

Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2

Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 2

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

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

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Psychiatrii Dorosłych

³ Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

⁴ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Psychiatryczna

⁵ Instytut Psychiatrii i Neurologii, Klinika Psychiatrii Sądowej

⁶ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

⁷ Polskie Towarzystwo Psychiatryczne

Summary

Contemporary approach to schizophrenia treatment assumes multidirectional therapeutic intervention aimed at achieving full remission and the patient's return to full psychosocial functioning. Properly selected and administered pharmacotherapy still plays the key role in schizophrenia treatment. In previous decades (starting from the 1950s) the use of antipsychotics aimed mostly at managing positive symptoms (aggression, agitation). In subsequent decades (starting from the 1980s) it was possible to use new generation medications with fewer side effects. Some of those medications turned out to be also helpful in alleviating negative symptoms, which gave some patients an opportunity to return to normal functioning. Nevertheless, there is still a common belief that schizophrenia patients with predominant or persistent negative symptoms are the most serious challenge from the therapeutic perspective. They are characterized by worse course of the illness, poorer prognosis and response to treatment. There is constant need for new, more effective therapeutic interventions. The following paper presents international standards and recommendations of the Polish Psychiatric Association for effective approach to treating negative symptoms in schizophrenia.

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 druga pracy przedstawia przegląd międzynarodowych rekomendacji i zaleceń, jej podsumowanie zaś stanowią standardy opracowane w postaci praktycznego algorytmu postępowania w schizofrenii z objawami negatywnymi.

Większa część piśmiennictwa, ze względów edytorskich, została zamieszczona w części pierwszej opracowania.

1. Międzynarodowe standardy farmakoterapii schizofrenii z objawami negatywnymi

1.1. Zalecenia praktyczne Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (American Psychiatric Association – APA)

Zalecenia te są już mało przydatne z tego względu, że chociaż formalnie datowane są na rok 2010, w rzeczywistości zostały opracowane w 2004 roku [1] i nie uwzględniają wielu nowych leków.

Autorzy stwierdzają, że brak jest obecnie (tj. w momencie opublikowania niniejszych standardów) metod leczenia przetrwałych objawów negatywnych. Zachęcają do poszukiwania i usunięcia czynników powodujących występowanie wtórnych objawów negatywnych. By osiągnąć pożądaną poziom skuteczności leczenia, proponują objawy wytwórcze zwalczać lekami przeciwpsychotycznymi, depresję – lekami przeciwdepresyjnymi, lęk – lekami przeciwłękowymi, objawy parkinsonowskie – lekami przeciwparkinsonowskimi i ogólnie objawy pozapiramidowe – redukując dawki leków przeciwpsychotycznych.

1.2. Zalecenia Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP)

Zalecenia WFSBP z lat 2012–2013 akcentują potrzebę unikania wtórnych objawów negatywnych i preferują w osiągnięciu tego celu terapię atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi [2]. Zalecenia operują już wskazaniem klinicznym określonym jako schizofrenia z „przeważającymi objawami negatywnymi” (w rozdziale poświęconym „specyficznym uwarunkowaniom klinicznym wpływającymi na plan leczenia”, część 1 zaleceń WFSBP) [2].

Ogólnie rzecz biorąc, stosowanie wszystkich atypowych leków przeciwpsycho-tycznych może przynieść korzyści w unikaniu objawów pozapiramidowych, co tym samym przyczyni się do redukcji wtórnych objawów negatywnych. W leczeniu pierwotnych objawów negatywnych najwyższe rekomendacje uzyskały tylko amisulpryd i olanzapina (kategoria A, potwierdzająca skuteczność terapii). Pomiedzy publikacją części 1 i części 2 zaleceń, które dzieli rok, występują istotne różnice, np. podwyższające pozycję aripiprazolu w leczeniu objawów negatywnych [2].

1.3. Zalecenia NICE

Brytyjski Narodowy Instytut Doskonałości w Zdrowiu i Opiece (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) opublikował w 2014 roku zalecenia odnośnie leczenia schizofrenii, w których odniósł się również do kwestii objawów negatywnych.

Leczenie przetrwałych objawów negatywnych omawiane jest w ramach rozdziału poświęconego farmakoterapii schizofrenii, w której nie uzyskano „adekwatnej odpowiedzi na leczenie” [3]. Zaprezentowano analizę badań z lat 1990–2007, niemających już obecnie większego znaczenia, obejmującą 10 prac porównujących działanie amisulprydu, olanzapiny, kwetiapiny, risperidonu, ziprazidonu i klasycznych leków przeciwpsycho-tycznych. Leczenie trwało od 6 tygodni do 1 roku, najczęściej (modalna) 12 tygodni. Stwierdzono, że dotychczasowe badania nie dostarczają dowodów na istnienie różnic w skuteczności leków w zakresie terapii przetrwałych objawów negatywnych. Podobnie nie wykazano różnic w kuracjach z dołączanymi lekami przeciwdepresyjnymi.

