

Małgorzata Rzewuska

PODSTAWY LECZENIA SCHIZOFRENII

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

WSTĘP

Przez pierwsze dwadzieścia lat od wprowadzenia chlorpromazyny zmierzano do ustalenia wskazań dla poszczególnych neuroleptyków, największą wagę przywiązując do siły działania przeciwpsychotycznego leków o różnej budowie chemicznej. Pod koniec lat sześćdziesiątych, wraz z ożywieniem nurtu antypsychiatrii, pojawia się tendencja do rezygnacji z farmakoterapii, skracania leczenia podtrzymującego, leczenia przerywanego lub interwencyjnego stosowania leków.

Równocześnie obowiązywał pogląd, że dopiero wyraźne objawy parkinsonowskie wskazują na to, że stosowana jest odpowiednio duża dawka, skuteczna przeciwpsychotycznie. Toteż jeszcze w latach 80. dość szeroko stosowano bardzo duże dawki leków, niekiedy nawet we wlewach dożylnych.

W ostatnim dziesięcioleciu wraz z upowszechnieniem się kłozapiny i pojawieniem nowych, atypowych neuroleptyków, szerzej zaczęto stosować skale służące do oceny zaburzeń, uwzględniające objawy negatywne i niepożądane. Wyniki prowadzonych badań wpłynęły na zmianę oczekiwań w stosunku do leków przeciwpsychotycznych. Uwzględnianie wpływu choroby, ale i leczenia na jakość życia i samopoczucia chorych wykazało, że celem terapii powinno być nie tylko szybkie uspokojenie, zniesienie omamów i patologicznego lęku rodzącego urojenia. Za równie ważne uznano taką modyfikację terapii, która pozwoliłaby uniknąć działań niepożądanych leków, powodujących spowolnienie, zaburzenie sprawności, stłumienie, oszołomienie i depresję.

Porównywanie skuteczności działania przeciwpsychotycznego wykazało, że pod tym względem różne neuroleptyki działają podobnie. Okazało się także, że równie skuteczne przeciwpsychotycznie są wielkie, średnie i niewielkie dawki.

Wykazano, że pomimo iż niewrażliwość na leki nie zależy od dotychczasowego leczenia a wiąże się z nieznanymi dotąd i nieprzewidywalnymi cechami chorych i choroby, to u części chorych, u których neuroleptyki zawiodły można uzyskać poprawę stosując leki o odmiennych mechanizmach działania, takie jak np. kłozapina czy risperidon.

Uwzględnianie nie odrębnych działań klinicznych, lecz występowania działań niepożądanych, ich częstotliwości i rodzaju pozwoliło na tworzenie

wzorców optymalnego postępowania klinicznego. Wyniki tych działań, zwane często nowymi standardami leczenia, są ukierunkowane na popularyzację podstawowych, najbardziej bezpiecznych, najczęściej skutecznych zaleceń.

Celem opracowania jest zebranie tych zasad, które mogą być przydatne psychiatrom w porządkowaniu wiedzy. W pracy odwołuję się do własnego doświadczenia klinicznego oraz wykorzystuję literaturę fachową, a także zamieszczone w poprzedniej części zeszytu opinie ekspertów.

ELEMENTARNE ZASADY LECZENIA CHORYCH NA SCHIZOFRENIĘ

Schizofrenia jest chorobą przewlekłą, która nie tylko przejawia się zaburzeniami przeżywania i społecznego funkcjonowania, występującymi okresowo lub nieprzerwanie, ale powoduje zazwyczaj znaczne upośledzenie w wielu dziedzinach życia i zdrowia, a nierzadko także samobójstwa i inne szczególne stany zagrażające życiu.

Postępowanie lecznicze w schizofrenii obejmuje wielostronne działania zmierzające do ograniczenia liczby i częstości nawrotów oraz zmniejszenia uszczerbku zdrowia i śmiertelności.

W leczeniu chorego na schizofrenię należy poznać i rozumieć jego potrzeby i dążenia, konflikty wewnętrzne, mechanizmy obronne, sposoby radzenia sobie i wytrzymałość. Niezbędne jest uwzględnienie wszystkich czynników biologicznych, społecznych, kulturowych i środowiskowych, które mogą wpływać na przystosowanie. Należy prowadzić edukację na temat choroby, leczenia, udzielać wskazówek i wyjaśnień, pomagać w problemach codziennych.

Leczenie obejmuje wiele działań: podtrzymywanie i utrwalanie współdziałania w leczeniu, monitorowanie stanu psychicznego, edukację na temat choroby i jej zwalczania, określenie potrzeby farmakoterapii i innych oddziaływań, dostosowywanie planu leczenia, szybkie rozpoznanie i odpowiednie leczenie zaostrzeń, poznanie objawów prodromalnych i spustowych nawrotów, oddziaływanie ukierunkowane na ułatwienie zrozumienia i adaptacji do psychospołecznych następstw choroby i poprawę funkcjonowania w rodzinie, inicjowanie działań służb społecznych i opieki środowiskowej.

Dobry wynik leczenia schizofrenii w dużym stopniu zależy od motywowania i pozyskania do współpracy pacjenta, a także jego bliskich. Lecznictwo psychiatryczne dysponuje lekami, które znoszą objawy wytwórcze psychozy, a także zmniejszają gotowość do reakcji psychotycznych. Jednak bardzo często (u 80–95% leczonych) powodują one objawy niepożądane, które są najczęstszą przyczyną niechęci do przyjmowania leków (38, 40).

Uboczne działania leków (takie jak senność, osłabienie, przyrost masy ciała, objawy pozapiramidowe i antycholinergiczne) zazwyczaj są dla chorych bardziej uciążliwe, niż przeżycia psychotyczne (88). Dlatego też niezwykle istotny jest dobór leku nie tylko pod kątem skuteczności w zwalczaniu

objawów wytwórczych, ale także uwzględniający tolerancję leku i działania niepożądane.

Kolejnym ważnym czynnikiem warunkującym gotowość chorego do współpracy w leczeniu jest umożliwienie mu decydowania o własnym życiu w atmosferze pozbawionej nadmiernych napięć i oczekiwań ze strony jego bliskich. Rodziny chorych jako chorobowe dostrzegają najczęściej jedynie objawy wytwórcze, a inne zaburzenia traktują jako złe zachowania, które są godne potępienia jako wynik złej woli pacjenta. Uzyskanie przez członków rodziny pacjenta prawidłowego stosunku do choroby i jej zwalczania jest bardzo trudne i zazwyczaj wymaga długotrwałej pracy terapeutycznej (74, 105, 110).

Wczesne rozpoczęcie farmakoterapii na początku psychozy w dalszym przebiegu choroby zapobiega powstawaniu nasilonych zaburzeń funkcji poznawczych (99, 118) i deterioracji osobowości (125). Ponadto długotrwałość okresu przed rozpoczęciem farmakoterapii wiąże się z wydłużeniem okresu niezbędnego do uzyskania poprawy klinicznej, a także z gorszą jakością poprawy (72).

Nieprzerwane stosowanie leków neuroleptycznych zmniejsza ryzyko nawrotów i nasilenie objawów. Toteż zbyt późne rozpoczęcie lub przedwczesne przerwanie leczenia farmakologicznego jest niewłaściwe. Rodzaj, dawka i okres stosowania leku zależą przede wszystkim od fazy choroby (72, 78, 121).

1. LECZENIE W POCZĄTKOWYM OKRESIE SCHIZOFRENII

Pojawienie się objawów wytwórczych lub zaburzeń zachowania nasuwających podejrzenie psychozy wymaga zawsze konsultacji psychiatrycznej.

Badanie psychiatryczne musi objąć zebranie dokładnej anamnezy dotyczącej rozwoju, przebytych chorób somatycznych i przebiegu zaburzeń psychicznych, badanie aktualnego stanu psychicznego, badanie stanu somatycznego i stanu neurologicznego. Podstawowe badania laboratoryjne służą nie tylko do wykluczenia schorzeń somatycznych, które mogłyby powodować zaburzenia psychiczne, ale także do rozpoznania współistniejących schorzeń oraz poznania ewentualnych ograniczeń w zamierzonej farmakoterapii.

U chorych w wieku młodzieńczym lub jeśli z wywiadu wiadomo, że pacjent przyjmował środki uzależniające, należy wykonać badanie toksykologiczne (na obecność narkotyków).

U chorych z przebytych schorzeniem układu krążenia należy wykonać badanie ekg.

Podejrzenie zmian organicznych wymaga wykonania zapisu eeg.

U kobiet w okresie rozrodczym przed rozpoczęciem farmakoterapii należy wykonać test ciążowy.

Badanie stanu psychicznego i somatycznego powinno pozwolić na określenie, czy istnieje zagrożenie bezpieczeństwa chorego lub jego otoczenia (np. odwodnienie, ryzyko samobójstwa lub agresji pod wpływem omamów rozkazujących).

Wybór miejsca leczenia

Należy zapewnić bezpieczną i skuteczną formę leczenia, a równocześnie wybrać możliwość jak najmniej uciążliwą dla chorego. Należy rozważyć korzyść i ryzyko różnych form leczenia, zależnie od obecnej kondycji chorego (uwzględniając potrzebę leczenia somatycznego), funkcjonowanie rodzinne i społeczne, oparcie społeczne, oczekiwania chorego i jego bliskich, możliwości leczenia domowego.

Leczenie szpitalne jest wskazane u chorych, którzy mogą stanowić zagrożenie dla siebie lub innych lub ze względu na stan somatyczny wymagają pobytu w szpitalu, lub gdy nasilenie zaburzeń psychicznych nie pozwala na leczenie w innych formach lecznictwa. Choremu należy przystępnie wyjaśnić potrzebę leczenia szpitalnego, co często prowadzi do zgody na hospitalizację. Skierowanie do szpitala wbrew woli pacjenta może mieć miejsce tylko wtedy, gdy spełnione są warunki ustawowe zastosowania leczenia przymusowego.

W wyborze miejsca leczenia należy brać pod uwagę najmniejszą uciążliwość leczenia dla chorych i ich rodzin, uwzględnić dostępne formy hospitalizacji częściowej i domowej oraz inne możliwości leczenia środowiskowego (110).

Leczenie – cele

Leczenie w ostrej fazie choroby winno zapobiegać niebezpiecznym zachowaniom, stłumić objawy psychozy, a w celu umożliwienia szybkiego powrotu chorego do poziomu jego najlepszego funkcjonowania poprawić współżycie chorego i jego rodziny, określić dalszy plan leczenia i udostępnić odpowiednie formy dalszej opieki i leczenia podtrzymującego poza szpitalem.

Oddziaływania psychospołeczne powinny być ukierunkowane na zmniejszenie nadmiernego reagowania na stres. Psychiatra powinien w przystępny sposób przekazać choremu informacje, które mogą podnieść umiejętności radzenia sobie z chorobą, wyjaśnić plan leczenia, jego działanie i ograniczenia, skutki zaniechania leczenia oraz rolę, jaką odgrywa współdziałanie chorego w leczeniu. Za zgodą pacjenta należy rozpocząć spotkania z rodziną chorego mające na celu edukację na temat choroby i zmotywowanie do współpracy w leczeniu.

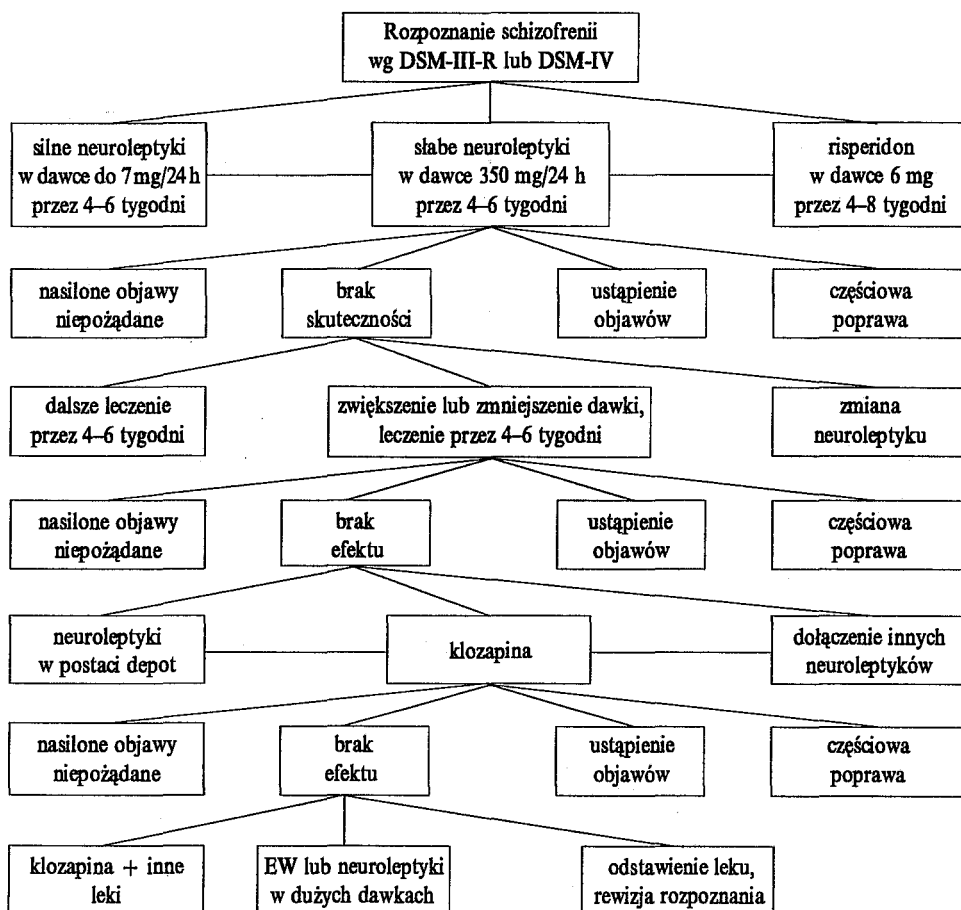
Stosowanie leków przeciwpsychotycznych

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić zdolność pacjenta do decydowania o stosowaniu leków. W stanach ostrej psychozy, gdy chory z powodu zaburzeń psychicznych zagraża bezpośrednio swojemu życiu albo życiu lub zdrowiu innych osób i nie wyraża zgody na stosowanie leków, lekarz może zdecydować o podawaniu ich wbrew woli pacjenta. W innych okolicznościach niezbędna jest ocena, czy uznanie prawa chorego do odmowy przyjęcia leków w danej chwili nie ułatwi lepszego współdziałania chorego w terapii w przyszłości, przy ponawianiu namów.

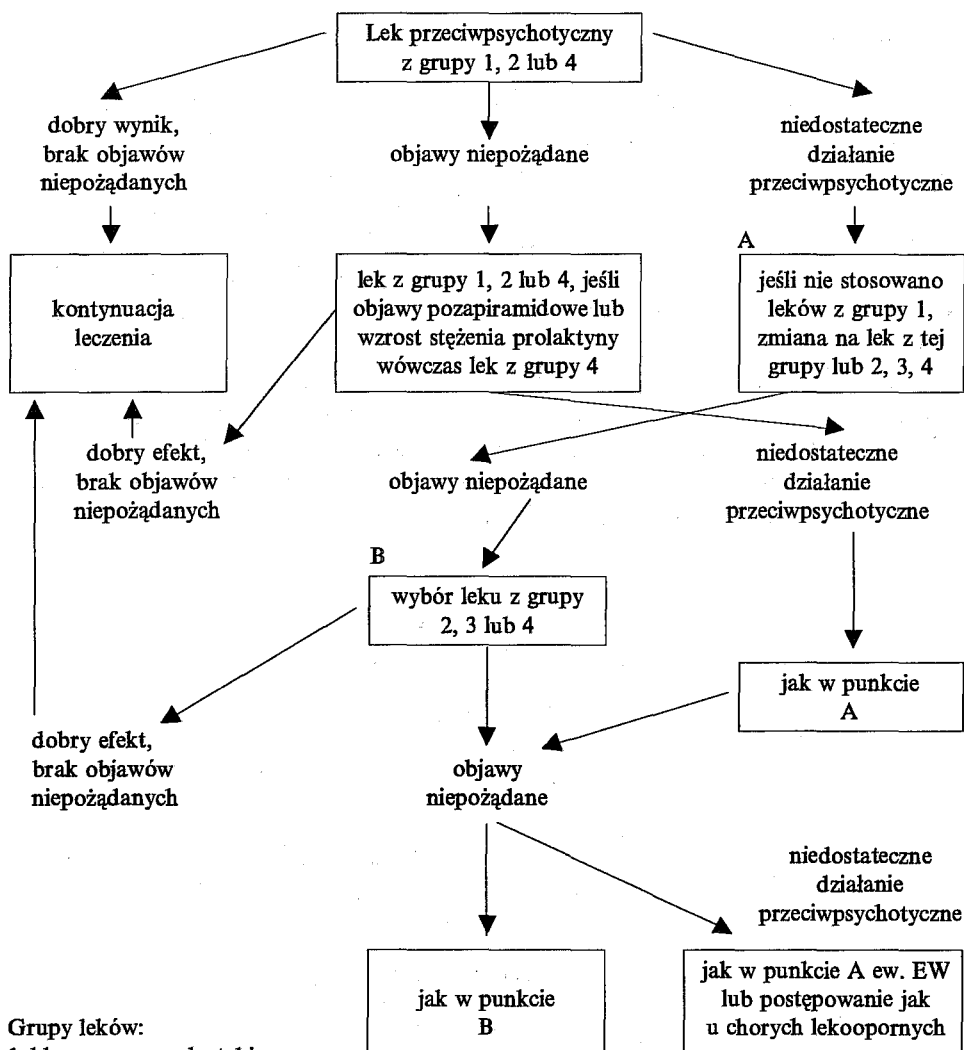
Leczenie chorych pierwszorazowych

W ubiegłych latach opublikowano algorytmy leczenia rekomendowane przez grona ekspertów w USA (6, 28, 128), Wielkiej Brytanii (22) i Japonii (103). W pierwszym opublikowanym (1993) amerykańskim algorytmie (28) proponowano w ostrym epizodzie schizofrenii rozpoczynanie leczenia od neuroleptyku o średniej sile neuroleptycznej (np. trifluoperazyny lub tioteksenu), silnego neuroleptyku (haloperidolu) lub risperidonu. W kolejnej rewizji (1995) w miejsce neuroleptyków o pośredniej sile neuroleptycznej proponowano słaby neuroleptyk (128) (ryc. 1).

W kolejnym schemacie (1997) eksperci amerykańscy (6) zalecają jako równorzędne leki: konwencjonalne neuroleptyki, risperidon lub leki atypowe (olanzapinę lub będące w toku rejestracji przez FDA sertindol i kwetiapinę), a w przypadku niedostatecznego efektu leczenia lub nasilonych objawów pozapiramidowych najpierw kolejną kurację jednym wybranym lekiem z wymienionych grup, a jako



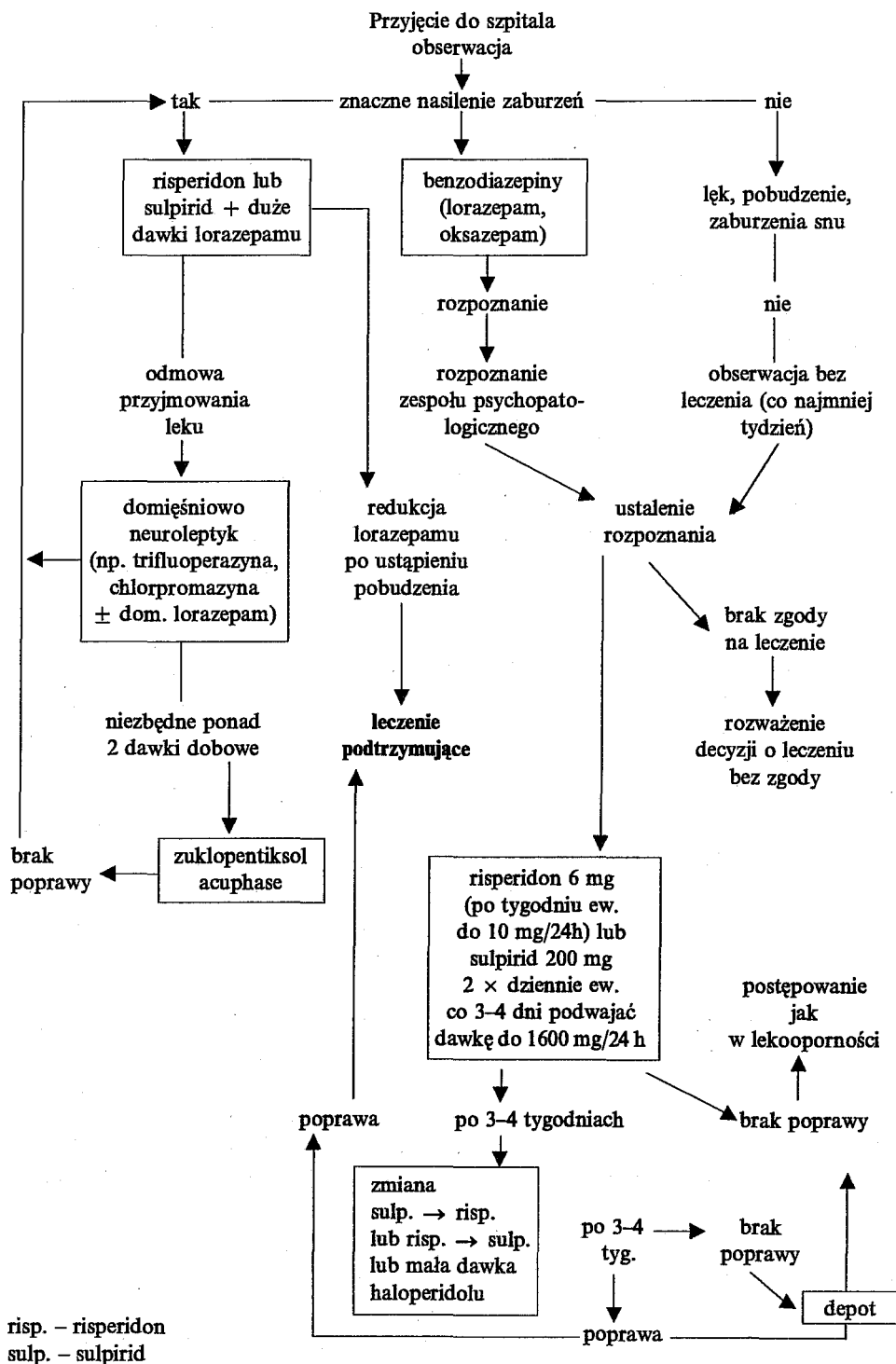
Ryc. 1. Amerykański algorytm leczenia schizofrenii (1995) (128)



Ryc. 2. Amerykański algorytm leczenia farmakologicznego w ostrej fazie psychozy (1997) (6)

trzeci kolejny wybór zalecają dowolny lek pod warunkiem, że nie będzie to klasyczny neuroleptyk (6) (ryc. 2).

Brytyjskie standardy z 1996 r. (ryc. 3) zalecają, aby u chorych pierwszorazowych – bez nasilonych zaburzeń – do ustalenia rozpoznania obserwować chorego przez tydzień (w warunkach szpitalnych), zalecają przy tym jeśli występują zaburzenia snu, lęk lub niepokój stosowanie benzodiazepiny (np. lorazepamu bądź oksazepamu), zwiększając jej dawkę do skutecznej,



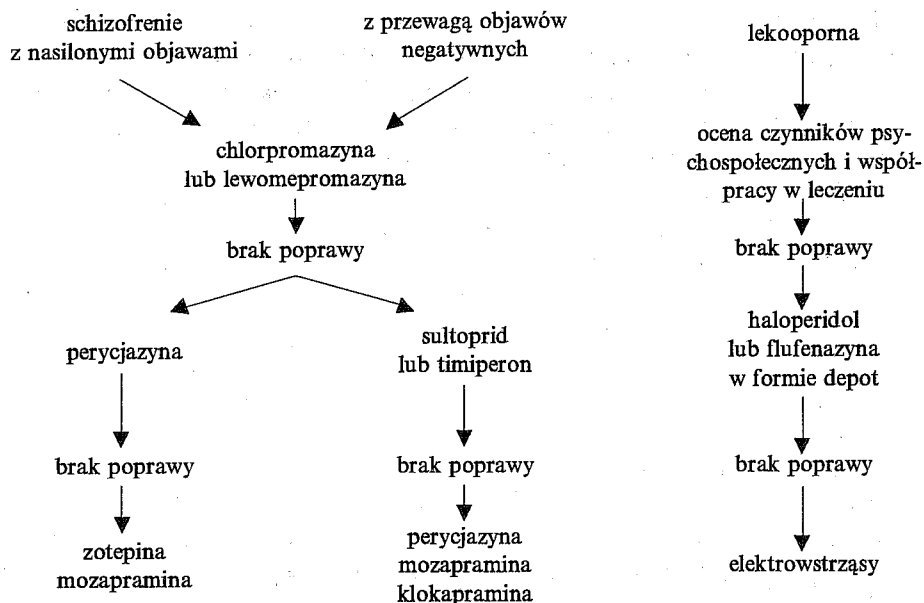
Ryc. 3. Brytyjski algorytm leczenia pierwszorazowych chorych (1996) (22)

a następnie ją redukując. Jeśli zostanie ustalone rozpoznanie zespołu psychotycznego zalecają leczenie risperidonem lub sulpiridem. Proponują podwyższenie risperidonu do 6 mg/24 h, leczenie przez tydzień i w zależności od potrzeby zwiększenie dawki do maksymalnie 10 mg/24 h. Zalecają dawkę sulpiridu od 200 mg 2×dziennie (podwajają dawkę co 3–4 dni) do 1600 mg/24 h. Jeśli leczenie przez dalsze 3–4 tygodnie nie przyniesie poprawy, zalecają stosowanie drugiego z leków (sulpirid – risperidon lub risperidon – sulpirid) lub małą dawkę haloperidolu przez 3–4 tygodnie, a jeśli nadal nie nastąpi poprawa zastosowanie leku w formie depot. Natomiast u chorych z nasilonymi zaburzeniami zalecają rozpoczęcie leczenia risperidonem lub sulpiridem bez okresu obserwacji, ewentualnie z dołączeniem dużej dawki lorazepamu. Jeśli to leczenie nie będzie skuteczne, jako kolejne działanie proponują stosowanie neuroleptyku domięśniowo (np. trifluoperazyny lub chlorpromazyny) ewentualnie z dołączeniem lorazepamu, a u pacjentów, u których niezbędne jest częstsze niż dwukrotne w ciągu dnia podawanie leków – domięśniowo octanu zuklopentyksolu (Zuclopenthixol acuphase).

