

*Małgorzata Rzewuska, Alina Borkowska, Andrzej Czernikiewicz, Andrzej Czerwiński, Dominika Dudek, Joanna Hauser, Marek Jarema, Iwona Kłoszewska, Andrzej Kokoszka, Irena Krupka-Matuszczyk, Jerzy Landowski, Joanna Meder, Marcin Olajossy, Stanisław Pużyński, Jolanta Rabe-Jabłońska, Maria Rostworowska, Janusz Rybakowski, Stanisław Urban, Jacek Wciórka, Maria Załuska, Andrzej Zięba*

## **Zasady leczenia schizofrenii. Uzgodnione stanowisko polskich ekspertów 2002**

### **1. WSTĘP**

Schizofrenia jest chorobą psychiczną, której przyczyny ciągle nie są poznane. Pomimo to psychiatria dysponuje znaczną liczbą leków, które pozwalają na opamiętanie objawów psychozy (leki przeciwpsychotyczne – LPP) a także posiada wiedzę o znaczeniu psychoterapii i innych oddziaływań psychospołecznych służących do poprawy zaburzeń funkcjonowania społecznego towarzyszących chorobie.

Optymalne postępowanie terapeutyczne obejmuje zarówno działania zmierzające do społecznej reintegracji chorego, poprawy funkcjonowania, jak też i stosowanie odpowiednio dobranych leków, skutecznych, dobrze znoszonych i akceptowanych przez pacjenta, w odpowiednio długim (zwykle wieloletnim) okresie leczenia.

Opracowanie, które przedstawiamy jest uzupełnieniem i kontynuacją pierwszych, utworzonych w 1997 (1) polskich zasad postępowania w schizofrenii. Przewodniki takie wymagają zmian i uzupełnień, ponieważ podstawę do rekomendacji metod postępowania stanowią ukazujące się w piśmiennictwie psychiatrycznym prace. Przewodniki te zwane także „standardami” nie pomagają w rozstrzygnięciu wielu problemów związanych z leczeniem, są jedynie syntetycznym opracowaniem dostępnego doświadczenia klinicznego. Uwzględnia się w nich zazwyczaj zarówno wyniki wiarygodnych prac opublikowanych w piśmiennictwie, jak i opinie ekspertów.

W przewodniku omówiono zasady prowadzenia terapii:

- w okresie ostrych objawów,
- w okresie stabilizacji poprawy,
- w ustabilizowanym stanie psychicznym.

Kolejne części dotyczą objawów niepożądanych farmakoterapii, monitorowania leczenia, prowadzenia terapii u chorych w podeszłym wieku, u pacjentek w ciąży, w psychozach schizoafektywnych.

W ostatniej części przedstawiono podstawowe cele i metody realizacji oddziaływań psychospołecznych.

## 2. WPROWADZENIE

Podstawowym celem tzw. standardów leczenia jest dostarczenie lekarzom praktykom danych o aktualnej wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa metod postępowania terapeutycznego.

Niemal lawinowo rosnąca liczba badań, publikacji i informacji przedstawionych na zjazdach i kongresach wymaga ustawicznego przeglądu i recenzji. Potrzebę tę starają się spełniać opiniotwórcze gremia ekspertów, które w różnych krajach opracowują wskazówki postępowania (2–16) uwzględniające dotychczasową, stale poszerzającą się wiedzę. Te tzw. standardy wymagają co kilka (3–5) lat aktualizacji. Pierwsze polskie standardy powstały w 1997 r., w ich tworzeniu uczestniczyło 23 polskich ekspertów psychiatrów, w większości kierowników klinik psychiatrycznych (1).

Obecna rewizja, będąca uzupełnieniem i kontynuacją opracowania z 1997 r., uwzględnia problemy pominięte w pierwszej wersji oraz dopiero poznane w ostatnich latach (np. niektóre działania niepożądane leków, efektywność nowych leków, itp.). Zwrócono się do 139 ekspertów w dziedzinie psychiatrii z zapytaniem, czy chcą zająć się opracowaniem nowej wersji standardów postępowania w poszczególnych zaburzeniach psychicznych. W opracowaniu obecnej rewizji zasad leczenia schizofrenii uczestniczyło 21 ekspertów, którzy podjęli się pracy zarówno w ocenie projektu, jak i w uzgodnieniu ostatecznej wersji przewodnika.

## 3. LECZENIE OSTRYCH OBJAWÓW

### 3.1. Pierwszy epizod choroby

W czasie pierwszego badania należy dokładnie ocenić stan chorego, a następnie zebrać wyczerpujący wywiad (od rodziny, opiekunów, lekarza rodzinnego).

Badanie powinno dostarczyć danych do oceny:

- początku pojawienia się objawów psychotycznych, czynników wyzwalających psychozę, używania substancji psychoaktywnych, a w przypadku używania odurzających środków psychotropowych oceny ich związku z początkiem zaburzeń,
- obecności i nasilenia objawów psychopatologicznych: (pozytywnych, negatywnych), zaburzeń funkcjonowania, wskazana jest ocena nasilenia deficytów funkcji poznawczych,
- obecności i czasu utrzymywania się zaburzeń depresyjnych i ich związku z objawami psychotycznymi, także obecności myśli i zachowań samobójczych,

- zachowań agresywnych,
- dynamiki zmian stanu psychicznego (zwłaszcza objawów wytwórczych i negatywnych),
- zaburzeń psychicznych w rodzinie pacjenta (włącznie z ich leczeniem i jego skutecznością), w tym występowania w rodzinie samobójstw, używania substancji uzależniających, chorób wrodzonych,
- przebiegu rozwoju osobniczego (funkcjonowania społecznego, nauki),
- sytuacji życiowej (mieszkanie, sytuacja materialna, wsparcie społeczne, aktywność życiowa, społeczna, praca),
- przebytych chorób somatycznych,
- stanu fizycznego (w tym neurologicznego).

Należy wykonać podstawowe badania laboratoryjne: obrazu krwi, moczu, próby wątrobowe, glikemię, profil lipidowy, niekiedy badanie toksykologiczne na obecność substancji uzależniających. Szersze badania są wskazane w przypadku stwierdzenia odchyłeń od normy w stanie somatycznym.

W okresie ostrych objawów ważne jest określanie stosunku pacjenta do objawów i leczenia. Jeśli stosowano już leki przeciwpsychotyczne należy ocenić ich skuteczność, obecność ewentualnych objawów niepożądanych.

Po ustaleniu rozpoznania należy zaplanować leczenie.

- Należy ocenić zagrożenie jakie stan psychiczny stanowi dla chorego i otoczenia, aby określić miejsce leczenia.
- Optymalny jest wybór leku, który później pacjent będzie przyjmował przez długi okres, (należy unikać częstej zmiany leków).

U chorych bardzo pobudzonych konieczne może być podawanie parenteralnie leków (możliwe jest stosowanie mniejszej dawki leku przeciwpsychotycznego, jeśli w początkowym okresie dołączy się pochodne benzodiazepiny).

- Nie zaleca się stosowania bardzo dużych dawek leków, ani ich szybkiego zwiększania.

Objawy niepożądane, zarówno pozapiramidowe, jak i nadmierna sedacja występują częściej po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych (LPP) u chorych dotychczas nieleczonych. Dlatego dawkę u tych chorych leku należy zwiększać powoli, zwłaszcza, że uniknięcie objawów niepożądanych wiąże się z lepszym późniejszym stosunkiem chorego do leków.

### ***Rozpoczynanie leczenia***

Pojawienie się zaburzeń zachowania, izolowanych objawów psychopatologicznych lub depresji jest wskazaniem do konsultacji psychiatrycznej.

Badania przebiegu schizofrenii wskazują na to, że szybkie rozpoczęcie leczenia wiąże się z lepszą reakcją terapeutyczną oraz z późniejszym korzystniejszym przebiegiem choroby (17–19).