NICE [4] opublikowało tylko dwie rekomendacje dotyczące dodatkowych technik wspomagających terapię przetrwałych objawów negatywnych: arteterapię – jako metodę z wyboru oraz psychoterapię poznawczo-behawioralną (CBT).

Podejście kompleksowe w terapii schizofrenii w ujęciu poznawczo-behawioralnym obejmuje:

- nawiązywanie kontaktu i budowanie relacji terapeutycznej,
- wyjaśnienie psychozy w kategoriach modelu podatność–stres, kontinuum przeżyć w normie i psychozie oraz wzmacnianie stosowania się do zaleceń farmakoterapeutycznych,
- analizę czynników poprzedzających wystąpienie psychozy,
- terapię współwystępującego lęku i depresji,
- budowanie poczucia rzeczywistości,
- podejmowanie pracy z utrwalonymi objawami wytwórczymi,
- podejmowanie pracy z objawami negatywnymi,
- zapobieganie nawrotom,
- utrwalanie uzyskanych umiejętności.

1.4. Zalecenia towarzyszące

Wszystkie standardy podkreślają potrzebę unikania leków indukujących i nasilających wtórne objawy negatywne. Powszechnie wskazuje się, że leczenie farmakologiczne powinno mieć charakter zindywidualizowany (optymalizacja dawki, optymalizacja czasu, zrównoważenie skuteczności i tolerancji, uwzględnienie czynników wpływających na współpracę). Wśród różnych metod terapii zauważa się możliwość stosowania również głębokiej stymulacji mózgu.

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna (*Transcranial Magnetic Stimulation* – TMS) jest relatywnie nową techniką nieinwazyjnego stymulowania mózgu, która może znaleźć zastosowanie w leczeniu schizofrenii z przewagą objawów negatywnych. Udowodniono, że modulacji korowej powodowanej przez TMS towarzyszą zmiany wskaźników poznawczych związane z negatywnymi objawami schizofrenii i redukcją objawów choroby w skali PANSS [5, 6].

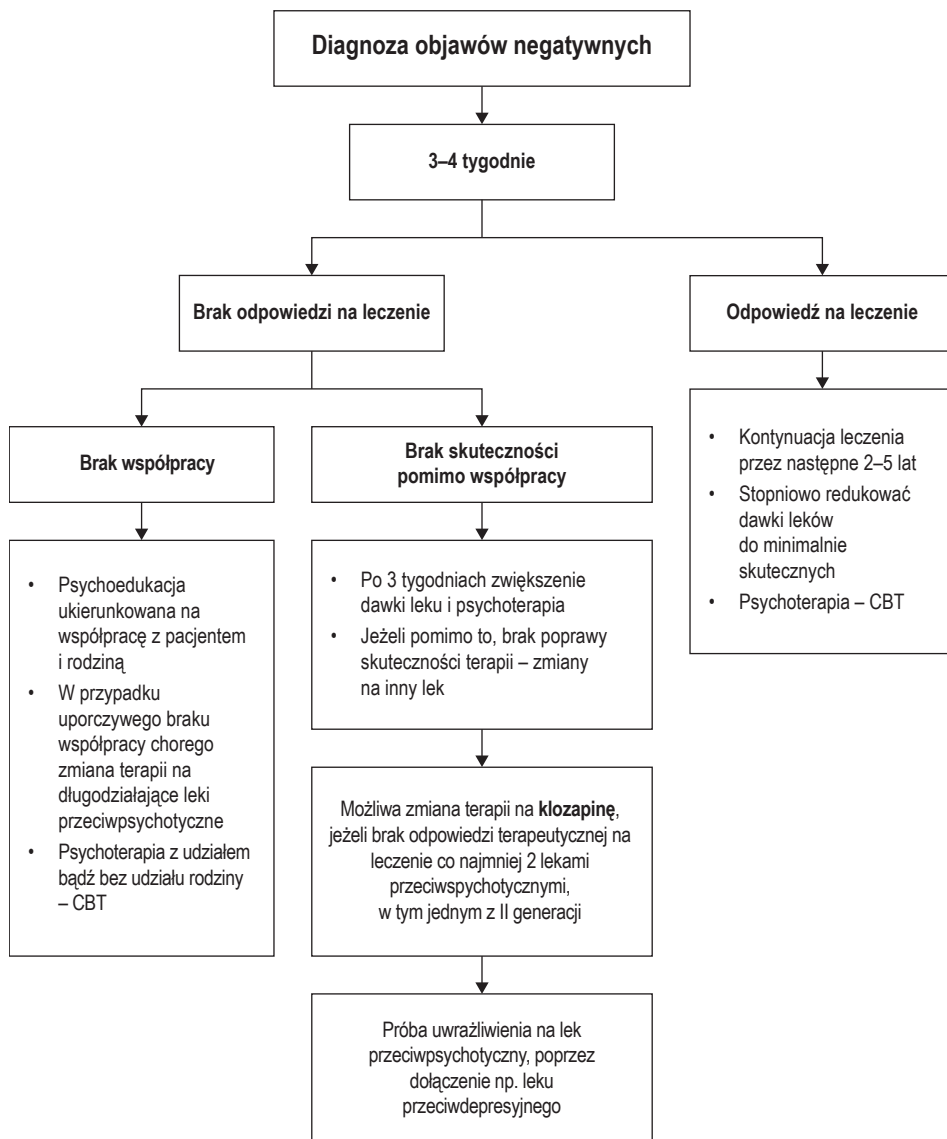
Podkreśla się konieczność uwzględnienia w procesie leczenia rehabilitacji – metod terapii psychospołecznej, arteterapii, psychoterapii poznawczo-behawioralnej. Cele terapii osób chorujących na schizofrenię mogą być wspomagane także przez psychoedukację, trening metapoznawczy i terapię głosów z awatarem. Zwraca się uwagę na potrzebę oddziaływań rehabilitacyjnych, funkcjonowanie osoby chorej we wzbogaconym systemie społecznym, przerwanie jej izolacji, zapewnienie pracy i zaangażowanie w programy przeciwdziałające wykluczeniu [3].

