcję objawów negatywnych w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi.

W odniesieniu do skuteczności lurazidonu w leczeniu objawów negatywnych w populacji ogólnej pacjentów ze schizofrenią w ramach przeglądu Fusar-Polego i wsp. [32] włączono 2 badania dotyczące porównania z placebo. Wyniki badań nie były spójne, w jednym z nich wykazano znamienne przewagę lurazidonu, natomiast w drugim brak różnic pomiędzy grupami. W dwóch innych badaniach dotyczących porównania lurazidonu z placebo u chorych z zaostrzeniem choroby [74, 75] stwierdzono istotną statystycznie przewagę lurazidonu dla dawek 80 i 120 mg. W badaniu dotyczącym porównania z risperidonem u chorych bez zaostrzenia choroby [76] nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Dla porównania z kwetiapiną [77] nie ujawniono różnic pomiędzy grupami u chorych z zaostrzeniem choroby. Z kolei dla porównania z ziprazidonem wyniki nie były jednoznaczne i w zależności od zastosowanej metody statystycznej wskazywały na brak różnic pomiędzy grupami lub znamienne statystycznie przewagę lurazidonu [78].

4.1.7. Olanzapina

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Krausego i wsp. [25] zidentyfikowano 3 badania, w których oceniano wpływ olanzapiny na redukcję objawów negatywnych w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi [21, 52, 79] i 3 badania w populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi [58, 59, 80].

W populacji z przeważającymi objawami negatywnymi wyniki badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy olanzapiną a amisulprydem, asenapiną oraz na przewagę względem haloperidolu (w opinii autorów przeglądu wyniki badania dla porównania z haloperidolem, obejmujące bardzo małą populację chorych, wymagają potwierdzenia). Wyniki porównania względem placebo nie były jednoznaczne i w zależności od zastosowanej metody analizy danych i dawki leku wskazywały na brak różnic lub przewagę olanzapiny.

Z kolei w populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi nie stwierdzono różnicy względem kwetiapiny oraz zaobserwowano przewagę olanzapiny względem risperidonu. Autorzy badania dotyczącego porównania z risperidonem dowodzą, że oba leki wpływają na redukcję objawów negatywnych, jednak efekt uzyskiwany w grupie chorych leczonych olanzapiną był większy. Podobnie w innym badaniu dotyczącym populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi odnotowano istotną statystycznie przewagę olanzapiny nad risperidonem w zakresie redukcji objawów negatywnych, jednocześnie różnica ta była też istotna w zakresie redukcji objawów pozytywnych, co może świadczyć o potencjalnym wpływie poprawy w tym zakresie na wyniki używane dla objawów negatywnych [81].

Dla podgrupy chorych ze znaczącymi objawami negatywnymi oraz dla populacji z zespołem ubytkowym wyodrębniono dane w badaniu Tollefsona i wsp. [82]. Dla obu podgrup chorych wykazano znamienne statystycznie przewagę nad placebo i haloperidolem jedynie dla najwyższej spośród trzech analizowanych dawek olanzapiny.

Pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły populacji ogólnej chorych na schizofrenię. W przeglądzie Leuchta i wsp. [33] na podstawie metaanalizy wyników 5 badań ujawniono znamienne statystycznie przewagę olanzapiny nad placebo. Potwierdzają to

wyniki badań, których autorami byli Wang i wsp. [83], Schmidt i wsp. [84] oraz Shen i wsp. [85]. Z kolei w badaniach o okresie obserwacji wynoszącym jedynie 4 tygodnie nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy olanzapiną i placebo [86–88].

Wyniki dwóch innych badań z dłuższym okresem obserwacji nie są już tak jednoznaczne. W badaniu Hamiltona i wsp. [89] zaobserwowano istotną statystycznie przewagę najwyższej spośród 3 ocenianych dawek olanzapiny nad haloperidolem w zakresie redukcji objawów negatywnych, ale jednocześnie nie stwierdzono jej dla porównania z placebo. Podobnie w innym badaniu [90] nie wykazano zamiennej różnicy w leczeniu podtrzymującym względem placebo u chorych uprzednio ustabilizowanych na olanzapinie.

Wyniki metaanalizy 17 badań dotyczących porównania względem leków I generacji sugerują istotną statystycznie przewagę olanzapiny [35]. Wyniki badań opublikowanych w późniejszym okresie lub niezakwalifikowanych do tej analizy nie są jednoznaczne. W kilku badaniach stwierdzono przewagę olanzapiny nad haloperidolem lub lekami I generacji [91–94], natomiast w innych takiej przewagi nie dowiedziono [95–97]. Interesujące wydają się w tym kontekście wyniki badania Crespo-Facorro i wsp. [98], w którym w populacji z pierwszym epizodem schizofrenii ujawniono dla rocznego okresu obserwacji przewagę olanzapiny względem haloperidolu i risperidonu w redukcji objawów negatywnych, jednak po dostosowaniu wyników do czynników zakłócających związanych z wtórnymi objawami negatywnymi, takimi jak objawy pozapiramidowe i depresyjne, różnice pomiędzy grupami nie były już znamienne statystycznie.

Brak różnic dla porównania względem risperidonu potwierdzają wyniki metaanalizy 12 badań przeprowadzonej w ramach przeglądu Leuchta i wsp. [36]. W przeglądzie tym nie odnotowano znamienych statystycznie różnic również względem innych leków II generacji: amisulprydu (4 badania), klozapiny (6 badań), kwetiapiny (6 badań) i ziprazidonu (2 badania). Liczne dodatkowe badania potwierdzają wyniki opisanych wyżej metaanaliz, nie wskazując na istnienie istotnych różnic pomiędzy olanzapiną i innymi lekami II generacji [46, 65, 68–70, 99–109]. Dostępne są wszakże badania sugerujące przewagę olanzapiny nad risperidonem i ziprazidonem [110–112].

Pomimo iż dowody dla olanzapiny są bardzo liczne, zróżnicowanie ocenianej populacji oraz zastosowane rozmaite metodyki badań sprawiają, że wyniki nie są w pełni jednoznaczne.

4.1.8. *Paliperidon*

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Krausego i wsp. [25] nie zidentyfikowano badań, w których oceniano by wpływ paliperidonu na redukcję objawów negatywnych w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi lub ze znaczącymi objawami negatywnymi.