Sato opublikował w 1995 r. algorytmy leczenia w schizofrenii w Japonii (103). Porównanie tego modelu z algorytmami opracowanymi w innych krajach jest utrudnione ze względu na to, że w Japonii są zalecane leki przeciwpsychotyczne niedostępne w innych krajach (romperydol, sultopryd, timiperon, mozapramina, klokapramina, zotepina). Sato (ryc. 4) zaleca w stanach ostrej psychozy, jeśli w obrazie psychozy nasilenie pobudzenia jest niewielkie, stosowanie jako pierwszego leku – butyrofenonu: haloperidolu lub romperydolu w dawce dobowej 6–30 mg, a w razie braku efektu stosowanie flufenazyny (3–15 mg/24 h), a następnie perycjazyny (30–100 mg/24 h) lub sultoprydu (30–600 mg/24 h). W psychozie z pobudzeniem psychoruchowym zaleca natomiast chlorpromazynę (75–400 mg/24 h) lub lewomepromazynę (75–300 mg/24 h), a w razie braku poprawy butyrofenon wraz z zotepiną (75–200 mg/24 h). Jeśli nadal nie uzyska się poprawy, zaleca butyrofenon wraz z litem, karbamazepiną lub kwasem walproinowym.

Tak więc propozycje ekspertów zarówno amerykańskich, japońskich, jak i brytyjskich dotyczące leczenia chorych pierwszorazowych preferują leki o działaniu atypowym (risperidon, sulpirid, olanzapinę, a Japończycy sultopryd, romperidon, zotepinę) ze względu nie tyle na ich większą skuteczność, ale bardziej wybiórcze działanie, nie powodujące nasilonych reakcji pozapiramidowych ani działań antycholinergicznym i upośledzenia funkcji poznawczych. Ponadto uczeni brytyjscy są skłonni silne neuroleptyki stosować dopiero jako trzecią kolejną kurację. Zespoły ekspertów podkreślają, że wyższe ceny nowych leków w zupełności równoważą ich zalety, wśród których za najważniejszą uważają komfort leczenia pacjenta, owocujący lepszym stosunkiem do farmakoterapii także w późniejszym okresie choroby (62).

W stosunku do tradycyjnego leczenia częściej i niemal jako rutynowe zaleca się stosowanie w początkowym okresie psychozy benzodiazepin, zarówno u chorych niespokojnych (duże dawki), jak i w stanach lęku lub w zaburzeniach snu (116).



Ryc. 4. Japoński algorytm leczenia w schizofrenii (1995) (103)

U chorych, u których poprawa wystąpiła dopiero po kilku kuracjach Brytyjczycy wcześniej, bowiem już w pierwszej fazie psychozy, skłonni są zalecać neuroleptyki w formie depot (Amerykanie zalecają stosowanie leków o przedłużonym działaniu po 2–3 nawrocie psychozy).

Eksperci brytyjscy i amerykańscy zgodnie uważają, że leczenie można uznać za nieskuteczne najwcześniej po 3–4 tygodniach stosowania leku, a często po znacznie dłuższym okresie (po 2–3 miesiącach).

Podstawowe zasady leczenia pierwszego epizodu schizofrenii

Oceny ekspertów polskich pozwalają wyprowadzić algorytm obejmujący podstawowe działania w pierwszym epizodzie psychozy, który przedstawiono na ryc. 5.

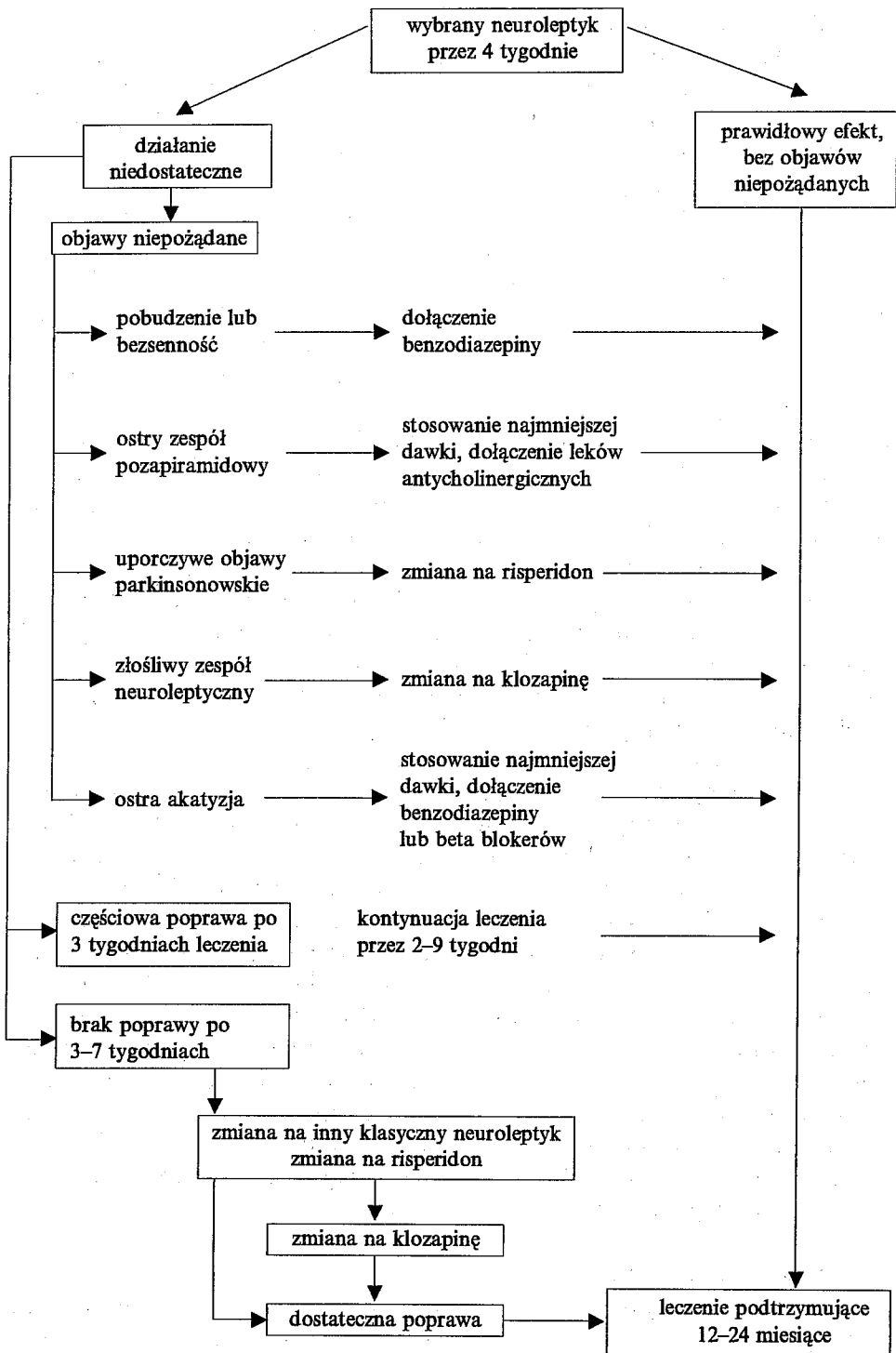
Oceny polskich ekspertów co do wyboru leku i prowadzenia leczenia były zgodne. W odróżnieniu od psychiatrów amerykańskich, polscy eksperci w pierwszym epizodzie psychozy preferują słaby neuroleptyk jako pierwszy lek, silne neuroleptyki uważają (podobnie jak eksperci brytyjscy i japońscy) za wskazane jako kolejne leki u chorych, u których nie nastąpiła poprawa.

Właściwe leczenie powinno obejmować zarówno stosowanie leków, jak i oddziaływania pozafarmakologiczne.

Zasady farmakoterapii:

1. Rozpoznanie zespołu paranoidalnego jest wskazaniem do stosowania leków przeciwpsychotycznych.

2. Należy stosować jeden lek przeciwpsychotyczny (monoterapię) w najmniejszej skutecznej dawce (na dolnej granicy dawek optymalnych).
3. Leczenie należy zaczynać od małych dawek i zwiększać je powoli i stopniowo, gdyż chorzy leczeni po raz pierwszy silniej reagują na leki (częściej u nich występują nasilone objawy niepożądane).
4. W doborze leku powinno się uwzględnić zakres działania klinicznego (odpowiedni dla obrazu psychopatologicznego i takich objawów jak np. zaburzenia nastroju czy objawy negatywne i izolacja) i ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych (zależnie od wieku, płci, współistniejących schorzeń i przebytych chorób).
5. Lekami z wyboru u chorych pierwszorazowych są słabe neuroleptyki (np. chlorprotiksen, lewomepromazyna, tiorydazyna, perazyna) lub, zwłaszcza u chorych z objawami negatywnymi, atypowe leki przeciwpsychotyczne (risperidon, sulpirid).
6. Reakcja na leki o różnych działaniach receptorowych jest osobniczo zmienna. Nie udało się dotychczas ustalić obiektywnych markerów, które pozwoliłyby u danego pacjenta na optymalny wybór leku przeciwpsychotycznego (27, 29).
7. Chorzy pierwszorazowi łatwiej akceptują leki stosowane nie częściej, niż 1–2 razy w ciągu doby, toteż u pacjentów szczególnie niechętnie nastawionych do leczenia korzystne jest stosowanie neuroleptyków o dłuższym okresie półtrwania (clopenthixol acuphase, risperidon, orap) (21).
8. Wystąpienie ostrych dyskinez powoduje niechęć do przyjmowania leków. U młodych mężczyzn, po raz pierwszy leczonych silnym neuroleptykiem, wskazane jest krótkotrwale profilaktyczne stosowanie leków antycholinergicznym w celu zapobieżenia wystąpieniu dystonii. Leki antycholinergiczne należy stosować nie dłużej, niż zachodzi potrzeba (zwykle kilka tygodni) (37, 123).
9. Należy chorych uprzedzić o ryzyku wystąpienia ortostatycznych spadków ciśnienia tętniczego krwi na początku leczenia i trzeba stale dokonywać pomiarów ciśnienia krwi.
10. Istotne jest uwzględnienie różnicy w działaniu sedatywnym i przeciwpsychotycznym neuroleptyków. Działanie przeciwpsychotyczne pojawia się po leczeniu trwającym 2–3 tygodnie. Stany lęku i pobudzenia utrzymujące się, pomimo stosowania przez kilka dni neuroleptyków, nie są wskazaniem do zwiększenia dawki neuroleptyku, lecz do dołączenia leku o działaniu uspokajającym (słabego neuroleptyku, benzodiazepiny).
11. Neuroleptyk można uznać za nieskuteczny dopiero po co najmniej 4 tygodniach stosowania. Można wówczas zwiększyć dawkę leku, jednak tylko do takiej wysokości, która nie powoduje objawów pozapiramidowych.
12. Upośledzenie sprawności intelektualnej, zwłaszcza przez neuroleptyki silnie działające antycholinergicznie, często powoduje niechęć do przyjmowania leków. Może to mieć istotne znaczenie dla współpracy w leczeniu, stąd problem ten należy mieć na uwadze przy doborze leku (109).
13. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia interakcji neuroleptyków z innymi lekami.



Ryc. 5. Algorytm farmakoterapii w pierwszym epizodzie psychozy (polska wersja)

Leczenie pozafarmakologiczne

Już w początkowym okresie leczenia należy w program edukacyjny – obejmujący tematy związane z chorobą, leczeniem i wspomaganiem chorego – włączyć bliskich krewnych pacjenta. W początkowym okresie psychozy korzystna jest psychoedukacja rodziny bez udziału chorego (8, 15). Wielu pacjentów pierwszorazowych jest silnie związanych z rodziną, która staje wobec ogromnego stresu, jaki wiąże się z faktem, że któryś z jej członków choruje na schizofrenię. Oswojenie się z tą sytuacją wymaga zwykle kilku miesięcy.

Badania nad ekspresją emocji (67) w rodzinie chorych wykazały, że jeśli panuje w niej duża skłonność do krytycznych komentarzy, wrogość i nadmierne wymagania to w przebiegu choroby dochodzi często do nawrotów (u 55% pacjentów), natomiast ciepła atmosfera rodzinna często chroni przed nawrotem choroby (dochodzi do nich u 20% chorych). Oddziaływania psychoedukacyjne, które wyraźnie poprawiają komunikację w rodzinie, często są proste i podstawowe (np. czuwanie nad tym, aby mówiła tylko jedna osoba, by sobie nie przerywano wypowiedzi). Najtrudniej jest zmienić poziom dotychczasowych wymagań. W pierwszym okresie leczenia korzystna jest izolacja pacjenta od wymagającego rodzica, wspieranie członków rodziny w działaniach ukierunkowanych na osłabienie tych kontaktów (67). Istotne jest także tłumienie oczekiwań i przewidywań, gdyż często są one nadmierne i nierealne. Ważne jest także podtrzymywanie kontaktów z przyjaciółmi i tolerancyjnie nastawionymi krewnymi. Często kolejnym działaniem są spotkania grupowe z udziałem kilku pacjentów i ich rodzin, jednak niekorzystne jest to, gdy grupa obejmuje chorych pierwszorazowych oraz tych, którzy byli wielokrotnie leczeni.

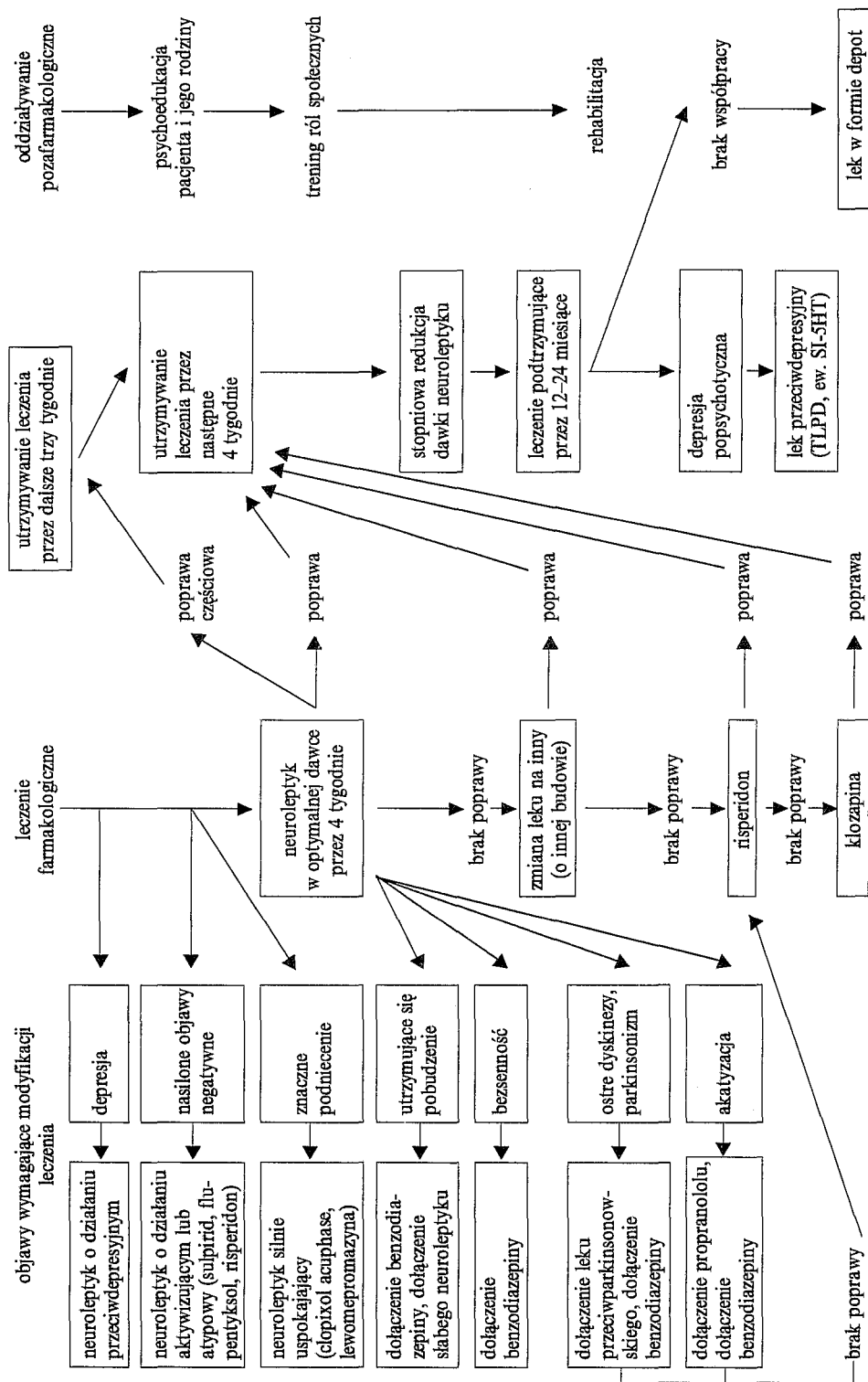
W psychoterapii chorych na schizofrenię stosowane są różne metody, jednak one wszystkie uzupełniają, ale nie zastępują farmakoterapii (33, 69, 81, 111).

Polscy eksperci w projekcie zasad stosowania psychoterapii zalecają w schizofrenii: psychoterapię grupową nastawioną na zmniejszenie lęku związanego z funkcjonowaniem społecznym oraz na poszukiwanie wsparcia społecznego w radzeniu sobie z objawami psychotycznymi, terapię rodzin i psychoedukację (zespół pod kierunkiem S.Ledera, projekt nie publikowany). Nie ma przekonujących danych co do tego, która z metod psychoterapii jest najwłaściwsza w początkowym okresie psychozy. Dopiero w dalszym okresie rozwoju schizofrenii dynamika treści psychozy może sugerować odmienne cele psychoterapii, która zostaje ukierunkowana na poszerzenie związków chorego z otoczeniem lub poprawę ostrości granic z otoczeniem (99).

Algorytm leczenia schizofrenii, uwzględniający farmakoterapię i oddziaływania psychospołeczne, przedstawia rycina 6.

Wybór leku i dawkowanie

Wybór neuroleptyku z reguły wynika z doświadczenia i intuicji lekarza oraz z profilu występowania objawów niepożądanych. Wielu autorów uważa, że nie ma wystarczających danych na to, że leki z jednej z grup chemicznych działają skuteczniej przeciwpsychotycznie (za wyjątkiem kłozapiny – 55) lub



Ryc. 6. Algorytm leczenia schizofrenii (wersja polska)

silniej uspokajająco (za wyjątkiem clopiksolu) od innych (121). Może to wynikać także z ułomności metod stosowanych w ocenach porównujących wyniki leczenia. Wielu psychiatrów uważa, że łatwiej jest opanować objawy niepożądane pozapiramidowe, niż autonomiczne i dlatego częściej stosuje leki o dużej sile neuroleptycznej.

Silne neuroleptyki są z reguły stosowane w stosunkowo dużych dawkach, odpowiadających 2–7-krotności dawek słabych neuroleptyków (10). Stosowaniu silnych neuroleptyków częściej towarzyszą objawy pozapiramidowe, podczas podawania słabych neuroleptyków częściej występuje osłabienie, senność, zaburzenia koncentracji, suchość w jamie ustnej i zaparcia. Wystąpienie nasilonych objawów niepożądanych podczas leczenia silnymi, jak i słabymi neuroleptykami jest wskazaniem do zmiany neuroleptyku na lek o zrównoważonym profilu i pośredniej sile działania (np. na perazyne).

Nowe leki przeciwpsychotyczne stosowane w przeciętnych dawkach powodują objawy niepożądane rzadziej niż klasyczne neuroleptyki (70, 93).

Należy unikać stosowania leków neuroleptycznych w dużych dawkach od początku leczenia (tzw. „szybkiej neuroleptyzacji”), aby nie dopuścić do pojawienia się objawów niepożądanych i utraty skuteczności leczenia. W przypadku braku poprawy przydatne może być zbadanie poziomu stężenia leku we krwi, które pozwala na ocenę, czy dawka nie jest za niska, ani za duża oraz czy równoczesne stosowanie innych leków, wiek chorego lub inne schorzenia nie wpływają na działanie farmakologiczne leku (75).

Tabela 1. Optymalne stężenie neuroleptyków we krwi (Dahl, 26)

lek	stężenie we krwi ng/ml
chlorpromazyna	30–100
flufenazyna	0,2–2,0
haloperidol	5–20
perfenazyna	> 0,8
tiorydazyna	1–3
klozapina	350–450
risperidon	50–200

Monitorowanie stężenia leku we krwi (tabela 1) może być pomocne:

1. gdy pacjent nie reaguje na dostateczną dawkę leku,
2. jeśli występują objawy niepożądane (akatyza, akineza), które trudno odróżnić od zaostrzenia psychozy,
3. gdy stosuje się równocześnie leki przeciwpsychotyczne i inne leki, które mogą zmienić farmakodynamikę leku (np. fluoksetynę, beta-adrenergiczne, cymetydynę, barbiturany, karbamazepinę),
4. u bardzo młodych i starszych chorych lub pacjentów chorych somatycznie i gdy zachodzi podejrzenie zmiennej farmakodynamiki,
5. gdy zachodzi podejrzenie, że pacjent nie współpracuje z leczeniem.

Chociaż badania kliniczne wykazują, że duże dawki (przekraczające ekwiwalent 2000 mg chlorpromazyny) i mega-dawki w porównaniu do dawek uznawanych za optymalne nie są bardziej skuteczne (95), to w latach osiemdziesiątych, częściej niż w siedemdziesiątych, stosowano dawki duże (96). Badania kliniczne dowiodły, że u chorych pierwszorazowych nie powinno się stosować dawek dobowych przekraczających 15–20 mg haloperidolu lub flufenazyny, gdyż skutkuje to nasilonymi objawami niepożądanymi uniemożliwiającymi leczenie. Za optymalne dawki uważa się dawki dobowe odpowiadające 5–20 mg haloperidolu lub 300–1000 mg chlorpromazyny, 4–6 mg risperidonu, 10–20 mg olanzapiny i 20–24 mg sertindolu.

Jeśli pacjent przyjmuje leki, stężenie leku we krwi jest dostatecznie wysokie, ale terapia nie przyniosła poprawy, możliwości działania są różne. Jeśli chory dobrze znosi duże dawki leku można zwiększyć dawkę i stosować ją przez określony czas, zwykle przez 2 tygodnie. Inna możliwość, to zmiana leku na neuroleptyk o innej budowie chemicznej; można uzyskać poprawę zalecając risperidon (4, 76).

Jeśli brak poprawy wiąże się z brakiem współpracy chorego i gdy próby przekonania pacjenta do leczenia nie przynoszą efektu, można stosować neuroleptyki w płynie lub w zastrzykach domięśniowych. Dopiero, gdy kilka właściwie prowadzonych kolejnych kuracji (4–6 tygodni i przy użyciu dostatecznych dawek) nie przyniosło efektu i nie ma przeciwwskazań (zaburzeń z układu krwiotwórczego, braku współpracy ze strony chorego), można zastosować kłozapinę. Wskazania do leczenia kłozapiną, poza lekoopornością, dotyczą także chorych, u których występują objawy niepożądane pozapiramidowe uniemożliwiające stosowanie innych leków (94).

Postępowanie w przypadku nieuzyskania poprawy lub złej tolerancji leków przedstawia rycina 7.

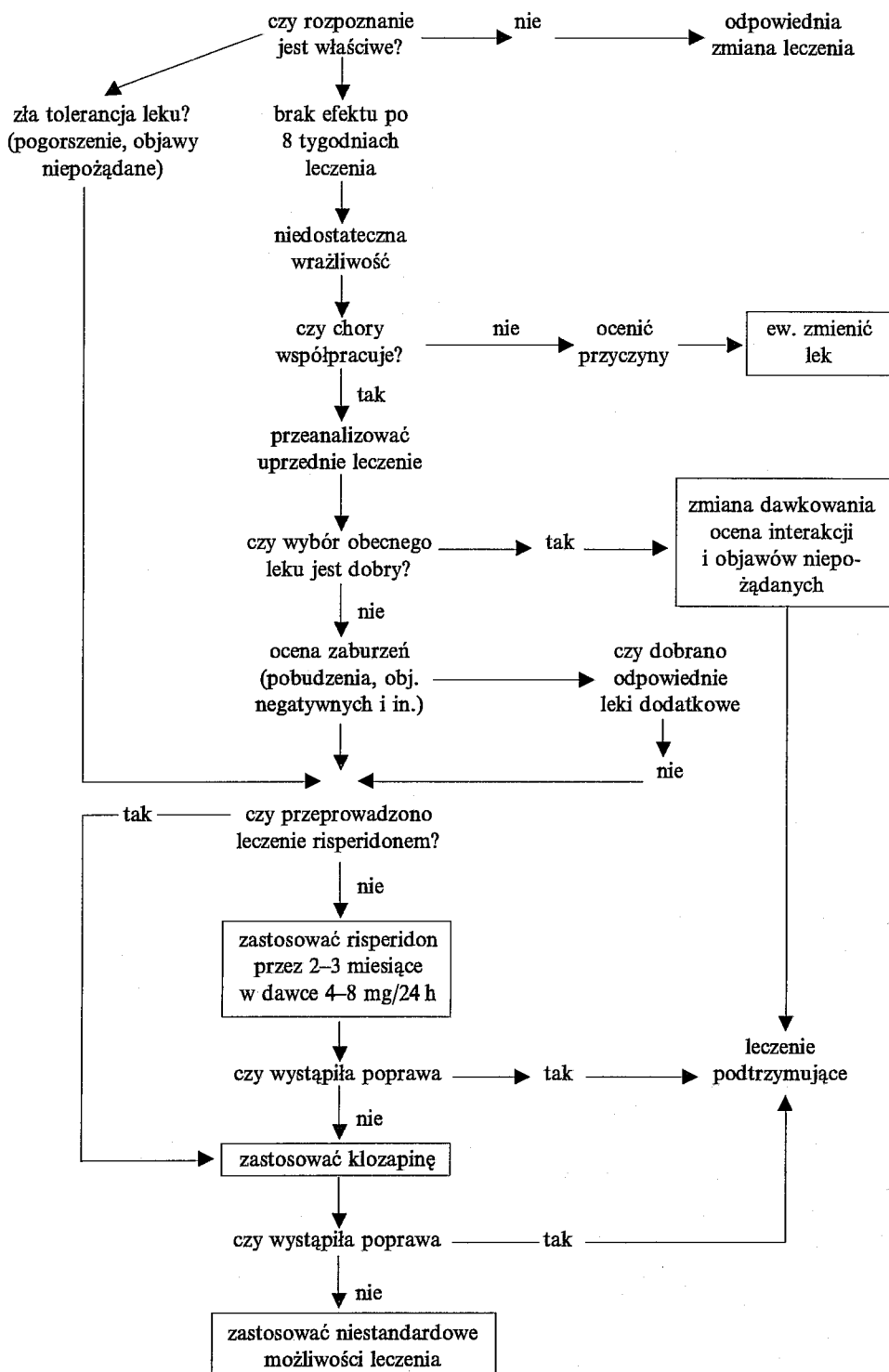
Leczenie kombinowane

W schizofreniach lekoopornych u chorych, u których nie można stosować kłozapiny lub leczenie przy jej użyciu także nie przyniosło poprawy stanu psychicznego można zastosować leczenie kombinowane. Dołączenie do klasycznego neuroleptyku (ale nie do kłozapiny) węglanu litu, karbamazepiny, kwasu walproinowego lub benzodiazepiny może zwiększyć działanie przeciwpsychotyczne (79, 91, 98, 116, 122).