2. Rekomendacje terapii schizofrenii z objawami negatywnymi – standardy farmakoterapii opracowane przez grupę ekspertów Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego

W standardach farmakoterapii schizofrenii z objawami negatywnymi powinno się wyróżnić dwie populacje chorych: pacjentów z objawami negatywnymi oraz pacjentów z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi (patrz dalej kryteria diagnostyczne dla drugiej grupy).

Aby zapewnić choremu optymalne warunki leczenia farmakologicznego, należy ustalić indywidualny plan terapii. Leczenie powinno być wieloetapowe i modyfikowane w zależności od zrealizowanych lub niezrealizowanych celów. Farmakoterapia winna uwzględniać kompleks interwencji o charakterze farmakologicznym i psychospołecznym.

Na rycinie 1 przedstawiono ogólną strategię postępowania w schizofrenii z objawami negatywnymi.



Rycina 1. Schemat postępowania terapeutycznego z pacjentem chorym na schizofrenię z objawami negatywnymi [2-4; pozostałe piśmiennictwo dostępne w części 1 standardów]

FARMAKOTERAPIA – ZALECENIA

2.1. Schizofrenia z objawami negatywnymi

Amisulpryd

- Dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi metaanaliza serii badań wskazuje na większą redukcję nasilenia tych objawów względem placebo, jednak ze względu na istotną statystycznie różnicę w zakresie redukcji objawów depresyjnych w części badań nie można jednoznacznie stwierdzić, czy w tych przypadkach lek wpływa na objawy pierwotne, czy wtórne; porównanie względem olanzapiny w tej populacji chorych nie wykazało różnic pomiędzy lekami.
- W populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi dostępne dowody wskazują na brak różnic w porównaniu z flufenazyną, haloperidolem i ziprazidonem.
- Wpływ na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej osób chorych na schizofrenię niezależnie od ich początkowego nasilenia oceniano w licznych badaniach randomizowanych, z których wyników zarysowuje się trend wskazujący na wyższą skuteczność amisulprydu względem leków I generacji i porównywalną względem leków II generacji.
- Konieczne niskie dawkowanie 50–300 mg/dzień. Występuje ryzyko działań niepożądanych, które mogą indukować wtórne objawy negatywne. W wyższych dawkach wzrasta ryzyko objawów pozapiramidowych i zaburzeń metabolicznych.

Arypiprazol

- Lek ten nie był badany w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi.
- Dostępne dowody naukowe dotyczą jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię i wskazują one na porównywalną lub lepszą skuteczność względem leków I generacji oraz porównywalną skuteczność względem leków II generacji.
- Lek ma korzystny profil bezpieczeństwa; u pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu można rozważyć postać do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu.