Skuteczność paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu względem placebo w zmniejszaniu objawów negatywnych u chorych w ostrej fazie schizofrenii została udowodniona w kilku 6-tygodniowych badaniach klinicznych [113–115]. Na ich podstawie możliwe było wyodrębnienie wyników dla subpopulacji z przeważającymi objawami negatywnymi – istotne jest, że przyjęto założenie, że jako chory z przewa-

żającymi objawami negatywnymi definiowany jest ten, u którego objawy negatywne stanowią co najmniej 40% maksymalnego wyniku skali PANSS (≥ 24 punkty), a objawy pozytywne mniej niż 40% maksymalnego wyniku (< 27 punktów) – należy jednak zaznaczyć, że badania te nie były zaprojektowane do oceny takiej podgrupy chorych. Wyniki tej analizy wskazują na przewagę paliperidonu względem placebo, zarówno w populacji z przeważającymi objawami negatywnymi, jak i w populacji bez przeważających objawów negatywnych [116].

Inne badania, w których oceniano skuteczność paliperidonu, dotyczyły populacji ogólnej chorych na schizofrenię. Dla porównania względem placebo w jednym krótkookresowym badaniu stwierdzono znamiennej statystycznie przewagę paliperidonu w redukcji nasilenia objawów negatywnych [117], natomiast w dwóch innych [118, 119], po wstępnej fazie stabilizacji wszystkich chorych na paliperidonie, nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy względem placebo w dalszej części badania.

Wyniki porównania względem risperidonu dla okresów obserwacji wynoszących od 12 do 26 tygodni wskazują na brak znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia objawów negatywnych [120–123]. Dla porównania z kwetiapiną wyniki nie były jednoznaczne [73]. Wyniki badania dla porównania względem olanzapiny sugerują brak różnic pomiędzy grupami [107], w innym badaniu [124] autorzy podobnie wskazują na brak różnic pomiędzy tymi lekami.

4.1.9. Risperidon

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Krausego i wsp. [25] zidentyfikowano 1 badanie dla porównania risperidonu z kariprazyną w populacji z przeważającymi objawami negatywnymi [50] oraz 3 badania względem kwetiapiny, olanzapiny i flupentiksolu [60, 80, 125] w populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi.

Porównanie z kariprazyną wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę kariprazyny. W porównaniu do flupentiksolu stwierdzono nominalną przewagę risperidonu.

W wypadku populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi dla porównania względem kwetiapiny odnotowano znamiennej statystycznie przewagę kwetiapiny (podobny wynik dla tego badania przedstawiono w przeglądzie Leuchta i wsp. [36]). Jak wspomniano, porównanie z kwetiapiną obarczone jest jednak określoną niepewnością, gdyż w opinii autorów badania różnice pomiędzy grupami w zakresie redukcji objawów negatywnych nie są istotne statystycznie. Autorzy badania dotyczącego porównania risperidonu z olanzapiną wskazują, że oba leki wpływają na redukcję objawów negatywnych, jednak efekt uzyskiwany w grupie chorych leczonych olanzapiną był większy. Podobnie w innym badaniu dotyczącym populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi zaobserwowano istotną statystycznie przewagę olanzapiny nad risperidonem w zakresie redukcji objawów negatywnych; jednocześnie różnica ta była też istotna w zakresie redukcji objawów pozytywnych, co może świadczyć o potencjalnym wpływie poprawy w tym zakresie na wyniki uzyskiwane dla objawów negatywnych [81]. O ile wyniki badania dla porównania z kariprazyną jednoznacznie wskazują na przewagę kariprazyny nad risperidonem, o tyle porównania z innymi lekami dla

populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi nie są pozbawione ograniczeń i do ich wyników należy podchodzić ostrożnie.

Pozostałe zidentyfikowane dowody naukowe dotyczą populacji ogólnej chorych na schizofrenię, w której to populacji oceniano również wpływ leku na nasilenie objawów negatywnych. W przeglądzie Leuchta i wsp. [33] na podstawie metaanalizy wyników 6 badań wykazano znamiennej statystycznie przewagę risperidonu nad placebo. Wyniki te potwierdzają dane z badań, których autorami byli Casey i wsp. [126], Durgam i wsp. [127] i Nasser i wsp. (nowa formuła risperidonu) [128] – dla 6- i 8-tygodniowego okresu obserwacji wykazano w nich przewagę risperidonu nad placebo.

Wyniki metaanalizy 30 badań dotyczących porównania z lekami I generacji sugerują istotną statystycznie przewagę risperidonu [35]. Wyniki badań opublikowanych w późniejszym czasie lub niezakwalifikowanych do tego przeglądu wskazują na brak różnic względem leków I generacji w krótkim okresie (6–8 tygodni) [129, 130] i istotną statystycznie przewagę risperidonu dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy [131, 132].

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych dla porównania risperidonu względem leków II generacji nie ujawniły znamiennej statystycznie różnicy względem [36]: amisulprydu (3 badania), aripiprazolu (2 badania), klozapiny (4 badania), olanzapiny (12 badań), kwetiapiny (7 badań), sertindolu (1 badanie), ziprazidonu (2 badania). Wyniki te potwierdzają dane z innych publikacji. W 13 badaniach krótkookresowych [42–46, 66, 105, 106, 120, 122, 123, 133, 134] nie stwierdzono znamiennej różnicy względem olanzapiny, kwetiapiny, aripiprazolu, paliperidonu oraz sertindolu. Z kolei wyniki 8 badań długookresowych wskazały na istnienie różnic w zakresie redukcji nasilenia objawów negatywnych dla porównania risperidonu względem ziprazidonu, leków II generacji (uwzględnianych jako ogólna kategoria), olanzapiny, kwetiapiny i paliperidonu [69, 76, 101, 102, 121, 135–137]. Pojedyncze badania sugerowały przewagę olanzapiny dla 12- oraz 52-tygodniowego okresu obserwacji [110, 111] czy kwetiapiny dla 12-tygodniowego okresu obserwacji [72]. Interesujące wydają się w tym kontekście wyniki badania Crespo-Facorro i wsp. [98], w którym w populacji z pierwszym epizodem schizofrenii wykazano dla rocznego okresu obserwacji przewagę olanzapiny względem haloperidolu i risperidonu w redukcji objawów negatywnych, jednak po dostosowaniu wyników do czynników zakłócających związanych z wtórnymi objawami negatywnymi, takimi jak objawy pozapiramidowe i depresyjne, różnice między grupami nie były już znamienne statystycznie.

4.1.10. Sertindol

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Krausego i wsp. [25] nie zidentyfikowano badań, w których oceniano by wpływ sertindolu na redukcję objawów negatywnych w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi lub ze znaczącymi objawami negatywnymi.