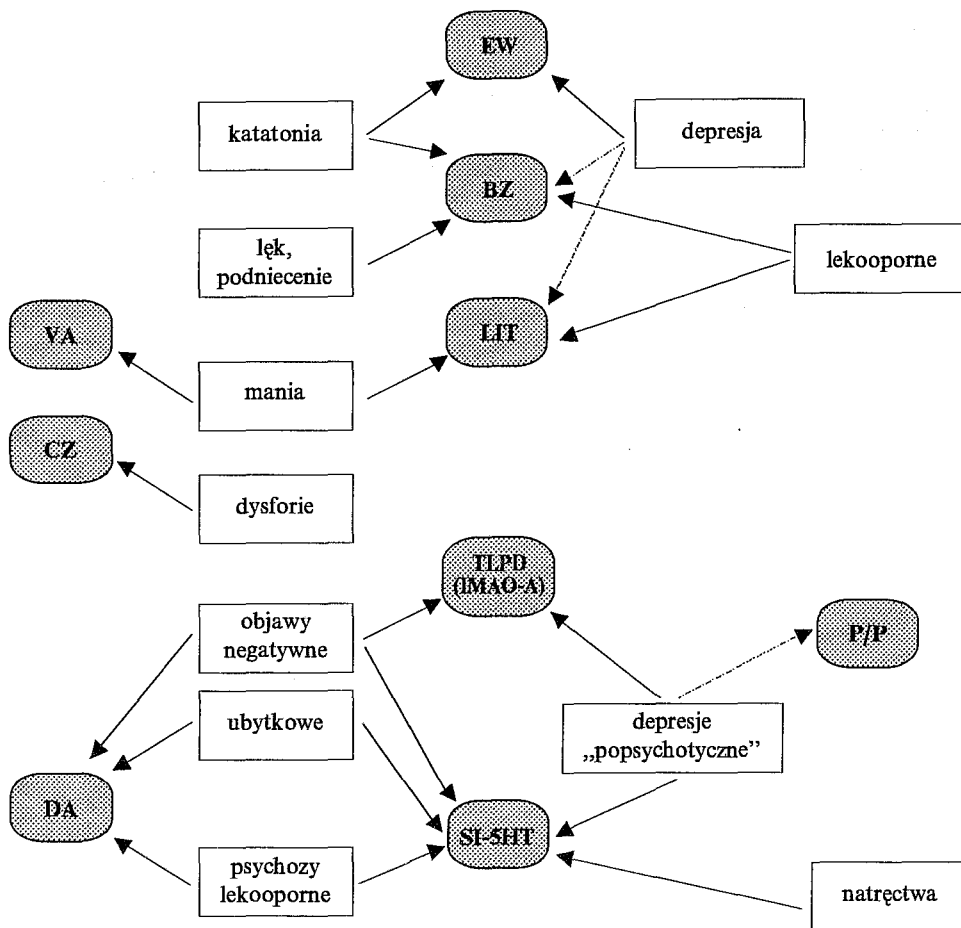
Także współistnienie lęku i podniecenia można opanować dołączając do leków przeciwpsychotycznych benzodiazepinę, a przy obecności objawów depresji – leki przeciwdepresyjne. W stanach maniakalno-paranoidalnych często do neuroleptyku dołącza się węglan litu lub kwas walproinowy. W schizofreniach z nasilonymi objawami dysforycznymi i agresją dołącza się do neuroleptyku karbamazepinę.

Wystąpienie objawów niepożądanych często wymaga stosowania dodatkowych leków.

W schizofreniach katatonicznych i u pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia neuroleptykami stosuje się EW.



Ryc. 7. Brytyjski algorytm leczenia chorych źle znoszących lub nie reagujących na leki (22)



- DA – leki dopaminetyczne
- BZ – benzodiazepiny
- TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
- SI-5HT – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
- P/P – antycholinergiczne leki przeciwparkinsonowskie
- IMAO-A – inhibitory MAO-A
- VA – kwas walproinowy
- CZ – karbamazepina

Ryc. 8. Schemat leczenia skojarzonego w zespołach schizofrenicznych

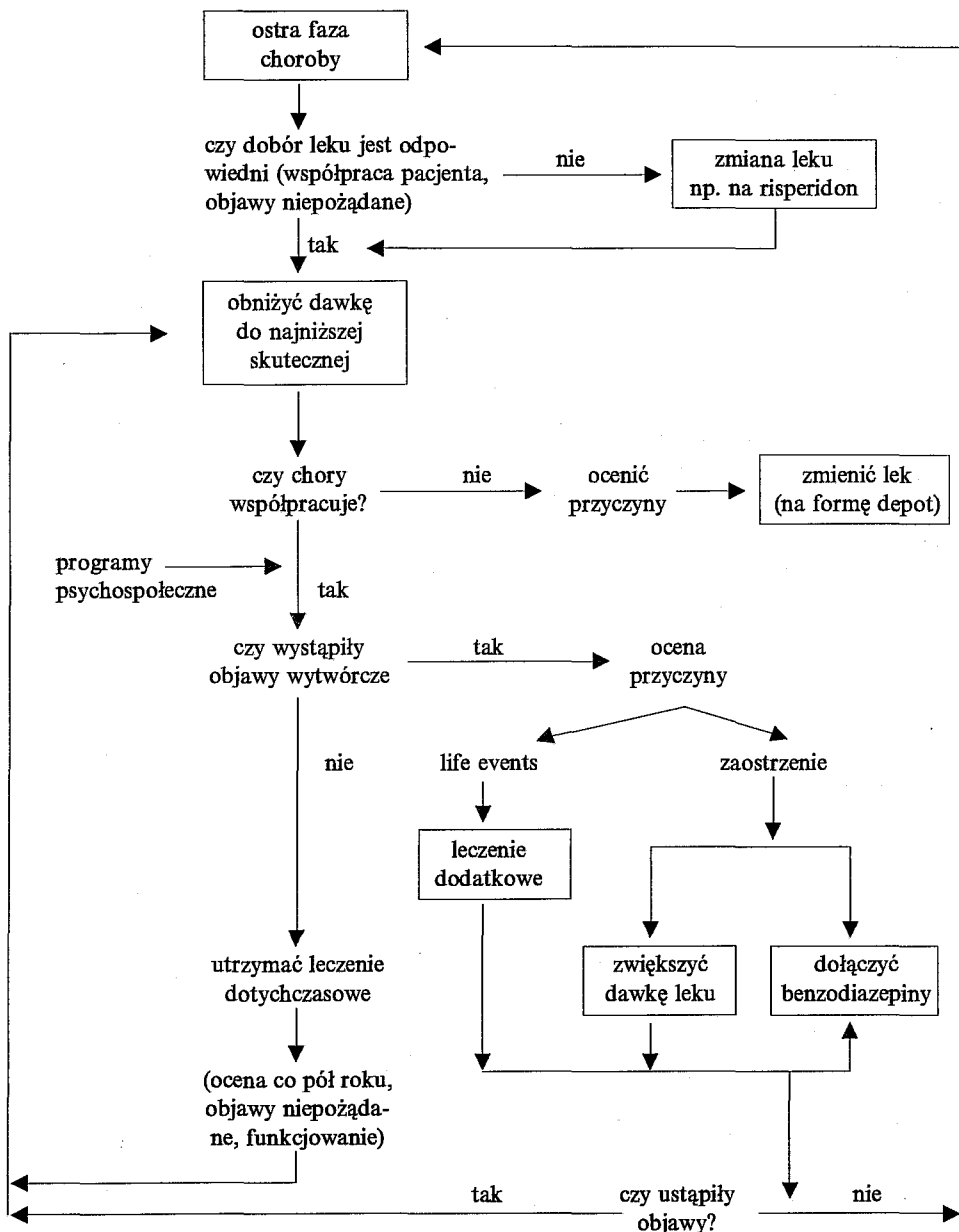
Schemat leczenia skojarzonego w schizofrenii przedstawia rycina 8.

Jeśli stosowanie słabego neuroleptyku jest nieskuteczne i niezbędne jest leczenie silnym neuroleptykiem, często konieczne jest równoczesne podawanie leków antycholinergicznych. Profilaktycznie stosuje się je tylko u tych chorych, u których istnieje duże ryzyko wystąpienia ostrych objawów pozapiramidowych: u młodych, dotychczas nieleczonych neuroleptykami mężczyzn i u chorych, u których już występowały ostre dyskinezy.

2. OKRES LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO

Algorytm leczenia podtrzymującego opracowany przez ekspertów brytyjskich przedstawia rycina 9.

W okresie popsychotycznym bardzo istotna jest ochrona pacjenta przed stresami, prowadzenie terapii podtrzymującej zmniejszającej lęk przed nawrotem,



Ryc. 9. Algorytm leczenia podtrzymującego, Wielka Brytania (1996) (22)

podnoszącej zdolności adaptacji do życia w społeczeństwie, a także łagodzącej objawy i utrwalającej poprawę.

Istotne jest to, aby chorego, w miarę możliwości, prowadził ten sam lekarz lub zespół terapeutyczny, który dobrze zna problemy pacjenta i potrafi z nim współpracować. Ważne jest także utrzymywanie kontaktu z bliskimi pacjenta, którzy często lepiej niż chory mogą dostrzec zmianę zachowania, nastroju czy myślenia. Ważne jest ustalenie rodzaju zaburzeń, które poprzedzają nawrót psychozy. Objawy prodromalne występują przed nawrotem u 2/3 chorych (24, 114). Zwiastuny poprzedzają zwykle na tydzień–3 tygodnie rzut psychozy i przejawiają się w postaci napięcia, utraty łaknienia, zaburzeń snu, koncentracji, pamięci, niepokoju, nadmiernej religijności, depresji. Wczesne objawy, „autograf nawrotu” (16) są charakterystyczne dla danego pacjenta. Szybkie zwiększenie dawki może zapobiec rozwojowi nawrotu, wystąpienie prodromów zaostření jest sygnałem do zwiększenia częstości (nawet do codziennych) wizyt i poszerzenia oddziaływań podtrzymujących.

Kontynuacja rozmów z pacjentem i jego rodziną na temat choroby, jej leczenia i przebiegu często zapobiega nagłemu przerwaniu przyjmowania leków. Przyczyną przerwania leczenia jest narastanie objawów deficytowych, brak poczucia choroby, występowanie podczas leczenia zaburzeń sprawności intelektualnej, zaburzeń seksualnych lub objawów pozapiramidowych, a zwłaszcza akatyzi lub depresji (126, 127). Wszystkie leki neuroleptyczne mogą wywoływać uciążliwe, a czasem i poważne objawy niepożądane. Stąd bardzo istotne jest omawianie z pacjentem jego doznań i odpowiednia modyfikacja leczenia. Jeśli pacjent odmówi przyjęcia do poradni należy podjąć próbę kontaktu z nim w domu.

Wszyscy chorzy po przebytych epizodach psychotycznym, spełniającym kryteria rozpoznania schizofrenii, powinni przez długi, co najmniej roczny okres, przyjmować neuroleptyki (58, 59), chociaż u części z nich (10–20%) nie dochodzi do nawrotu pomimo nie stosowania leków. Nie udało się dotychczas wyodrębnić tej grupy chorych na podstawie obrazu psychopatologicznego epizodu psychozy, ani danych socjograficznych, nie wyróżnia ich też szybkość uzyskania poprawy, ani wrażliwość na poszczególne grupy leków psychotropowych.

Przez pół roku należy utrzymywać lek w tej samej dawce. Po tym okresie można rozpocząć redukcję dawki do profilaktycznej. Przedwczesna redukcja dawki lub przerwanie farmakoterapii może prowadzić do nagłego wystąpienia nawrotu.

Oddziaływania psychoterapeutyczne powinny objąć terapię podtrzymującą oraz działania psychoedukacyjne wobec pacjenta i jego rodziny, podkreślające wagę współdziałania w leczeniu i naświetlające aspekty związane z przebiegiem schizofrenii oraz zmierzające do określenia prodromalnych objawów dekomensacji. Celowe są działania zmierzające do zaakceptowania przez pacjenta wymogów realnej pozaszpitalnej rzeczywistości. Jednak w tym okresie szkodliwy jest nadmierny nacisk, aby podjął wszystkie swoje przedchorobowe działania, gdyż nie jest jeszcze w stanie poddać stresom, a nadmierne wymagania mogą łatwo doprowadzić do nawrotu psychozy (110).

3. LECZENIE W FAZIE USTABILIZOWANEJ

Celem leczenia w tej fazie jest dążenie do podtrzymania lub poprawy funkcjonowania i jakości życia, leczenie pojawiających się objawów prodromalnych, usuwanie niepożądanych objawów leczenia (104).

Kontakty z lekarzem

Częstotliwość wizyt lekarskich zależy od wielu czynników związanych z sytuacją chorego, od jego potrzeby kontaktów, od planu oddziaływań pozalekowych, jak i od stosowanego leczenia farmakologicznego. Względy medyczne określają czasem konieczność kontaktów (np. co tydzień u pacjentów leczonych kłozapiną, ze względu na termin oceny liczby leukocytów; co 1–2 tygodnie u leczonych preparatami domięśniowymi o przedłużonym działaniu), ale zazwyczaj są to terminy 1–2-miesięczne. U chorych z zaburzeniami krążenia co kwartał należy wykonywać ekg, u pacjentów z podejrzeniem zaburzeń organicznych należy co kwartał wykonywać eeg, a wszystkich chorych należy co pół roku badać w kierunku późnych dyskinez. Nie wolno nigdy bagatelizować wypowiedzi chorego, które niekiedy niejasno informują o takich działaniach leku, które przeszkadzają w normalnym funkcjonowaniu (zaburzenia seksualne, niepokój akatyzyjny, objawy depresyjne).

Pacjent sam ma decydować o intensywności kontaktów z jego rodziną i o rodzaju poruszanych problemów, ale lekarz powinien je stymulować. Lekarz powinien dobrze znać sytuację rodzinną chorego i zapewnić warunki do bezpiecznego dla pacjenta i korzystnego dla funkcjonowania rodziny omawiania problemów, doprowadzić do przepracowania stylu porozumiewania się, kontrolowania reakcji emocjonalnych, wzajemnej akceptacji pacjenta i jego bliskich (92).

W razie potrzeby prowadzi się terapię opartą na treningu ról społecznych, treningu asertywności, technikach poznawczych, rehabilitacji zawodowej (14, 15). U chorych z wyraźnymi objawami ubytkowymi należy stosować działania podtrzymujące. Ważne jest monitorowanie zachowań lub objawów zwiastujących pogorszenie i w przypadku ich pojawienia się bezzwłoczne podjęcie działań.

Leczenie farmakologiczne

Stosowanie neuroleptyków w okresie remisji zmniejsza ryzyko nawrotu psychozy. Sposób prowadzenia leczenia zapobiegającego nawrotom wynika z oceny występowania objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem leków i z oceny ryzyka nawrotu. Jest ono mniejsze u chorych, u których uzyskano poprawę po leczeniu niższymi dawkami neuroleptyków, u chorych współpracujących w leczeniu, dobrze funkcjonujących w społeczeństwie (123).

Redukcję dawki leków można podjąć u chorych, u których przez pół roku nie stwierdza się objawów wytwórczych. Należy ją przeprowadzać stopniowo, nie częściej niż co 2 tygodnie o 20% i nie zmniejszać dawki poniżej 1/5 dawki

zazwyczaj stosowanej. Co rok należy rozważyć, czy niezbędne jest stosowanie leku w zalecanej dotychczas dawce (25). Dane z badań klinicznych wskazują na to, że dzienna dawka zapobiegająca nawrotom wynosi tyle, co ekwiwalent 5 mg haloperidolu.

Jeśli pacjent przeżył jeden epizod psychozy i w ciągu roku od ustąpienia objawów nie ujawniał zaburzeń psychicznych można rozważyć zaprzestanie stosowania leków. Dwuletni okres leczenia jest uważany za wystarczająco długi u osób, u których po jednorazowym epizodzie psychotycznym nie doszło do nawrotu objawów. Zawsze jednak należy dawki leku zmniejszać powoli i stopniowo, a pacjent i jego najbliżsi powinni być wyczuleni na pojawienie się wczesnych zwiastunów pogorszenia. Szybka reakcja na te objawy (powrót do farmakoterapii i pomoc psychoterapeutyczna) pozwalają na zmniejszenie ryzyka nawrotu.

Po kolejnych nawrotach psychozy nie należy odstawiać leków przez 5 lat.

U chorych z wielokrotnymi nawrotami z niepełną poprawą objawową oraz u pacjentów, którzy podejmowali próby samobójcze bądź przejawiali zachowania agresywne i gwałtowne – neuroleptyki należy stosować jeszcze dłużej (bezterminowo). Z badania przebiegu schizofrenii wynika, że u osób z zachowaniami agresywnymi częściej występują takie cechy obrazu psychopatologicznego, jak omamy w formie dialogu obcych osób, urojeniowe poznawanie osób z otoczenia, urojenia wielkościowe, absurdałne, dziwaczne, hipochondryczne, seksualne, symboliczna interpretacja znaczenia kolorów, zaburzenia przeżywania czasu (99).

U pacjentów, którzy przeżyli kilka zaostrzeń psychozy, a szczególnie u tych, którzy niechętnie przyjmują leki, korzystne jest stosowanie neuroleptyków w formie depot (51, 53).

4. POSTĘPOWANIE W ZAOSTRZENIU SCHIZOFRENII

Zaostrzenie schizofrenii definiuje się jako nasilenie objawów wymagające zmiany leczenia. Podstawową zasadą leczenia jest stosowanie leku najbardziej skutecznego i powodującego najmniej objawów niepożądanych. Należy rozważyć, czy pogorszenie nastąpiło w związku z nieprzyjmowaniem leku, czy też ze spadkiem skuteczności działania leku, czy w wyniku wydarzeń w życiu pacjenta, czy też przyczyną jego jest postęp choroby. Algorytm postępowania w zaostrzeniu schizofrenii proponowany przez ekspertów brytyjskich zawiera rycina 10.

Zanim podejmie się decyzję o zmianie leku należy rozważyć, czy nie wystarczy zmiana dawki leku lub czy nie ma wskazań do poszerzenia oddziaływań pozafarmakologicznych. Pogorszenie może być także wynikiem pojawienia się depresji lub dysforii towarzyszącej akutyzi. Postępowanie powinno być różne w zależności od przyczyny: w przypadku chorych przyjmujących leki w formie depot, jeśli nasiliły się objawy wytwórcze można dołączyć lek w tabletkach. Jeśli zachodzi podejrzenie, że chory nie bierze leku lub nie przestrzega ustalonych dawek zaleca się sprawdzenie stężenia leku we krwi. Jeśli występują objawy niepożądane należy dołączyć odpowiednie leczenie. U chorych, którzy

odmawiają leczenia mogą być korzystne odpowiednie działania psychoedukacyjne. U chorych, którzy przebyli ponad 2 nawroty zaleca się, po opanowaniu objawów zaostrzenia, stosowanie leków w formie depot (22, 50).

Przed rozpoczęciem leczenia kolejnego zaostrzenia należy dokładnie przeanalizować uprzednie leczenie, ocenić skuteczność przyjmowanych przez pacjenta leków, dawkowanie, objawy niepożądane, okres stosowania, przyczyny pogorszenia (jeśli przerwano leczenie, należy ustalić, dlaczego tak się stało).

U większości chorych w zaostrzeniu schizofrenii podaje się dawkę dobową neuroleptyku będącą odpowiednikiem 400 mg chlorpromazyny. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Jeśli po tygodniu stosowania neuroleptyku wystąpi niepełna poprawa stanu psychicznego, lek należy podawać nadal co najmniej przez 3 tygodnie, zanim się uzna go za niedostatecznie skuteczny. Jeśli nie uzyskuje się poprawy stosując kolejny neuroleptyk, należy odczekać co najmniej 6–8 tygodni, zanim podejmie się decyzję o zmianie leku (89).

5. LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE (NEUROLEPTYKI)

Podstawowymi lekami, stosowanymi w terapii ostrych stanów psychiatrycznych, w zapobieganiu nawrotom i w zwalczaniu objawów pomiędzy nawrotami są leki przeciwpsychotyczne. Współczesny podział leków przeciwpsychotycznych wyodrębnia klasyczne neuroleptyki i nowe leki przeciwpsychotyczne. Do klasycznych neuroleptyków zalicza się pochodne fenotiazyny (alifatyczne, piperydynowe i piperazynowe), tioksantenu, butyrofenonu i pochodne difenylobutyloaminy. Do nowych leków przeciwpsychotycznych zalicza się działające selektywnie w układzie mezolimbiczno-mezokortykalnym benzamidy oraz antagonistów dopaminy i serotoniny. Stosowane lub wprowadzane do lecznictwa są pochodne dibenzepiny (np. olanzapina), indolu (np. sertindol), leki o budowie dwupiersścieniowej (pochodne benzooksazolowe np. risperidon). W tabeli 2 zamieszczono wykaz leków przeciwpsychotycznych (leki zarejestrowane w Polsce podkreślono) i dawki optymalne.

Klasyczne neuroleptyki

W zależności od powinowactwa do receptorów, i co jest z tym związane – od wysokości dobowych dawek, neuroleptyki są zazwyczaj dzielone na grupy o silnym, pośrednim i słabym działaniu neuroleptycznym.

Wszystkie neuroleptyki, za wyjątkiem promazyny, wykazują podobną skuteczność przeciwpsychotyczną (28). Znoszą one zarówno objawy wytwórcze i pozytywne (omamy, urojenia, wrogość, dziwaczność, zaburzenia myślenia), jak i negatywne (apatię, zaburzenia emocjonalne, formalne zaburzenia myślenia, zahamowanie) schizofrenii. Sześciotygodniowe stosowanie neuroleptyków przynosi ustąpienie objawów lub znaczną poprawę u ponad 60% leczonych, ale

Tabela 2. Wykaz leków przeciwpyschotycznych

Grupa	Nazwa międzynarodowa	Preparat	Dawki dobowe w mg		Eq*	Depot w mg
			optymalna	maksymalna		
A. Klasyczne neuroleptyki						
alifatyczne pochodne fenotiazyny	chlorpromazyna	Fenatil	300-600	1000	100	
	lewomepromazyna	Tisercin	150-300	300	100	
	promazyna	Promazin	300-600	1000	100	
	perycjazyne	Neuleptil	10-75	300	10	
piperidynowe pochodne fenotiazyny	tiordiazyna	Thiordiazinum	300-600	1000	100	
	pipotiazyna	Piportil	10-20	60	2	25-200 co 3-4 tyg.
piperazynowe pochodne fenotiazyny	prochlorperazyna	Stemetil			20	
	perazyna	Pernazin	300-600	800	100	
	tioproperazyna	Majeptil	60-120	120		
	trifluoperazyna	Stelazine	30-60	200	6	
	perfenazyna	Trilafon	32-64	72	10	50-200 co 3-4 tyg.
	butaperazyna	Randolectil	20-50	100		
	flufenazyna	Mirenil	10-20	30	2	12,5-50 co 2-4 tyg.
pochodne tioksantenu	chlorprotiksen	Truxal	300-600	600	100	
	zunklopentiksol	Clopixol	50-120	150	10	acuphase 50-150 co 2-3 dni depot 100-400 co 3-4 tyg.
	flupentiksol	Fluanxol	6-40	40	2	20-40 co 3-4 tyg.
	tiotiksen	Navane	30-60	80	2	
pochodne butylofenonu	haloperidol	Haloperidol	10-20	30	2	
	melperon	Buronil	75-200	600	80	
	trifluoperidol	Trisedyl	0,5-5	8		50-150 co 3-4 tyg.
pochodne difenylbutyloaminy	penfluridol	Semap	5-40	60		6-20 co 7 dni
	fluspirilen	Imap	4-10	20		4-20 co 7 dni
	pimozyd	Orap	5-10	35	2	co 1-2 dni

c.d. tab.2

Grupa	Nazwa międzynarodowa	Preparat	Dawki dobowe w mg		Eq*	Depot w mg
			optymalna	maksymalna		
B. Selektywnie działający antagoniści receptorów dopaminergicznych						
pochodne benzamidu	sulpirid	Dogmatil	200–1600	3600		
	amisulprid	Solian	30–1200	1600		
	sultoprid	Barnetil	200–1200	1800		
	remoksypid	Roxiam	150–300	600		
o budowie czteropierścieniowej	sawoksepina		0,1–1			
C. Antagoniści receptorów dopaminergicznych i serotoninergicznych						
pochodne indolu	molindon	Moban	40–200			
	sertindol	Serdolect	8–24			
	ziprasidon		40–160			
związki dwupierścieniowe	risperidon	Risperlept	4–8	16		
pochodne dibenzepiny i dibenzotiazepiny	klozapina	Klozapol	200–600	900		
	olanzapina	Zyprexa	5–30			
	zotepina	Lodopin	150–300			
	kwetiapina	Serokwel	150–750			

Eq – ekwiwalenty dawek odpowiadające 100 mg chlorpromazyny (za National Board of Health and Welfare, 90)

odsetek popraw wyraźnie wzrasta po leczeniu dwoma i trzema różnymi neuroleptykami do ponad 90% (106).

Różnice w działaniu poszczególnych neuroleptyków nie dotyczą skuteczności wobec objawów paranoidalnych, ani też czasu leczenia niezbędnego do uzyskania poprawy. Następuje ona po kilku tygodniach leczenia, niezależnie od tego, który lek stosowano. Na wybranie spośród neuroleptyków leków szczególnie przydatnych w terapii u określonych chorych (17) pozwala ocena działania leków na poszczególne składowe zaburzeń oraz występujące działania niepożądane.