Klozapina

- Nie są dostępne badania dla populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi.
- Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi (w tym wypadku z „zespołem ubytkowym” lub z wysokim nasileniem objawów negatywnych) wyniki dwóch badań nie wskazują na przewagę leku względem haloperidolu.

- Jej wpływ na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię niezależnie od ich początkowego nasilenia oceniano w licznych badaniach randomizowanych, które w dużej mierze wskazują na przewagę względem leków I generacji i brak różnicy względem leków II generacji.
- Wysokie ryzyko wystąpienia agranulocytozy. Podczas leczenia należy monitorować liczbę białych krwinek.
- Dawkę należy dostosowywać indywidualnie.

Kwetiapina

- Nie są dostępne badania dla populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi.
- Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi wyniki 2 badań wskazują na brak różnic względem olanzapiny, natomiast wyniki porównania względem risperidonu w opinii autorów badania nie są znamienne statystycznie (dane prezentowane w przeglądzie systematycznym, do którego odnoszą się m.in. wytyczne WFSBP, wskazują na przewagę kwetiapiny).
- Jej wpływ na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię niezależnie od ich początkowego nasilenia oceniano w licznych badaniach randomizowanych, z których wyników zarysowuje się trend wskazujący na porównywalną lub wyższą skuteczność kwetiapiny względem leków I generacji i porównywalną względem leków II generacji.
- Wymaga dawkowania na niskim poziomie dawek (300–450 mg/dzień). Występuje wysokie ryzyko zaburzeń metabolicznych i sedacji, a tym samym rozwoju wtórnych objawów negatywnych.

Lurazidon

- Lek ten nie był badany w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi.
- Dostępne dowody naukowe dotyczą jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej (niezależnie od ich nasilenia), a wyniki dla porównania względem placebo nie były spójne i wskazywały na brak różnic lub przewagę lurazidonu, natomiast pojedyncze badania dla porównania z lekami II generacji zasadniczo nie wskazują na znamienne różnice.
- Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia prolaktyny, wzrostu masy ciała i sedacji, a tym samym rozwoju wtórnych objawów negatywnych.

Olanzapina

- Dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi dostępne są 3 badania, w których nie wykazano różnic względem amisulprydu oraz asenapiny oraz wykazano przewagę względem haloperidolu, natomiast wyniki porównania względem placebo nie były jednoznaczne i w zależności od zastosowa-

nej metody analizy danych i dawki leku wskazywały na brak różnic lub przewagę olanzapiny.

- W populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi nie wykazano różnicy względem kwetiapiny oraz wskazuje się na przewagę olanzapiny względem risperidonu; dodatkowo wyniki dla podgrup jednego badania wskazują przewagę względem haloperidolu, jednak tylko dla najwyższej spośród analizowanych dawek lub dla wybranych komponentów skali SANS.
- Pozostałe dane dotyczą jej wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej (niezależnie od ich nasilenia) i dla porównania względem leków I generacji badania w dużej mierze wskazują na przewagę olanzapiny. Warto wszakże odnotować, że w jednym z badań, w którym wykazano przewagę olanzapiny nad haloperidolem i risperidonem, po dostosowaniu do czynników zakłócających związanych z wtórnymi objawami negatywnymi wyniki nie były istotne statystycznie. Trend w kierunku braku różnic względem risperidonu i innych leków II generacji potwierdzają liczne badania.
- Wymaga dawkowania na niskim poziomie dawek (5 mg/dzień). Występuje wysokie ryzyko zaburzeń metabolicznych i sedacji, a tym samym rozwoju wtórnych objawów negatywnych.
- U pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci olanzapiny można rozważyć postać do wstrzykiwań domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu.

Paliperidon

- Lek ten nie był badany w ramach oceny jego skuteczności w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi, jednak zagregowane dane z 3 badań pozwoliły na wyodrębnienie wyników dla podgrupy chorych z przeważającymi objawami negatywnymi, a wyniki tej analizy wskazują na przewagę paliperidonu względem placebo.
- Nieliczne badania, dla których możliwa była ocena wpływu na objawy negatywne w porównaniu z lekami II generacji, nie są w pełni spójne, jednak zasadniczo wskazują na porównywalną skuteczność.
- U pacjentów, którzy reagowali wcześniej na doustne leczenie paliperidonem lub risperidonem, można rozważyć postać domięśniowych iniekcji paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu.