Przy wyborze leku należy kierować się nasileniem i rodzajem objawów, zwłaszcza zaburzeń nastroju, napędu, objawów negatywnych i uwzględnić przeciwwskazania (np. choroby towarzyszące). Należy stosować jeden lek przeciwpsychotyczny (monoterapię), w najmniejszej skutecznej dawce (na dolnej granicy

Tabela 1. Pierwsze leczenie farmakologiczne. Czynniki wpływające na wybór leku  
(leki wymieniono w porządku alfabetycznym)

Sytuacja kliniczna	Leki, których nie należy stosować lub stosować ostrożnie	Preferowane leki	Uwagi
Leukopenia polekowa w wywiadzie	o budowie trójpierścieniowej	risperidon	nie stosować karbamazepiny, klozapiny
Zaburzenia, które nasila cholinolityczne działanie leków (jaskra, miastenia, przerost gruczołu krokowego)	chlorprotiksen klopiksol klozapina lewomepromazyna tiorydazyna	flufenazyna haloperidol risperidon ziprazidon	
Niewydolność kory nadnerczy	silnie blokujące receptory NA: chlorpromazyna chlorprotiksen klozapina tiorydazyna	słabo działające na receptory NA: amisulprid flufenazyna haloperidol klopiksol perfenazyna sulpiryd trifluoperazyna	
Choroby serca	silnie działające kardiotoksycznie: klozapina tiorydazyna	amisulprid haloperidol risperidon sulpiryd	
Wrodzone wydłużenie QT	haloperidol pimozyd sertindol tioridazyna ziprazidon		
Organiczne uszkodzenie o.u.n.	fenotiazyny chlorprotiksen flupentiksol zuklopentiksol	haloperidol kwetiapina	
Uszkodzenie wątroby	fenotiazyny	amisulprid chlorprotiksen haloperidol flupentiksol sulpiryd zuklopentiksol	
Cukrzyca, zab. gospodarki lipidowej	chlorpromazyna flupentiksol klozapina olanzapina	haloperidol risperidon sertindol ziprazidon	

C.d. tab. 1

Sytuacja kliniczna	Leki, których nie należy stosować lub stosować ostrożnie	Preferowane leki	Uwagi
Katatonia	neuroleptyki znacznie zwiększające napięcie mięśniowe	lorazepam zolpidem (?) LPP II generacji flufenazyna (?)	EW
Nowotwory prolaktynozależne	amisulprid klasyczne neuroleptyki risperidon sulpiryd	klozapina kwetiapina olanzapina ziprazidon	

dawk optymalnych). Należy unikać leków o silnym potencjale neuroleptycznym (zwłaszcza u chorych młodych), w iniekcjach (np. haloperidolu, flufenazyny).

W przypadku psychozy o nagłym początku, jeśli istnieją wątpliwości diagnostyczne u chorych hospitalizowanych, kilkudniowa obserwacja (bez leczenia farmakologicznego) może ułatwić rozpoznanie.

Przeważa opinia, że w pierwszym epizodzie schizofrenii nie należy stosować leków obarczonych większym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, takich, jak wpływ na pracę serca (np. tiorydazyny, sertindolu) ani klozapiny (ryzyko agranulocytozy).

Do leków preferowanych u chorych pierwszorazowych należą leki przeciwpsychotyczne słabo wpływające na układ pozapiramidowy („słabe KN” – o małym potencjale neuroleptycznym i leki drugiej generacji – LPP II).

Po nieskutecznym leczeniu pierwszym lekiem, preferowanym postępowaniem jest stosowanie leku przeciwpsychotycznego II generacji (LPP II).

Sytuacje kliniczne, które w istotny sposób wpływają na wybór leku przedstawia tabela 1 (uwzględniono leki zarejestrowane i będące w toku rejestracji).

Jeśli pacjent już przyjmował leki, należy ocenić zarówno efekt terapeutyczny, jak i rodzaj i nasilenie towarzyszących objawów niepożądanych. U młodych chorych wystąpienie nawet słabo nasilonych objawów pozapiramidowych jest wskazaniem do dołączenia leków przeciwparkinsonowskich. Pojawienie się nasilonych objawów niepożądanych wymaga często zmiany leków. Dlatego też ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych należy uwzględnić przy wyborze leku.

### 3.2. Leczenie zaostżeń schizofrenii

Poza różnicami dotyczącymi wpływu na objawy psychopatologiczne, leki przeciwpsychotyczne powodują różnie nasilone i różne często objawy niepożądane. Różnice występowania objawów niepożądanych leków dostępnych (i będących w toku rejestracji) w Polsce przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych leków przeciwpsychotycznych (leki wymieniono w porządku alfabetycznym)

Objawy	Największe ryzyko	Najmniejsze ryzyko	Uwagi
Związane z hiperprolaktynemią	klasyczne neuroleptyki amisulprid risperidon sulpiryd	klozapina kwetiapina olanzapina sertindol ziprazidon	badanie stężenia prolaktyny
Drgawki	fenotiazyny klozapina chlorprotiksen flupentiksol zuklopentiksol	haloperidol	monitorowanie eeg
Nasilone objawy cholinolityczne, majaczenie	chlorprotiksen fenotiazyny (lewomepromazyna, tioridazyna) klopiksol klozapina,	flufenazyna haloperidol risperidon ziprazidon	
Zatrucie wodne	chlompromazyna flufenazyna haloperidol tiorydazyna	klozapina	kontrola zachowań chorego
Hliperglukemia, zab. gospodarki lipidowej, cukrzyca	klozapina olanzapina (chlompromazyna, flupentiksol)	haloperidol risperidon sertindol ziprazidon	monitorowanie glikemii i lipidów, kontrola wagi
Zab. czynności wątroby	fenotiazyny (perfenazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna) olanzapina	amisulprid flupentiksol haloperidol klopiksol sulpiryd	monitorowanie enzymów wątrobowych
Ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, tachykardia	silnie blokujące receptory $\alpha 1$ : chlorprotiksen fenotiazyny haloperidol klozapina	słabo blokujące receptory $\alpha 1$ ; amisulprid sulpiryd	
Wydłużenie QT	chlompromazyna haloperidol pimozyd risperidon sertindol tioridazyna ziprazidon	klopiksol kwetiapina olanzapina	monitorowanie ekg
Akazyje	silne neuroleptyki	leki II generacji klozapina kwetiapina	

C.d. tab. 2

Objawy	Największe ryzyko	Najmniejsze ryzyko	Uwagi
Parkinsonizm	silne neuroleptyki	leki II generacji	
Złośliwy zespół neuroleptyczny	silne neuroleptyki	klozapina	
Późne dyskinezy	silne neuroleptyki klopiksol klozapina LPP II tiorydazyna sulpiryd	amisulprid	
Objawy ze strony układu krwiotwórczego	fenotiazyny klozapina olanzapina	chlorprotiksen haloperidol flupentiksol zuklopentiksol	monitorowanie obrazu krwi
Reakcje alergiczne skórne, fototoksyczne	fenotiazyny		
Depresje polekowe	chlorpromazyna haloperidol klopiksol	amisulprid chlorprotiksen flupentiksol lewomepromazyna olanzapina sulpiryd	
Nadmierna sedacja	neuroleptyki klasyczne („słabe”) klozapina	amisulprid risperidon sulpiryd	
Zaburzenia funkcji poznawczych	LPP I	leki II generacji	zalecany trening funkcji poznawczych
Niepokój, bezsenność, pobudzenie	aktywizujące neuroleptyki: flupentiksol sulpiryd	LPP „uspokajające”: chlorprotiksen kwtiapina lewomepromazyna olanzapina ziprazidon	
Zaburzenie krzepliwości krwi	alifatyczne fenotiazyny		
Zaburzenie funkcji seksualnych	silnie działające na receptory adrenergiczne i serotonergiczne: chlorpromazyna klozapina lewomepromazyna risperidon tiorydazyna trifluoperazyna	haloperidol kwtiapina olanzapina	

Objawy	Największe ryzyko	Najmniejsze ryzyko	Uwagi
Przyrost masy ciała	klozapina olanzapina	haloperidol risperidon ziprazidon	edukacja pacjenta, dieta, gimnastyka
Zaburzenia funkcji nerek	amisulprid chlorpromazyna klozapina lewomepromazyna risperidon tiorydazyna	chlorprotiksen flupentiksol haloperidol kvetiapina olanzapina sertindol zুক্লপেণ্টিক্সল	niezbędne jest dostosowanie dawki leków

### ***Zasady zmiany leku na formę depot***

Podstawowymi wskazaniami do stosowania preparatów depot jest sytuacja, w której pacjent pomimo wskazań nie przyjmuje systematycznie leków (szczególnie u chorych, którzy w zaostrzeniu psychozy zdradzali zachowania agresywne), gdy istnieje znaczne upośledzenie wchłaniania leków zażywanych doustnie, bądź na życzenie pacjenta.