Zidentyfikowane badania dotyczyły populacji ogólnej chorych na schizofrenię, w której oceniano wpływ sertindolu na redukcję nasilenia objawów negatywnych. W przeglądzie Leuchta i wsp. [33] metaanaliza wyników 4 badań wykazała znamien-

ną statystycznie przewagę sertindolu nad placebo. Z kolei w metaanalizie wyników 4 badań, w której porównywano sertindol względem leków I generacji, nie stwierdzono istotnej statystycznie przewagi sertindolu [35]. W przeglądzie Leuchta i wsp. [36] dotyczącym porównania względem leków II generacji zidentyfikowano tylko jedno badanie, w którym nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy względem risperidonu. Wyniki trzech krótkookresowych badań opublikowanych w późniejszym okresie również nie ujawniły istotnej statystycznie różnicy względem risperidonu oraz olanzapiny [99, 103, 133].

4.1.11. Ziprazidon

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Krausego i wsp. [25] zidentyfikowano 1 badanie obejmujące populację ze znaczącymi objawami negatywnymi, w którym nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy ziprazidonom i amisulprydem [31]. Pozostałe badania, w których oceniano skuteczność ziprazidonu w redukcji nasilenia objawów negatywnych, dotyczyły populacji ogólnej chorych na schizofrenię.

Wyniki porównania względem placebo przedstawione w metaanalizie 3 badań sugerują istotną statystycznie przewagę ziprazidonu [33]. Dla krótkiego okresu obserwacji wyniki dodatkowego badania również ujawniają przewagę ziprazidonu nad placebo [138]. Porównanie względem leków I generacji na podstawie wyników 3 badań dowiodło braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wyniki dodatkowego badania wskazują, że dla 3-letniego okresu obserwacji różnice względem haloperidolu są istotne dla wyższego zakresu dawek ziprazidonu (80–160 mg), natomiast dla niższego zakresu dawek (80–120 mg) różnica nie była znamienna statystycznie [139].

Dane opisane w przeglądzie Leuchta i wsp. [36] sugerują, że nie ma znamiennych statystycznie różnic względem leków II generacji. Większość opublikowanych w późniejszym czasie badań potwierdza te wnioski zarówno dla krótkiego okresu obserwacji [48, 100, 104, 112], jak i dla długiego okresu obserwacji [135] względem risperidonu.

4.2. Potencjalnie skuteczne leki o innym mechanizmie działania

4.2.1. Przekąźnictwo glutaminergiczne

Badano wiele substancji wpływających na receptory jonotropowe i metabotropowe. W większości nie uzyskano zadowalających rezultatów klinicznych [13].

Leki glicynowe. W ostatnich latach zbadano dużą grupę środków stymulujących miejsce glicynowe na receptorach NMDA [140, 141]. We wstępnych badaniach odnotowywano poprawę zarówno w zakresie objawów negatywnych, jak i deficytów poznawczych. W rezultacie jednak wyniki tych badań nie spełniały założonych celów klinicznych [19].

Bitopertyna (inhibitor wychwyty zwrotnego glicyny), pomimo przeprowadzonych szeroko zakrojonych badań 3 fazy, ostatecznie nie spełniła wymogów, które doprowadziłyby do rejestracji [142].

Memantyna. W badaniu na 40 pacjentach wykazano znaczącą poprawę w terapii pierwotnych objawów negatywnych memantyny w połączeniu z risperidonem [143]. Metaanaliza wcześniejszych prac nie potwierdziła jednak znaczącego działania memantyny [13].

4.2.2. *Leki stymulujące ośrodkowy układ nerwowy (OUN)*

Za sukces dotychczasowych badań należy uznać to, że substancje stymulujące OUN podawane wraz z lekami przeciwpsychotycznymi nie powodowały zaostrzeń psychotycznych [144]. W odniesieniu do różnych substancji czynnych zakłada się obecnie przeprowadzenie dużych liczebnie, odpowiednio zaprojektowanych metodologicznie badań. Przynajmniej jedno takie badanie zakończyło się już powodzeniem [145].

Lisdeksamfetamina. Lek ten wykorzystano w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi. Próba polegająca na dołączeniu lisdeksamfetaminy do kuracji przeciwpsychotycznej okazała się skuteczna. W badaniu udało się istotnie zredukować poziom objawów negatywnych, a jednocześnie nie doszło do zaostrzenia objawów wytwórczych. Odstawienie lisdeksamfetaminy nie wywoływało objawów niepożądanych [145].

Modafinil i armodafinil. Metaanaliza 8 badań ujawniła korzyści z leczenia objawów negatywnych z wykorzystaniem tych leków, jednak sam efekt był ilościowo ograniczony [146].

4.2.3. *Leki przeciwdepresyjne*

Dołączanie leków przeciwdepresyjnych do terapii przeciwpsychotycznych jest od dawna powszechną praktyką. Ewentualna poprawa nastroju miałyby redukować co najmniej wtórne objawy negatywne. Niewiele jest jednak przekonujących, zaawansowanych metodologicznie prac, które potwierdziłyby eksperymentalnie takie koncepcje. W ostatnich latach w tego typu połączeniach badano głównie katecholaminergiczne leki przeciwdepresyjne [13]. Ani metodologia, ani wnioski z tych prac nie były jednoznaczne [147]. Do połączeń leków przeciwpsychotycznych i leków przeciwdepresyjnych mogą zachęcać obserwacje o znaczącej redukcji śmiertelności po ich zastosowaniu (HR: 0,57) [148].

4.2.4. *Leki immunomodulujące i leki przeciwzapalne*

W nawiązaniu do teorii zapalnej w etiopatogenezie schizofrenii obserwowano również działanie niektórych leków o działaniu immunomodulującym i przeciwzapalnym.

Minocyklina. Przeprowadzono 6 badań porównawczych z placebo terapii łączonej: minocyklina z lekami przeciwpsychotycznymi [149]. W metaanalizie tych badań wykazano poprawę w zakresie objawów negatywnych i brak różnicowania w porównaniu do placebo w zakresie objawów pozytywnych. Minocyklina wpływa na regulację procesu przebudowy synaps w okresie późnopokwitaniowym, kiedy często

dochodzi do zachorowania na schizofrenię i powstawania objawów negatywnych [150]. Konieczne są dalsze badania.

Celekoksyb. W licznych badaniach potwierdzano korzystne rezultaty połączeń celekoksybu z lekami przeciwpsychotycznymi w redukcji zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych [151]. Połączenie celekoksybu z amisulprydem pozwalało uzyskać znacznie głębszą redukcję objawów negatywnych niż po samym amisulprydzie. Zastosowanie leków przeciwzapalnych było najskuteczniejsze w początkowym okresie rozwoju schizofrenii.