Risperidon

- Dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi wyniki 1 badania wskazują na wyższą skuteczność kariprazyny względem risperidonu.
- W populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi dostępne są wyniki 3 badań wskazujące na: nominalną przewagę risperidonu przy braku różnic istotnych statystycznie względem flupentiksolu oraz przewagę olanzapiny (wyniki

porównań względem olanzapiny są jednak obarczone określoną niepewnością – opisano ją w podrozdziale dotyczącym olanzapiny w cz. 1). Jedno badanie dla porównania względem kwetiapiny w opinii autorów badania nie wskazuje na istnienie różnic pomiędzy grupami (dane prezentowane w przeglądzie systematycznym, do których odnoszą się m.in. wytyczne WFSBP wskazujące na przewagę kwetiapiny).

- Wyniki odnoszące się do wpływu na zmianę nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię (niezależnie od ich nasilenia) są bardzo liczne i wskazują na przewagę risperidonu względem leków I generacji oraz brak różnic względem leków II generacji.
- Najwyższą skuteczność kliniczną osiągają dawki 4–6 mg. Przekroczenie dawki 6 mg wiąże się z bardzo wysokim wzrostem ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych.
- Występuje wysokie ryzyko zwiększenia stężenia prolaktyny we krwi i zwiększenia masy ciała.
- U pacjentów niewspółpracujących można rozważyć postać do wstrzykiwań domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu.

Sertindol

- Lek ten nie ma badań w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi.
- Nieliczne dowody odnośnie skuteczności sertindolu w redukcji nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej (niezależnie od ich początkowego nasilenia) nie wykazały znamiennych różnic względem leków I generacji ani II generacji.
- Podczas leczenia konieczne monitorowanie EKG. Wysokie ryzyko wydłużenia odstępu QT.
- Leczenie należy rozpoczynać od dawki 4 mg/dobę. Dawka początkowa 8 mg lub szybkie zwiększenie dawki wiąże się z istotnie zwiększonym zagrożeniem hipotonią ortostatyczną.

Ziprazidon

- Lek ten nie ma badań dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi.
- Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi dostępne jest 1 badanie, w którym nie wykazano różnicy względem amisulprydu.
- Stosunkowo nieliczne dowody odnośnie jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię wskazują na brak różnic lub przewagę względem leków I generacji oraz brak różnic względem leków II generacji.
- Istnieje ryzyko wydłużenia odstępu QT.

- W leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę; w wielu przypadkach może wystarczyć dawka 20 mg podawana dwa razy na dobę.

Politerapia: lek przeciwpsychotyczny + lek przeciwdepresyjny

- Wyniki badań są niejednoznaczne, mimo popularności tej metody. Prawdopodobne korzystne efekty z wykorzystaniem leków przeciwdepresyjnych katecholaminergicznych (reboksetyna, bupropion, mirtazapina).
- Potwierdzone względne bezpieczeństwo połączenia leków przeciwpsychotycznych i leków przeciwdepresyjnych [7].

Politerapia: lek przeciwpsychotyczny + lek przeciwzapalny

- Badania eksperymentalne (minocyklina, celekoksyb, kwas acetylosalicylowy).
- Dotyczy leków zarejestrowanych w innych wskazaniach; bezpieczeństwo politerapii nie zostało potwierdzone w odpowiednich warunkach.

Politerapia: lek przeciwpsychotyczny + lek psychostymulujący

- Badania eksperymentalne (lisdeksamfetamina, modafinil i armodafinil).
- Dotyczy leków zarejestrowanych w innych wskazaniach; bezpieczeństwo politerapii nie zostało potwierdzone w odpowiednich warunkach.

Politerapia: lek przeciwpsychotyczny + memantyna

- Badania eksperymentalne.
- Dotyczy leków zarejestrowanych w innych wskazaniach; bezpieczeństwo politerapii nie zostało potwierdzone w odpowiednich warunkach.

Politerapia: Najczęściej stosowane połączenie to klozapina + inny lek przeciwpsychotyczny

2.2 Schizofrenia z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi

Kryteria diagnostyczne:

- utrzymywanie się objawów negatywnych przewlekłe przez co najmniej 6 miesięcy;
- uzyskanie następującej punktacji w Kwestionariuszu do Oceny Przeważających Objawów Negatywnych:
 - suma punktów w podskali objawów negatywnych ≥ 24 ;
 - 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na ≥ 4 :
 - błędy afekt,
 - awolicja,
 - brak spontaniczności/płynności w rozmowie;
 - suma punktów w podskali objawów pozytywnych ≤ 19 .

(*Kwestionariusz do Oceny Przeważających Objawów Negatywnych* dostępny jest w Załączniku 1).