Leczenie preparatami w postaci depot ma szereg zalet, w porównaniu do przyjmowanych doustnie:

- stężenie leku wstrzykiwanego w formie depot we krwi jest niższe, niż leków podawanych doustnie (24),
- objawy pozapiramidowe są słabiej wyrażone, co wiąże się prawdopodobnie z mniejszymi wahaniami stężenia leków (25, 26),
- skuteczniej zapobiegają rehospitalizacjom (21, 22),
- chorzy leczeni preparatami depot odnoszą większą korzyść z oddziaływań psychospołecznych (23).

Optymalna jest zmiana na formę depot tego samego leku stosowanego doustnie, u chorych w ustabilizowanym stanie psychicznym po upływie kilku miesięcy leczenia. Jeśli zmiany dokonuje się wcześniej, można nie odstawiać leku doustnego, lecz powoli zmniejszać dawkę (w ciągu 3 miesięcy), co z równoczesnym uwalnianiem leku z miejsca wstrzyknięcia, zapewnia stałe stężenie leku.

Przed zastosowaniem leku w postaci zastrzyków o długotrwałym działaniu celowe jest podawanie tego samego leku w postaci doustnej przez 2–3 tygodnie.

Preparaty olejowe wstrzykuje się co 2–4 tyg. (lub po uzyskaniu stałego poziomu rzadziej), risperidon mikrosfery co 2 tyg.

W pierwszej iniekcji zwykle podaje się połowę dawki wynikającej z przeliczenia dawki doustnej, a po upływie 1–2 tygodni pełną dawkę.

### ***Nieskuteczność leków: brak poprawy, niepełna poprawa***

Stosowanie leków I generacji u 30–60% chorych przynosi niedostateczny efekt. Jeśli kolejna kuracja nie jest dostatecznie skuteczna, poprawy można oczekiwać po zmianie na lek II generacji, inny, niż klozapina (78, 79). Dopiero przy braku



poprawy można podawać klozapinę, skuteczną u 1/3 chorych „lekoopornych”. Lek ten znacznie częściej od innych leków powoduje poważne powikłania hematologiczne i jest trudny do zastąpienia w przypadku konieczności odstawienia (ryzyko dramatycznego pogorszenia). Zazwyczaj klozapinę zaleca się po 6–12 miesiącach nieskutecznego leczenia innymi środkami. Decyzję o włączeniu klozapiny można podjąć najwcześniej, gdy nie uzyskano poprawy po dwóch kuracjach trwających 6–8 tyg., w tym co najmniej jednej lekiem II generacji (15).

### ***Postępowanie w przypadku braku lub niepełnej poprawy***

Aczkolwiek lekooporność jest definiowana zazwyczaj jako nieskuteczność dwóch LPP (po 4–6 tyg. w dawce  $\geq 400$  mg chlorpromazyny) (27, 28), to zaleca się zmianę leku na lek przeciwpsychotyczny II generacji (29) po jednej nieskutecznej kuracji.

Oporność na leczenie w pierwszym epizodzie zdarza się rzadziej (u ok. 7%), lekooporność w późniejszym przebiegu jest częstsza i w zależności od przyjętych kryteriów sięga 25–40% (30–34). Odsetek chorych z niepełną poprawą sięga aż 70–80% (29).

Przy niezadowolającym wyniku leczenia należy przeprowadzić:

- ponowną analizę trafności rozpoznania,
- ocenę czynników mogących wpływać na zły wynik leczenia (niestosowanie się chorego do zaleceń, obecność zaburzeń afektywnych, choroby somatycznej, zmian organicznych, przyjmowania substancji psychoaktywnych, zaburzeń osobowości, interakcji z innymi zażywanyymi przez pacjenta lekami),
- ocenę, czy lek był dobrze dobrany i stosowany w odpowiedniej dawce (ew. badanie stężenia leku).

Wykazano (35) związek lekooporności z:

- wczesnym wiekiem zachorowania,
- płcią (mężczyźni),
- cięższym nasileniem objawów,
- obecnością objawów negatywnych,
- objawami neurologicznymi (anomaliami w CT i NMR),
- obniżonym poziomem katecholamin w płynie mózgowo-rdzeniowym,
- złym przedchorobowym przystosowaniem społecznym i zawodowym,
- niepełną remisją po pierwszym epizodzie.

Niepełna poprawa wiąże się z niesystematycznym przyjmowaniem leków (ponad 30% chorych hospitalizowanych i 40–65% ambulatoryjnych nie przyjmuje regularnie leków) na co wpływa wiele czynników (psychologiczne, społeczne, wpływ rodziny, objawy niepożądane).

Brak skuteczności leczenia wymaga sprawdzenia, czy pacjent przyjmuje dostateczną dawkę leku. Stosowanie większych niż optymalne dawek leków nie poprawia ich skuteczności (36, 37), za wyjątkiem chorych z przyspieszonym metabolizmem lub upośledzonym wchłanianiem, które prowadzą do za małego stężenia leku (35).

W przypadku niepełnej poprawy zaleca się zastosowanie kolejnego leku przeciwpsychotycznego o innej budowie chemicznej (38).

### ***Leczenie kombinowane***

Nie wykonano badań kontrolowanych, w których porównano skuteczność leczenia kombinowanego u chorych na lekooporną schizofrenię. Wyniki kilku badań wskazują na poprawę, po dołączeniu litu do LPP, u chorych (u 30–50%) z towarzyszącymi zaburzeniami afektywnymi (depresyjnymi, dysforycznymi, agresywnymi) i pobudzeniem (44–46).

Od wielu lat u niemal połowy chorych na schizofrenię zwłaszcza u lekoopornych lub przewlekle psychotycznych (47, 48) stosuje się równocześnie więcej niż jeden lek przeciwpsychotyczny.

Przy łączeniu dwóch leków przeciwpsychotycznych należy wziąć pod uwagę zarówno rodzaj objawów opornych na leki, profil działania klinicznego leków, a także ryzyko kumulowania się niepożądanych działań ubocznych leków. Zazwyczaj łączy się leki silnie działające antydopaminergicznie (amisulprid, flufenazyne, haloperidol, risperidon, sulpiryd) z lekiem o działaniu wieloreceptorowym (kwetiapina, olanzapina, perazyne, kłozapina).

Wykazano w pojedynczych badaniach, że w ciężkich i lekoopornych schizofreniach poprawę można uzyskać dołączając do leków przeciwpsychotycznych rezerpinę, klonidynę,  $\alpha$ -metylotyrozynę, bromokryptynę (49, 50).