4.2.5. Kwasy omega-3

NICE w swojej analizie stwierdził, że kwasy omega-3 praktycznie nie wywierają żadnego wpływu na przebieg schizofrenii [22]. Z ośmiu prac z randomizacją, kontrolowanych placebo, w 4 nie wykazano żadnej różnicy, a w pozostałych 4 ujawniono „minimalne zmiany”, praktycznie bez znaczenia klinicznego.

Podsumowanie

Dotychczasowe badania nie przynoszą jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o postępowanie w wypadku objawów negatywnych schizofrenii, dlatego niezbędne jest stworzenie stosownych rekomendacji.

Piśmiennictwo

1. Jerrell JM, Hrisko S. *A comparison of the PANSS pentagonal and Van Der Gaag 5-factor models for assessing change over time.* Psychiatry Res. 2013; 207(1–2): 134–139.
2. Sęk H. *Psychologia kliniczna*, t. 2. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2003.
3. Beck AT, Rector NA, Stolar N, Grant P. *Schizofrenia w ujęciu poznawczym. Teoria, badania i terapia.* Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2010.
4. Mucci A, Merlotti E, Üçok A, Aleman A, Galderisi S. *Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases.* Schizophr. Res. 2017; 186: 19–28.
5. Chiappelli J, Nugent KL, Thangavelu K, Searcy K, Hong LE. *Assessment of trait and state aspects of depression in schizophrenia.* Schizophr. Bull. 2014; 40(1): 132–142.
6. Huang M, Huang Y, Yu L, Hu J, Chen J, Jin P i wsp. *Relationship between negative symptoms and neurocognitive functions in adolescent and adult patients with first-episode schizophrenia.* BMC Psychiatry. 2016; 16(1): 344.
7. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia.* Schizophr. Bull. 1987; 13(2): 261–276.
8. Wójciak P, Rybakowski J. *Obraz kliniczny, patogeneza i ocena psychometryczna objawów negatywnych schizofrenii.* Psychiatr. Pol. 2018; 52(2): 185–197.
9. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. *Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: A population-based study.* BMC Psychiatry. 2014; 14: 225.

10. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J, CLAMORS Study Collaborative Group. *Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: Findings from the CLAMORS study*. J. Clin. Psychiatry. 2010; 71(3): 280–286.
11. Patel R, Jayatilake N, Broadbent M, Chang CK, Foskett N, Gorrell G i wsp. *Negative symptoms in schizophrenia: A study in a large clinical sample of patients using a novel automated method*. BMJ Open. 2015; 5(9): e007619.
12. Chang WC, Hui CL, Tang JY, Wong GH, Lam MM, Chan SK i wsp. *Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: A prospective three-year follow-up study*. Schizophr. Res. 2011; 133(1–3): 22–28.
13. Remington G, Foussias G, Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Lee J i wsp. *Treating negative symptoms in schizophrenia: An update*. Curr. Treat. Options Psychiatry. 2016; 3: 133–150.
14. Kirkpatrick B, Mucci A, Galderisi S. *Primary, enduring negative symptoms: An update on research*. Schizophr. Bull. 2017; 43(4): 730–736.
15. Marder SR, Alphas L, Anghelescu IG, Arango C, Barnes TRE, Caers I i wsp. *Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2013; 150(2–3): 328–333.
16. Mazumder AH, Alam MT, Yoshii H, Kortessluoma R-L, Mullick MSI, Chowdhury MWA. *Positive and negative symptoms in patients of schizophrenia: A cross sectional study*. Acta Med. Int. 2015; 2(1): 48–52.
17. Rabinowitz J, Berardo CG, Bugarski-Kirolo D, Marder S. *Association of prominent positive and prominent negative symptoms and functional health, well-being, healthcare-related quality of life and family burden: A CATIE analysis*. Schizophr. Res. 2013; 150(2–3): 339–342.
18. Stiekema AP, Liemburg EJ, Meer van der L, Castelein S, Stewart R, Weeghel van J i wsp. *Confirmatory factor analysis and differential relationships of the two subdomains of negative symptoms in chronically ill psychotic patients*. PLoS One. 2016; 11(2): e0149785.
19. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP i wsp. *The cognitive and negative symptoms in schizophrenia trial (CONSIST): The efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments*. Am. J. Psychiatry. 2007; 164(10): 1593–1602.
20. NICE. Recommendations. *Psychosis and schizophrenia in adults: Prevention and management*. 2014a. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/1-Recommendations#promoting-recovery-and-possible-future-care-2> (dostęp: 22.10.2018).
21. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. *The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: Olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial*. Acta Psychiatr. Scand. 2006; 114(5): 319–327.
22. NICE. *Schizophrenia: Omega-3 fatty acid medicines. Evidence summary [ESUOM19]*. 2013. <https://www.nice.org.uk/advice/esuom19/chapter/Key-points-from-the-evidence#key-points> (dostęp: 22.10.2018).
23. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. *Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia*. Eur. Psychiatry. 2014; 29(7): 449–455.
24. Potkin SG, Phiri P, Szegedi A, Zhao J, Alphas L, Cazorla P. *Long-term effects of asenapine or olanzapine in patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: A pooled analysis*. Sch. Res. 2013; 150(2–3): 442–449.
25. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A i wsp. *Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: A systematic review and meta-analysis*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2018; 268(7): 625–639.

26. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. *Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride*. Br. J. Psychiatry. 1991; 166(1): 68–72.
27. Danion JM, Rein W, Fleurot O. *Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride*. Am. J. Psychiatry. 1999; 156(4): 610–616.
28. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, Rein W, Fleurot O. *Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia*. Br. J. Psychiatry. 1997; 170: 18–22.
29. Saletu B, Küfferle B, Grünberger J, Földes P, Topitz A, Anderer P. *Clinical, EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia: Comparative trials with amisulpride and fluphenazine*. Neuropsychobiology. 1994; 29(3): 125–135.
30. Speller JC, Barnes TR, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL. *One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol*. Br. J. Psychiatry. 1997; 171: 564–568.
31. Olić JP, Spina E, Murray S, Yang R. *Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: Results of a 12-week, double-blind study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2006; 21(3): 143–151.
32. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S i wsp. *Treatments of negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials*. Schizophr. Bull. 2015; 41(4): 892–899.
33. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. *How effective are second-generation antipsychotic drugs? A metaanalysis of placebo-controlled trials*. Mol. Psychiatry. 2009; 14(4): 429–447.
34. Paillère-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL, Aubin F. *Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride*. Am. J. Psychiatry. 1995; 152(1): 130–134.
35. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis*. Lancet. 2009; 373(9657): 31–41.
36. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F i wsp. *A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia*. Am. J. Psychiatry. 2009; 166(2): 152–163.
37. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I i wsp. *Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo – and active-controlled trial*. J. Clin. Psychiatry. 2015; 76(12): e1574–1582.
38. Ismail Z, Peters-Strickland T, Miguelez M, Baker RA, Hertel P, Eramo A i wsp. *Aripiprazole once-monthly in the treatment of acute psychotic episodes in schizophrenia: Post hoc analysis of positive and negative syndrome scale marder factor scores*. J. Clin. Psychopharmacol. 2017; 37(3): 347–350.
39. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, Hertel P, Eramo A, Jin N i wsp. *Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: Findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J. Clin. Psychiatry. 2014; 75(11): 1254–1260.
40. Citrome L, Risinger R, Cutler AJ, Du Y, Zummo J, Nasrallah HA i wsp. *Effect of aripiprazole lauroxil in patients with acute schizophrenia as assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale-supportive analyses from a Phase 3 study*. CNS Spectr. 2018; 23(4): 284–290.
41. Girgis RR, Merrill DB, Vorel SR, Kim E, Portland K, You M i wsp. *Aripiprazole versus haloperidol treatment in early-stage schizophrenia*. J. Psychiatr. Res. 2011; 45(6): 756–762.
42. Li H, Luo J, Wang C, Xie S, Xu X, Wang X i wsp. *Efficacy and safety of aripiprazole in Chinese Han schizophrenia subjects: A randomized, double-blind, active parallel-controlled, multicenter clinical trial*. Schizophr. Res. 2014; 157(1–3): 112–119.

43. Liemburg E, Aleman A, Bous J, Hollander K, Knegtering H. *An open randomized pilot trial on the differential effects of aripiprazole versus risperidone on anhedonia and subjective well-being*. Pharmacopsychiatry. 2011; 44(3): 109–113.
44. Sato G, Yoshimura S, Yamashita H, Okamoto Y, Yamawaki S. *The neurocognitive effects of aripiprazole compared with risperidone in the treatment of schizophrenia*. Hiroshima J. Med. Sci. 2012; 61(4): 75–83.
45. Robinson DG, Gallego JA, John M, Petrides G, Hassoun Y, Zhang JP i wsp. *A randomized comparison of aripiprazole and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia and related disorders: 3-month outcomes*. Schizophr. Bull. 2015; 41(6): 1227–1236.
46. Hatta K, Sato K, Hamakawa H, Takebayashi H, Kimura N, Ochi S i wsp. *Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia*. Schizophr. Res. 2009; 113(1): 49–55.
47. Crespo-Facorro B, Foz de la VO, Mata I, Ayesa-Arriola R, Suarez-Pinilla P, Valdizan EM. *Treatment of first-episode non-affective psychosis: A randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year*. Psychopharmacology (Berl.). 2014; 231(2): 357–366.
48. Zimbroff D, Warrington L, Loebel A, Yang R, Siu C. *Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized, double-blind, 4-week study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2007; 22(6): 363–370.
49. Shoja Shafti S, Kaviani H. *Quetiapine versus aripiprazole in the management of schizophrenia*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2015; 5(3): 166–171.
50. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J i wsp. *Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial*. Lancet. 2017; 389(10074): 1103–1113.
51. Laughren T, Levin R. *Food and Drug Administration perspective on negative symptoms in schizophrenia as a target for a drug treatment claim*. Schizophr. Bull. 2006; 32(2): 220–202.
52. Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, Abad MT, Parker B. *A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry. 2007; 68(3): 368–379.
53. Zhao MJ, Qin B, Wang JB, Zhang YP, Zhao JT, Mao YG i wsp. *Efficacy and acceptability of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. J. Clin. Psychopharmacol. 2018; 38(1): 55–59.
54. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WT Jr. *Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome*. Am. J. Psychiatry. 1998; 155(6): 751–760.
55. Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, Cramer J, Xu W, Thomas J i wsp. *Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia*. Am. J. Psychiatry. 1999; 156(1): 88–93.
56. Kumar M, Chavan BS, Sidana A, Das S. *Efficacy and tolerability of clozapine versus quetiapine in treatment-resistant schizophrenia*. Indian J. Psychol. Med. 2017; 39(6): 770–776.
57. Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P, Romeo F, Gorini B, Warrington L, INITIATE Study Group. *Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: The MOZART study*. Schizophr. Res. 2009; 110(1–3): 80–89.
58. Kinon BJ, Noordsy DL, Liu-Seifert H, Gulliver AH, Ascher-Svanum H, Kollack-Walker S. *Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning*. J. Clin. Psychopharmacol. 2006; 26(5): 453–461.

59. Sirota P, Pannet I, Koren A, Tchernichovsky E. *Quetiapine versus olanzapine for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia*. Hum. Psychopharmacol. 2006; 21(4): 227–234.
60. Riedel M, Müller N, Strassnig M, Spellmann I, Engel RR, Musil R i wsp. *Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2005; 255(6): 432–437.
61. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O i wsp. *Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J. Clin. Psychiatry. 2007; 68(6): 832–842.
62. Li H, Shen Y, Wang G, Shi J, Ma C, Xie S i wsp. *A 6-week, multicenter, double-blind, double-dummy, chlorpromazine-controlled non-inferiority randomized phase iii trial to evaluate the efficacy and safety of quetiapine fumarate (SEROQUEL) extended-release (XR) in the treatment of patients with schizophrenia and acute episodes*. Psychiatry Res. 2018; 259: 117–124.
63. Amr M, Lakhan SE, Sanhan S, Al-Rhaddad D, Hassan M, Thiabh M i wsp. *Efficacy and tolerability of quetiapine versus haloperidol in first-episode schizophrenia: A randomized clinical trial*. Int. Arch. Med. 2013; 6(1): 47.
64. Harvey PD, Patterson TL, Potter LS, Zhong K, Brecher M. *Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: A randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning*. Am. J. Psychiatry. 2006; 163(11): 1918–1925.
65. Gobbi G, Comai S, Debonnel G. *Effects of quetiapine and olanzapine in patients with psychosis and violent behavior: A pilot randomized, open-label, comparative study*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2014; 10: 757–765.
66. Li Y, Li H, Liu Y, Yan X, Yue Y, Qian M. *Comparison of quetiapine and risperidone in Chinese Han patients with schizophrenia: Results of a single-blind, randomized study*. Curr. Med. Res. Opin. 2012; 28(10): 1725–1732.
67. Naber D, Peuskens J, Schwarzmann N, Goltz M, Krüger H, Lambert M i wsp. *Subjective well-being in schizophrenia: A randomised controlled open-label 12-month non-inferiority study comparing quetiapine XR with risperidone (RECOVER)*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2013; 23(10): 1257–1269.
68. Sacchetti E, Valsecchi P, Parrinello G. *A randomized, flexible-dose, quasi-naturalistic comparison of quetiapine, risperidone, and olanzapine in the short-term treatment of schizophrenia: The QUERISOLA trial*. Schizophr. Res. 2008; 98(1–3): 55–65.
69. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA i wsp. *Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: A CATIE study*. Am. J. Psychiatry. 2007; 164(3): 415–427.
70. Voruganti LP, Awad AG, Parker G, Forrest C, Usmani Y, Fernando ML i wsp. *Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: Results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine*. Schizophr. Res. 2007; 96(1–3): 146–155.
71. Crespo-Facorro B, Ortiz-García de la Foz V, Mata I, Ayesa-Arriola R, Suarez-Pinilla P, Valdizan EM i wsp. *Aripiprazole, ziprasidone and quetiapine in the treatment of first-episode nonaffective psychosis: A 12-week randomized, flexible-dose, open-label 1-year follow-up comparison*. J. Psychopharmacol. 2013; 25(6): 744–754.
72. Kasper S, Montagnani G, Trespi G, Di Fiorino M. *Treatment of depressive symptoms in patients with schizophrenia: A randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose subgroup analysis of patients treated with extended-release quetiapine fumarate or risperidone*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2015; 30(1): 14–22.