Kariprazyna

- Lek ten jako jedyny spośród analizowanych ma badanie potwierdzające jego istotną statystycznie przewagę nad innym lekiem II generacji w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi, u których taki stan kliniczny pozostawał stabilny od co najmniej 6 miesięcy (z badania wykluczano chorych z wtórnymi objawami negatywnymi spowodowanymi zaburzeniami depresyjnymi i polekowymi objawami parkinsonowskimi, dlatego można wnioskować, że lek w istotnym stopniu wpływa na redukcję nasilenia pierwotnych objawów negatywnych).
- Pozostałe dowody naukowe dotyczą populacji ogólnej, dla której wykazano przewagę kariprazyny względem placebo w redukcji objawów negatywnych.
- Lek ma korzystny profil bezpieczeństwa.

2.3. Zalecenia towarzyszące

1. Aby zapewnić chorym optymalne warunki farmakologicznego leczenia objawów negatywnych, należy:
 - a) uzyskać remisję w zakresie następujących obszarów klinicznych:
 - i. objawów wytwórczych;
 - ii. objawów pozapiramidowych;
 - iii. objawów depresyjnych;
 - iv. polekowych zaburzeń aktywności (akinezja, sedacja);
 - b) dostosowywać leczenie w zależności od fazy (ostry epizod, konsolidacja, stabilizacja i utrwalanie remisji) przez:
 - i. monitorowanie objawów psychopatologicznych i zdarzeń niepożądanych;
 - ii. realizowanie planu leczenia danym lekiem według ryciny 2;
 - iii. weryfikowanie możliwości osiągnięcia celów funkcjonowania psychospołecznego niezależnie od oceny jakości życia.
2. Niezbędne jest uruchomienie towarzyszącego programu wsparcia psychospołecznego, obejmującego:
 - a) realizację programu psychoedukacji dla pacjentów i ich rodzin (opiekunów);
 - b) wykorzystanie technik psychoterapeutycznych o względnie najwyższej efektywności, w tym psychoterapii poznawczo-behawioralnej (*Cognitive-Behavioral Therapy* – CBT);
 - c) uczestnictwo pacjenta w programie chronionego zatrudnienia;
 - d) uczestnictwo pacjenta w programach środowiskowego wsparcia, zapewnianych przez podmioty instytucjonalne i pozainstytucjonalne.
3. Na etapie postawienia diagnozy oraz w fazie leczenia podtrzymującego należy:
 - a) wykonać badania: EKG, morfologii krwi, ciśnienia tętniczego, poziomu kreatyniny w surowicy, stężenia elektrolitów;
 - b) pacjent powinien zaprzestać palenia papierosów;

- c) systematycznie monitorować: masę ciała (BMI), profil metaboliczny (poziom glukozy, HbA1C) i lipidowy (LDL, HDL, trójglicerydy), obwód pasa, poziom prolaktyny.
4. Pożądane jest dążenie do zdrowego trybu życia – zwiększenie aktywności fizycznej pacjenta i wdrożenie optymalnych nawyków żywieniowych.

3. Podsumowanie

Skuteczność leczenia antypsychotycznego ostrych zaburzeń psychiatrycznych, głównie objawów wytwórczych, jest określana w schizofrenii jako ograniczona, jednak faktycznie jeszcze bardziej ograniczona jest skuteczność leczenia zaburzeń przewlekłych, zwłaszcza tych z przewagą objawów negatywnych [8]. Wymiar negatywny choroby może być najistotniejszy w całej prognozie. W długoterminowej perspektywie możliwość uzyskania poprawy funkcjonalnej będzie zależeć w praktyce od możliwości redukcji objawów negatywnych. Taką możliwość dają nowe leki przeciwpsychotyczne: częściowi agoniści dopaminowi (D2, D3) oraz serotoninowi (5-HT1A) [9].

Każdy atypowy lek przeciwpsychotyczny ma swój profil wiązania receptorowego, który różni się od innych leków przeciwpsychotycznych. Unikatowy profil wiązania każdego z leków przeciwpsychotycznych wpływa zarówno na skuteczność w zmniejszaniu objawów negatywnych, jak i na skłonność do powodowania działań ubocznych. Profil receptorowy leku przeciwpsychotycznego w redukcji objawów negatywnych powinien wiązać się z częściowym agonizmem receptorów dopaminowych D2/D3, działaniem na limbiczne i korowe receptory dopaminowe D3 i pobudzeniem receptorów serotoninowych 5-HT1A. Elementy profilu receptorowego leków przeciwpsychotycznych zawiera tabela 1.