### ***Kłozapina***

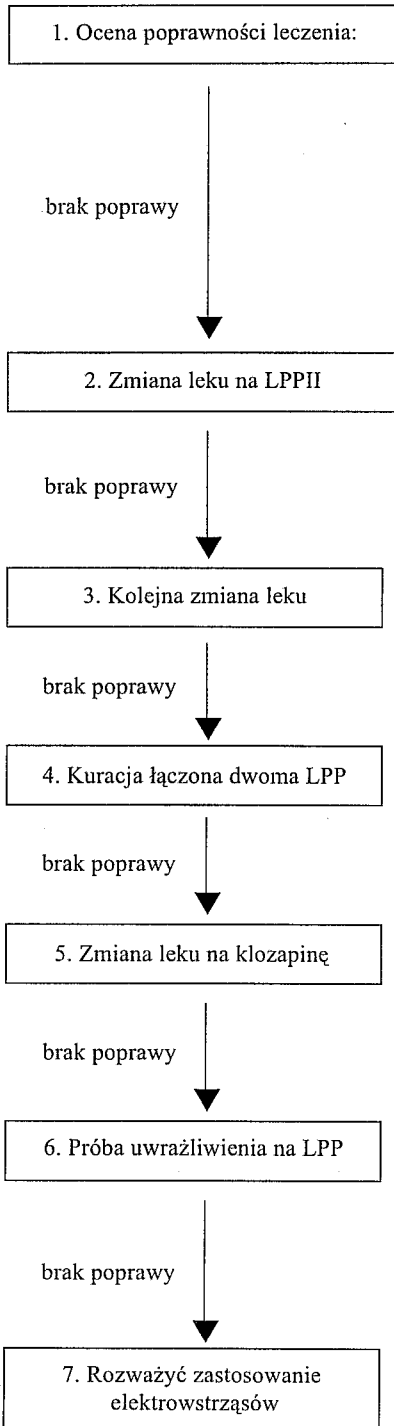
Stosowanie kłozapiny jest wskazane tylko u tych chorych na schizofrenię, u których nie uzyskano poprawy po wcześniej stosowanych lekach. Ograniczenie wskazań do kłozapiny jest związane przede wszystkim ze względu na ryzyko agranulocytozy, która wymaga kontrolowania leukocytozy w ciągu całego okresu stosowania leku, co jest możliwe tylko przy dobrej współpracy chorego w leczeniu.

Kłozapinę stosować należy tylko jako ostatni z kolei lek. Zaleca się stopniowo zredukować dawkę uprzednio stosowanego leku i odstawić go całkowicie w ciągu 1–2 tygodni od włączenia kłozapiny. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych dawkę kłozapiny należy zwiększać powoli.

#### Zalecany sposób zwiększania dawki kłozapiny

1 dzień	12,5 mg
2–4 dzień	25–50 mg
5–7 dzień	50–100 mg
8–14 dzień	100–200 mg
15–21 dzień	200–400 mg
22–28 dzień	400–600 mg

Wolniej należy zwiększać dawkę jeśli wystąpi nadmierna sedacja, spadki ortostatyczne ciśnienia krwi, nasilone objawy cholinolityczne (ślinotok). Leczenie kłozapiną z powodu objawów niepożądanych przerywa 6–8% leczonych,



- a) sprawdzenie, czy terapia została przeprowadzona poprawnie:
- dawka leku (ekwiwalent 300–600 mg chlorpromazyny)
  - czas trwania leczenia (6–8 tyg.)
- b) sprawdzenie, czy pacjent stosuje się do zaleceń, ew. rozważyć zastosowanie formy depot.
- c) Ocenić obecność objawów pozapiramidowych (ew. zredukować dawkę, dołączyć lek przeciwparkinsonowski).

(za wyjątkiem klozapiny).

Stopniowe podstawianie leku w ciągu 2–4 tygodni.

W przypadku zmiany z klasycznego neuroleptyku, gdy pacjent brał lek przeciwparkinsonowski, należy go zlecić na okres 2 tyg. po odstawieniu LPP. Stosować LPPII przez 6–8 tyg.

podawać przez 4–6 tyg. 200–400 mg/24 h,

przy braku poprawy stopniowo zwiększać dawkę do 500–600 mg/24 h i utrzymywać ją przez 6 tyg.

wybrać najskuteczniejszy lek  
dołączyć np.: lit

lek przeciwdrgawkowy

benzodiazepinę

propranolol

lek przeciwdepresyjny

zastosować lek klasyczny w większej dawce  
(ew. po badaniu stężenia leku we krwi)

Ryc. 1. Strategia postępowania w przypadku braku poprawy (w schizofrenii lekoopornej)

w przypadku spadku ciśnienia można okresowo dołączyć lek sympatykomimetyczny, w przypadku ślinotoku antycholinergiczny lub amitryptylinę (10–30 mg/24 h).

Poprawy oczekuje się po 6–12 tyg. stosowania klozapiny u 30–60% chorych przewlekłe psychotycznych i uprzednio nieskutecznie leczonych haloperidolem, chlorpromazyną i innymi lekami klasycznymi zarówno w pierwszym epizodzie, jak i w kolejnych zaostrzeniach (39, 29, 40).

Oprócz działania na objawy pozytywne wykazano także korzystny wpływ długotrwanie stosowanej klozapiny w stosunku do zachowań agresywnych, objawów negatywnych, zaburzeń funkcji poznawczych, przystosowania (40–43).

Granulocytopenia i agranulocytoza występują podczas leczenia klozapiną częściej, niż podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych. Agranulocytoza występuje najczęściej w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, dlatego przez pierwsze 4 miesiące stosowania klozapiny należy badać leukocytozę co tydzień (później co miesiąc). Obniżenie liczby leukocytów do  $3,5\text{--}4,0 \times 10^9/l$  wymaga badania  $2 \times$  w tygodniu obrazu krwi. Jeśli liczba leukocytów jest mniejsza niż  $3,0 \times 10^9/l$  (lub jest mniej granulocytów niż 1500 w  $\text{mm}^3$ ) niezbędne jest natychmiastowe przerwanie leczenia klozapiną i sprawdzanie leukocytozy przez miesiąc. Jeśli liczba granulocytów jest mniejsza niż 500 w  $\text{mm}^3$  należy chorego hospitalizować.

### *Elektrowstrząsy*

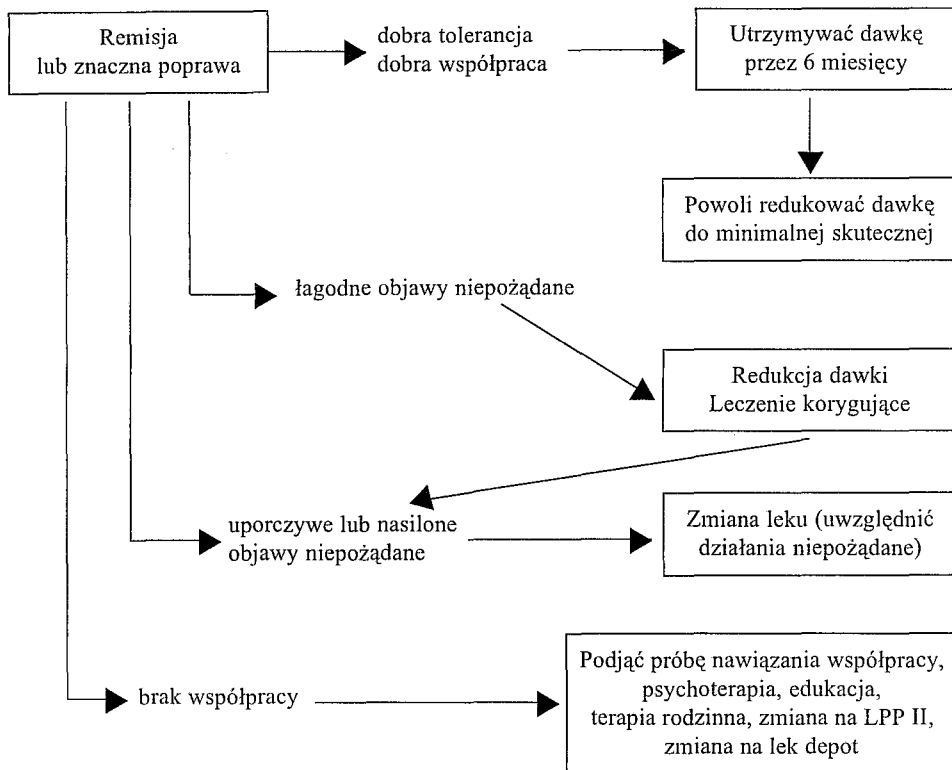
Poza katatonią i niektórymi zaburzeniami schizoafektywnymi elektrowstrząsy stosuje się w schizofreniach po niepowodzeniu farmakoterapii.