73. Canuso CM, Dirks B, Carothers J, Kosik-Gonzalez C, Bossie CA, Zhu Y i wsp. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia*. Am. J. Psychiatry. 2009; 166(6): 691–701.
74. Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, Phillips D, Severs J, Cucchiario J i wsp. *Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial*. J. Clin. Psychiatry. 2009; 70(6): 829–836.
75. Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. *Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A 6-week, placebo-controlled study*. Psychopharmacology (Berl.). 2013; 225(3): 519–530.
76. Citrome L, Cucchiario J, Sarma K, Phillips D, Silva R, Tsuchiya S i wsp. *Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: A 12-month, double-blind, active-controlled study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2012; 27(3): 165–176.
77. Loebel A, Cucchiario J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali AH i wsp. *Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo – and active-controlled trial*. Schizophr. Res. 2013; 145(1–3): 101–109.
78. Potkin SG, Ogasa M, Cucchiario J, Loebel A. *Double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder*. Schizophr. Res. 2011; 132(2–3): 101–107.
79. Buchanan RW, Panagides J, Zhao J, Phiri P, Hollander den W, Ha X i wsp. *Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia*. J. Clin. Psychopharmacol. 2012; 32(1): 36–45.
80. Alvarez E, Ciudad A, Olivares JM, Bousoño M, Gómez JC. *A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia*. J. Clin. Psychopharmacol. 2006; 26(3): 238–249.
81. Ciudad A, Olivares JM, Bousoño M, Gómez JC, Alvarez E. *Improvement in social functioning in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms treated with olanzapine or risperidone in a 1 year randomized, open-label trial*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2006; 30(8): 1515–1522.
82. Tollefson GD, Sanger TM. *Negative symptoms: A path analytic approach to a double-blind, placebo – and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine*. Am. J. Psychiatry. 1997; 154(4): 466–474.
83. Wang CH, Li Y, Yang J, Su LY, Geng YG, Li H i wsp. *A randomized controlled trial of olanzapine improving memory deficits in Han Chinese patients with first-episode schizophrenia*. Schizophr. Res. 2013; 144(1–3): 129–135.
84. Schmidt ME, Kent JM, Daly E, Janssens L, Van Osselaer N, Hüskén G i wsp. *A double-blind, randomized, placebo-controlled study with JNJ-37822681, a novel, highly selective, fast dissociating D₂ receptor antagonist in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2012; 22(10): 721–733.
85. Shen JH, Zhao Y, Rosenzweig-Lipson S, Popp D, Williams JB, Giller E i wsp. *A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, comparator referenced trial of vabicaserin in acute schizophrenia*. J. Psychiatr. Res. 2014; 53: 14–22.
86. Kinon BJ, Zhang L, Millen BA, Osuntokun OO, Williams JE, Kollack-Walker S i wsp. *A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia*. J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31(3): 349–355.
87. Bugarski-Kirola D, Wang A, Abi-Saab D, Blättler T. *A phase II/III trial of bitopertin monotherapy compared with placebo in patients with an acute exacerbation of schizophrenia – results from the CandleLyte study*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2014; 24(7): 1024–1036.

88. Egan MF, Zhao X, Smith A, Troyer MD, Uebele VN, Pidkorytov V i wsp. *Randomized controlled study of the T-type calcium channel antagonist MK-8998 for the treatment of acute psychosis in patients with schizophrenia*. Hum. Psychopharmacol. 2013; 28(2): 124–133.
89. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Beasley CM Jr. *Olanzapine versus placebo and haloperidol: Quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial*. Neuropsychopharmacology. 1998; 18(1): 41–49.
90. Beasley CM Jr, Sutton VK, Hamilton SH, Walker DJ, Dossenbach M, Taylor CC i wsp. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse*. J. Clin. Psychopharmacol. 2003; 23(6): 582–594.
91. Appelberg B, Tuisku K, Joffe G. *Is it worth while changing clinically stable schizophrenic out-patients with mild to moderate residual symptoms and/or side effects from conventional to atypical antipsychotics? A prospective, randomised study with olanzapine*. Eur. Psychiatry. 2004; 19(8): 516–518.
92. Silva de Lima SM, Jesus de MJ, Breier A, Costa MA, Pondé de Sena E, Hotopf M. *Quality of life in schizophrenia: A multicenter, randomized, naturalistic, controlled trial comparing olanzapine to first-generation antipsychotics*. J. Clin. Psychiatry. 2005; 66(7): 831–838.
93. Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Ganoczy D, Beasley CM Jr. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: Quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial*. Qual. Life. Res. 1999; 8(5): 417–426.
94. Kongsakon R, Trinidad-Oñate P, Chaudhry HR, Raza SB, Leynes CR, Khan IU i wsp. *Asian outpatients with schizophrenia: A double-blind randomized comparison of quality of life and clinical outcomes for patients treated with olanzapine or or haloperidol*. J. Med. Assoc. Thai. 2006; 89(8): 1157–1470.
95. Jerrell JM. *Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medications*. Schizophr. Bull. 2002; 28(4): 589–605.
96. Jarema M, Olajossy M, Chrzanowski W, Araszkiwicz A, Landowski J, Rybakowski J i wsp. [Safety and efficacy of olanzapine versus perphenazine in patients with schizophrenia: Results of multicenter, 18-week, double-blind clinical trial]. Psychiatr. Pol. 2003; 37(4): 641–655.
97. Green AI, Lieberman JA, Hamer RM, Glick ID, Gur RE, Kahn RS i wsp. *Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: Two-year data*. Schizophr. Res. 2006; 86(1–3): 234–243.
98. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, Ramirez-Bonilla M, Martínez-García O, Pardo-García G i wsp. *Effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine in the treatment of first-episode non-affective psychosis: Results of a randomized, flexible-dose, open-label 1-year follow-up comparison*. J. Psychopharmacol. 2011; 25(6): 744–754.
99. Nielsen ER, Odur F, Ostergaard T, Munk-Jørgensen P, Nielsen J. *Comparison of the effects of Sertindole and Olanzapine on Cognition (SEROLA): A double-blind randomized 12-week study of patients diagnosed with schizophrenia*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2014; 4(1): 4–14.
100. Grootens KP, Veelen van NM, Peuskens J, Sabbe BG, Thys E, Buitelaar JK i wsp. *Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: Results of an 8-week double-blind randomized controlled trial*. Schizophr. Bull. 2009; 37(2): 352–361.
101. Findling RL, Johnson JL, McClellan J, Frazier JA, Vitiello B, Hamer RM i wsp. *Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2010; 49(6): 583–594.
102. Keks NA, Ingham M, Khan A, Karcher K. *Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder: Randomised, controlled, open-label study*. Br. J. Psychiatry. 2007; 191: 131–139.