Nowe leki przeciwpsychotyczne

Kryteria zaliczania leków do tzw. atypowych neuroleptyków początkowo opierały się na cechach różniących kłozapinę od klasycznych neuroleptyków: brak wywoływania objawów pozapiramidowych i wpływ na wydzielanie prolaktyny. W miarę poznawania wprowadzanych leków dołączono inne właściwości, jak np. skuteczność w stosunku do objawów negatywnych, korzystny wpływ na funkcje poznawcze, efektywność w schizofreniach lekoopornych (70). Nie wszystkie nowe leki zostały jeszcze dostatecznie zbadane, poza tym różnią się działaniami niepożądanymi (93).

Najnowsza próba wyodrębnienia cech pozwalających na zaliczenie leku do „nowoczesnych neuroleptyków” (118) wyszczególnia właściwości określające idealny lek przeciwpsychotyczny. Nowoczesne leki, poza działaniem przeciwpsychotycznym równym co najmniej klasycznemu neuroleptykom, powinno cechować:

1. małe ryzyko występowania objawów pozapiramidowych,
2. większa skuteczność u chorych, u których stosowanie klasycznych neuroleptyków nie przyniosło dostatecznej poprawy,
3. niewystępowanie co najmniej dwóch z wymienionych poniżej działań niepożądanych:
 - a) subiektywnego odczuwania dysforii
 - b) działania sedatywnego
 - c) objawów autonomicznych lub działania kardi toksycznego
 - d) zwiększonego wydzielania prolaktyny
 - e) dysfunkcji seksualnych
 - f) przyrostu masy ciała
4. korzystny wpływ na zaburzenia funkcji poznawczych.

Cechy te sprawiają, że nowoczesne leki są chętniej przyjmowane przez chorych, co z kolei wpływa na korzystniejszy przebieg schizofrenii (113).

Kryteria leków nowoczesnych spełniają benzamidy oraz tzw. atypowe leki przeciwpsychotyczne, aczkolwiek większość leków nie została dotychczas zbadana co do wpływu na zaburzenia funkcji poznawczych ani pod kątem skuteczności u chorych lekoopornych. Wykazano, że u części chorych lekoopornych można uzyskać poprawę stosując kłozapinę (83, 85) risperidon (86), sultopryd (77)

i obecnie już nie stosowany remoksypryd. Potwierdzono korzystny wpływ na zaburzenia funkcji poznawczych kłozapiny (60), risperidonu (39) i zotepiny (84).

W tabeli 3 zestawiono cechy działania leków zaliczanych do nowoczesnych leków przeciwpsychotycznych.

Zasady postępowania we wczesnych schizofreniach nie różnią się istotnie od reguł obowiązujących w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię. Jednak z uwagi na to, że chorzy ci są dłużej hospitalizowani, ich sytuacja życiowa jest najczęściej niestabilizowana, a możliwości radzenia sobie ze stresem, który niesie ze sobą psychoza są gorsze, chorzy ci wymagają istotnie większej pomocy psychoterapeutycznej. Dawki neuroleptyków stosowanych u młodzieży zamieszczono w tabeli 4.

Tabela 3. Nowoczesne leki przeciwpsychotyczne – działania niepożądane, wpływ na objawy u chorych lekoopornych i na zaburzenia funkcji poznawczych

Lek	Objawy niepożądane									Działanie		
	pozapiramidowe	akatyzia	dysforia	sedacja	autonomiczne	ze strony serca	> prolaktyny	dysfunkcje seksualne	przyrost masy ciała	w lekooporności	w zaburzeniach poznawczych	pozycja literatury
amisulprid (Solian)	0	?	0	0	0	0	++	+	+	?	?	77
kłozapina (Leponex)	0	+	0	++	++	+	0	0	+	++	+	18
kwetiapina (Seroquel)	0	0	0	+	+	0	0	?	+	?	?	70
olanzapina (Zyprexa)	0	+	?	++	+	0	+	?	++	?	?	9, 129
risperidon (Rispolept)	+	+	0	0	+	0	++	+	+	++	+	61
sertindol (Serdolect)	0	0	0	0	+	++	0	+	+	?	?	73
sulpirid (Dogmatil)	0	+	0	0	0	0	++	+	++	?	?	77
Ziprasidon	+	?	?	+	+	+	+	?	0	?	?	101
Zotepina (Lodopin)	+	+	?	+	+	+	+	0	0	?	+	87

0 nie występuje

+

++ występuje

? brak danych

> zwiększone wydzielanie prolaktyny

Tabela 4. Wykaz neuroleptyków stosowanych w psychiatrii młodzieżowej

Nazwa międzynarodowa	Preparat	Dawki dobowe mg/kg masy ciała	
		optymalna	maksymalna
sulpirid	Sulpiryd	4 – 5	7
chlorpromazyna	Fenactil	2 – 3	5
promazyna	Promazin	2 – 3	5
tioridazyna	Thioridazin	3	8
perazyna	Pernazinum	3 – 4	8
chlorprotiksen	Chlorprotixen	0,5 – 2	2
lewomepromazyna	Tisercin	0,5 – 2	3
trifluoperazyna	Stelazine	0,2 – 0,3	0,5
perfenazyna	Trilafon	0,2 – 0,3	0,5
pipotiazyna	Piportil	0,1 – 0,2	0,3
flupentiksol	Fluanxol	0,1 – 0,2	0,3
flufenazyna	Mirenil	0,1 – 0,2	0,3
haloperidol	Haloperidol	0,1	0,25
risperidon	Rispolept	0,05 – 0,08	0,1
klozapina	Klozapol	2 – 3	5

5a. Właściwości różniące leki neuroleptyczne

Sila działania neuroleptycznego

W tabeli 5 wyodrębniono leki o największej i najmniejszej sile działania neuroleptycznego. Różnice pomiędzy wyodrębnionymi grupami polegają, poza zakresami stosowanych w ciągu doby dawek, na innym ryzyku występowania pozapiramidowych i autonomicznych objawów niepożądanych.

Wystąpienie ostrych objawów pozapiramidowych jest szczególnie częste podczas stosowania silnych neuroleptyków, zwłaszcza u młodych, dotychczas nieleczonych mężczyzn, podczas pozajelitowego stosowania leków. Stąd też u młodych chorych, zwłaszcza dotychczas nieleczonych, stosowanie silnego neuroleptyku jako pierwszego leku nie ma uzasadnienia.

Tabela 5. Neuroleptyki o dużej i małej sile działania neuroleptycznego

Potencjał neuroleptyczny	Nazwa	Dawka dobową w mg	Ostre objawy pozapiramidowe
silne neuroleptyki	pimozid	5–10	częste, nasilone ↑
	flufenazyna	10–20	
	trifluoperazyna	30–60	
	penfluridol	5–40	
	fluspirilen	4–10	
	haloperidol	10–20	
słabe neuroleptyki	lewomepromazyna	150–300	rzadko, nienasilone ↓
	chlorpromazyna	300–600	
	tioridazyna	300–600	
	perazyna	300–600	
	klozapina	200–600	

Z kolei słabe neuroleptyki częściej powodują nadmierną sedację oraz objawy antycholinergiczne (zaburzenia świadomości, zaburzenia widzenia, zaparcia, zatrzymanie moczu, osłabienie perystaltyki jelit, suchość w ustach) i związane z działaniem adrenolitycznym ortostatyczne spadki ciśnienia krwi. Dlatego są mniej przydatne w leczeniu chorych w podeszłym wieku, bardziej wrażliwych na takie działania leków.

Neuroleptyki, działanie tłumiące i aktywizujące

Niezależnie od siły działania neuroleptycznego, neuroleptyki mogą działać tłumiająco (sedatywnie) lub pobudzająco (aktywizująco). Podczas, gdy neuroleptyki silnie uspokajające są wskazane w stanach pobudzenia, to aktywizujące – w schizofreniach rezydualnych, z nasilonymi objawami izolacji, autyzmem i w zahamowaniu. Wybór neuroleptyku w zależności od działania tłumiącego lub aktywizującego przedstawia tabela 6.

Tabela 6. Neuroleptyki o silnym działaniu sedatywnym i aktywizującym

Działanie	Lek	Dawka dobową w mg	Wskazania
tłumiące sedatywne	↑ zuklopentiksol tioproperazyna lewomepromazyna klozapina chlorpromazyna	50–120 60–120 150–300 300–600 300–600	zaostrożenia z pobudzeniem psychoruchowym
aktywizujące pobudzające	↓ pipotiazyna sulpiryd penfluridol flupentiksol pimozyd	10–20 200–1600 5–40 6–40 5–10	stany upadkowe, nasilone objawy negatywne, spadek aktywności

Wpływ neuroleptyków na nastrój

Niektóre neuroleptyki wykazują działanie przeciwdepresyjne, inne mogą działać depresjogenne. W tabeli 7 zestawiono neuroleptyki z uwzględnieniem ich wpływu na nastrój.

Tabela 7. Podział neuroleptyków na podstawie wpływu na nastrój

Działanie	Lek	Dawka dobową w mg	Wskazania
depresjogenne	↑ haloperidol chlorpromazyna flufenazyna	10–20 300–600 10–20	manie
przeciwdepresyjne	↓ flupentiksol tioridazyna chlorprotiksen sulpirid lewomepromazyna	6–40 300–600 300–600 200–1600 300–600	depresje

Działanie antycholinergiczne

Kolejnym kryterium podziału grupy neuroleptyków jest ich działanie cholinolityczne. Neuroleptyki silnie i słabo działające cholinolitycznie zestawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Podział neuroleptyków na podstawie siły działania cholinolitycznego

Działanie atropinowe	Lek	Przeciwwskazania, ograniczenia
silne	↑ klozapina tioridazyna zuklopentiksol lewomepromazyna trifluoperazyna	podeszły wiek, jaskra, retencja moczu, przerost gruczołu krokowego
słabe	↓ haloperidol fluspirilen penfluridol sulpirid pipotiazyna oksypertyna risperidon	

5b. Sposób podawania leku

Większość klasycznych neuroleptyków stosowanych doustnie podaje się w dawkach podzielonych, trzy razy dziennie. Wyjątek stanowi pimozyd, który może być stosowany w jednorazowej dawce co 1–2 dni. Spośród leków w formie doustnej jedynie tioridazyna jest dostępna w postaci o przedłużonym działaniu. Niektóre leki atypowe ze względu na długi okres działania (risperidon, olanzapina) mogą być stosowane w jednej dawce w ciągu doby.

Większość klasycznych neuroleptyków w postaci zastrzyków jest stosowana 3 razy dziennie. Wyjątek stanowi octan zuklopentiksolu (Clopixol acuphase), który jest podawany w dawce 50–150 mg co 2–3 dni.

Tabela 9. Ekwiwalenty dawek neuroleptyków depot odpowiadające 200 mg chlorpromazyny stosowanej doustnie

Lek	Ekwiwalenty leku		
	doustnych w mg	depot w mg	depot w ml
flufenazyna	4	12 mg/2–3 tyg.	0,5
flupentiksol	4	16 mg/2–3 tyg.	1
haloperidol	4	60 mg/2–3 tyg.	1
perfenazyna	20	50 mg/2–3 tyg.	0,75
pipotiazyna	4	8 mg/4 tyg.	0,5
zuklopentiksol	20	160 mg/2–3 tyg.	0,75

Kilka neuroleptyków można stosować we wstrzyknięciach w preparatach o przedłużonym działaniu. Oprócz stosowanego raz w tygodniu fluspirylenu (Imap), który jest silnym neuroleptykiem o wyraźnym działaniu antyautystycznym, leki w formie depot są zalecane we wstrzyknięciach co 2–4 tygodni. Należy do nich działająca aktywizująco i antyautystycznie pipotiazyna (Pipor-til) i flupentiksol (Fluanxol), silne neuroleptyki: flufenazyna (Mirenil prolongatum) i haloperidol (Decaldol) oraz leki o zrównoważonym profilu działania: perfenazyna (Trilafon depot) i zuklopentiksol (Clopixol depot). Dawki tych leków zestawiono w tabeli 9.

5c. Przeciwwskazania do stosowania neuroleptyków

Neuroleptyków nie wolno stosować w stanach zatrucia lekami, które działają depresyjnie na funkcje ośrodkowego układu nerwowego: barbituranami, narkotycznymi lekami przeciwbólowymi, alkoholem, a także w zatruciu środkami fosfoorganicznymi.

Klasycznych leków neuroleptycznych nie należy także stosować u pacjentów z chorobą Parkinsona, w nowotworach sutka związanych z hiperprolaktynemią oraz u chorych z przebyłym złośliwym zespołem neuroleptycznym. W tych przypadkach spośród zarejestrowanych jedynym bezpiecznym lekiem jest kłozapina.

Przeciwwskazania względne dotyczą grup leków neuroleptycznych:

- Przebyta leukopenia polekowa jest przeciwwskazaniem do stosowania leków o podobnej budowie chemicznej oraz neuroleptyków o budowie trójpierścieniowej (zwłaszcza kłozapiny).
- Leków silnie działających cholinolitycznie (kłozapiny, lewomepromazyne, tioridazyny, zuklopentiksolu, trifluoperazyny, pimozydu) nie należy podawać w miastonii, w jaskrze z zamkniętym kątem przesączania, w przerście gruczołu krokowego. Działania cholinolitycznego nie wykazują (lub działają słabo): risperidon, sulpirid, pipotiazyna, penfluridol, haloperidol i tiotiksen.
- U pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy, z chorobą Addisona wolno stosować tylko te neuroleptyki, które słabo wpływają na przekąźnictwo adrenergiczne (trifluoperazynę, perfenazynę, tiotyksen, sulpirid, pimozyd, fluspirylen, pipotiazynę).
- U chorych z przebyłym złośliwym zespołem neuroleptycznym nie stosuje się silnych neuroleptyków; w razie konieczności leczenia bezpieczniejsze jest stosowanie leków atypowych (kłozapiny) niż klasycznych.
- U chorych ze schorzeniami serca należy unikać leków przeciwpsychotycznych o silnym działaniu kardiotoksycznym (tioridazyny, pimozidu, kłozapiny).
- U chorych z organicznym uszkodzeniem o.u.n. i w padaczkę nie należy podawać leków obniżających próg drgawkowy kłozapiny (pochodnych fenotiazyny, tioksantenów).

● Przebyte lub obecne późne dyskinezy są przeciwwskazaniem do stosowania neuroleptyków w dużych dawkach. U chorych z późnymi dyskinezami z reguły stosuje się neuroleptyki atypowe (klozapinę, sulpirid, risperidon).

● Względny przeciwwskazaniem jest uszkodzenie wątroby. U chorych z uszkodzeniem wątroby bezpieczniejsze jest stosowanie butyrofenonów lub tioksantenów aniżeli leków z innych grup.

● Do innych względnych przeciwwskazań należą:

- uszkodzenie nerek,
- niewydolność krążenia,
- świeży zawał mięśnia sercowego i zaawansowana choroba niedokrwienna serca,
- ostra niedokrwistość,
- niewydolność szpiku kostnego,
- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy,
- niewydolność gruczołu tarczowego.

A także okres ciąży i karmienia piersią – ryzyko powstania wad płodu jest największe, gdy neuroleptyki są stosowane w pierwszych trzech miesiącach ciąży. Niepełne dane o częstotliwości występowania wad teratogennych podczas stosowania neuroleptyków sugerują, że bezpieczniejsze od pozostałych są piperazynowe pochodne fenotiazyny (np. flufenazyna, perfenazyna).

● U pacjentów z urojeniami dotyczącymi sfery seksualnej raczej nie należy stosować słabych neuroleptyków (zwłaszcza tioridazyny) i leków atypowych, gdyż częściej powodują one zaburzenia wzwodu i opóźnienie wytrysku.

● U szatek z brązowymi tęczówkami nie należy stosować tiorydazyny ze względu na większe ryzyko wystąpienia zmian barwnikowych.

● W zespole katatonicznym nie należy stosować silnych neuroleptyków, które zwiększają napięcie mięśni, gdyż może to utrudnić różnicowanie katonii i złośliwego zespołu neuroleptycznego.

5d. Objawy niepożądane występujące podczas stosowania klasycznych neuroleptyków

Klasyczne leki neuroleptyczne mogą powodować wiele różnorodnych objawów niepożądanych. Objawy te zestawiono w tabeli 10.

Objawy związane z działaniem leków przeciwpsychotycznych na funkcje ośrodkowego układu nerwowego

Działanie drgawkorodne

Leki przeciwpsychotyczne, za wyjątkiem risperidonu, obniżają próg drgawkowy, czego przejawem jest zwolnienie rytmu i synchronizacji w zapisie eeg. Większe działanie drgawkotwórcze występuje podczas leczenia słabymi, a także niektórymi nowymi neuroleptykami (zotepiną, olanzapiną). Najczęściej napady drgawkowe (duże, miokloniczne) występują podczas leczenia klozapiną (w zależności

Tabela 10. Objawy niepożądane powodowane przez leki przeciwpsychotyczne

1. Objawy związane z działaniem leków na o.u.n.	– drgawki, dyzrytmia w eeg – sedacja, zaburzenia funkcji poznawczych – pobudzenie, niepokój – ośrodkowy zespół antycholinergiczny i reakcje odstawienia – depresje – objawy pozapiramidowe: dystonie parkinsonizm polekowy akatyzja późne dyskinezy – złośliwy zespół neuroleptyczny
2. Objawy ze strony układu krążenia	– ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, zapaść – działanie kardiotoksyczne – tachykardia
3. Objawy ze strony układu krwiotwórczego i krwi	– leukocytoza – leukopenia, agranulocytoza – eozynofilia – zaburzenia krzepliwości krwi
4. Reakcje alergiczne	– odczyny skórne – nadwrażliwość na światło – przebarwienia skóry – pigmentacyjne zmiany oczu
5. Zaburzenia czynności wątroby	– podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych – żółtaczka zastoinowa
6. Zaburzenia endokrynne	– zaburzenia przemiany cukrowej – hiperprolaktynemia, mlekotok, ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania – zaburzenia seksualne
7. Objawy obwodowe cholinolityczne	– zaparcia, ileus – suchość w jamie ustnej – zaburzenia akomodacji – zatrzymanie moczu
8. Inne objawy	– zatrucie wodne – zaburzenia regulacji temperatury ciała – przyrost masy ciała – nagłe zgony – objawy przedawkowania – ślinotok

od stosowanej dawki pojawiają się u 5–20% leczonych) (120). Większe ryzyko wystąpienia drgawek występuje podczas szybkiego zmniejszania dawek oraz u pacjentów długo leczonych klozapiną. Dotyczy to szczególnie chorych, u których jest obecne organiczne uszkodzenie o.u.n. lub padaczka. Jeśli podczas leczenia neuroleptykiem wystąpi napad drgawkowy należy lek odstawić

na 24 godziny, a następnie zastosować dawkę w wysokości połowy dawki poprzedniej (13).

U chorych, którzy przyjmują duże dawki leku przeciwpyschotycznego niekiedy słuszne jest dołączenie leku przeciwdrgawkowego. W przypadku, gdy napady występują podczas leczenia kłozapiną można dołączyć kwas walproinowy (120). Ze względu na większe ryzyko kumulacji działania na układ krwiotwórczy nie należy stosować karbamazepiny, a także fenytoiny ze względu na to, że znacznie indukują metabolizm wątrobowy kłozapiny (52).

Sedacja

Nadmierne stłumienie (sedacja) występuje częściej podczas stosowania słabych (kłozapiny, lewomepromazyny, chlorpromazyny) niż silnych neuroleptyków. Ta różnica w działaniu sprawia, że u chorych pobudzonych, leczonych silnym neuroleptykiem, niekiedy dołącza się słaby neuroleptyk w celu uspokojenia, chociaż korzystniejszy efekt można uzyskać dołączając benzodiazepiny. Szczególnie silne działanie sedatywne wykazuje klopiksol w formie octanu, stosowany najczęściej u chorych niespokojnych, pobudzonych, maniakalnych.

Pacjentów, którzy zaczynają leczenie neuroleptykiem należy uprzedzić, że nie powinni w początkowym okresie stosowania leków prowadzić pojazdów, ani obsługiwać urządzeń mechanicznych. Zazwyczaj w miarę leczenia działanie sedatywne leków zmniejsza się, ale niekiedy długo utrzymuje się stłumienie i senność, pogorszenie koncentracji i pamięci, co wymaga redukcji dawki lub zmiany leku.

Zaburzenia procesów poznawczych w schizofrenii mają charakter złożony i nie tylko wynikają z choroby, przeżywania lęku, obaw i nieufności, ale nasila je też sedatywne, antycholinergiczne i antydopaminergiczne działanie leków (39, 109). Obejmują one zaburzenia koncentracji, pamięci i sprawności intelektualnej. Chorzy często wykazują rozproszoną uwagę, mają trudności w zapamiętywaniu i organizacji zasobów pamięci, trudności w tworzeniu i realizacji planów, w rozwiązywaniu nowych problemów, zdradzają zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, pamięci bezsłownej i zdolności poprawiania błędów (42). Zaburzenia te są związane z deficytem zdolności przeżywania, brakiem wglądu w chorobę i zmieniają relacje chorego z otoczeniem. Mają też znaczenie w braku współpracy w leczeniu.

Neuroleptyki klasyczne nasilają zaburzenia uwagi, pogarszają pamięć, a stosowane długotrwale tłumią zdolność do formowania własnych ocen i sądów (nie tylko urojeniowych). W działaniu na zaburzenia procesów poznawczych odmienny wpływ mają niektóre neuroleptyki atypowe. Aczkolwiek kłozapina pogarsza pamięć wzrokową, co jest związane z jej działaniem antycholinergicznym, to w odróżnieniu od klasycznych neuroleptyków poprawia zdolność do planowania i wykonywania zadań (45). Wykazano, że także risperidon oraz zotepina nie tylko nie nasilają zaburzeń, ale poprawiają procesy poznawcze (39, 44, 84). Ta różnica w działaniu stanowi wyraźną przewagę

nowoczesnych leków nad klasycznymi, zwłaszcza w zakresie wskazań do leczenia w początkowym okresie schizofrenii u pacjentów czynnych zawodowo i uczących się (32).

Pobudzenie, niepokój

W okresie stosowania małych dawek neuroleptyków działających aktywizująco (takich jak flupentiksol do 6 mg, sulpirid do 600 mg, pimozid do 3 mg), często pojawia się niepokój, bezsenność i rozdrażnienie. Można je opanować dołączając benzodiazepinę, słaby, silnie uspokajający neuroleptyk (lewomepromazynę, chlorprotiksen). Podobnie postępuje się u chorych niespokojnych, którzy są leczeni neuroleptykami, które nie wykazują działania sedatywnego (np. risperidonem, haloperidolem). W celu uspokojenia często stosuje się benzodiazepiny we wstrzyknięciach domięśniowych (jak np. klonazepam, lorazepam, klorazepan). U młodzieży preferowane są benzodiazepiny długo działające (medazepam, klorazepan). W bezsenności najczęściej dołącza się estazolam lub nitrazepam.

Ośrodkowe działanie antycholinergiczne

Blokowanie przez leki receptorów muskarynowych M_1 w o.u.n. powoduje występowanie zaburzeń procesów poznawczych, zwłaszcza pamięci, zaburzeń świadomości (najczęściej w postaci majaczenia, ale może także wystąpić sopor lub śpiączka). Ryzyko wystąpienia ośrodkowego zespołu antycholinergicznego jest większe u chorych w podeszłym wieku i podczas stosowania leków silnie blokujących receptory M_1 , takich jak: chlorprotiksen, klozapina, tiorydazyna, lewomepromazyna, zuklopentiksol, zwłaszcza w połączeniu z innymi lekami podobnie działającymi (jak np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwparkinsonowskimi). Wystąpienie tego zespołu wymaga odstawienia leków działających antycholinergicznie i monitorowania funkcji życiowych. Ze względu na ryzyko wystąpienia niebezpiecznych objawów toksycznych rzadko, i tylko u chorych ze znacznymi zaburzeniami świadomości, stosuje się fizostygminę.

Mechanizm działania antycholinergicznego jest wiązany także z występującym po nagłym odstawieniu leków (zwłaszcza klozapiny) zespołem odstawienym, który obejmuje nudności, wymioty, biegunki, złe samopoczucie, zlewne poty, lęk, podniecenie, bezsenność, zaostrenie objawów psychozy.

Depresje

Zaburzenia afektywne w schizofreniach występują często. Depresje towarzyszące objawom wytwórczym są obecne w pierwszych trzech nawrotach u ponad połowy chorych, a wraz z rozwojem choroby występuje coraz więcej zaburzeń afektywnych (2, 11). Depresje które istnieją od początku zaostrzeń psychotycznych, często ustępują wraz z poprawą stanu psychicznego. Ale często pojawiają się depresje popsychotyczne i związane ze stosowaniem neuroleptyków (zwłaszcza haloperidolu, zuklopentiksolu, chloropromazyny, flufenazyny) depresje polekowe.

Wystąpienie depresji wymaga zmiany leku na neuroleptyk o działaniu przeciwdepresyjnym (jak np. tiorydazyna, lewomepromazyna, chlorprotiksen, sulpirid). U chorych, u których występują objawy depresyjne już na początku okresu psychiatrycznego, neuroleptyki te działają skuteczniej, niż neuroleptyki skojarzone z tymoleptykiem (80, 108). W depresjach polekowych i popsychotycznych częściej niezbędne jest dołączenie leku przeciwdepresyjnego. Najczęściej dołącza się do neuroleptyku leki o budowie trójpierścieniowej (amitryptylinę, trimipraminę, doksepinę, dibenzepinę), rzadziej selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (66, 80).

Objawy pozapiramidowe

Objawy pozapiramidowe są najczęściej występującymi objawami niepożądanymi, towarzyszą ponad połowie kuracji przeprowadzanych klasycznymi neuroleptykami. Występują rzadziej jedynie podczas stosowania atypowych neuroleptyków, co jest związane ze znacznym powinowactwem tych leków do receptorów serotonergicznym 5HT₂.

Dawniej sądzono, że odpowiednią wielkością dawki neuroleptyku, jest taka, która powoduje zaburzenia pozapiramidowe typu parkinsonowskiego. Obecnie wiadomo, że działanie przeciwpyschotyczne wywierają mniejsze dawki neuroleptyków niż te, którym towarzyszy parkinsonizm polekowy. Niestety różnica tych dawek w przypadku klasycznych neuroleptyków jest nieduża, jest większa tylko w odniesieniu do nowych, atypowych leków przeciwpyschotycznych, takich jak risperidon.

Wystąpienie objawów pozapiramidowych, którym z reguły towarzyszą także zaburzenia psychiczne (takie jak lęk, niepokój, spowolnienie, zahamowanie) często zaciemnia pozytywny efekt działania neuroleptyków, a ponadto budzi u pacjentów niechęć do przyjmowania leków, która w następstwie prowadzi do odmowy uczestnictwa w leczeniu w okresie popsychotycznym (127).