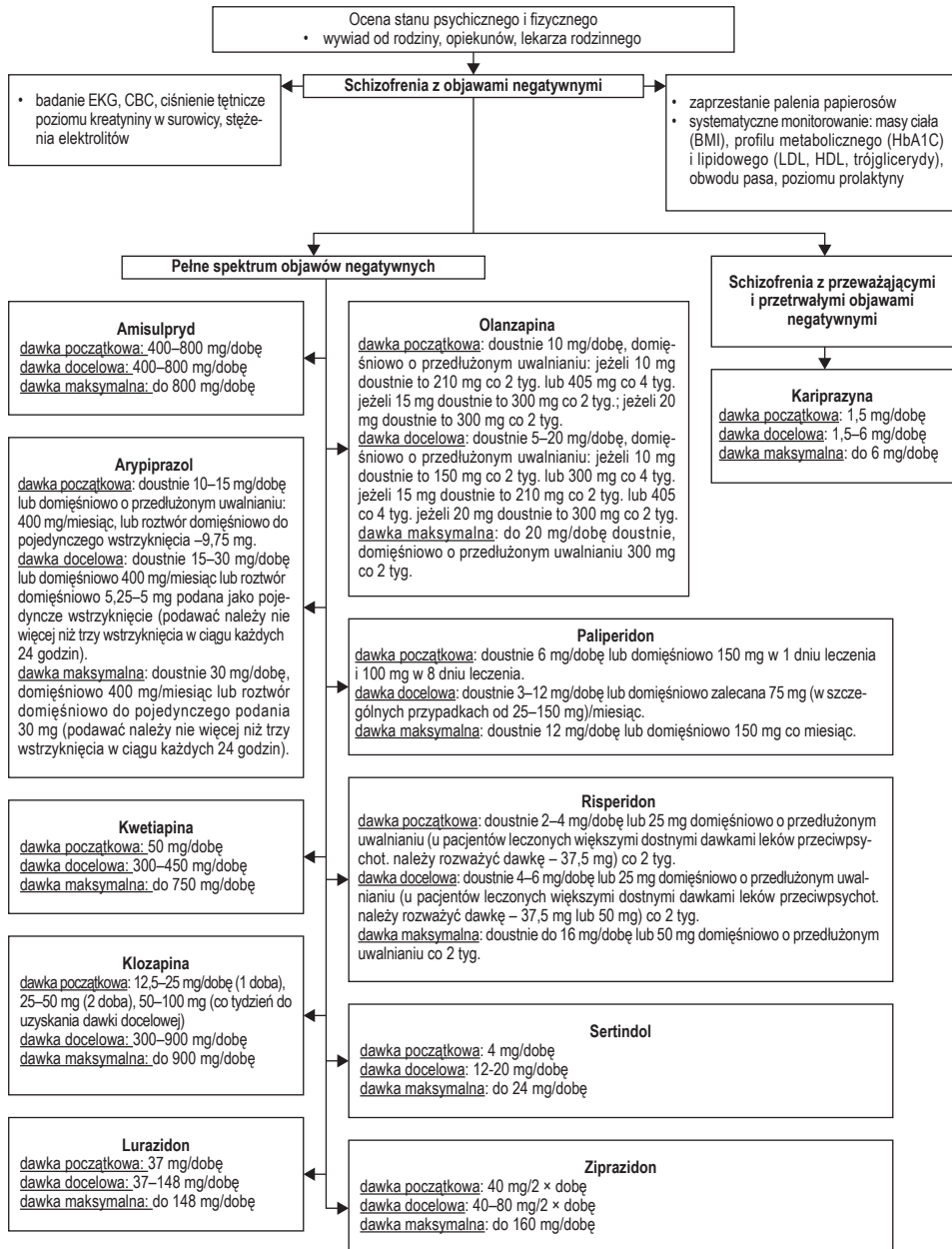
Nowe leki nie tylko stwarzają perspektywę ograniczenia ryzyka indukowania wtórnych objawów negatywnych, ale przede wszystkim oferują aktywną redukcję pierwotnych objawów negatywnych.

Praktyczny algorytm postępowania farmakoterapeutycznego w schizofrenii z objawami negatywnymi w zależności od stwierdzonych kryteriów diagnostycznych oraz czasu trwania choroby przedstawia rycina 2.