Pozycja elektrowstrząsów w leczeniu schizofrenii jest kontrowersyjna i w ciągu ostatniego trzydziestolecia niedostatecznie zbadana. Wprawdzie wykazano korzystny wpływ EW na uporczywe objawy psychotyczne, ale większość prac wskazywała na lepszy efekt po stosowaniu leków II generacji. W kazuistykach opisano poprawę po dołączeniu EW u chorych, u których klozapina była nieskuteczna. Toteż EW w połączeniu z lekami przeciwpsychotycznymi uważa się za opcję leczenia w lekoopornych schizofreniach. Zwykle kuracja EW w schizofrenii liczy dużo zabiegów (ponad 10) a elektrody umieszcza się obustronnie. Badań kontrolowanych, które wskazywałyby na liczbę niezbędnych wstrząsów, długość leczenia i sposób umieszczania elektrod nie przeprowadzono (3).

## 4. FAZA STABILIZACJI POPRAWY STANU PSYCHICZNEGO

Należy w tym okresie ocenić stopień poprawy objawowej i funkcjonowanie pacjenta. Ważne jest dokumentowanie redukcji objawów i ich nasilenia oraz reakcji na leczenie. Uporczywe utrzymywanie się objawów może wskazywać na wystąpienie bardziej nasilonych objawów rezydualnych i wiązać się z pogorszeniem poziomu funkcjonowania.

W okresie tym poza dążeniem do maksymalnej redukcji objawów psychozy, należy dbać o stymulację współpracy chorego w leczeniu. Zazwyczaj objawy ostrej psychozy ustępują po 4–8 tygodniach leczenia. Znacznie wolniej dochodzi

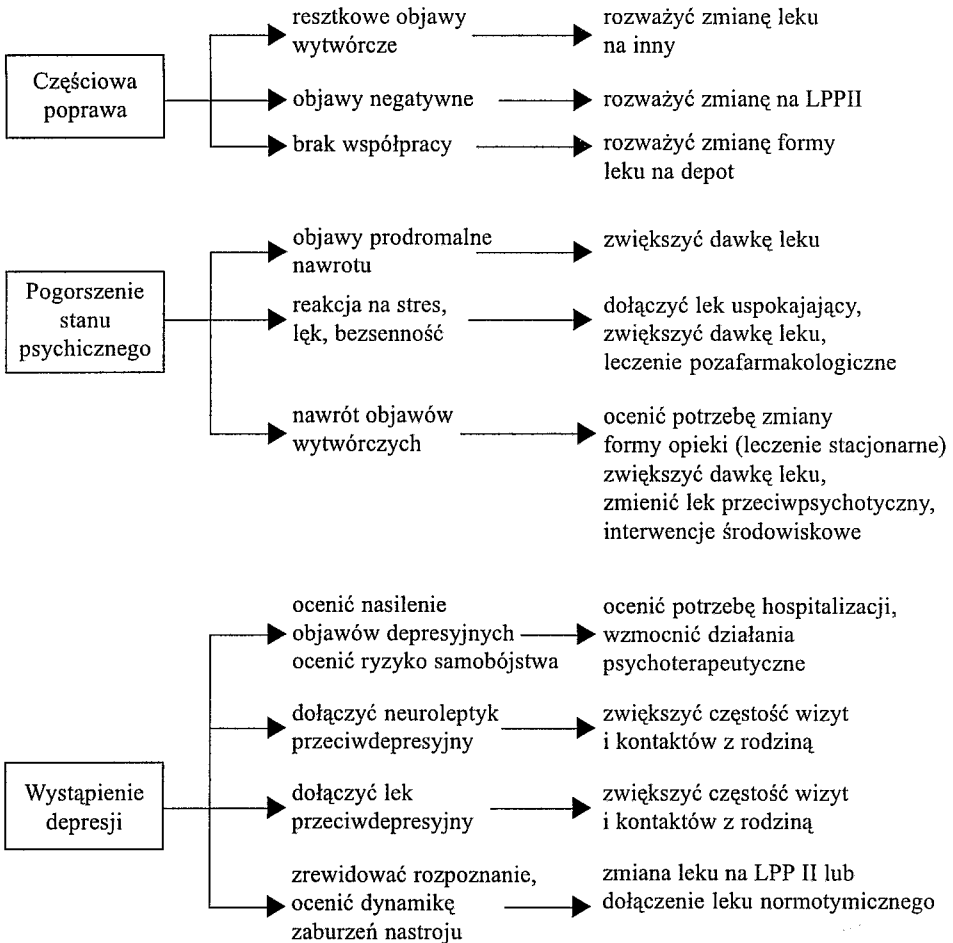


Ryc. 2. Postępowanie u chorych w remisji lub ze znaczna poprawą stanu psychicznego

do poprawy funkcjonowania, co niekiedy wymaga nawet rocznego okresu terapii. Odstawienie lub znaczna redukcja dawki leków może grozić nawrotem.

W leczeniu długoterminowym należy stosować minimalną skuteczną dawkę dobrze tolerowanego leku. Nie należy długotrwale stosować ani benzodiazepin, ani leków przeciwparkinsonowskich. Jeśli podczas stosowania leku zwłaszcza o silnym działaniu neuroleptycznym dojdzie do nawrotu, lub utrzymują się objawy uboczne należy rozważyć zmianę na lek bezpieczniejszy i o innej budowie (często preferowane są leki II generacji, jeśli wiadomo, że na pewno pacjent bierze leki). W przypadku wątpliwej współpracy chorego celowa jest zmiana na preparat depot.

W przypadku chorych leczonych klozapiną, nagłe jej odstawienie grozi wystąpieniem, trudnego do opanowania pogorszenia (z kazuistyki wynika, że największą szansę na poprawę w tej sytuacji stanowi leczenie tierydazyną). Jeśli pacjent samowolnie odstawił klozapinę, która była jedynym skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem należy ponownie włączyć lek w dawce 25–50 mg/24 i powoli ją zwiększać. U chorych pobudzonych leczonych klozapiną należy unikać równoczesnego stosowania benzodiazepin. Uważa się, że klozapinę można ocenić jako nieskuteczną dopiero po terapii trwającej przez 3–6 miesięcy. Poprawa funkcjonowania społecznego może nastąpić nawet dopiero po 12–24 miesiącach leczenia klozapiną.



Ryc. 3. Postępowanie u chorych w niestabilizowanym stanie psychicznym

### **Okres leczenia, odstawianie leków przeciwpsychotycznych**

Po uzyskaniu poprawy należy kontynuować farmakoterapię

- u chorych po pierwszym epizodzie psychozy przez co najmniej 12–24 miesięcy.

Po odstawieniu LPP u 75–80% chorych na schizofrenię w ciągu roku i u niemal wszystkich w ciągu 5 lat występuje nawrót choroby (7), dlatego też, jeśli pacjent dobrze toleruje lek (najniższą skuteczną dawkę) należy zaproponować mu przedłużenie farmakoterapii o następne lata

- po kolejnym zaostrzeniu przez co najmniej 5 lat

Jeśli wystąpi zaostrzenie psychozy po przerwaniu leczenia zazwyczaj istnieje konieczność stosowania LPP w większej dawce, niż uprzednio, a także wzrasta stosowanie leków przeciwparkinsonowskich (o 50%), benzodiazepin (o 24–50%) i leków przeciwdepresyjnych (o 4–9%) i EW (51). Dlatego też, jeśli pacjent dobrze toleruje lek, należy go zachęcić do wydłużenia farmakoterapii o następne lata.