Dystonie

U kilku procent pacjentów przyjmujących neuroleptyki zazwyczaj w ciągu pierwszych pięciu dni leczenia (najczęściej w 2–3 dobie od pierwszej dawki leku), występują związane z zaburzeniem równowagi dopaminergiczno-cholinergicznego napadowe skurcze mięśni, połączone z usztywnieniem i ruchami mimowolnymi. Mogą one obejmować różne grupy mięśni (karku, ocznych, żwaczy, języka, całego ciała, krtani, kończyn). U dzieci często skurczami objęte są mięśnie całego ciała. Skurczom tym towarzyszy lęk, niekiedy nasilony do paniki i ból. Chorzy, którzy przeszli dystonie, często niechętnie przyjmują neuroleptyki. Dystonie mogą wystąpić w każdym wieku, ale częściej dotyczą młodych, zwłaszcza mężczyzn, leczonych po raz pierwszy neuroleptykami. Z reguły nie zagrażają życiu, jednak gdy obejmują mięśnie krtani i głośni mogą powodować dysfagię i sinicę. Najczęściej dystonie występują podczas stosowania silnych neuroleptyków podawanych parenteralnie. Ustępują po podaniu leków antycholinergicznym, difenhydraminy lub agonistów GABA (diazepamu, baklofenu).

Pacjentom, u których występowały już ostre dyskinezy, a także u pierwszorazowo leczonych młodych mężczyzn, u których stosuje się silny neuroleptyk, należy profilaktycznie zlecać leki antycholinergiczne w pierwszych tygodniach kuracji. W dalszym okresie leczenia zazwyczaj powstaje tolerancja i leki antycholinergiczne należy odstawić, zwłaszcza że leki te nie tylko wpływają niekorzystnie na funkcje poznawcze, wywołują objawy antycholinergiczne i mogą powodować hipertermię, osłabiają działanie neuroleptyku, ale mogą wywoływać przyzwyczajenie (123).

Parkinsonizm polekowy

Objawy parkinsonowskie obejmujące akinezę, sztywność mięśni, drżenia, ślinotok, łojotok i zlewne poty. W badaniu fizykalnym stwierdza się wzmożenie napięcia mięśni typu koła zębatego, sylwetka ciała jest przygarbiona, chód niepewny, drobnymi kroczkami, mowa monotonna, dyzartyczna, ruchy są spowolnione, współruchy ograniczone lub zniesione, występują drżenia w okolicy ust, grubofaliste rytmiczne drżenie palców rąk. Zespół objawów parkinsonowskich towarzyszy ponad 20% kuracji i zazwyczaj pojawia się w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. Częściej pojawiają się, gdy stosowany jest więcej niż jeden neuroleptyk lub neuroleptyk oraz sole litu, gdy lek jest stosowany często, a dawka jest szybko zwiększana.

Parkinsonizm polekowy dwukrotnie częściej występuje u kobiet, przeważnie u chorych młodych lub po 50 r.ż. Ryzyko wystąpienia objawów jest większe podczas stosowania dużych dawek silnych neuroleptyków, nie wykazujących powinowactwa do receptorów serotoninergetycznych, ani silnego działania cholinolitycznego. Częściej i bardziej nasilone zespoły parkinsonowskie występują u chorych, u których stwierdza się zaburzenia nastroju, u pacjentów z poszerzeniem komór bocznych mózgu. Przyczyną parkinsonizmu polekowego jest blokada przekazywania dopaminergicznego nigrostriatalnego. W leczeniu stosuje się leki przeciwparkinsonowskie, najczęściej antycholinergiczne, rzadziej amantadynę (Viregyt) lub difenhidraminę. Zazwyczaj wystarcza podawać te leki przez 3–6 tygodni.

Rejestrowanie obecności i nasilenia zaburzeń pozapiramidowych za pomocą skal pozwala na porównanie występowania objawów podczas stosowania różnych dawek leku. Prostą skalą jest skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (tabela 11)

Aketyzja

Aketyzje to dość często towarzyszące leczeniu neuroleptykami (20–50% leczonych) poczucie wewnętrznego i somatycznie odczuwanego niepokoju, uniemożliwiającego usiedzenie w miejscu, spokojne stanie, leżenie, często połączone z przeżywaniem lęku i drażliwością. Wystąpienie aketyzji jest związane z wieloma mechanizmami działania leków. Aketyzja jest dla pacjentów bardzo uciążliwa, i jest często przyczyną niechęci do przyjmowania leków psychotropowych. Może być przyczyną zachowań agresywnych i podejmowania prób

Tabela 11. Skala oceny objawów pozapiramidowych (Simpson i Angus, 107)

1. Ocena postawy ciała i chodu
 - 0 – prawidłowe
 - 1 – zmniejszenie współruchów k.g.
 - 2 – ograniczenie współruchów i wzmożenie napięcia mięśni
 - 3 – usztywnienie sylwetki i chodu, kończyny górne ułożone z przodu
 - 4 – bardzo znaczne spowolnienie, powłóczenie nogami, populsja i retropulsja
2. Ocena opadania kończyn

Poleca się uniesienie kończyn w bok i na sygnał luźne opuszczenie do boków ciała.

 - 0 – opadanie z uderzeniem o korpus z odbiciem
 - 1 – wolniejsze opadanie, słabe odbicie
 - 2 – bez odbicia
 - 3 – wyraźne spowolnienie, bez uderzenia o boki
 - 4 – bardzo wolne spadanie, z wyraźnym oporem
3. Ocena napięcia w kończynach górnych

Lekarz porusza kończynami w stawach łokciowych i nadgarstkach. Ocenia się usztywnienie i napięcie w skali 0–4.
4. Ocena napięcia w kończynach dolnych

Lekarz porusza kończynami w stawach kolanowych i skokowych. Ocenia usztywnienie i napięcie w skali 0–4.
5. Ocena drżenia przy wyprostowanych kończynach górnych i w spoczynku
 - 0 – norma
 - 1 – drobne drżenie palców
 - 2 – drżenie palców i dłoni
 - 3 – drżenie całej kończyny
 - 4 – drżenie całego ciała
6. Ślinotok

Ocenia się polecając otworzenie ust i uniesienie języka.

 - 0 – norma
 - 1 – gromadzenie się ognisk śliny
 - 2 – okresowe utrudnienie mowy z powodu ślinotoku
 - 3 – częste trudności w mówieniu z powodu ślinotoku
 - 4 – nasilony ślinotok
7. Ocena spowolnienia ruchów dłoni

Poleca się oprzeć dłoń o stół i uderzać jak najszybciej palcem wskazującym o blat.

 - 0 – norma
 - 1 – nieznaczne spowolnienie
 - 2 – umiarkowane spowolnienie
 - 3 – znaczne spowolnienie
 - 4 – bezruch

samobójczych. Trudność w odróżnieniu akatyzyj od pobudzenia psychoruchowego sprawia, że niekiedy leczący zaleca zwiększenie dawki neuroleptyku, co nasila niepokój akatyzyjny. Akatyzyja częściej występuje podczas stosowania silnych neuroleptyków, w dużych dawkach, po ich szybkim zwiększaniu. Rzadziej towarzyszy leczeniu atypowymi neuroleptykami.

Akatyzja jest mniej podatna na leczenie niż dystonie i parkinsonizm. Wystąpienie akatyzji jest wskazaniem do powolnej, stopniowej redukcji dawki neuroleptyku. Leki antycholinergiczne czasem znoszą ostrą akatyzję, ale nie przynoszą poprawy w akatyzji przewlekłej. Stosuje się je przede wszystkim u tych chorych, u których występują inne objawy pozapiramidowe.

Najbardziej przydatne w leczeniu akatyzji są leki beta-adrenolityczne, najczęściej stosuje się propranolol w dawce 30–120 mg/24 h. Stosowanie propranololu wymaga monitorowania tętna i ciśnienia tętniczego krwi. Skuteczne może też być stosowanie benzodiazepin. Niekiedy można uzyskać poprawę po zastosowaniu amantadyny (Viregyt) w dawce 100–300 mg/24 h. Niekiedy pomocne w leczeniu uporczywej akatyzji jest stosowanie klonidyny (Hemiton) 0,075 mg 2 × dziennie, selegiliny (Jumex) w dawce 10 mg/24 h, małych dawek amitryptyliny (10–20 mg/24 h).

Stosowanie leków antycholinergicznych w leczeniu i zapobieganiu występowania objawów pozapiramidowych

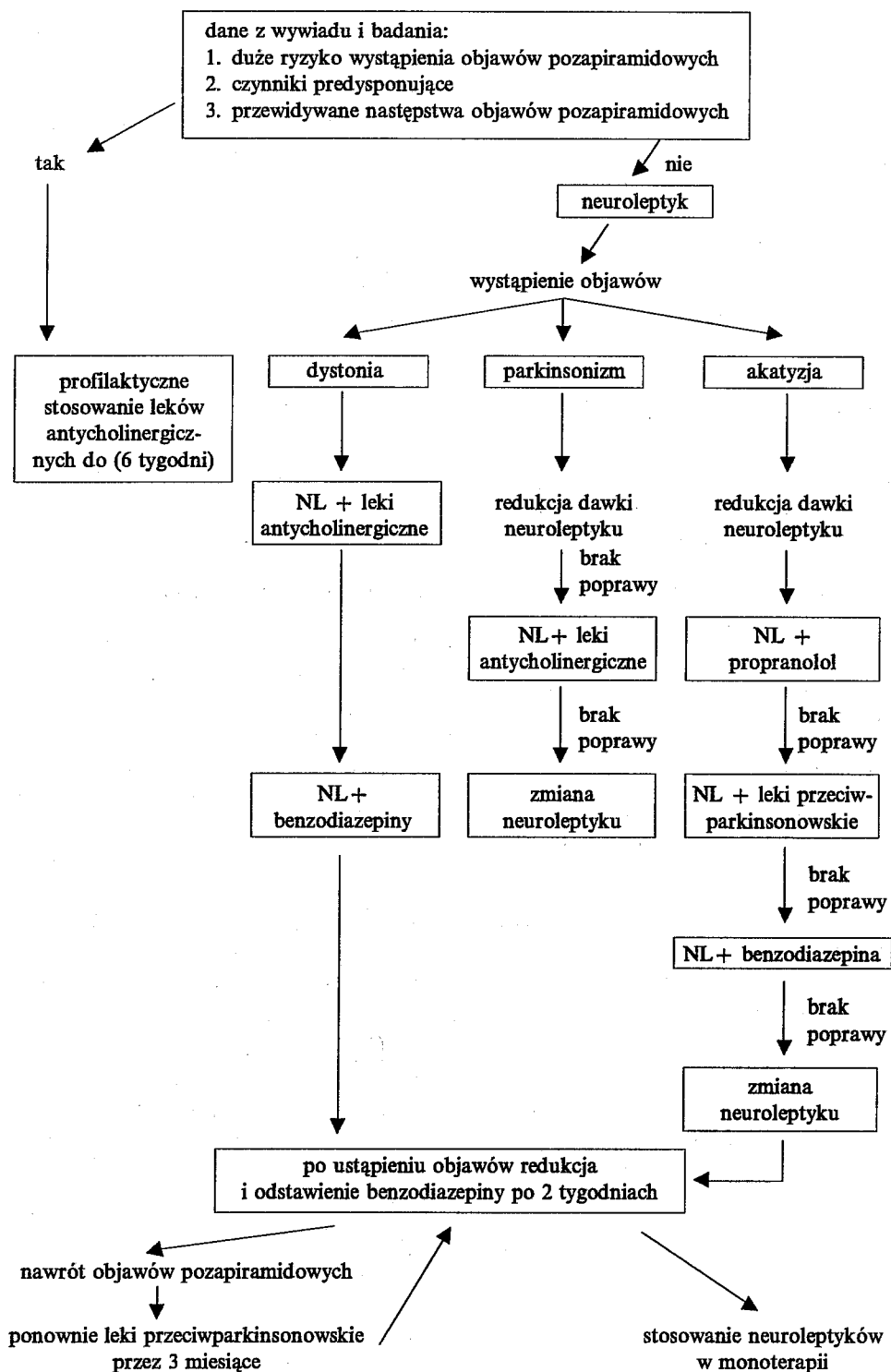
Najczęściej stosowane leki antycholinergiczne przedstawia tabela 12.

Tabela 12. Leki stosowane w przeciwdziałaniu ostrym objawom pozapiramidowym

Nazwa międzynarodowa	Lek	Przeciętna dawka dobową w mg	Okres działania w godzinach
Biperidon	Akineton	1–8	6–12
Trójhksyfenidyl	Parkopan	1–10	
Benzatropina	Cogentin	0,5–6	24
Pridinol	Pridinol	6–12	
Amantadyna	Viregyt	100–300	12
Procyklidyna	Klemadrin	7,5–15	4

Leki antycholinergiczne należy stosować jak najkrócej, oceniać potrzebę dalszego podawania po zmianie neuroleptyku lub obniżeniu dawki. Zazwyczaj wystarcza leczenie przez 3–6 tygodni. Leków tych nie należy stosować rutynowo u wszystkich pacjentów przyjmujących neuroleptyki (123). Profilaktycznie stosuje się te leki u chorych, u których uprzednio zdarzały się ostre objawy pozapiramidowe, a także u leczonych po raz pierwszy silnymi neuroleptykami młodych mężczyzn. Jeśli jest stosowany lek antycholinergiczny wraz z silnym neuroleptykiem, to w przypadku odstawienia neuroleptyku (lub zmiany na lek słabo działający lub atypowy) należy przez tydzień po odstawieniu neuroleptyku stosować lek przeciwparkinsonowski (90). Główne różnice w działaniu leków antycholinergicznych dotyczą siły i okresu ich działania. U pacjentów, którzy są wrażliwi na działania antycholinergiczne stosuje się leki wykazujące działanie słabsze (np. trójhksyfenidyl, procyklidynę).

Spośród leków dopaminergicznych w leczeniu objawów parkinsonowskich, akatyzji i późnych dyskinez stosuje się najczęściej amantadynę, jej stosowanie może jednak niekiedy zaostrzyć objawy psychozy lub spowodować hyponatremię.



Ryc. 11. Algorytm postępowania w zespołach pozapiramidowych

Algorytm postępowania w zespołach pozapiramidowych przedstawiono na rycinie 11.

Późne dyskinezy

Późne dyskinezy są to nieregularne, mimowolne, choreoatetotyczne ruchy hiperkinetyczne obejmujące mięśnie mimiczne, policzków, powiek, ust, języka, powodujące rytmiczne układanie ust w ryjek, cmokanie, chrząkanie, zgrzytanie zębami (bruksizm), wysuwanie żuchwy. Mogą też występować w obrębie innych mięśni: kończyn (atetotyczne, choreo-atetotyczne) szyi, miednicy i tułowia (ruchy okrężne).

Późne dyskinezy występują u 20% pacjentów przewlekle przyjmujących neuroleptyki. Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez po 5 latach leczenia rośnie o 4–5% w każdym następnym roku leczenia (41, 57), gdy stosuje się neuroleptyki w sposób przerywany, w dużych dawkach dobowych, po odstawieniu neuroleptyków. Rzadziej późne dyskinezy wikłają leczenie neuroleptykami wykazującymi większe powinowactwo do receptorów D_1 (np. tiorydazyna, klopentyksol) i występują rzadko lub wcale po neuroleptykach, które w ograniczonym stopniu (selektywnie) wiążą receptory D_2 (np. sulpirid, risperidon, kłozapina). Niejasny jest związek pomiędzy manieryzmami schizofrenicznymi a skłonnością do występowania późnych dyskinez. Częściej występują u kobiet w starszym wieku, z organicznym uszkodzeniem o.u.n.

Późne dyskinezy niekiedy utrzymują się uporczywie, są niepodatne na leczenie i mogą, jeśli są nasilone, znacznie upośledzać wiele funkcji (chodzenie, mowę, połykanie, ubieranie się itd). Nasilają się zazwyczaj w stanach napięcia emocjonalnego, ustępują w czasie snu. Dawniejszy opinie, że do wystąpienia późnych dyskinez usposabia stosowanie leków antycholinergicznym jest o tyle słuszny, że występują one częściej u pacjentów, którzy reagowali wczesnymi objawami pozapiramidowymi od początku leczenia.

W zapobieganiu późnym dyskinezom należy chorych leczonych przewlekle neuroleptykami nie rzadziej niż co pół roku badać neurologicznie. Badanie w kierunku ruchów mimowolnych jest ważne, gdyż łatwiej jest zapobiegać późnym dyskinezom, niż je leczyć. Celowe jest, jeśli się pojawiają dyskinezy, oceniać je przy użyciu standaryzowanej skali, gdyż umożliwia to porównanie ich nasilenia w toku dalszego leczenia. Jedną z częściej stosowanych, łatwą w stosowaniu jest skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (zamieszczona w ECDEU) (tabela 13). Badanie należy przeprowadzić w następujący sposób (47):

1. obserwować chód
2. sprawdzić jamę ustną (jeśli chory ma źle dopasowaną protezę, polecić by ją wyjął)
3. zapytać pacjenta, czy nie zauważył ruchów mimowolnych
4. polecić, aby usiadł na tapczanie, położył dłonie na kolanach, stopy nieznacznie rozsunał i płasko oparł o podłogę, kończyny górne powinny luźno zwisać
5. poprosić o dwukrotne otwarcie ust, obserwować język

Tabela 13. Skala ruchów mimowolnych wg ECDEU (za Guy, 47)

Ruchy w obrębie twarzy i ust	mięśnie mimiczne	0	1	2	3	4
	usta	0	1	2	3	4
	szczęki	0	1	2	3	4
	język	0	1	2	3	4
Ruchy w obrębie kończyn	kończyny górne	0	1	2	3	4
	kończyny dolne	0	1	2	3	4
Ruchy tułowia	szyja, ramiona, biodra	0	1	2	3	4
Ocena ogólna	nasilenie ruchów mimowolnych	0	1	2	3	4
	spadek sprawności związany z dyskinezami	0	1	2	3	4
	subiektywna ocena nasilenia dyskinez (0 – nie są dostrzegane 4 – powodują znaczne cierpienie)	0	1	2	3	4

6. poprosić o dwukrotne wyciągnięcie języka
 7. poprosić pacjenta, aby kciukami dotknął każdego z pozostałych palców ręki w czasie 15 sekund, w tym czasie obserwować twarz i kończyny
 8. polecić, aby pacjent stanął z kończynami wyciągniętymi do przodu
- Nasilenie objawów ocenia się od 0 do 4
- 0 – brak objawu
 - 1 – nieznaczne nasilenie, pogranicze normy
 - 2 – łagodne nasilenie
 - 3 – umiarkowane
 - 4 – ciężkie.

Ruchy ujawniające się spontanicznie powinny być oceniane o punkt wyżej, niż te, które są związane z wykonywaniem poleceń.

W leczeniu późnych dyskinez postępowaniem z wyboru jest powolna redukcja dawki neuroleptyku, a w dalszej kolejności zmiana na lek bezpieczniejszy (tiorydazyna, sulpirid, klozapina, risperidon), jeśli stosowanie neuroleptyku jest niezbędne (82). Jeśli po 6–12 miesiącach od zmiany leczenia dyskinezy utrzymują się pomimo odstawienia leku lub stosowania małych dawek atypowych neuroleptyków, jest celowe zastosowanie innych środków (98). W znaczenie nasilonych późnych dyskinezach często poprawę przynosi stosowanie blokerów kanału wapniowego (diltiazem, nifedypina). Stosowane są również: sole litu, L-dopa, amantadyna, seligilina, wit. E, karbamazepina, benzodiazepiny, pochodne kwasu walproinowego. Wartość terapeutyczna tych metod wymaga jednak dalszych badań.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny jest poważnym powikłaniem leczenia neuroleptykami. Występuje u 0,5–1% pacjentów, nie leczony w 5–20% kończy się

śmiercią. Wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z zablokowaniem aktywności receptorów dopaminergicznych w prążkowie i podwzgórzu. Obraz kliniczny przypomina ostrą śmiertelną katatonię i obejmuje akinezę, sztywność, hipertermię i zaburzenia układu autonomicznego (podwyższenie ciśnienia krwi, tachykardia). Występują zaburzenia świadomości od przymglenia do śpiączki. W badaniach dodatkowych występuje podwyższenie liczby leukocytów ($15-30 \times 10^3/L$), podwyższenie stężenia fosfokinazy kreatyninowej we krwi (powyżej 400 jml/l), aktywności aminotransferaz, mioglobiuria, w zapisie eeg spłaszczenie rytmu.

Złośliwy zespół neuroleptyczny najczęściej pojawia się po kilku tygodniach leczenia, chociaż może wystąpić nawet po kilku latach przyjmowania neuroleptyków. Objawy narastają w ciągu 1–3 dni i utrzymują się przez 5–10 dni, a o kilka dni dłużej jeśli pacjent był leczony neuroleptykiem depot. Częściej występuje u młodych mężczyzn, w przebiegu psychoz z zaburzeniami nastroju, u pacjentów z uszkodzeniem o.u.n. lub schorzeniami somatycznymi, odwodnieniem, po leczeniu silnym neuroleptykiem, skojarzonym z litem lub karbamazepiną, gdy szybko zwiększono dawkę neuroleptyku, zwłaszcza podawanego parenteralnie.

Późne rozpoznanie złośliwego zespołu neuroleptycznego wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu krążenia, oddechowego i nerek, które mogą być przyczyną zgonu.

Wystąpienie zespołu neuroleptycznego wymaga natychmiastowego odstawienia neuroleptyku, monitorowania krążenia, temperatury ciała, równowagi elektrolitowej.

W leczeniu objawowym stosuje się leki dopaminergiczne – bromokryptynę (Parlodel 6–80 mg/24 h), amantadynę (Viregyt 200–400 mg/24 h), L-dopa (do 300 mg/24 h), pergolid (Permax do 1–3 mg/24 h), lizuryd (Dopergin do 4 mg/24 h) oraz leki obniżające napięcie mięśni: dantrolen (Dantrium do 200 mg/24 h), pankuronium lub benzodiazepiny: Diazepam (do 100 mg/24 h), lorazepam (Lorafen do 6 mg/24 h), klonazepam (Rivotril do 1,5 mg/24 h).

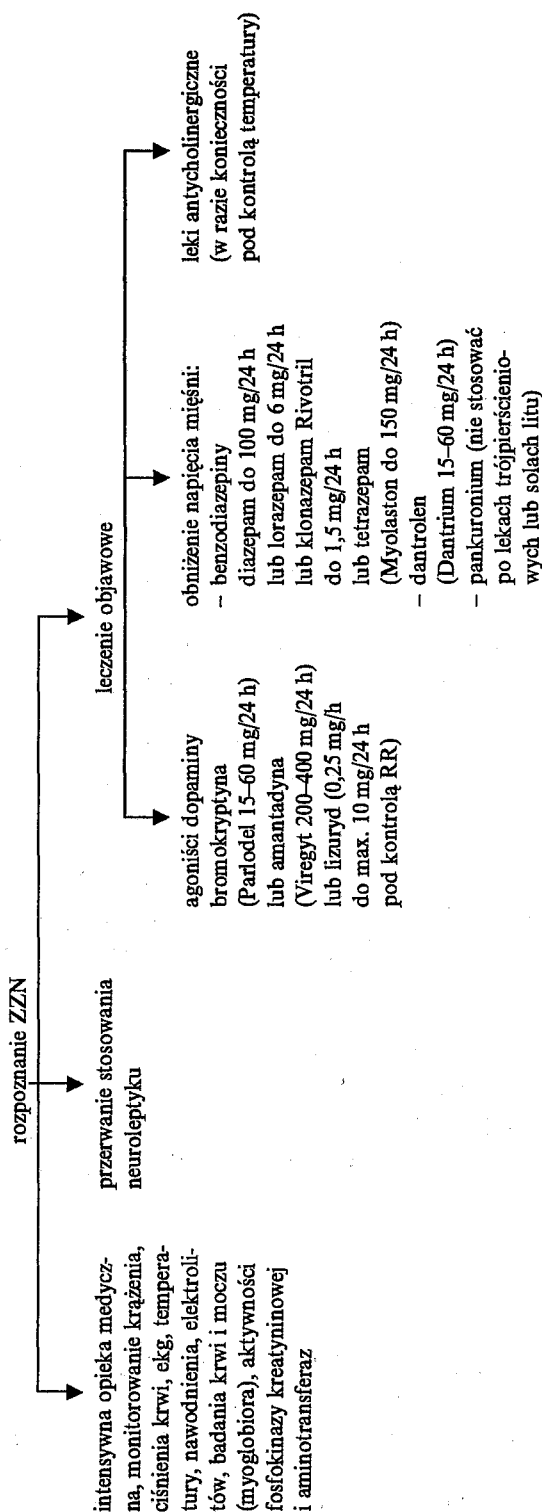
Po ustąpieniu objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego, po kilku tygodniach, jeśli stosowanie leków przeciwpsychotycznych jest niezbędne, podaje się ostrożnie, w minimalnej efektywnej dawce kłozapinę lub słaby neuroleptyk.

Algorytm postępowania w złośliwym zespole neuroleptycznym i po jego ustąpieniu ilustruje rycina 12.

Objawy ze strony układu krążenia

Ortostatyczne spadki ciśnienia krwi

Hipotensja ortostatyczna jest związana z działaniem neuroleptyków na receptory adrenergiczne α_1 oraz na ośrodkową regulację ciśnienia. Częściej występuje podczas stosowania słabych neuroleptyków, u pacjentów w starszym wieku, u osób równocześnie przyjmujących leki obniżające ciśnienie krwi lub moczopędne. Konsekwencje spadku ciśnienia mogą być poważne, może dojść



ustąpienie objawów ZZZ

niezbędne leczenie przeciwpsychotyczne

neuroleptyki:

1. kłozapina

2. risperidon

3. słaby neuroleptyk

elektrowstrząsy

Ryc. 12. Algorytm postępowania w złośliwym zespole neuroleptycznym (ZZN) i po jego ustąpieniu

do niedotlenienia i uszkodzenia mózgu, urazów i złamań kości. Można zapobiegać hipotonii poprzez ostrożne zwiększanie dawek leku w ciągu doby, uprzedzenie pacjenta o ryzyku hipotonii przy szybkim wstawaniu, zalecenie noszenia elastycznych pończoch, monitorowanie poziomu elektrolitów. Jeśli ciśnienie skurczowe jest niższe niż 90 mmHg, należy zmniejszyć stosowaną dawkę neuroleptyku. W przypadku omdlenia lub zapaści nie wolno podawać adrenaliny, gdyż u osób, które przyjmują neuroleptyki (blokujące receptory α_1) przeważa działanie beta-adrenergiczne adrenaliny powodując rozszerzenie naczyń i dalsze obniżenie ciśnienia. Stosuje się natomiast norepinefrynę (Levonor), działającą głównie poprzez receptory α_1 , w dawce 2–4 mg podskórnie lub domięśniowo. Można stosować selektywnego agonistę receptora α_1 – fenylefrynę w dawce 5–10 mg. Jeśli zachodzi potrzeba stosowania leków dożylnie – nie należy przekraczać 10 mg norepinefryny w 500 ml glukozy lub izotonicznego roztworu NaCl i podawać we wlewie nie szybciej niż 80 kropli w ciągu minuty.