103. Kwon JS, Mittoux A, Hwang JY, Ong A, Cai ZJ, Su TP. *The efficacy and safety of 12 weeks of treatment with sertindole or olanzapine in patients with chronic schizophrenia who did not respond successfully to their previous treatments: A randomized, double-blind, parallel-group, flexible-dose study.* Int. Clin. Psychopharmacol. 2012; 27(6): 326–335.
104. Li YM, Zhao JP, Ou JJ, Wu RR. *Efficacy and tolerability of ziprasidone vs. olanzapine in naive first-episode schizophrenia: A 6-week, randomized, open-label, flexible-dose study.* Pharmacopsychiatry. 2012; 45(5): 177–181.
105. Ritchie CW, Chiu E, Harrigan S, Hall K, Hassett A, Macfarlane S i wsp. *The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia.* Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2003; 18(5): 432–440.
106. Bruggen van J, Tijssen J, Dingemans P, Gersons B, Linszen D. *Symptom response and side-effects of olanzapine and risperidone in young adults with recent onset schizophrenia.* Int. Clin. Psychopharmacol. 2003; 18(6): 341–346.
107. Shah S, Joshi D. *Tolerability and efficacy of paliperidone ER compared to olanzapine in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, multicentric trial.* Ind. Psychiatry J. 2011; 20(1): 25–31.
108. Bhowmick S, Hazra A, Ghosh M. *Amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia in Indian patients: Randomized controlled trial.* Aust. N. Z. J. Psychiatry. 2010; 44(3): 237–242.
109. Pawar GR, Phadnis P, Paliwal A. *Evaluation of efficacy, safety, and cognitive profile of amisulpride per se and its comparison with olanzapine in newly diagnosed schizophrenic patients in an 8-week, double-blind, single-centre, prospective clinical trial.* ISRN Psychiatry. 2012; 2012: Article ID 703751.
110. Shoja Shafti S, Gilanipoor M. *A Comparative Study between Olanzapine and Risperidone in the Management of Schizophrenia.* Schizophr. Res. Treatment. 2014; 2014: Article ID 307202.
111. Suresh Kumar PN, Anish PK, Rajmohan V. *Olanzapine has better efficacy compared to risperidone for treatment of negative symptoms in schizophrenia.* Indian J. Psychiatry. 2016; 58(3): 311–316.
112. Wang HH, Cai M, Wang HN, Chen YC, Zhang RG, Wang Y i wsp. *An assessor-blinded, randomized comparison of efficacy and tolerability of switching from olanzapine to ziprasidone and the combination of both in schizophrenia spectrum disorders.* J. Psychiatr. Res. 2017; 85: 59–65.
113. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P i wsp. *Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study.* Schizophr. Res. 2007; 93(1–3): 117–130.
114. Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P i wsp. *Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A 6-week placebo-controlled trial.* Schizophr. Res. 2007; 90(1–3): 147–161.
115. Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M i wsp. *Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study.* Biol. Psychiatry. 2007; 62(12): 1363–1370.
116. Canuso CM, Bossie CA, Turkoz I, Alphas L. *Paliperidone extended-release for schizophrenia: Effects on symptoms and functioning in acutely ill patients with negative symptoms.* Schizophr. Res. 2009; 113(1): 56–64.
117. Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y i wsp. *Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010; 13(5): 635–647.

118. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Savitz A i wsp. *Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: A randomized clinical trial.* JAMA Psychiatry. 2015; 72(8): 830–839.
119. Rui Q, Wang Y, Liang S, Liu Y, Wu Y, Wu Q i wsp. *Relapse prevention study of paliperidone extended-release tablets in Chinese patients with schizophrenia.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2014; 53: 45–53.
120. Kim SW, Chung YC, Lee YH, Lee JH, Kim SY, Bae KY i wsp. *Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: A randomized, open-label, controlled trial.* Int. Clin. Psychopharmacol. 2012; 27(5): 267–274.
121. Takekita Y, Koshikawa Y, Fabbri C, Sakai S, Sunada N, Onohara A i wsp. *Cognitive function and risperidone long-acting injection vs. paliperidone palmitate in schizophrenia: A 6-month, open-label, randomized, pilot trial.* BMC Psychiatry. 2016; 16: 172.
122. Li H, Rui Q, Ning X, Xu H, Gu N. *A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011; 35(4): 1002–1108.
123. Pandina G, Lane R, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Hough D, Remmerie B i wsp. *A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011; 35(1): 218–226.
124. Huang M, Yu L, Pan F, Lu S, Hu S, Hu J i wsp. *A randomized, 13-week study assessing the efficacy and metabolic effects of paliperidone palmitate injection and olanzapine in first-episode schizophrenia patients.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2017; 81: 122–130.
125. Ruhrmann S, Kissling W, Lesch OM, Schmauss M, Seemann U, Philipp M. *Efficacy of flupentixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2007; 31(5): 1012–1022.
126. Casey DE, Sands EE, Heisterberg J, Yang HM. *Efficacy and safety of bifeprunox in patients with an acute exacerbation of schizophrenia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, dose-finding study.* Psychopharmacology (Berl.). 2008; 200(3): 317–331.
127. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G i wsp. *An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A phase II, randomized clinical trial.* Schizophr. Res. 2014; 152(2–3): 450–457.
128. Nasser AF, Henderson DC, Fava M, Fudala PJ, Twumasi-Ankrah P, Kouassi A i wsp. *Efficacy, safety, and tolerability of rbp-7000 once-monthly risperidone for the treatment of acute schizophrenia: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 study.* J. Clin. Psychopharmacol. 2016; 36(2): 130–140.
129. Möller HJ, Riedel M, Jäger M, Wickelmaier F, Maier W, Kühn KU i wsp. *Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode schizophrenia: 8-week results of a randomized controlled trial within the german research network on schizophrenia.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2008; 11(7): 985–997.
130. Tamrakar SM, Nepal MK, Koirala NR, Sharma VD, Gurung CK, Adhikari SR. *An open, randomized, comparative study of efficacy and safety of risperidone and haloperidol in schizophrenia.* Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ). 2006; 4(2): 152–160.
131. Singam AP, Mamarde A, Behere PB. *A single blind comparative clinical study of the effects of chlorpromazine and risperidone on positive and negative symptoms in patients of schizophrenia.* Indian J. Psychol. Med. 2011; 33(2): 134–140.
132. Rémillard S, Pourcher E, Cohen H. *The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: A 1-year follow up study.* Schizophr. Res. 2005; 80(1): 99–106.