- U chorych w niepełnej remisji i u których występowały zachowania zagrażające życiu pacjenta lub osób z otoczenia nie należy rezygnować z leczenia farmakologicznego bez względu na długość remisji.
- Co najmniej co pół roku niezbędna jest ocena stanu psychicznego, somatycznego, systematyczne badanie w kierunku późnych dyskinez, rewizja stosowanej dawki, ocena funkcjonowania społecznego.

W ciągu całego okresu leczenia należy pacjenta motywować do współpracy, kontynuować lub poszerzać w zależności od potrzeb oddziaływania psychospołeczne, psychoedukacyjne, psychoterapeutyczne, rehabilitacyjne.

W przypadku decyzji o odstawieniu leku u pacjenta w remisji, niezależnie od czasu uprzedniego leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo (w ciągu kilku miesięcy). W okresie zmniejszania dawki leku pacjent powinien odwiedzać lekarza częściej (optymalnie co 2 tygodnie, nie rzadziej niż raz w miesiącu).

Niektórzy eksperci są zdania, że po pełnym odstawieniu leku celowe jest dalsze utrzymanie kontaktów (co pół roku) z lekarzem.

### ***Wskazania do zmiany leku***

Zasady:

- W okresie stabilizacji (6 miesięcy od chwili poprawy stanu psychicznego) lek z powodu objawów niepożądanych należy zmienić wówczas, gdy redukcja dawki i leczenie korygujące nie przyniosło efektu.
- W tym okresie bezpieczniejsza jest zmiana leku „na zakładkę” (równoczesna redukcja odstawianego i zwiększanie dawki wprowadzanego leku).

Wskazania do zmiany leku przeciwpsychotycznego:

- uporczywe utrzymywanie się objawów wytwórczych,
- uporczywe, nasilone objawy negatywne,
- zaostrzenie objawów pomimo farmakoterapii,
- uporczywe objawy niepożądane (pozapiramidowe, akatyzya, hiperprolaktynemia, zaburzenia funkcji seksualnych, sedacja),
- powikłania polekowe (leukopenia, hepatopatia, złośliwy zespół neuroleptyczny, późne objawy pozapiramidowe),
- dołączenie się chorób somatycznych (choroba wieńcowa, nadciśnieniowa, jaskra, cukrzyca),
- konieczność stosowania leków ogólnych, które mogą wchodzić w istotne klinicznie interakcje ze stosowanym lekiem,
- brak współpracy pacjenta w leczeniu, zły stosunek pacjenta do zalecanego leku, ew. żądanie zmiany leku przez pacjenta,
- znacznie nasilone deficyty poznawcze (lub ich nasilenie się),
- pojawienie się innych zaburzeń psychicznych (np. afektywnych, natręctw).

Zmiany leku należy unikać:

- gdy efekt dotychczasowego leczenia jest dobry,
- w krótkim czasie (3–6 miesięcy) od uzyskania poprawy,
- niebawem po zmianie lekarza leczącego,

- u chorych niewspółpracujących, leczonych lekami depot, w ustabilizowanym stanie psychicznym,
- przy braku akceptacji zmiany leku ze strony pacjenta lub jego najbliższych,
- w okresie ważnych wydarzeń i zmian życiowych (zmiana pracy, mieszkania, sytuacji rodzinnej, utrata osoby bliskiej),
- u leczonych klozapiną (przy dobrej tolerancji leku).

## 5. WSPÓLWYSTĘPOWANIE INNYCH ZABURZEŃ

### 5.1. Współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych

Należy pytać chorego o myśli i tendencje samobójcze, nastrój, objawy lęku, natręctwa, agresywność, inne przyjmowane leki, używki.

Próby samobójcze są u chorych na schizofrenię częste. Ryzyko samobójstwa jest największe u chorych z wysokim intelektem, w młodym wieku, ze znacznym poziomem aspiracji i dokonania przed chorobą, z zaburzeniami funkcjonowania, w okresie pierwszych 6 lat choroby, a także gdy obecne są omamy imperatywne, akatyzyja, u chorych nie akceptujących leczenia, w okresie tuż po hospitalizacji, po ustąpieniu ostrych objawów psychotycznych (52).

Ryzyko jest znaczne gdy z wywiadu wiadomo o zamachach samobójczych w przeszłości, a także w rodzinie chorego.

Depresje w schizofrenii są powszechne. Często inicjują psychozę, ale także mogą być indukowane przez leki i pojawiać się w okresie popsychotycznym. U chorych przyjmujących leki często istnieją trudności w różnicowaniu pomiędzy objawami depresyjnymi a parkinsonizmem polekowym (spowolnienie, znużenie, drażliwość). Także objawy negatywne (jak, np. spłylenie ekspresji emocjonalnej, zubożenie zainteresowań, spadek motywacji do działania, anhedonia) trudno różnicować z depresją. Wystąpienie depresji w schizofrenii wymaga zazwyczaj modyfikacji leczenia (redukcji stosowanej dawki lub zmiany leku przeciwpsychotycznego, ewentualnie dołączenia leku przeciwdepresyjnego).

Niepokój i lęk niekiedy wiążą się z akatyzyją, mogą być wynikiem działania leków przeciwpsychotycznych aktywizujących, pojawiają się po przedawkowaniu kofeiny, przy stosowaniu używek i leków psychoaktywnych, ale mogą też wiązać się z nawrotem psychozy.

Znaczna część chorych na schizofrenię (wg niektórych autorów 80% chorych w ciągu swego życia) przyjmuje środki psychoaktywne, głównie alkohol, konopie i amfetaminę, leki anksjolityczne. Chorzy często stosują je w zamiarze samoleczenia, lub dla zniwelowania objawów niepożądanych działań leków.

### 5.2. Choroby somatyczne

Chorzy na schizofrenię często cierpią na nierozpoznane i nieleczone schorzenia somatyczne. Przedwczesna umieralność chorych na schizofrenię wynika



nie tylko z samobójstw, ale często wiąże się ze współistnieniem chorób takich, jak cukrzyca, choroby układu krążenia, zaburzenia endokrynne, oddechowe, choroby przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego. W tej grupie chorych częsty jest nikotynizm (ponad 80% chorych), nadużywanie alkoholu, innych substancji uzależniających, kofeiny. Wymaga to zwrócenia szczególnej uwagi na stan somatyczny i regularnego badania somatycznego. Objawy wielu chorób mogą być mylnie oceniane jako objawy niepożądane stosowanych leków przeciwpsychotycznych. W przypadku stosowania leków usposabiających do zaburzeń somatycznych niezbędne jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (np. ekg, glikemia, profil lipidowy, wątrobowy, eeg). U chorych przyjmujących leki uzależniające (zwłaszcza dożylnie), u bezdomnych należy mieć na uwadze ryzyko zachorowania na zapalenie wątroby, HIV i gruźlicę.

## 6. OKRES USTABILIZOWANEGO STANU PSYCHICZNEGO

W tym okresie zmierzać należy do przywrócenia przedchorobowego poziomu funkcjonowania, wzmacniania wglądu, wykrywania wczesnych objawów nawrotu, monitorować niepożądane objawy działania leków i zwalczać inne, współistniejące zaburzenia.

Pacjent dobrze funkcjonujący i w ustabilizowanej sytuacji życiowej powinien odwiedzać lekarza co 3–6 miesięcy. Częstsze wizyty (nawet cotygodniowe) są zalecane u chorych z towarzyszącymi innymi chorobami, uzależnionych, w przypadku zmiany leków, w sytuacjach stresowych i u chorych z gorszym poziomem funkcjonowania.

Ocena poziomu funkcjonowania powinna objąć określenie obecności i nasilenia objawów rezydualnych, zdolności do samodzielnego życia, aktywności codziennej, kontaktów społecznych, zdolności do uczenia się lub pracy i częstości i długości rehospitalizacji. Poza tym chory powinien ocenić subiektywnie satysfakcję lub jakość życia, ważne jest poznanie poziomu jego najlepszego funkcjonowania, wykształcenia, zainteresowań i zwyczajów.