Działanie kardiotoksyczne

Silniej kardiotoksycznie działają słabe neuroleptyki (tiorydazyna, pimozyd, klozapina, chlorpromazyna). Większe ryzyko wystąpienia objawów ze strony serca występuje u chorych z przebytą chorobą układu krążenia i u osób starszych. Przed rozpoczęciem leczenia neuroleptykami u tych pacjentów należy wykonać badanie ekg i kontrolować zapis co 3 miesiące.

Zaburzenia ze strony serca wynikają z wpływu leków na układ wegetatywny oraz szczególnie w wypadku chlorpromazyny, z działania chininopodobnego na przewodnictwo i izotropizm, a także z wpływu toksycznego na mięsień sercowy. Podczas stosowania neuroleptyków w ekg stwierdza się wydłużenie QT (występujące szczególnie często podczas stosowania atypowego neuroleptyku – sertindolu), spłaszczenie załamka T (częste podczas leczenia tiorydazyną), obniżenie odcinka ST (chlorpromazyna), przyspieszenie akcji serca.

Po przedawkowaniu piperydynowych pochodnych fenotiazyny lub klozapiny mogą wystąpić poważne zaburzenia rytmu pracy serca zagrażające życiu (5).

Zaburzenia hematologiczne

Leukopenia ze spadkiem liczby białych ciałek krwi do 3500 jest częstym, ale nieistotnym klinicznie objawem niepożądanym.

Agranulocytoza zdarza się u jednego spośród 3–4 tysięcy leczonych neuroleptykami o budowie trójpierścieniowej, ale znacznie częściej, u 1–2% chorych, przyjmujących klozapinę. Występuje najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, ale może pojawić się później. Nierozpoznanie agranulocytozy grozi śmiercią. Jeśli liczba leukocytów spadnie poniżej $4,0 \times 10^9/L$ (przy odsetku granulocytów 30–50%) niezbędne jest codzienne badanie składu krwi. Jeśli liczba leukocytów jest mniejsza, niezbędne jest przerwanie stosowania neuroleptyku. Gdy zmiany w obrazie krwi ustępują, po upływie 2 tygodni można, jeśli zachodzi taka konieczność, powrócić do leczenia, jednakże stosować neuroleptyk o innej budowie (tioksanten, butyrofenon), zachowując szczególną ostrożność.

Neuroleptyki mogą także powodować inne zmiany składu krwi (zwykle klinicznie nieistotne): eozynofilię (u 0,8% leczonych) bardzo rzadko (z tego powodu wycofano z powszechnego stosowania remoksyprid) anemię aplastyczną.

Wpływ neuroleptyków na krzepnięcie krwi

W czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza alifatycznych pochodnych fenotiazyny, mogą wystąpić zakrzepy naczyń, ale także i obniżenie krzepliwości krwi i krwotoki. Większe ryzyko wystąpienia tych zaburzeń pojawia się podczas nagłej zmiany dawkowania i dużych wahań stężenia leku we krwi.

Reakcje alergiczne

Neuroleptyki, zwłaszcza pochodne fenotiazyny, uczulają na ultrafioletowe długie fale światła, wskutek czego nasłonecznienie skóry może powodować obrzęk, pęcherze i rumień. Pacjentów należy uprzedzić o możliwości występowania takich reakcji i zlecić odpowiedni ubiór i unikanie kosmetyków zawierających estrogeny oraz mydeł leczniczych. Należy także unikać równoczesnego stosowania fenotiazyn i innych leków o podobnym działaniu (tiazydów, sulfonamidów, leków przeciwcukrzycowych, tetracyklin). W leczeniu zmian skórnych skuteczne są leki dermatologiczne stosowane miejscowo. Wraz z reakcją fototoksyczną mogą pojawić się przebarwienia skóry zwykle odkrytych części ciała (ciemnoszare, niebieskobrazowe). Częściej opisywano je u szatynek o brązowym zabarwieniu tęczówek.

Mechanizm alergiczny prawdopodobnie mają także występujące podczas leczenia fenotiazynami zmiany degeneracyjne siatkówki (opisywane podczas stosowania tiorydazyny i chlorpromazyny) i soczewek (po leczeniu chlorpromazyną). Skargi chorych na pogorszenie widzenia wieczorem, zaćmienie lub zbrązowienie obrazu wymagają zmiany leku (np. na butyrofenon), konsultacji i corocznej kontroli okulistycznej (36).

Także alergiczny jest mechanizm powodujący zastój żółci. Może być przyczyną żółtaczki (obserwowanej podczas stosowania chlorpromazyny, trifluoperazyny, tiorydazyny, perfenazyny), która ustępuje zwykle w ciągu kilku tygodni po odstawieniu leku.

Niemal u połowy pacjentów leczonych fenotiazynami występuje przejściowo podwyższenie wartości prób wątrobowych (fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, aminotransferaz). Pojawienie się nasilonych zaburzeń czynności wątroby jest wskazaniem do zmiany leku na haloperidol lub pochodną tioksantenu.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynne

Neuroleptyki mogą poprzez wpływ na neuroprzeżytność i metabolizm katecholamin powodować hiperglikemię. Dlatego u chorych na cukrzycę niezbędne jest monitorowanie glikemii.

Najczęściej występujące zaburzenia endokrynne wiążą się z antydopaminergicznym działaniem neuroleptyków w układzie guzkowo-lejkowym, które powoduje wzrost uwalniania prolaktyny. Jedynie atypowe neuroleptyki słabo

blokujące receptory D_2 nie wywierają uchwytnej klinicznie prolaktynemii. W wyniku wzmożonej sekrecji prolaktyny pojawia się u leczonych neuroleptykami mlekotok (23), zaburzenia miesiączkowania (u 20% leczonych kobiet), spadek libido (u 1–5%). Występowanie tych zaburzeń wskazuje na potrzebę zredukowania dawki leku lub zmianę leku na klozapinę. Inną możliwością stanowi dołączenie do neuroleptyku leku dopaminergicznego, np. bromokryptyny (Parlodel 2–10 mg/24 h) lub amantadyny (Viregyt 100–200 mg/24 h).

Wpływ neuroleptyków na receptory adrenergiczne i serotoninergerne jest wiązany (3) z częstym występowaniem różnych zaburzeń sprawności seksualnej (np. zaburzenia wzwodu występują u 23–54% pacjentów). Obejmują one anorgazmnię, spadek libido, oraz zaburzenia wzwodu i wytrysku u mężczyzn. Zaburzenia te ustępują po redukcji dawki leku lub zmianie leku. Jeśli nie jest to możliwe, można próbować dołączyć antagonistę receptorów α_2 (yohimbinę) lub nieselektywnego 5HT₂ – cyproheptadynę (Protadina), a w przypadku priapizmu (opisywanego po tiorydazynie i chlorpromazynie) imipraminę (25–50 mg/24 h) (7).

Obwodowe objawy antycholinergiczne

Objawy antycholinergiczne częściej występują podczas stosowania słabych neuroleptyków (tiorydazyny, chlorpromazyny, trifluoperazyny), ale mogą towarzyszyć kuracji niemal wszystkimi, za wyjątkiem risperidonu, lekami przeciwpsychotycznymi, chociaż rzadko są nasilone podczas stosowania butyrofenonów, sulpiridu, molindonu i flufenazyny. Ryzyko nasilonych objawów jest dużo większe, jeśli poza neuroleptykiem stosuje się leki o działaniu antycholinergicznym (przeciwparkinsonowskie, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne).

Najczęstszymi objawami są: suchość w ustach, upośledzenie akomodacji (ostrości widzenia), zaparcia, tachykardia, porażenie perystaltyki jelit, retencja moczu. Występują w zależności od stosowanego leku u 10–50% leczonych, szczególnie u chorych w starszym wieku.

Zwykle nasilenie objawów jest największe na początku leczenia, potem się zmniejsza. Suchość w ustach łagodzi nawilżanie i żucie gumy, ale ssanie produktów zawierających cukier (gumy, landrynki) usposabia do grzybiczego zakażenia jamy ustnej.

Zaparciom, którym często towarzyszą nudności, wzdęcia i ból brzucha zwykle można przeciwdziałać stosując odpowiednią dietę i gimnastykę, ale niekiedy wymagają stosowania leków przeczyszczających, co sprzyja porażeniu perystaltyki jelit. Atonia jelit, jeśli nie ustąpi po leczeniu zachowawczym (nawodnienie, uzupełnienie elektrolitów, ucisk) wymaga leczenia chirurgicznego. Wystąpienie zaburzeń perystaltyki wymaga zmiany neuroleptyku i stosowania mniejszych jego dawek.

Nieostrość widzenia, zwłaszcza przy patrzeniu z bliska, jest spowodowana zaburzeniami akomodacji. Rozszerzenie źrenic powoduje zamknięcie kąta przedniej komory. Nie wolno lekceważyć skarg chorego na nawracające

zaburzenia ostrości widzenia z bólem oka lub pojawienie się tęczyowej obwódki wokół źródła światła. Jeśli te objawy występują niezbędne jest obniżenie dawki leku i konsultacja okulisty.

Zaburzenia mikcji usposabiają do infekcji dróg moczowych, toteż jeśli wystąpią – należy zmniejszyć dawkę lub zmienić lek.

Nasilone objawy antycholinergiczne można łagodzić stosując leki β_1 -adrenergiczne (Betaksolol 20–40 mg/24 h), a w przypadku atonii jelit i zatrzymania moczu parasympatykomimetyki: karbachol (Jestryl 0,125–0,25 mg do 3 $\times$ dziennie) lub betanechol (Mecholine-Glenwood 30–75 mg).

Inne objawy

Zatrucie wodne

Opisano zatrucie wodne związane z polidipsją podczas leczenia różnymi neuroleptykami (chlorpromazyną, flufenazyną, haloperidolem, risperidonem, tiorydazyną, tiotyksenem). Występuje hiponatremia, hipoosmolalność surowicy, wysoki poziom sodu i zagęszczenie moczu. Występują zaburzenia świadomości, napady drgawkowe, śpiączka. Należy zmienić stosowany lek, zwłaszcza na klozapinę (6).

Zaburzenia regulacji temperatury ciała

Neuroleptyki rzadko powodują hipotermię, może natomiast wystąpić hipertermia, której mogą towarzyszyć zaburzenia równowagi elektrolitowej, drgawki, zaburzenia oddychania, zapaść naczyniowa. Ryzyko występowania hipertermii jest większe u chorych z organicznym uszkodzeniem o.u.n. i u osób w starszym wieku. Leczenie jest objawowe.

Przyrost masy ciała

U ponad 40% leczonych neuroleptykami zwiększa się masa ciała. Mechanizm nie jest ustalony, ale prawdopodobnie wiąże się z działaniem blokującym receptory noradrenergiczne α_1 i dopaminergiczne D_2 , toteż tylko niektóre leki atypowe (molindon, ziprasidon, zotepina) wykazujące słabe powinowactwo do tych receptorów nie powodują przyrostu masy ciała.

Objawy przedawkowania

Przedawkowanie leków przeciwpsychotycznych, o ile pacjent nie zażył równocześnie innych leków działających depresyjnie na o.u.n., zazwyczaj nie jest groźne. Powoduje senność, somnolencję, śpiączkę, ale może też wystąpić majaczenie. Źrenice są szerokie, odruchy ścięgniste osłabione, występuje tachykardia i hipotensja, może wystąpić hipertermia, dystonia i drgawki. Po przedawkowaniu piperydynowych pochodnych fenotiazyny (tiorydazyna) może wystąpić blok serca i zagrażające życiu migotanie komór.

Leczenie jest objawowe. Poza usunięciem leku (płukanie żołądka z dodatkiem węgla aktywowanego) polega na podtrzymywaniu krążenia (hipotensję

zwalcza się stosując noradrenalinę lub dopaminę, nie wolno podawać adrenaliny). W razie wystąpienia drgawek najczęściej stosuje się diazepam.

Nagłe zgony

Nagłe zgony podczas stosowania neuroleptyków występują równie często jak w populacji nieleczonej (5). Przyczyną może być działanie kardi toksyczne, hipotensja, asfiksja w następstwie obrzęku krtani, drgawki, porażenie jelit, złośliwa hipertermia, złośliwy zespół neuroleptyczny. Wyczerpanie fizyczne u chorych pobudzonych i wyniszczonych, zwłaszcza u chorych w starszym wieku, usposabia do wystąpienia powikłań ze strony krążenia i układu autonomicznego podczas stosowania neuroleptyków.

5e. Nowoczesne leki przeciwpsychotyczne

Z punktu widzenia farmakodynamicznego kryteria zaliczania do nowoczesnych leków przeciwpsychotycznych spełniają benzamidy, które blokują dość wybiórczo receptory dopaminergiczne D_2 w układzie mezolimbicznym oraz leki atypowe, wykazujące względnie słabe powinowactwo do receptorów D_2 w porównaniu z równoczesną blokadą receptorów serotoniner gicznych $5HT_2$.

Benzamidy

Najbardziej rozpowszechnionym lekiem przeciwpsychotycznym z grupy benzamidów jest sulpirid. Lek ten jest zaliczany do neuroleptyków atypowych ze względu na to, że nie powoduje klinicznie ostrych objawów pozapiramidowych, ani późnych dyskinez, zaburzeń z zakresu układu autonomicznego, dysforii ani sedacji. W odróżnieniu od nowych leków atypowych wywiera jednak podobny do klasycznych neuroleptyków silny wpływ na procesy endokrynne, zwiększenie sekrecji prolaktyny może powodować przyrost masy ciała.

Te właściwości sulpiridu wiążą się z wybiórczym działaniem, blokującym receptory dopaminergiczne głównie w strukturach mezolimbicznych. Sulpirid nie blokuje receptorów dopaminergicznych w prążkowie, toteż u zwierząt nie powoduje zachowań związanych z takim działaniem (np. katalepsji). Nie wykazuje też powinowactwa do receptorów układu serotoniner gicznego, adrenergicznego, cholinergicznego ani histaminowych.

Pierwsze doniesienie o klinicznym działaniu sulpiridu ukazało się w 1968 roku, a w ciągu kilku następnych lat udokumentowano działania tego leku obejmujące: poprawę stanu czuwania, nastroju, aktywności, skuteczność w stanach pobudzenia i działanie znoszące omamy w ostrych i przewlekłych psychozach, któremu nie towarzyszy nasilony efekt sedatywny. W porównaniu do innych neuroleptyków, sulpirid w ostrych psychozach działa szybciej, wywiera wyraźny efekt antyautystyczny (77), niweluje zaburzenia nastroju, nie powodując objawów neurologicznej impregnacji i stłumienia.

Wprowadzony później do lecznictwa (w 1974 r.) kolejny lek z grupy benzamidów, sultopryd działa silnie uspokajająco i tłumiąco, słabiej antyautystycznie

niż sulpirid i częściej powoduje objawy pozapiramidowe. Jest stosowany w krajach frankofońskich przede wszystkim w leczeniu manii i psychoz przebiegających ze znacznym pobudzeniem, przy czym wykazano, że często działa u chorych, u których inne neuroleptyki zawiodły.

Amisulprid, kolejny lek z tej grupy wykazuje działanie zbliżone do sulpiridu, jednak wyraźniej tłumi stany pobudzenia, lęk i objawy wytwórcze. Podobnie jak sulpirid w małych dawkach (200–600 mg/24 h) jest stosowany przede wszystkim w przewlekłych schizofreniach z nasilonymi objawami ubyt-kowymi, u chorych z ograniczoną aktywnością i zainteresowaniami oraz z innymi objawami negatywnymi. W większych dawkach (600–1600 mg/24 h) jest stosowany w zwalczaniu ostrych psychoz i zaostrzeń schizofrenii.

Kolejny lek z tej grupy – remoksyprid, który oceniano jako skuteczny w schizofreniach lekoopornych nie jest stosowany ze względu na ryzyko aplastycznej anemii.

Należy wspomnieć o tiapridzie, leku wykazującym także wybiórcze, ale dużo słabsze od sulpiridu powinowactwo do receptorów D_2 układu mezo-limbicznego. Wykazano skuteczność tego leku w dyskinezach, w płasawicy Huntingtona, a także w późnych dyskinezach (77).

Antagoniści serotoniny i dopaminy

W Polsce są zarejestrowane dwa leki atypowe, wykazujące większe powinowactwo do receptorów serotonergicznych 5HT, niż dopaminergicznych D_2 : klozapina i risperidon.

Klozapina

Klozapina jest pierwszym lekiem przeciwpsychotycznym o mechanizmie działania odmiennym od antagonistów dopaminergicznych (neuroleptyków klasycznych). Słabe działanie antydopaminergiczne i równoczesne silne przeciwserotonergiczne i cholinolityczne sprawia, że lek ten nie powoduje objawów pozapiramidowych. W doświadczeniach farmakologicznych nie powoduje zachowań zwierząt, które spełniają kryteria zaliczania leku do neuroleptyków. Kryteria te, ustalone w kilka lat po wprowadzeniu chlorpromazyny, obejmowały wywoływanie katalepsji i hamowanie stereotypii występujących po podaniu apomorfiny i amfetaminy.

Tylko dzięki wcześniejszemu założeniu (Boissier 1960), że działanie pozapiramidowe nie jest tożsame, a tylko równoczesne z działaniem przeciwpsychotycznym, możliwe było rozpoczęcie badań nad klinicznym działaniem klozapiny. Wyniki pierwszych badań klinicznych prowadzonych u przewlekle chorych wykazały, że klozapina działa podobnie silnie przeciwpsychotycznie jak chlorpromazyna, ale nie powoduje charakterystycznych dla neuroleptyków objawów pozapiramidowych, i że po jej odstawieniu występuje dramatyczne pogorszenie stanu psychicznego. Zanim w 1972 roku wprowadzono klozapinę do leczenia (w Szwajcarii i Austrii) poszukiwano działających bardziej neuroleptycznie leków o podobnej do klozapiny budowie (wprowadzono klotiapinę

i loksapinę). Wyniki badań nad działaniem kłozapiny dowiodły, że lek ten w porównaniu do chlorpromazyny powoduje szybsze uspokojenie i stłumienie napięcia przeciwpsychotycznego, korzystniej wpływa w zespołach ubytkowych z nasilonymi objawami negatywnymi.

Już w pierwszych badaniach leku (1971 r.) obserwowano dwie agranulocytozy, ale nie łączono ich ze stosowaniem kłozapiny. W 1975 r. wprowadzono kłozapinę w Finlandii. Wśród 2800 leczonych chorych u 13 wystąpiła agranulocytoza. Spowodowało to wycofanie kłozapiny w niektórych krajach, zaś w tych, w których leku nie wycofano zalecano monitorowania obrazu krwi co tydzień w okresie pierwszych 18 tygodni stosowania leku i niełączenie z innymi preparatami, które mogą wpływać na funkcje szpiku kostnego.

Ponownie zarejestrowano kłozapinę niemal we wszystkich krajach świata, gdy w 1988 roku wykazano, że jest przydatna w schizofreniach, w których zawodzą klasyczne neuroleptyki (55).

Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, wskazania do stosowania kłozapiny od 1992 r. są ograniczone wyłącznie do psychoz schizofrenicznych, jeśli nie można stosować innych leków przeciwpsychotycznych ze względu na objawy niepożądane, albo u osób u których typowe neuroleptyki okazały się nieskuteczne. W innych sytuacjach, gdy lekarz decyduje się na zastosowanie kłozapiny, powinien nie tylko dostarczyć choremu informacji o korzyści i o ryzyku leczenia, ale i uzyskać pisemną zgodę. Dotyczy to każdej próby stosowania leku w innych, niż schizofrenia chorobach (np. w psychozach schizoafektywnych, w psychozach lub drzeniu występujących podczas stosowania L-dopa w chorobie Parkinsona, w innych ostrych psychozach).

Warunki, które muszą być spełnione przed rozpoczęciem leczenia kłozapiną obejmują:

- prawidłowy obraz krwi, liczba leukocytów większa niż $3500/\text{mm}^3$, prawidłowy rozmaz,
- wykluczenie obecnej i przebytej choroby układu krwiotwórczego i krwi
- wykluczenie powstałych po stosowaniu jakichkolwiek leków zaburzeń funkcji układu krwiotwórczego
- możliwość cotygodniowej kontroli obrazu krwi w okresie 18 miesięcy leczenia i późniejszego comiesięcznego badania krwi
- udokumentowane w historii choroby (podpis pacjenta i ew. osoby opiekującej się chorym) zaznajomienie z wczesnymi objawami agranulocytozy.

Rozpoczęcie leczenia należy zgłosić do ośrodka monitorowania prowadzonego przez producenta przepisane go preparatu. Lekarz jest zobowiązany do przysyłania do tego ośrodka wyników badania krwi przez cały czas leczenia kłozapiną.

W niektórych krajach wymagane są częstsze badania kontrolne krwi: w Anglii i w USA po przedstawieniu wyniku badania krwi wolno wydać lek w dawce potrzebnej na tydzień leczenia.

Lekooporność

Wskazaniem do leczenia kłozapiną jest brak efektu po stosowaniu co najmniej 2 neuroleptyków w odpowiedniej dawce (równej co najmniej ekwiwalentowi 600 mg chlorpromazyny/24 h) i przez dostatecznie długi czas (co najmniej po 6 tygodni leczenia).

Kuracja kłozapiną (6–8 tygodni leczenia) przynosi poprawę u ponad 30% chorych, u których leczenie klasycznymi neuroleptykami było nieskuteczne (83). Często okres 6 tygodni leczenia jest za krótki (35) po dalszych 3 miesiącach leczenia poprawa występuje jeszcze u 20% chorych i u 10–20% po 6 miesiącach stosowania kłozapiny (83). Tak więc dobry efekt stosowania kłozapiny można uzyskać nawet u ponad połowy leczonych (według obliczeń Povlsena i wsp. (94) u 37–53% leczonych). U chorych tych obserwuje się nie tylko redukcję objawów psychopatologicznych, ale także poprawę funkcjonowania społecznego.

Ten odsetek popraw jest dowodem, że stosowanie kłozapiny jest dotychczas najbardziej skuteczną metodą postępowania u chorych niewrażliwych na neuroleptyki. Wszystkie inne działania (jak np. leczenie skojarzone neuroleptykiem i litem, łącznie z benzodiazepinami, propranololem, karbamazepiną czy z elektrowstrząsami, stosowanie dużych dawek neuroleptyków, kolejne leczenie kilkoma neuroleptykami) rzadziej przynoszą porównywalny z kłozapiną efekt (98).

Dane kliniczne (64) wykazały także, że u chorych z częstymi nawrotami leczenie kłozapiną wiąże się z ich redukcją. Wątpliwości czy istotnie kłozapina wpływa na objawy negatywne (na zubożenie i zubożenie życia emocjonalnego), czy też tylko powoduje ustąpienie objawów pozapiramidowych i spowolnienia, nie zostały dotąd rozstrzygnięte.

Leczenie kłozapiną należy zaczynać od małej dawki (12,5 mg/24 h), dawki zwiększać stopniowo (o 25 mg/24 h), dawkę optymalną osiąga się w ciągu 3–4 tygodni. U chorych, u których stosowanie kłozapiny nie przynosi poprawy stanu psychicznego warto oznaczyć stężenie leku we krwi i podawać lek w takiej dawce, aby stężenie to przekraczało 450 ng/ml, gdyż wówczas znacznie zwiększa się szansa na dobry wynik leczenia (60).

Kolejnym wskazaniem do stosowania kłozapiny są sytuacje kliniczne, w których objawy niepożądane uniemożliwiają leczenie klasycznymi neuroleptykami. Należą do nich:

- Nasilona i nie ustępująca akatyzyja, utrzymująca się pomimo znacznego obniżenia dawki neuroleptyku. Choć także podczas stosowania kłozapiny niekiedy pojawia się akatyzyja, to u chorych z akatyzyją zmiana leku na kłozapinę może przynieść ustąpienie akatyzyji spowodowanej przez klasyczny neuroleptyk.

- Późne dyskinezy. U wielu (u ok. 38%) chorych, u których wystąpiły dyskinezy po odstawieniu neuroleptyku, zastosowanie kłozapiny powoduje ich ustąpienie, przy czym u większości chorych, po odstawieniu kłozapiny objawy te nie powracają (70), co sugeruje, że wpływ kłozapiny na późne dyskinezy nie

wynika jedynie z działania antydopaminergicznego, ale że działa ona terapeutycznie w tym zaburzeniu.

– Przebyty złośliwy zespół neuroleptyczny. Jeśli stan chorego, który przebył złośliwy zespół neuroleptyczny zmusza do stosowania leku przeciwpsychotycznego z wyboru stosuje się klozapinę.

– Zatrucie wodne. W polidypsji (kompulsywnym wypijaniu dużych ilości wody, 4–10 litrów u przewlekle chorych na schizofrenię, poprawę może przynieść zamiana stosowanego neuroleptyku na klozapinę, chociaż w leczeniu (poza ograniczeniem płynów, utrzymywaniem poziomu sodu), zaleca się raczej stosowanie litu, fenytoiny lub demeklocykliny (600–1200 mg/24 h).

– Jeśli chora na schizofrenię cierpi równocześnie na nowotwór sutka podlegający wpływowi hormonów należy klasyczny neuroleptyk zmienić na klozapinę.

Objawy niepożądane

Podczas stosowania klozapiny mogą wystąpić takie objawy niepożądane, jak podczas leczenia klasycznymi neuroleptykami:

- znużenie i senność (w wyniku działania antyhistaminowego i antyadrenergicznego)
- objawy autonomiczne (antycholinergiczne): zaparcia, zatrzymanie moczu, zaostrzenie jaskry
- ortostatyczne spadki ciśnienia krwi i tachykardia
- nudności i wymioty, dysfagia (związane z obwodowym działaniem blokującym receptory dopaminergiczne)
- podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych
- hiperglikemia
- eozynofilia, leukocytoza
- przyrost masy ciała
- priapizm, zaburzenia ejakulacji
- akatyzja.