133. Kane JM, Potkin SG, Daniel DG, Buckley PF. *A double-blind, randomized study comparing the efficacy and safety of sertindole and risperidone in patients with treatment-resistant schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry. 2011; 72(2): 194–204.
134. Sacchetti E, Valsecchi P, Parrinello G, QUERISOLA Group. *A randomized, flexible-dose, quasi-naturalistic comparison of quetiapine, risperidone, and olanzapine in the short-term treatment of schizophrenia: The QUERISOLA trial*. Schizophr. Res. 2008; 98(1–3): 55–65.
135. Addington DE, Labelle A, Kulkarni J, Johnson G, Loebel A, Mandel FS. *A comparison of ziprasidone and risperidone in the long-term treatment of schizophrenia: A 44-week, double-blind, continuation study*. Can. J. Psychiatry. 2009; 54(1): 46–54.
136. Buckley PF, Schooler NR, Goff DC, Hsiao J, Kopelowicz A, Lauriello J i wsp. *Comparison of SGA oral medications and a long-acting injectable SGA: The PROACTIVE study*. Schizophr. Bull. 2015; 41(2): 449–459.
137. Malla A, Chue P, Jordan G, Stip E, Kocerginski D, Milliken H i wsp. *An exploratory, open-label, randomized trial comparing risperidone long-acting injectable with oral antipsychotic medication in the treatment of early psychosis*. Clin. Schizophr. Relat. Psychoses. 2016; 9(4): 198–208.
138. Cutler AJ, Kalali AH, Weiden PJ, Hamilton J, Wolfgang CD. *Four-week, double-blind, placebo – and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia*. J. Clin. Psychopharmacol. 2008; 28(2): S20–S28.
139. Potkin SG, Weiden PJ, Loebel AD, Warrington LE, Watsky EJ, Siu CO. *Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2009; 12(9): 1233–4812.
140. Kanahara N, Shimizu E, Ohgake S, Fujita Y, Kohno M, Hashimoto T i wsp. *Glycine and D: – serine, but not D: – cycloserine, attenuate prepulse inhibition deficits induced by NMDA receptor antagonist MK-801*. Psychopharmacology (Berl.). 2008; 198(3): 363–374.
141. Stone JM. *Glutamatergic antipsychotic drugs: A new dawn in the treatment of schizophrenia?* Ther. Adv. Psychopharmacol. 2011; 1(1): 5–18.
142. Bugariski-Kirola D, Blaettler T, Arango C, Fleischhacker WW, Garibaldi G, Wang A i wsp. *Bitopertin in negative symptoms of schizophrenia-results from the phase III FlashLyte and DayLyte studies*. Biol. Psychiatry. 2017; 82(1): 8–16.
143. Rezaei F, Mohammad-Karimi M, Seddighi S, Modabbernia A, Ashrafi M, Salehi B i wsp. *Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: Randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J. Clin. Psychopharmacol. 2013; 33(3): 336–342.
144. Lindenmayer JP, Nasrallah H, Pucci M, James S, Citrome L. *A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: Challenges and therapeutic opportunities*. Schizophr. Res. 2013; 147(2–3): 241–252.
145. Lasser RA, Dirks B, Nasrallah H, Kirsch C, Gao J, Pucci ML i wsp. *Adjunctive lisdexamfetamine dimesylate therapy in adult outpatients with predominant negative symptoms of schizophrenia: Open-label and randomized-withdrawal phases*. Neuropsychopharmacology. 2013; 38(11): 2140–2149.
146. Andrade C, Kisely S, Monteiro I, Rao S. *Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J. Psychiatr. Res. 2015; 60: 14–21.
147. NICE. *Psychosis and Schizophrenia in Adults*. The NICE Guideline on Treatment and Management. Updated Edition 2014. National Collaborating Centre for Mental Health. 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565> (dostęp: 22.10.2018).

148. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. *Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry. 2012; 69(5): 476–483.
149. Solmi M, Veronese N, Thapa N, Facchini S, Stubbs B, Fornaro M i wsp. *Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of minocycline in schizophrenia*. CNS Spectr. 2017; 22(5): 1–12.
150. Inta D, Lang UE, Borgwardt S, Meyer-Lindenberg A, Gass P. *Microglia activation and schizophrenia: Lessons from the effects of minocycline on postnatal neurogenesis, neuronal survival and synaptic pruning*. Schizophr. Bull. 2017; 43(3): 493–496.
151. Marini S, De Berardis D, Vellante F, Santacrose R, Orsolini L, Valchera A i wsp. *Celecoxib adjunctive treatment to antipsychotics in schizophrenia: A review of randomized clinical add-on trials*. Mediators Inflamm. 2016; 2016: Article ID 3476240.

Otrzymano: 21.11.2018

Zrecenzowano: 1.12.2018

Otrzymano po poprawie: 12.12.2018

Przyjęto do druku: 13.12.2018

Adres: Agata Szulc
Klinika Psychiatryczna Wydziału Nauki o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4
e-mail: aszulc@wum.edu.pl