W przypadku niepełnej poprawy niezbędna jest okresowa ocena słuszności realizowanego planu leczenia i weryfikacja rozpoznania (rozważenie zaburzeń schizoafektywnych, wykluczenie istnienia zaburzeń organicznych, depresji).

### *Nawroty*

Objawy zwiastujące nawrót powinien zauważyć sam pacjent wcześniej, niż jego bliscy. Temu m.in. służy edukacja. Osoby bliskie choremu zwykle są w stanie dostrzec objawy nawrotu na kilka dni przed zaostrzeniem. Zwykle są to takie objawy, jak lęk, napięcie, depresja, zaburzenia snu, izolacja, pogorszenie krytycyzmu. Z reguły występuje osłabienie koncentracji uwagi i zwiększona podatność na dystrakcję postrzegane przez otoczenie jako roztargnienie. Często nawrotowi towarzyszy nadwrażliwość na drobne stresy i zniechęcenie. Zapobieganie nawrotom zależy przede wszystkim od umiejętności rozpoznawania wczesnych

objawów i od stosowania się chorego do zaleceń przyjmowania skutecznie działających leków.

Współdziałanie pacjenta w leczeniu jest lepsze, gdy chory jest w dobrych relacjach z lekarzem, rozumie skutki odstawienia leków (duże ryzyko nawrotu). Brak współpracy częściej dotyczy chorych bez wglądu, u których występują niepożądane działania leków, stygmatyzacja z tego powodu, u osób używających substancje odurzające, bez wsparcia w leczeniu ze strony osób bliskich (znaczących), przy skomplikowanych zaleceniach terapeutycznych.

## 7. FARMAKOTERAPIA I OBJAWY NIEPOŻĄDANE DZIAŁANIA LEKÓW

### *Podstawowe zasady farmakoterapii*

- Farmakoterapii powinny towarzyszyć działania psychoterapeutyczne (psychoedukacja, interwencje, podtrzymywanie społeczne, terapia rodzinna lub małżeńska, trening funkcji poznawczych).
- Leki należy dobierać indywidualnie, ponieważ istnieją znaczne indywidualne różnice nie tylko co do skuteczności leków, ale i występowania i nasilenia działań ubocznych. Wybór i dawka leku zależą też od etapu choroby, wieku, współistnienia innych chorób i od preferencji pacjenta i jego rodziny.
- Długotrwałe stosowanie minimalnych skutecznych dawek leków przeciwpsychotycznych, nie powodujących objawów niepożądanych wiąże się nie tylko z ustępowaniem objawów wytwórczych, ale i z poprawą funkcjonowania oraz mniejszym ryzykiem nawrotów.
- W ciągu całego leczenia należy choremu udzielać informacji, zarówno o jego celowości, jak i o ryzyku działań niepożądanych, i zagrożeń związanych z zaprzestaniem brania leków.
- Niezbędna jest okresowa ocena efektu działania leków i badanie w kierunku objawów niepożądanych (przydatne są skale objawów pozapiramidowych).
- Współpracę ułatwia prosty sposób dawkowania leków.
- Należy okresowo odnotowywać stosunek pacjenta do leczenia.

### *Leki przeciwpsychotyczne I i II generacji*

Do leków II generacji zalicza się kłozapinę, amisulprid, olanzapinę, kwetia-pinę, risperidon, będące w toku rejestracji w Polsce sertindol, ziprazidon oraz inne nowe leki w Polsce niedostępne.

Pozostałe leki to leki I generacji (także zalicza się do nich leki o atypowych cechach działania (jak sulpiryd, tiorydazyna, flupentyksol).

Przewaga leków drugiej generacji polega na słabym działaniu dawek terapeutycznych na układ pozapiramidowy, silniejszym wpływie na objawy negatywne, zaburzenia funkcji poznawczych i objawy afektywne oraz na większej skuteczności u chorych, których stan nie uległ poprawie po leczeniu klasycznymi neuroleptykami (w tzw. lekooporności) (79). Cechy te sprawiają, że leki II generacji są najczęściej preferowane u chorych w pierwszym epizodzie psychozy, u pacjentów

u których występują objawy pozapiramidowe po LPP, u chorych z dużym ryzykiem, lub u których już wystąpiły późne dyskinezy, u chorych z nasilonymi deficytami poznawczymi.

U chorych lekoopornych istnieje szansa na poprawę po leczeniu klozapiną, a być może także i innymi lekami II generacji. Leki II generacji różnią się między sobą, brak poprawy po jednym z nich nie oznacza nieskuteczności innych. U chorych na schizofrenię przebiegającą z nasilonymi pierwotnymi objawami negatywnymi, stosowanie LPP II przynosi obiecujące wyniki (77, 78).

Nie oznacza to jednak, że leki II generacji są zawsze skuteczne lub dobrze tolerowane przez wszystkich chorych. Leki I generacji są stosowane u ponad połowy chorych w Europie i u ok. 40% chorych w USA (53). Jeśli u chorego przyjmującego lek I generacji ustąpiły objawy psychozy, i nie obserwowano objawów ubocznych, to zmiana na lek II generacji nie jest celowa. Jednak z powodu ryzyka wystąpienia wczesnych objawów pozapiramidowych nie zaleca się rozpoczynania pierwszego leczenia preparatami o znacznym potencjale neuroleptycznym (jak np. od haloperidolu).

Przewaga leków I generacji wynika z dostępności preparatów o przedłużonym działaniu (iniekcji depot), które są preferowane przez część chorych oraz wskazane u pacjentów, którzy nie są w stanie, lub nie chcą przestrzegać zaleceń.

Obecnie w toku jest rejestracja leku II generacji w formie depot – risperidonu.

### ***Objawy niepożądane***

Leki przeciwpsychotyczne są w większości bezpieczne, ale mogą powodować wiele działań niepożądanych, które mogą upośledzać sprawność i być przyczyną niechęci do leczenia. W różnych okresach leczenia występują odmienne i o innym przebiegu objawy niepożądane (np. na początku leczenia ostre dystonie, a w leczeniu długotrwałym późne dyskinezy). W ocenie uciążliwości i znaczenia objawów ubocznych ważne jest subiektywne odczucie pacjenta, niekiedy różniące się od „obiektywnej” opinii leczących.

Do najczęstszych objawów działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych należą zaburzenia pozapiramidowe, objawy autonomiczne (nieostre widzenie, podwyższenie ciśnienia śródgałkowego, suchość w ustach, zaparcia, zatrzymanie moczu), związane z podwyższeniem stężenia prolaktyny, drgawki, przyrost masy ciała, sedacja. Niekiedy leki wydłużają okres repolaryzacji, co wiąże się z ryzykiem arytmii komorowych. Poważnym powikłaniem, najczęstszym podczas leczenia klozapiną jest neutropenia i agranulocytoza.

## **Postępowanie przy utrzymywaniu się wczesnych objawów niepożądanych (leczenie korygujące)**

### ***Zasady ogólne***

Wystąpienie objawów niepożądanych jest wskazaniem do stopniowego i powolnego zmniejszenia dawki LPP do minimalnej skutecznej dawki. W okresie zmiany dawki należy zwiększyć częstość kontaktów z pacjentem.