Bardzo rzadko (pojedyncze opisy kazuistyczne) występują niespotykane podczas stosowania klasycznych neuroleptyków objawy niepożądane:

- nagłe zgony podczas leczenia skojarzonego z benzodiazepinami
- aseptyczne zapalenie osierdzia, otrzewnej, trzustki
- martwica komórek wątrobowych.

Na uwagę zasługują inne objawy niepożądane, które podczas stosowania klozapiny zdarzają się częściej, niż w toku leczenia klasycznymi neuroleptykami. Są to:

- ślinotok
- drgawki
- leukopenia i agranulocytoza
- hipertermia
- majaczenie
- psychozy związane z odstawieniem klozapiny.

Ślinotok należy do występujących najczęściej (u 1/3 leczonych) objawów niepożądanych podczas stosowania kłozapiny. Mechanizm występowania ślinotoku nie jest poznany, chociaż wiadomo, że poprawę można uzyskać stosując amitryptylinę (23), pirenzepinę (60) lub klonidynę (46).

Poważnym objawem niepożądanym są drgawki, które mogą się pojawić w zależności od wielkości stosowanej dawki i czasu leczenia, u 0,8–20% leczonych (120). Przeważnie występują napady grand mal, ale opisywano także jako ekwiwalenty drgawek napady miokloniczne („drop attacks”). Wystąpienie drgawek jest wskazaniem do przerywania stosowania kłozapiny na 24h, a następnie zalecenie dawki zredukowanej o połowę. Jeśli ponownie wystąpią drgawki, a istnieje konieczność dalszego leczenia kłozapiną w dawce przekraczającej 500 mg/24 h lekiem z wyboru jest kwas walproinowy (13). Nie należy natomiast stosować karbamazepiny (zwiększa ryzyko agranulocytozy) ani fenytoiny (zwiększa metabolizm kłozapiny).

Granulocytopenia i agranulocytoza. Granulocytopenia z liczbą granulocytów poniżej 1500 w mm^3 występuje u 2,8%–3,3%, a agranulocytoza u 0,54–0,6% leczonych kłozapiną (60). Ponad trzy czwarte (75–80%) z tych powikłań pojawia się w ciągu pierwszych 18 tygodni, 90% w ciągu pierwszego roku stosowania kłozapiny (10, 83). Mechanizm powstawania tych zaburzeń nie jest znany. Wykazano jednak, że nie zawsze granulocytopenia prowadzi do agranulocytozy. U części pacjentów pomimo dalszego stosowania kłozapiny liczba granulocytów albo nie ulega dalszemu obniżeniu, albo powraca do normy. Może to świadczyć, że uważany za czynnik uszkadzający metabolit kłozapiny N-dezmetylokłozapina może wpływać zarówno na wczesne postacie komórek szpikowych (powodując agranulocytozę utrzymującą się jeszcze przez 14–24 dni po odstawieniu kłozapiny), jak i na późniejsze stadium dojrzewania granulocytów (co jest przyczyną granulocytopenii, która ustępuje po odstawieniu kłozapiny).

Wraz z granulocytopenią może pojawić się trombocytopenia, może także zwłaszcza w początkowym okresie stosowania kłozapiny znacznie zwiększyć się liczba trombocytów i fibrynogenu, ale mechanizm tych zaburzeń jest prawdopodobnie inny, niż granulocytopenii (60).

Nie udaje się dotychczas określić populacji zagrożonej agranulocytozą, chociaż częste występowanie tego powikłania u Finów i u emigrantów żydowskich w USA wskazuje na istnienie genetycznej predyspozycji.

Do objawów nasuwających podejrzenie agranulocytozy należą dolegliwości grypopodobne, podwyższona temperatura, dreszcze, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból gardła, opóźnienie gojenia skaleczeń. Wystąpienie tych objawów jest wskazaniem do niezwłocznego zbadania leukocytozy. Jeśli liczba leukocytów jest niższa niż 3000 lub granulocytów jest mniej niż 1500 w mm^3 konieczne jest natychmiastowe odstawienie kłozapiny (i wszystkich innych leków, które mogą wpływać na funkcję szpiku kostnego) i codzienne badanie obrazu krwi. Jeśli liczba granulocytów jest mniejsza niż 500 w mm^3

należy chorego umieścić w szpitalu. Poza leczeniem zapobiegającym infekcji stosuje się u tych chorych preparaty stymulujące tworzenie granulocytów (GM-CSF, G-CSF).

Hipertermia. Podwyższenie temperatury ciała występuje częściej u pacjentów, którzy przyjmują klozapinę, (u ok. 13%) niż u leczonych klasycznymi neuroleptykami, przy czym u ok. 4% przekracza 38°C i utrzymuje się kilka dni. Przyczyna hipertermii nie jest poznana. Każda zwyżka ciepłoty ciała wymaga jednak przeprowadzenia kontroli obrazu krwi z uwagi na ryzyko granulocytopenii.

Majaczenie. Do wystąpienia majaczenia związanego z działaniem antycholinergicznym klozapiny usposabia szybkie zwiększanie dawek zwłaszcza u chorych ze zmianami organicznymi o.u.m. np. miażdżycowymi i u pacjentów nadużywających alkoholu. Objawy majaczenia zazwyczaj ustępują w ciągu 1–2 dni po odstawieniu leku.

Objawy odstawienia. Nagłe przerwanie stosowania klozapiny u części pacjentów wiąże się z nagłym narastaniem objawów psychotycznych – występuje pobudzenie, niepokój, przymglenie świadomości, dyskinezy, bóle głowy, bezsenność, zawroty głowy, wymioty, biegunka. Aby uniknąć takiego powikłania dawki klozapiny należy redukować stopniowo i powoli.

Risperidon

Risperidon jest drugim po klozapinie lekiem przeciwpsychotycznym wykazującym antagonizm w stosunku do receptorów serotoninergergicznych i dopaminergicznych (SDA). Chociaż jest stosowany od niedawna (od 1994 r.), został starannie przebadany w licznych próbach klinicznych i jest już dość często stosowany zarówno w leczeniu pierwszego epizodu psychozy, jak i w długoterminowej terapii schizofrenii (19, 20, 28, 29, 48, 61, 75, 76, 87, 113, 118).

Działanie kliniczne

Wykazano, że risperidon działa przeciwpsychotycznie co najmniej tak skutecznie, jak klasyczne neuroleptyki (19, 20, 28), ale może być bardziej użyteczny w leczeniu chorych z nasilonymi objawami negatywnymi. Wyniki badań klinicznych dowodzą, że risperidon nie upośledza funkcji poznawczych, u chorych na schizofrenię poprawia koordynację motoryczną, zdolność do planowania i realizowania zadań (39, 87), a ponadto wpływa korzystnie na zaburzenia afektywne (przeciwłękowo i przeciwdepresyjnie).

Nie przeprowadzono dotąd badań kontrolowanych porównujących działanie risperidonu i innych leków w zapobieganiu nawrotom schizofrenii. Wykazano jednak w próbie otwartej (1), że roczne stosowanie risperidonu wiązało się z istotną (o 20%) redukcją czasu hospitalizacji w porównaniu z rokiem przed zastosowaniem tego leku.

Wykazano, że u chorych, u których zawiodły klasyczne neuroleptyki risperidon przynosi podobnie często jak klozapina poprawę, chociaż nie u tych samych chorych (48, 61, 118).

Działanie niepożądane

Podczas leczenia risperidonem pozapiramidowe objawy niepożądane występują rzadziej i są mniej nasilone niż podczas stosowania klasycznych neuroleptyków. Jednak występują one tym częściej, im większą dawkę leku się stosuje. Dawka dobową 16 mg powoduje podobne objawy pozapiramidowe, jak 10 mg haloperidolu. Porównanie risperidonu w dawce 8 mg/24 h z haloperidolem stosowanym w dawce dobowej w wysokości 10 mg wykazało, że podobnie często występowały sedacja i zaburzenia funkcji seksualnych, rzadziej po risperidonie notowano senność i ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, nieco częściej leczeniu risperidonem towarzyszył przyrost masy ciała.

Podczas leczenia risperidonem niekiedy mogą pojawić się ślinotok, senność, katar i przekrwienie śluzówek nosa, nudności, zawroty głowy, i chociaż nie blokuje on receptorów muskarynowych, suchość w ustach i nieostre widzenie. U chorych, u których przed leczeniem risperidonem występowała poneuroleptyczna sztywność, drżenia lub późne dyskinezy nie obserwowano nasilenia tych zaburzeń, a u części chorych leczenie risperidonem przyniosło poprawę lub ustąpienie tych objawów.

Ponieważ risperidon zwiększa uwalnianie prolaktyny, podczas leczenia tym lekiem może pojawić się mlekotok, a także zaburzenia miesiączkowania. Opisano po stosowaniu risperidonu kilka przypadków złośliwego zespołu neuroleptycznego.

W odróżnieniu od klozapiny risperidon nie wykazuje silnego działania cholinolitycznego, toteż może być stosowany u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego, z jaskrą i u osób w starszym wieku. Nie wykazuje też działania drgawkorodnego, ani nie wpływa na szpik kostny.

Sposób prowadzenia leczenia

Zaleca się stosowanie risperidonu w dobowej dawce 4–6 mg. Powolne zwiększanie dawek dobowych (nie szybsze niż o 2 mg w ciągu 1–2 dni) zapobiega wystąpieniu ortostatycznych spadków ciśnienia krwi.

Ze względu na słabe działanie sedatywne u chorych niespokojnych na początku leczenia może być wskazane dołączenie benzodiazepiny.

Długi okres półtrwania (24 h) pozwala stosować risperidon w jednej lub dwóch dawkach w ciągu doby.

Kwetiapina (Seroquel)

Jest pochodną dibenzotiazepiny. Wykazuje większe powinowactwo do receptorów 5HT₂ niż do D₂. W badaniach klinicznych kwetiapinę charakteryzowała podobna do haloperidolu i chlorpromazyny skuteczność w stosunku do ostrych objawów psychotycznych w schizofrenii. Lek był dobrze znoszony

przez chorych, wśród najczęstszych objawów niepożądanych przeważała senność, bóle głowy, tachykardia, pobudzenie, bezsenność, przyrost masy ciała. W badaniach laboratoryjnych obserwowano niewielki spadek stężenia tyroksyny i podwyższenie aktywności aminotransferaz (8). Częstość występowania objawów pozapiramidowych była podobna jak u chorych otrzymujących placebo. Nie powodowała uchwytne go zwiększenia wydzielania prolaktyny. Jest stosowana w dawce dobowej 150–750 mg/24 h.

Olanzapina (Zyprexa)

Jest pochodną tienobenzodiazepiny. Wykazuje powinowactwo do receptorów D_1 - D_4 , serotoninergetycznych ($5HT_{2,3,6}$), muskarynowych, α_1 adrenergetycznych i H_1 -histaminowych, a także antagonizm w stosunku do fenycykliny i MK-801 (115).

Badania kliniczne wskazują na to, że olanzapina wykazuje działanie przeciwpsychotyczne porównywalne do klasycznych neuroleptyków (haloperidolu, flufenazyny). Natomiast powoduje nieznaczne zwiększenie wydzielania prolaktyny, wpływa korzystnie na zaburzenia nastroju, objawy negatywne (anhedonię, apatię, spłylenie reakcji afektywnych), a także rzadziej wywołuje objawy pozapiramidowe (9).

Najczęstszymi objawami niepożądanymi podczas stosowania olanzapiny jest senność, ociężałość, bezsenność, pobudzenie, zwiększenie łaknienia, nerwowość, bóle głowy, drażliwość, nudności, suchość w jamie ustnej, zaparcia, akatyzja, obrzęk kończyn, podwyższenie aktywności aminotransferaz. Jest stosowana w dawce dobowej 5–30 mg.

Sertyndol (Serdolect)

Jest pochodną imidazolidionu. Wykazuje powinowactwo do receptorów D_2 (głównie układu limbicznego), $5HT_2$ i α_1 adrenergetycznych oraz nieznaczne powinowactwo do receptorów muskarynowych i histaminowych. Powoduje mniej objawów pozapiramidowych niż haloperidol (29). Może działać kardiotoxycznie, podczas leczenia niezbędna jest systematyczna kontrola zapisu ekg. Jest stosowany w dawce 8–24 mg/24 h.

Ziprasidon

Profil działania receptorowego ziprasidonu charakteryzuje silne powinowactwo do receptorów $5HT_2$ i D_2 , agonizm w stosunku do receptorów $5HT_{1A}$, antagonizm w stosunku do receptorów $5HT_{2C}$ i hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Powinowactwo ziprasidonu do receptorów H_1 , α_1 i M_1 jest niewielkie. Ziprasidon wykazuje działanie przeciwpsychotyczne porównywalne do klasycznych neuroleptyków, ale działa silniej przeciwłękowo, poprawia nastrój i aktywność, redukuje objawy pozapiramidowe i poprawia funkcje kognitywne. Nie powoduje przyrostu masy ciała (7). Jest stosowany doustnie w dawce dobowej 40–160 mg (we wstrzyknięciach 20–60 mg/24 h).

Zotepina

Zotepina (Nipolept, Lodopin) jest pochodną dibenzotiepiny. Wykazuje podobne powinowactwo do receptorów D_2 jak chlorpromazyna, działa także antycholinergicznie, adrenolitycznie i silnie antyserotoninergicznie, blokując receptory $5HT_1$ i $5HT_2$. Wykazuje podobną skuteczność przeciwpsychotyczną do haloperidolu i perazyny, ale powoduje istotnie mniej objawów pozapiramidowych. Z objawów niepożądanych najczęściej notowano znużenie, przyrost masy ciała, tachykardię, ortostatyczne spadki tętniczego ciśnienia krwi, ślinotok, w badaniach laboratoryjnych: podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych i obniżenie stężenia kwasu moczowego (32). Jest stosowana w dawce dobowej 150–300 mg.

6. INTERAKCJE LEKÓW PRZECIWPACHOTYCZNYCH

Kliniczne działanie leku może ulec zmianie, jeśli równocześnie w ustroju działa inny aktywny biologicznie związek. Reakcja pomiędzy dwoma lekami różna od tej, która następuje po zastosowaniu leków nosi nazwę interakcji lekowej. Leki przeciwpsychotyczne mogą podlegać wpływom lub wpływać na działanie wielu grup leków, co prowadzi do różnych efektów działania. Interakcje farmakokinetyczne mogą powodować upośledzenie wchłaniania, zmianę metabolizmu wątrobowego lub wiązania leków z białkami krwi. Interakcje farmakodynamiczne wiążą się z konkurencyjnym działaniem leków na receptory dopaminergiczne, noradrenergiczne, cholinergiczne i histaminowe.

Wszystkie leki przeciwpsychotyczne po zażyciu doustnym są szybko absorbowane (maksymalne stężenie leków we krwi występuje w ciągu 2–4 godzin) i są względnie silnie lipofilne (za wyjątkiem molindonu), wykazują dużą objętość dystrybucji (iloraz klirensu i eliminacji) – 8–30 L/kg.

Większość leków przeciwpsychotycznych jest metabolizowana przy udziale enzymów biorących udział w mikrosomalnych procesach utleniania i koniugacji (sprzęgania z kwasami). Butyrofenony (np. haloperidol) ulegają najpierw N-dealkilacji powodującej rozłączenie łańcucha fenylopiperydyny na dwa biologicznie nieczynne związki.

Wiele leków stymulujących lub hamujących aktywność wątrobowych oksydaz mikrosomalnych cytochromu P450 może wpływać na znaczne zmiany metabolizmu neuroleptyków. Specyficzny izomer enzymu P450 (CYP2D6) bierze udział w przemianie pochodnych fenotiazyny (tiorydazyny i perfenazyyny), risperidonu i dibenzodiazepin (klozapiny i fluperlapiny). Równocześnie enzym ten bierze udział w przemianie innych leków m.in. przeciwdepresyjnych (nortryptyliny, klomipraminy i dezypraminy).

Haloperidol i flufenazyna, które nie są metabolizowane przy udziale CYP2D6 wykazują duże powinowactwo wiązania (hamowania) tego enzymu, więc mogą powodować hamowanie przemiany innych leków, metabolizowanych przy udziale tego enzymu.

Istnieje duża osobnicza zmienność metabolizmu leków, co sprawia, że stężenie leku we krwi nie zawsze koreluje z dawką doustną leku. Nie bez znaczenia jest fakt, że ok. 7% populacji chorych rasy białej charakteryzuje zdeterminowana genetycznie niedoczynność enzymu CYP2D6, powodująca wolniejszy metabolizm (co można badać przy użyciu substancji standardowych, takich jak debryzochina i sparteina). Niekiedy aktywność tego enzymu jest większa (u tzw. „rapid metabolizers”), stąd też maksymalne stężenie leków (perfenazyny, klozapiny, tiorydazyny) z powodu różnic aktywności enzymu może być u wolno metabolizujących („slow metabolizers”) kilkakrotnie większe niż u szybko metabolizujących.

Ponieważ, neuroleptyki zastosowane doustnie ulegają pasażowi wątrobowemu („efekt pierwszego przejścia”) ich biodostępność jest większa jeśli są stosowane parenteralnie (np. w przypadku haloperidolu doustnego wynosi 60–70%, a po podaniu parenteralnym 100%). Wiele metabolitów fenotiazyn jest aktywniejsza biologicznie.

Najważniejsze poznane interakcje neuroleptyków z innymi lekami zestawiono w porządku alfabetycznym.

Adrenalina

Ponieważ neuroleptyki (zwłaszcza słabe) blokują receptory alfa-adrenergiczne, to dołączenie adrenaliny może spowodować nasilony spadek ciśnienia krwi w wyniku przewagi działania beta-adrenergicznego.

Alkohol etylowy

Mechanizm działania: Haloperidol może zwiększać poprzez hamowanie enzymów wątrobowych stężenie alkoholu we krwi. Alkohol może zwiększać uwalnianie dopaminy.

Efekt kliniczny: nasilenie działania sedatywnego, zaburzenie koordynacji ruchowej, akatyzi, objawów pozapiramidowych (reakcje dystoniczne) (41).

Aminy pobudzające i związki sympatykomimetyczne

Chlorpromazyna zwiększa u chorych z upośledzonym metabolizmem wątrobowym stężenie amfetaminy we krwi. Leki tych grup ponadto wchodzi w interakcje farmakodynamiczne, gdyż środki psychostymulujące zwiększają aktywność dopaminergiczną i adrenergiczną poprzez uwalnianie katecholamin.

Neuroleptyki mogą przeciwdziałać objawom zatrucia lekami stymulującymi. Działanie na objawy związane ze stosowaniem amfetaminy pozwoliło na wprowadzenie do leczenia haloperidolu. Ze względu na to, że chlorpromazyna może upośledzać metabolizm amfetaminy i nasilać jej działanie na układ sercowo-naczyniowy nie należy jej stosować do leczenia zatrucia amfetaminą. Bezpieczniejsze w tych przypadkach jest stosowanie silnych neuroleptyków (np. haloperidolu). Długotrwałe stosowanie amfetaminy może wytworzyć utrzymujące się przez lata abstynencji uwrażliwienie układu dopaminergicznego powodujące brak reakcji na neuroleptyki.

Opisywano korzystne działanie dekstroamfetaminy u otyłych pacjentów chorych na schizofrenię oraz ustępowanie, po dołączeniu leków tej grupy do neuroleptyków, deficytów poznawczych i apatii, ale także zaostrzenie objawów psychotycznych.

Podczas równoczesnego stosowania tiorydazyny i fenylpropanolaminy opisano wystąpienie migotania przedsionków.

Buspiron

Opisano zwiększenie stężenia haloperidolu we krwi po dołączeniu buspironu o 26% (41).

Cymetydyna

Cymetydyna (antagonista receptorów H_2) hamuje metabolizm wątrobowy, ale i zmniejsza wchłanianie chlorpromazyny, powodując spadek jej stężenia o 33%. Hamując metabolizm kłozapiny powoduje zwiększenie jej stężenia we krwi, może przyczynić się do wystąpienia objawów toksycznych (opisano wymioty, zawroty głowy, niepokój, ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi).

Disulfiram

Disulfiram może powodować przyspieszenie metabolizmu neuroleptyków (opisano obniżenie stężenia perfenazyny we krwi po dołączeniu disulfiramu).

Doustne leki antykoncepcyjne

Dołączone do neuroleptyków zwiększają ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, zapalenia żył, nasilenia hiperprolaktynemii.

Leki zobojętniające kwasowość soku żołądkowego

– antyacida (związki glinu i magnezu)

Mechanizm działania: upośledzenie absorpcji, zmniejszenie wydalania chlorpromazyny o 10–45%, spadek biodostępności pochodnych fenotiazyny oraz sulpiridu.

Działanie kliniczne: zmniejszenie działania przeciwpсихotycznego przyjmowanych doustnie neuroleptyków.

Leki przeciwarrytmiczne

Większość neuroleptyków wpływa tłumiąco na mięsień sercowy, co wyraża się w przedłużeniu Q-T w ekg i niespecyficznymi zmianami załamka T. Dotyczy to szczególnie tiorydazyny, chlorpromazyny, pimozydu, kłozapiny, sertindolu. Toteż należy zachować szczególną ostrożność przy łączeniu tych leków z lekami przeciwarrytmicznymi typu I (chinidyną, prokainamidem).

Pimozyd i tiorydazyna wywierają działanie na mięsień sercowy w wyniku blokowania kanału wapniowego, niezależnie od ich antagonizmu w stosunku do receptorów dopaminergicznych. Toteż nie należy tych leków łączyć z innymi antagonistami kanału wapniowego (np. diltiazemem, werapamilem, nifedypiną).

Leki przeciwcukrzycowe

Neuroleptyki mogą zmniejszać działanie leków przeciwcukrzycowych (konieczność kontroli stężenia glukozy).

Leki przeciwdrgawkowe

Większość leków przeciwdrgawkowych (za wyjątkiem kwasu walproinowego i felbamatu) indukuje enzymy wątrobowe, co może powodować spadek stężenia neuroleptyków we krwi.

Karbamazepina dołączona do haloperidolu lub do kłozapiny powoduje spadek stężenia neuroleptyków o ok. 50%. Może to powodować zmniejszenie działania przeciwpsychotycznego, a po odstawieniu karbamazepiny może wystąpić znaczny wzrost stężenia haloperidolu i mogą pojawić się objawy pozapiramidowe. Klinicznie karbamazepinę dołącza się w celu opanowania objawów dysforycznych. Łączne stosowanie karbamazepiny i neuroleptyków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania majaczenia, objawów neurotoksycznych i hematologicznych.

Barbiturany

Kombinacja fenobarbitalu i tiorydazyny powoduje spadek stężenia obu leków. Barbiturany powodują spadek stężenia kłozapiny i chlorpromazyny. Klinicznie może wystąpić potencjalizacja działania depresyjnego na o.u.n. (niebezpieczeństwo zaburzeń oddechowych) i niekorzystnego wpływu na układ krwiotwórczy.

Fenytoina

Poprzez indukcję enzymatyczną powoduje spadek o 50% stężenia haloperidolu, kłozapiny i chlorpromazyny (stężenie fenytoiny przy połączeniu z tiorydazyną może wzrosnąć lub zmaleć).

Kwas walproinowy

Hamując aktywność enzymów wątrobowych powoduje wzrost stężenia chlorpromazyny, ale nieznaczny kłozapiny. Kombinacja ta jest zalecana, jako najbardziej bezpieczna, gdy niezbędne jest dołączenie leku przeciwdrgawkowego podczas stosowania dużych dawek kłozapiny (41).

Leki przeciwgorączkowe

Łączenie piramidonu i innych leków przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych mogących uszkadzać szpik kostny wraz z neuroleptykami (zwłaszcza o budowie trójpierścieniowej, a szczególnie z kłozapiną) zwiększa ryzyko wystąpienia granulocytopenii i agranulocytozy.

Leki przeciwmalaryczne

Leki przeciwzimmiczne (chlorochina, amodiachina, fansidar) powodują znaczne zwiększenie stężenia chlorpromazyny we krwi, co może spowodować wystąpienie objawów toksycznych (należy zredukować dawkę chlorpromazyny).

Leki przeciwpłatkowe

Rifampicyna powoduje spadek stężenia haloperidolu. Leki tej grupy mogą osłabiać działanie przeciwpłatkowe neuroleptyków i zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań.

Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (propranolol, pindolol)

Propranolol jest często stosowany łącznie z neuroleptykami w opanowywaniu aktywności i tachykardii. Propranolol zmniejsza klirens i zwiększa stężenie chlorpromazyny i tiorydazyny, nie wpływa na stężenie haloperidolu. Pochodne fenotiazyny zwiększają stężenie beta-blokerów, co może nasilać ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego.

ACE

Opisano wystąpienie spadków ortostatycznych ciśnienia krwi podczas łącznego stosowania kaptoprilu i chlorpromazyny.

Klonidyna

Opisano nasiloną hipotensję przy łącznym stosowaniu klonidyny i chlorpromazyny, a także majaczenie wywołane dołączeniem klonidyny do flufenazyny (41).

α -metyl-dopa

Dołączenie inhibitora syntezy katecholamin do chlorpromazyny lub haloperidolu może powodować nasilenie hipotensji, a także majaczenie i zaburzenia funkcji poznawczych (41).

Guanetydyna

Neuroleptyki, za wyjątkiem molindonu, mogą odwracać działanie sympatykolytyczne (hipotensyjne) guanetydyny.

Leki moczopędne

Poprzez upośledzenie wchłaniania zwrotnego leki moczopędne mogą przyczyniać się do zmniejszenia siły działania neuroleptyków.

Leki przeciwzakrzepowe

Neuroleptyki mogą zmniejszać działanie leków przeciwzakrzepowych (niezbędna jest kontrola krzepliwości krwi po włączeniu neuroleptyku oraz po odstawieniu leków przeciwzakrzepowych – ryzyko krwotoku).

Naltrekson

Opisano sopor u chorych leczonych tiorydazyną po dołączeniu naltreksonu.

Narkotyczne leki przeciwbólowe

Na poziomie farmakodynamicznym narkotyczne leki przeciwbólowe potencjalizują działanie sedatywne i tłumiące neuroleptyków, czego wynikiem mogą być groźne dla życia powikłania (depresja oddechowa, śpiączka).

Nikotyna

Nikotyna indukując metabolizm wątrobowy zmniejsza stężenie neuroleptyków. Może też pobudzać system dopaminergiczny w wyniku interakcji farmakodynamicznej z neuroleptykami. Palenie papierosów powoduje spadek stężenia neuroleptyków (chlorpromazyny, flufenazyny, haloperidolu o 10–50%) we krwi, zmniejsza nasilenie objawów parkinsonowskich, poprawia nastrój i łagodzi zaburzenia funkcji poznawczych. Jeśli chory przestaje palić należy zredukować dawkę neuroleptyku.