Tabela 1. Siła wiązania receptorowego leków przeciwpsychotycznych z grupy antagonistów serotoniny i dopaminy [11]

Lek	D										5-HT										α			
	1	2	3	4	1A	1A	1D	2A	2B	2C	3	6	7	M1	H1	1	2	SRI	NRI					
amisulpryd		XX_X	XXX					XX	XX			XX												
aripiprazol		XX_X	XXX		XXX	XXX	XX	XXXX	XXXX			XXX			XX	XX	XX							
kariprazyna		XX_XX	XXXX		XXX	XXX	XX	XXXX	X			X			XX	X								
lurasidon		X		XXXX			X					XXXX				XX	XX							
asenapina	XXX	XX_X	XXX	XXXX		XXX	XXXX	XXX	XXXX	X		XXXX	X	XXX	XXX	XXX	XXX							
sertindol	X	XX_X	XXX	XXX			XXXX		XXX			XX			X	XXX								
paliperidon		X					X					X			XX	X	X							
klozapina	X	X_	X	XX	X		XX	XXX	XX	X		XX	XXX	XXX	X	XXX	XXX							
risperidon	X	XX_X	XXX	XXX		X	XXXX	XX	XX			XXX			XX	XXX	XXX							
olanzapina	XX	X_X	XX	XX		X	XXX	XX	X	X		XX	X	XX	XXX	XX	XX							
kwetiapina	X	X_	X			X	XX	XX	X	X		X	XX		XXX	XXX	X							
ziprazidon		XX_X	XXX		X	XXX	XXXX	XX	XX			XXX			XX	XX	XX	X	X					

*, _ częściowy agonizm; D-dopaminergiczny, 5-HT-serotonergiczny (5-hydroksytryptamina), M-muskarynowy, H-histaminowy, α-alfa-adrenergiczny (norepinefryna); SRI-hamowanie zwrotnego wychwytu serotoniny, NRI-hamowanie zwrotnego wychwytu norepinefryny



Rycina 2. Schemat postępowania farmakoterapeutycznego w schizofrenii: z objawami ujemnymi oraz przeważającymi i przetrwałymi objawami ujemnymi – standardy Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego [10; pozostałe piśmiennictwo dostępne w części 1 standardów]

Piśmiennictwo

1. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO i wsp. *American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*, 2nd ed. 2010. https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf (dostęp: 22.10.2018).
2. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF i wsp. *The WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance*. World J. Biol. Psychiatry. 2012; 13(5): 318–378.
3. 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).
4. NICE. *Recommendations. Psychosis and schizophrenia in adults: Prevention and management*. 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/1-Recommendations#promoting-recovery-and-possible-future-care-2> (dostęp: 22.10.2018).
5. Voineskos D, Daskalakis ZJ. *A primer on the treatment of schizophrenia through repetitive magnetic stimulation*. Expert Rev. Neurother. 2013; 13(10): 1079–1082.
6. Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, Huerta ST, Alva G, Thai TM i wsp. *Therapeutic effects of individualized alpha frequency Transcranial Magnetic Stimulation (aTMS) on negative symptoms of schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2005; 32(3): 556–561.
7. 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.
8. Barry SJ, Gaughan TM, Hunter R. *Schizophrenia*. BMJ Clin. Evid. 2012; 2012: 1007.
9. Beck AT, Rector NA, Stolar N, Grant P. *Schizofrenia w ujęciu poznawczym. Teoria, badania i terapia*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2010.
10. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. *Dawkowanie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych wybranych atypowych leków przeciwpsychotycznych*. <http://urpl.gov.pl/pl> (dostęp: 12.12.2018).
11. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*, 4th ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2013.

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

Otrzymano: 21.11.2018
Zrecenzowano: 1.12.2018
Otrzymano po poprawie: 12.12.2018
Przyjęto do druku: 13.12.2018

Załącznik 1

KWESTIONARIUSZ DO OCENY PRZEWAŻAJĄCYCH OBJAWÓW NEGATYWNYCH

Oceń natężenie każdego z wymienionych poniżej objawów w punktacji od 1 do 7. Punkt 1 oznacza brak objawu, punkt 7 – najwyższe natężenie objawu.

Objawy negatywne: błady afekt, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem, awolicja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, spowolnienie ruchowe, aspołeczność

Objawy pozytywne: urojenia, niezwykle treści myślowe, omamy, postawa wielkościowa, przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość

Dla stwierdzenia przeważających objawów negatywnych pacjent powinien uzyskać następujące rezultaty:

- suma punktów dla objawów negatywnych ≥ 24 ,
- 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na ≥ 4 ,
- błady afekt,
- awolicja,
- brak spontaniczności/płynności w rozmowie,
- suma punktów dla objawów pozytywnych ≤ 19 .

Dla stwierdzenia przetrwałości objawów negatywnych – powinny utrzymywać się przez co najmniej 6 miesięcy.