Pochodne benzodiazepiny

Benzodiazepiny są często dołączane do neuroleptyków w stanach pobudzenia, bezsenności i opanowania objawów pozapiramidowych. Działanie synergistyczne wynika z interakcji farmakodynamicznej (pomiędzy układem dopaminergicznym i GABA). Wykazano, że po dołączeniu alprazolamu wzrasta stężenie we krwi haloperidolu i flufenazyny.

Opisano 6 przypadków reakcji toksycznej po dołączeniu benzodiazepin (flurazepamu, lorazepamu i diazepam) do kłozapiny. Mechanizm tych reakcji jest nieznany. Obejmowała ona nadmierną senność, ślinotok, ataksję, wystąpienie zaburzeń świadomości i depresję oddychania.

Leki o działaniu antycholinergicznym

Leki przeciwparkinsonowskie blokują ośrodkowe receptory muskarynowe w zwojach podstawy, co może powodować zaburzenia funkcji poznawczych (mnesticznych) i objawy obwodowe antycholinergiczne. Ponieważ słabe neuroleptyki (kłozapina, tiorydazyna, lewomepromazyna, chlorprotiksen) także są antagonistami tych receptorów, łączne stosowanie ich z lekami o działaniu antycholinergicznym wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń obwodowych i ośrodkowych. Wśród zaburzeń obwodowych najczęstsze są: suchość w ustach, zaparcia, mogą wystąpić trudności w oddawaniu moczu, porażenie jelit. Niekiedy mogą wystąpić zaburzenia termoregulacji. W okresie upałów opisywano zagrażające życiu podwyższenie temperatury ciała wraz z wrażeniem uderzeń fal gorąca, tachykardią i suchością błon śluzowych (opisane podczas leczenia chlorpromazyną, chloroprotiksenem, promazyną, flufenazyną lub haloperidolem łączonymi z benzatropiną). Objawy te są związane z upośledzeniem mechanizmów termoregulacyjnych podwzgórza, odpowiadających za utrzymanie stałej niezależnie od temperatury otoczenia – ciepłoty ciała.

Zaparcia oraz porażenie jelit, zagrażające życiu w przypadku przeoczenia, opisywano podczas łącznego stosowania fenotiazyn (chlorpromazyny,

lewomepromazyny, tiorydazyny, trifluoperazyny, perfenazyny), z TLPD (amitrypyliną, doksepiną, imipraminą, nortryptyliną), z bezatropiną lub triheksyfenidilem.

Psychozy atropinowe z towarzyszącymi obwodowymi objawami antycholinergicznymi opisywano podczas stosowania fenotiazyn i benzatropiny (znane zaburzenia orientacji, pamięci, uwagi, lęk, omamy wzrokowe i słuchowe).

Łączne stosowanie neuroleptyków i leków o działaniu antycholinergicznym wiąże się z osłabieniem stężenia i działania klinicznego neuroleptyków (prawdopodobnie z powodu upośledzonego wchłaniania leków).

Stosowanie orfenadryny z chlorpromazyną może prowadzić do hipoglikemii.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Dołączenie do neuroleptyku leku przeciwdepresyjnego zawsze może spowodować zaostrzenie objawów paranoidalnych. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są kojarzone z neuroleptykami zwłaszcza w leczeniu depresji urojeniowych. Łączne stosowanie tych leków powoduje wzrost stężenia chlorpromazyny, perfenazyny i haloperidolu (o 50%). Wskutek zahamowania hydroksylacji pierścienia TLPD równocześnie znacznie wzrasta (o 100%) stężenie dezipraminy, co może spowodować wystąpienie obwodowych i ośrodkowych objawów antycholinergiczných (opisanych przy stosowaniu dezipraminy z flufenazyną, haloperidolem). Wzrasta też podczas leczenia pochodnymi fenotiazyny i TLPD ryzyko wystąpienia działania kardi toksycznego (zaburzeń przewodzenia bodźców w mięśniu sercowym). Nie obserwowano zmian stężenia podczas kombinacji TLPD i flupentyksolu. Wzrost stężenia nortryptyliny po dołączeniu fenotiazyn jest mniejszy (10–30%) niż imipraminy i dezipraminy.

Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny

Fluwoksamina

Hamowanie przez fluwoksaminę aktywności enzymu CYP1A2 powoduje znaczny (5–10-krotny) wzrost stężenia klopazyny.

Fluoksetyna

Dołączenie fluoksetyny do neuroleptyków powoduje ze względu na hamowanie enzymu CYP2D6 zwiększenie stężenia haloperidolu (20%), klopazyny (76%), tiorydazyny, perfenazyny, flufenazyny (65%). Także paroksetyna i sertralina hamują aktywność tego enzymu. Wiąże się to z nasileniem objawów pozapiramidowych, zwłaszcza gdy leki przeciwdepresyjne są dołączane w początkowym okresie stosowania neuroleptyków (dystonii, dyskinez i akatyzji) a też z ryzykiem występowania złośliwego zespołu neuroleptycznego (41).

Inhibitory MAO

Prawdopodobnie opisywane podczas łącznego stosowania neuroleptyków i IMAO poważne reakcje niepożądane wiązały się z antagonizmem na poziomie farmakodynamicznym. Opisano nasilenie ortostatycznych spadków ciśnienia, objawy pozapiramidowe i cholinolityczne.

Trazodon

Podczas stosowania trazodonu łączonego z chlorpromazyną lub trifluoperazyną opisano nasilone ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi.

Sole litu

Węglan litu jest stosowany w połączeniu z neuroleptykami w leczeniu manii i psychoz schizoafektywnych. Dołączenie soli litu powoduje wzrost stężenia chlorpromazyny. Równoczesne stosowanie litu i neuroleptyków (wydaje się, że szczególnie dotyczy to haloperidolu) wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań neurologicznych (drgawek, majaczenia, ciężkich zaburzeń pozapiramidowych, otępienia), zwłaszcza po stosowaniu obu leków w dużych dawkach (41). Opisano także występowanie migotania przedsionków (po stosowaniu węglanu litu oraz chlorpromazyny, tiorydazyny, tiotiksenu, flupentyksolu, flufenazyny i loksapiny) oraz sennowłóctwo (podczas stosowania litu i chlorpromazyny, perfenazyny, tiorydazyny, tiotiksenu). Prawdopodobnie przy kombinacji węglanu litu i neuroleptyków zwiększa się ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Podczas leczenia skojarzonego węglanem litu i sulpiridem opisano wystąpienie nasilonych zaburzeń pozapiramidowych (ruchów mimowolnych, zespołu parkinsonowskiego) i akatyzi. Po dołączeniu węglanu litu do kłozapiny opisano wystąpienie mioklonii, a także wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego po dołączeniu do węglanu litu kłozapiny (112).

Piśmiennictwo

1. Addington D.E., Jones B., Bloom D., Chouinard G., Remington G., Albright P.: Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone: a retrospective study. *Clinical Therapeutics*, Vol. 15, No 2, Excerpta Medica, Inc., 1993
2. Addington D.: Prevalence of depression in schizophrenia – results of an international survey. *CNS Discovery*, Medical Action Communications Ltd. 1997, 7–9
3. Aizenberg D., Zemishlany Z., Dorfman-Etrog P., Weizman A.: Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, 137–141
4. Albright P.S., Livingstone S., Keegan D.L., Ingham M., Shrikhande S., Le Lorier J.: Reduction of healthcare resource utilisation and costs following the use of risperidone for patients with schizophrenia previously treated with standard antipsychotic therapy. *Clinical Drug Investigation*, 1996, Vol. 11, 289–299
5. American Psychiatric Association. Task Force Report 27: Sudden death in psychiatric patients: the role of neuroleptic drugs. Washington DC, APA, 1987
6. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1997 April, (Suppl.) 154, 4
7. Arato M., O'Connor R.O., Meltzer H., Bradbury J.: Ziprasidone: efficacy in the prevention of relapse and in the long-term treatment of negative symptoms of chronic schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 1997, 7, Suppl. 2, 214
8. Arvanitis L.A., Miller B.G.: Multiple fixed doses of Seroquel (Quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol. Psychiatr.* 1997, 42, 233–246

9. Ayd F.J.: Olanzapine: the latest approved atypical antipsychotic. *Int. Drug Therapy Newsletter*, 1997, Vol. 32, 1, 1-4
10. Baldessarini R.J., Katz B., Cotton P.: Dissimilar dosing with high-potency and low-potency neuroleptics. *Am. J. Psychiatry* 1984, 141, 748-752
11. Barnes T.R., Curson D.A., Liddle P.F., Patel M.: The nature and prevalence of depression in chronic schizophrenic in-patients. *Br. J. Psychiatry*, 1989, 154, 486-491
12. Barnes T.R.E.: Comment on the WHO consensus statement. *Br. J. Psychiatry*, 1990, 156, 413-414
13. Barnes T.R.E., McEvedy C.J.B., Nelson H.E.: Management of treatment resistant schizophrenia unresponsive to clozapine. *Br. J. Psychiatry*, 1996, 169 (Suppl. 31), 31-40
14. Bellack A.S., Mueser K.T.: Psychosocial treatment for schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 1993, 19, 317-336
15. Beneton M.K., Schroeder H.E.: Social skills training with schizophrenics; a meta-analytic evaluation. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 1990, 58, 741-747
16. Birchwood M., Mc Millan J.F., Smith J.: Early intervention. w: M. Birchwood and N. Farrier (red.): *Innovations in the Psychological Management of Schizophrenia*. Chichester, Wiley, 1992
17. Black J.L., Richelson E.: Antipsychotic drugs: Prediction of side effect profiles based on neuroreceptor data derived from human brain tissue. *Mayo Clinic Proceedings*, 1987, 62, 369-372
18. Buchanan R.W.: Clozapine: efficacy and safety. *Schiz. Bull.*, 1995, 21, 4, 579-591
19. Ceskova E., Svestka J.: Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenia and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry*, 1993, 26, 121-124
20. Claus A., Bollen J., de Cuyper H., Eneman M., Malfroid M., Peuskens J., Heylen S.: Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: A multi-centre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1992, 85, 295-305
21. Cohen B.M.: Neuroleptic drugs in the treatment of acute psychosis: how much do we really know? *Psychopharmacology: current trends*, Springer-Verlag, 1988, 47-61
22. Consensus statement on schizophrenia standards in care. Gardiner-Caldwell Communications Ltd, 1996
23. Copp P.J., Lament R., Tennent T.G.: Amitriptyline in clozapine-induced sialorrhoea. *Br. J. Psychiatry*, 1991, 159, 166
24. Crow T.J., Mac Millan J.F., Johnson A.L., Johnstone E.C.: A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic therapy. *Brit. J. Psychiatry*, 1986, 148, 120-127
25. Csernansky J.G., Newcomer J.G.: Maintenance drug treatment for schizophrenia. *Psychopharmacology*, 1995, 1267-1275
26. Dahl S.G.: Pharmacokinetics of neuroleptic drugs and the utility of plasma level monitoring. *Psychopharmacology: current trends*, Springer-Verlag, 1988, 34-46
27. Davis K.L., Kann R.S., Ko G., Davidson M.: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 1474-1486
28. Davis J.M., Janicak P.G., Preskorn S., Ayd F.J.: Advances in the pharmacotherapy of psychotic disorders w: Janicak P.G., i in. (red.): *Principles and practice of psychopharmacotherapy*. Williams & Wilkins, 1994, 1-14
29. Davis J.M., Janicak P.G.: Efficacy and safety of the new antipsychotics, *Lancet*, 1994, 343, 476-477
30. Davis J.M., Metalon L., Watanabe M.D., Blake L.: Depot antipsychotic drugs, place in therapy. *Drugs*, 1994, 47, 5, 741-773
31. DeVane C.L.: Brief comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the traditional and newer antipsychotics. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 1995, Vol. 52, (Suppl. 1), S15-S18
32. Dieterle D.M., Müller-Spahn F., Ackenheil M.: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zotepin im Doppelblindvergleich mit Perazin bei schizophrenen Patienten. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 1991, 18-22
33. Eckman T.A., Wirshing W.C., Marder S.R., Liberman R.P., Johnston-Crouk K., Zimmermann K., Mintz J.: Technique for training schizophrenic patients in illness self-management: a controlled trial. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 1549-1555

34. Fitton A., Heel R.C.: Clozapine, a review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. *Drug Evaluation*, 1990
35. Fitton A., Benfield P.: Clozapine: an appraisal of its pharmacoeconomic benefits in the treatment of schizophrenia. *Pharmacoeconomics*, 1993, 4, 131–156
36. Fornado P., Mungo S., Lunetta A.M.: Ophthalmological side effects of psychotropic agents. *Biol. Psychiatry*, 1997, 42, 1S, 161S
37. Frances A., Docherty J.P., Kahn D.A.: The expert consensus guideline series, treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, Vol. 57, Suppl. 12B
38. Frank A.F., Gunderson J.G.: The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia: relationship to course and outcome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1990, 47, 228–236
39. Gallhofer B., Bauer U., Lis S. i in.: Cognitive dysfunction in schizophrenia: Comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur. Neuro-psychopharmacol.*, 1996, 6 (Suppl. 2), S2–20
40. Gerlach J., Peacock L.: Intolerance to neuroleptic drugs: the art of avoiding extrapyramidal syndromes. *Eur. Psychiatry*, 1995, 10, (suppl. 1), 27S–31S
41. Goff D.C., Baldessarini R.J.: Antipsychotics. w: Cirano D.A., Shader R.I., Greenblaff D.J., Creelman W. (red.): *Drug Internations in Psychiatry* wyd. II. Williams i Wilkins, Baltimore, 1995, 129–174
42. Gold J.M., Harvey P.D.: Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 1993, 16, 295–311
43. Goldberg S.C., Schooler N.R., Hogarty G.E., Roper M.: Prediction of relapse in schizophrenic patients treated by drug and social therapy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1977, 34, 171–184
44. Goldberg T.E., Gold J.M.: Neurocognitive deficits in schizophrenia. w: Hirsch S.R., Weinberger D.R. (red.): *Schizophrenia*. Oxford, Blackwell, 1995, 146–162
45. Goldberg T.E., Greenberg R.D., Griffin S.J. i in.: The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 1993, 162, 43–48
46. Grabowski J.: Clonidine treatment of clozapine-induced hypersalivation. *J. Psychopharm.*, 1992, 12, 69–70
47. Guy W.: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Department of Health, Education and Welfare, 1976
48. Heinrich K., Klieser E., Lehmann E., Kinzler E., Hruschka H.: Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: A double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1994, 18, 129–137
49. Herz M.I., Endicott J., Gibbon M.: Brief hospitalization: two year follow-up. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1979, 36, 701–705
50. Johnson D.A.W.: Observations on the use of long-acting depot neuroleptic injections in the maintenance therapy of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1984, 5, 13–21
51. Johnson D.A.W.: Observations on the use of depot neuroleptics in schizophrenia. *Psychopharmacology: current trends*, Springer-Verlag, 1988, 62–73
52. Kando J.C., Tohen M., Castillo J. i in.: Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, 255–257
53. Kane J.M., Woerner M., Sarantakos S.: Depot neuroleptics: a comparative review of standard, intermediate, and low-dose regimens. *J. Clin. Psychiatry*, 1986, 47 (Suppl.), 30–33
54. Kane J.M.: *Drug maintenance strategies in schizophrenia*. APA, Washington, 1984
55. Kane J.M., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.Y.: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988, 45, 789–796
56. Kane J.M.: Factors which can make patients difficult to treat. *Br. J. Psychiatry*, 1996, 169 (Suppl. 31), 10–14
57. Kane J.M., Tamminga C.A., Schooler N.R., Casey D.E.: Choosing among old and new antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, 427–438

58. Kissling W.: Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Springer, Berlin-Budapest, 1991
59. Kissling W.: Compliance, quality assurance and standards for relapse prevention in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1994, 89 (suppl. 382), 16–24
60. Klimke A., Klieser E.: Das atypische Neuroleptikum Clozapin. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 1995, 63, 174–193
61. Kliser E., Lehmann E., Kinzler E., Wurthmann C., Heinrich K.: Randomized, double-blind, controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia. *J. Clin. Psychopharm.*, 1995, (Suppl. 1), 45S–51S
62. Knapp M., Kavanagh S.: Economic outcomes and costs in the treatment of schizophrenia. *Clinical Therapeutics.*, 1997, 19, 128–138
63. Kostowski W., Pużyński S. (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. III wyd. PZWL, Warszawa, 1997
64. Kuha S., Miettinen E.: Long-term effect of clozapine in schizophrenia: a retrospective study of 108 chronic schizophrenics treated with clozapine for up to 7 years. *Nord. Psychiatr. Tidskr.*, 1986, 40, 225–230
65. Lahti A.C., Tamminga C.A.: Recent developments in the neuropharmacology of schizophrenia. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 1995, 52, (Suppl. 1), S5–S8
66. Lee M.S., Han C.S., Won K.S., Kim J.W., Kwak D.I.: Fluoxetine additon to haloperidol treatment in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry.*, 1997, 42, 1S, 233
67. Leff J., Vaughn C.: The role of maintenance therapy and relatives expressed emotion in relapse of schizophrenia: a two-year follow-up. *Br. J. Psychiatry*, 1981, 139, 102–104
68. Lehman A.F., Thompson J.W., Dixon L.B., Scott J.E.: Schizophrenia: treatment outcomes research. *Schizophr. Bull.*, 1995, 21, 561–675
69. Liberman R.P., DeRisis W.J., Mueser K.T.: *Social skills training for psychiatric patients*. Needham Heights, Mass, Allyn and Bacon, 1989
70. Lieberman J.A.: Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57 (Suppl. 11), 68–71
71. Lieberman J., Koreen A., Geisler S., Bilder R., Bogerts B., Alvir J., Cooper T.: The psychopathology of first episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 1997, 42, 1S, 61S
72. Loebel A.D., Lieberman J.A., Alvir J.M.J., Mayerhoff D.I., Geisler S.H., Szymanski S.R.: Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 9, 1183–1188
73. Mack R.J.: Sertindole: A novel approach to treating schizophrenia. *Schizophrenia*, 1996, 441–449
74. Mac Pherson R., Jerrom B., Hughes A.: A controlled study of education about drug treatment in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 1996, 168, 709–717
75. Marder S.R., Davis J.M., Janicak P.: *Clinical use of neuroleptic plasma levels*. Washington, American Psychiatric Press, 1993
76. Marder S.R., Meibach R.C.: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 825–835
77. Margarit J., Herrmann P.: *Die Benzamide – Entdeckung und Entwicklung in der Psychiatrie* w: O.K. Linde (red): *Pharmacopsychiatrie im Wandel der Zeit*. Tilia Verlag, Klingeumuster, 1988, 349–371
78. McCreadie R.G., Wiles D., Grant S., Crockett G.T., Mahmood Z., Livingston M.G., Watt J.A.G. i in.: The Scottish first episode schizophrenia study. *Acta. Psychiatr. Scand.*, 1989, 80, 597–602
79. McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G., Jr: Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1987, 7, 16–24
80. McGlashan T.H., Carpenter W.T.: Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1976, 33, 231–239
81. Meder J.: *Aktywny udział pacjentów w leczeniu farmakologicznym*. IPiN, Warszawa, 1995
82. Meltzer H.Y., Luchins D.J.: Effect of clozapine in severe tardive dyskinesia: A case report. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1984, 4, 286–287

83. Meltzer H.Y.: Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schiz. Bull.*, 1992, 18, 515–542
84. Meyer-Lindenberg A., Gruppe H., Bauer U., Lis S., Krieger S., Gallhofer B.: Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study. *Pharmacopsychiat.*, 1997, 30, 35–42
85. Morrison D.P.: Management of treatment refractory schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 1996, 169 (Suppl. 31) 15–20
86. Möller H.J., Müller H., Borison R.L., Schooler N.R., Chouinard G.: A path-analytical to differentiate between direct and indirect drug effects on negative symptoms in schizophrenic patients. A re-evaluation of the North American risperidone study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1995, 245, 45–49
87. Müller E.W., Tuschl R., Gietzen K.: Therapeutische und unerwünschte Wirkungen von Neuroleptika – die Bedeutung von Rezeptorprofilen. Zotepin im Verleisch zu Risperidon, Clozapin und Haloperidol. *Psychopharmacotherapie*, 1995, 4, 148–153
88. Naber D.: A self rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs. Relationship to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Clin. Psychopharmacology*, 1995, 10, (Suppl. 3), 133–138
89. Naber D., Hippus H.: Drug treatment of schizophrenia: current concepts. *Pharmacopsychiatry*, 1991, 24, 43
90. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee: Treatment with Neuroleptics. Masskorsband, Uppsala, 1990
91. Okuma T., Yamashita I., Takahashi R., Itoh H., Otsuki S., Watanabe S., Sarai K., Hazama H., Inanaga K.: A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1989, 80, 250–259
92. Perris C.: Psychotherapeutic approaches to schizophrenic patients. *Triangle*, 1993, 32, 45–51
93. Perry P.J.: Clinical use of the newer antipsychotic drugs. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 1995, 52 (Suppl. 1), S9–S14
94. Povlsen U.J., Noring U., Fog R.: Tolerability and therapeutic effect of clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1985, 71, 176–185
95. Quitkin F., Rifkin A., Klein D.F.: Very high dosage versus standard dosage fluphenazine in schizophrenia: a double-blind study of nonchronic treatment refractory patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1975, 32, 1276–1281
96. Reardon G.T., Rifkin A., Schwartz A., Myerson A., Siris S.H.: Changing pattern of neuroleptic dosage over a decade. *Am. J. Psychiatry*, 1989, 146, 726–729
97. Rosebush P.I., Hildebrand A.M., Furlong B.G., Mazurek M.F.: Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 51, 357–362
98. Rzewuska M.: Leczenie skojarzone w schizofrenii, w: Daniel A.(red): Leczenie skojarzone schorzeń psychicznych. Instytut Farmakologii, PAN, Jagiell. Centr. Badań Med., Kraków, 1996
99. Rzewuska M.: Charakterystyka przebiegu schizofrenii paranoidalnych. IPiN, Warszawa, 1988
100. Rzewuska M.: Leczenie farmakologiczne w psychiatrii, PZWL, Warszawa, 1997
101. Rzewuska M.: Atypowe leki przeciwpsychotyczne, Leki Psychotropowe, Warszawa, 1994, 2–3, 3–29
102. Rzewuska M.: Ograniczenia w stosowaniu neuroleptyków w schizofrenii. *Farmakoterapia Psych. Neurol.* 1996, 4, 3–20
103. Sato M.: Algorithm for schizophrenia in Japan. *Psychopharmacology Bull.*, 1995, 31, 501–504
104. Schooler N.R., Severe J.B., Glick I.D., Hargreaves W.A., Keith S.J., Weiden P.: Transition from acute to maintenance treatment: prediction of stabilization. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1996, 11 (Suppl. 2), 85–91
105. Seltzer A., Roncari J., Garfeinkel P.: Effects of patient education on medication compliance. *Can. J. Psychiatry*, 1980, 25, 638–645

106. Shalev A., Hermesh H., Rothberg J., Munitz H.: Poor neuroleptic response in acutely exacerbated schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1993, 87, 86–91
107. Simpson G.M., Angus J.W.J.: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1970, 292 (Suppl.), 11–19
108. Siris S.G., van Kammen D.P., Docherty J.P.: Use of antidepressant drugs in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978, 35, 1368–1377
109. Spohn H.E., Strauss M.E.: Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive function in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.*, 1989, 98, 367–380
110. Stein L.I., Test M.A.: Alternative to mental hospital treatment, I: conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1980, 37, 392–397
111. Stein L.I.: Wisconsin system of mental health financing. *New Dir. Ment. Health Serv.* 1989, 43, 29–41
112. Stockley I.H.: *Drug Interactions*, Blackwell Science, Nottingham, 1994
113. Tandon R.: Are there differences between typical and atypical antipsychotics with regard to their effects on the course of schizophrenic illness? *Biol. Psychiatry*, 1997, 42, 297S
114. Tarrier N., Barrowclough C., Bamrah J.S.: Prodromal signs of relapse in schizophrenia. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 1991, 26, 157–161
115. Tollefson G.D., Beasley C.M., Tran P.V., Street J.S., Krueger J.A., Tamura R.N., Graffeo K.A., Thieme M.E.: Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am. J. Psychiatry*, 1997, 154, 4, 457–465
116. Turetsky N., Reus V.I. i in.: Benzodiazepine augmentation of neuroleptics in treatment resistant schizophrenia. *Psychopharmacology Bull.*, 1992, 28, 291–295
117. Umbricht D.S., Lieberman J.A., Kane J.M.: The clinical efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia w: Johnson S., Johnson F.N. (red): *Clozapine Reviews in Contemporary Pharmacotherapy*, 1995, 6, 4, Marius Press, Camforth, 165–186
118. Waddington J.L., Youssef H.A., Kinsella A.: Sequential cross-sectional and ten-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychol. Med.*, 1995, 25, 849–857
119. Wehnert A., Stelwell C., Mack R., Sloth-Nielsen M.: Extrapyramidal symptoms and sertindole. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 1997, 7, Suppl. 2, 218
120. Welch J., Manschrek T., Redmond D.: Clozapine induced seizures and EEG changes. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosc.*, 1994, 6, 250–256
121. Wirshing W.C., Marder S.R., Van Putten T.: Acute treatment of schizophrenia, *Psychopharmacology*, 1995, 1259–1266
122. Wolkowitz O.M., Breier A., Doran A., i in.: Alprazolam augmentation of the antipsychotic effects of fluphenazine in schizophrenic patients. Preliminary results. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988, 45, 664–671
123. World Health Organization: Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement. *Brit. J. Psychiatry*, 1990, 156
124. Wyatt R.J.: Neuroleptics and the natural course of schizophrenia, *Schiz. Bull.*, 1991, 17, 325–351
125. Wyatt R.J.: Treatment with antipsychotic medications may prevent the long-term deterioration in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 1997, 42, 15, 297S
126. Van Putten T., Marshall B.D., Liberman R., Mintz J., Kuehnel T.G., Bowen L., Aravagiri M., Marder S.R.: Systematic dosage reduction in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacol. Bull.*, 1993, 29(2), 315–320
127. Van Putten T., May P.R.A.: Akinetic depression in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978, 35, 1101–1107
128. Zarate C.A., Daniel D.G., Kinon B.J., Litman R.E., Naber D., Pickar D., Sato M.: Algorithms for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.*, 1995, 31, 461–467
129. Zyprexa, Product Monograph, 1996 258.