Tabela 3. Leki stosowane do korekcji wczesnych objawów niepożądanych

Objaw	Postępowanie	
	Leki z wyboru dawki dobowe	Inne leki niekiedy pomocne, uwagi
Ostre dystonie napady spojrzeń	biperiden 1–3 mg	pochodne benzodiazepiny: diazepam klonazepam lorazepam; difenhydramina
Parkinsonizm	przeciwparkinsonowskie leki o działaniu cholinolitycznym: biperiden pridinol triheksyfenidyl (przez 3–6 tyg.)	amantadyna difenhydramina
Akatzja	propranolol 20–160 mg benzodiazepiny (klonazepam 0,5–4 mg, lorazepam 1–8 mg)	leki przeciwparkinsonowskie cholinolityczne, amantadyna 100–300 mg/24 h, amitryptylina 10–20 mg/24 h, klonidyna 0,075 mg 2 × dz., mianseryna 15 mg/24 h, selegilina 10 mg/24 h,
Napad drgawkowy	kwas walproinowy	benzodiazepiny
Niepokój, pobudzenie, bezsennaść	benzodiazepiny zolpidem, zopiklon, zaleplon	prometazyna
Tachykardia	propranolol 10–30 mg	
Ortostatyczne spadki RR	midodryna 2,5 – 5 mg niketamid	
Hiperprolaktynemia	amantadyna 100–200 mg bromokryptyna 2,5–5 mg kabergolina 0,5–1,5 chinagolid 50–75 µg	zmiana leku przeciwpsychotycznego na kwetiapinę, olanzapinę, klozapinę,
Nasilone objawy cholinolityczne		betanechol 30–75 mg/24 h neostygmina 15–40 mg

Przy wprowadzeniu leku korygującego należy z góry zaplanować okres jego stosowania, poinformować chorego o ryzyku ew. działań niepożądanych, i zachęcić pacjenta do obserwacji zmian nasilenia objawów niepożądanych.

### **Objawy pozapiramidowe**

Zaburzenia ruchowe pozapiramidowe są najczęstszymi i najbardziej uciążliwymi działaniami niepożądanymi leków przeciwpsychotycznych. Ostre objawy pozapiramidowe znacznie rzadziej pojawiają się podczas stosowania rekomendowanych dawek leków II generacji. Stosowaniu krótkotrwale blokujących re-

ceptory dopaminergiczne leków II generacji (klozapiny, kwetiapiny) najrzadziej towarzyszą objawy związane z wpływem leków na układ dopaminergiczny (dystonie, parkinsonizm, akatyzya, późne dyskinezy, złośliwy zespół neuroleptyczny, hiperprolaktynemia). Częstość występowania późnych objawów pozapiramidowych (późnych dyskinez) przy stosowaniu innych leków II generacji jest prawdopodobnie znacznie mniejsza niż w trakcie stosowania klasycznych neuroleptyków, ale ostateczne dane będą dostępne dopiero po upływie wielu lat terapii tymi środkami.

### ***Wczesne objawy pozapiramidowe***

Do objawów tych należą ostre dystonie, parkinsonizm i akatyzya. Postępowanie w przypadku dystonii polega na doraźnym podaniu leku przeciwparkinsonowskiego antycholinergicznego (np. biperidenu – Akineton) lub benzodiazepin (lorazepam, diazepam), redukcji dawki neuroleptyku lub zmiany leku na słabiej działający neuroleptycznie. Rekomendowane przez niektóre przewodniki (8, 15) stosowanie w pierwszym leczeniu leków przeciwparkinsonowskich w celu zapobiegania objawom pozapiramidowym eksperci uznają za niesłuszne; leki te powinny służyć jedynie do opanowania już obecnych zaburzeń pozapiramidowych.

W zespołach parkinsonowskich należy obniżyć dawkę neuroleptyku i zalecić na okres kilku tygodni lek przeciwparkinsonowski antycholinergiczny (pierwszy wybór), np. pridinol 5–15 mg/24 h, biperiden 1–3 mg/24 h, trójheksyfenidyl 4–12 mg/24 h, lub amantadynę (drugi wybór).

Często stosowane w akatyzyi leki przeciwparkinsonowskie są mniej skuteczne. Poza redukcją dawki można dołączyć antagonistę receptorów beta-adrenergicznych (np. propranolol 20–160 mg) lub benzodiazepiny (np. lorazepam 1–8 mg, klonazepam 0,5–4 mg). Niekiedy poprawę może przynieść dołączenie amantadyny (100–300 mg/24 h), klonidyny (0,150 g/24 h), selegiliny (10 mg/24 g), małych dawek amitryptyliny (10–20 mg/24 h), mianseryny (15 mg/24 h).

Przeciwparkinsonowskich leków cholinolitycznych nie należy zalecać przez długi okres ze względu na ich niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze i działanie euforyzujące grożące uzależnieniem. Utrzymywanie się zaburzeń pozapiramidowych pomimo redukcji dawki lub po słabych neuroleptykach jest wskazaniem do zmiany na lek przeciwpsychotyczny II generacji.

### ***Złośliwy zespół neuroleptyczny***

ZZN jest ostrym, zagrażającym życiu zespołem pozapiramidowym, który może wystąpić podczas stosowania każdego leku przeciwpsychotycznego, szczególnie we wczesnym okresie leczenia i przy szybkim zwiększaniu dawek.

Podstawowymi objawami jest osztywnienie mięśni, hipertermia, majaczenie, zaburzenie funkcji autonomicznych. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się leukocytozę i zwiększenie stężenia kinazy kreatyninowej. Podejrzenie ZZN wymaga odstawienia leku przeciwpsychotycznego. Jeśli niezbędne jest leczenie biologiczne można rozważyć stosowanie EW. Objawowo poza monitorowaniem krążenia i nawodnienia stosuje się leki dopamimetyczne (np. bromokryptynę

6–80 mg/24 h, amantadynę 200–400 mg/24 h, pergolid 1–3 mg/24 h), obniżające napięcie mięśni (dantrolen do 200 mg/24 h, benzodiazepiny np. diazepam do 100 mg/24 h, lorazepam do 6 mg/24 h). Jeśli po ustąpieniu zespołu konieczne jest stosowanie leków przeciwpsychotycznych, podaje się ostrożnie, w minimalnej efektywnej dawce klozapinę lub słaby (zwłaszcza atypowy) neuroleptyk.

### ***Późne objawy pozapiramidowe***

Przed zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych należy chorego zbadać w kierunku zaburzeń dyskinetycznych, gdyż mogą one występować idiopatycznie. W czasie leczenia klasycznymi neuroleptykami badanie w kierunku dyskinez należy przeprowadzać co 3 miesiące, a w przypadku leków II generacji co 6–9 miesięcy. Wynik badania należy zapisać, najlepiej używając prostej skali ułatwiającej badanie.

## **Postępowanie w późnych dyskinezach**

### ***Ogólne zasady***

Zawsze pacjenta należy poinformować o ryzyku wystąpienia późnych dyskinez i systematycznie badać chorego w kierunku PD. Pojawienie się dyskinez wymaga rewizji wskazań do stosowania LPP (zwłaszcza u chorych w młodym wieku i krócej leczonych). Często pomimo kontynuacji leczenia dyskinezy ustępują, ale ich pojawienie się zawsze wymaga monitorowania.

Nasilone dyskinezy mogą się cofnąć po przerwaniu stosowania LPP, chociaż niekiedy po bardzo długim czasie (nawet po wielu latach) (54).

Początkowo (w ciągu tygodni) po odstawieniu leku może się zwiększyć nasilenie PD.

W leczeniu nasilonych PD nie należy stosować klasycznych neuroleptyków (55). Wystąpienie późnych dyskinez wymaga redukcji dawki lub zmiany na lek przeciwpsychotyczny II generacji (w ostateczności na klozapinę). Niekiedy poprawę można uzyskać dołączając witaminę E (800–1600 IU/24 h), antagonistę kanału wapniowego (np. diltiazem 60–180 mg/24 h). W uporczywych i nasilonych PD stosowano wiele leków. Leki które stosowano w PD, mechanizm ich działania i wynik leczenia przedstawiono w tabeli 4.

### ***Hiperprolaktynemia***

Klasyczne leki neuroleptyczne, benzamidy i risperidon powodują zwiększenie wydzielania prolaktyny, co może w klinice przejawiać się zaburzeniami miesiączkowania, mlekotokiem, bezowulacyjnymi cyklami i bezpłodnością oraz nasilać dysfunkcje seksualne. Najczęstszym następstwem hiperprolaktynemii jest hipogonadyzm, niedobór estrogenów i testosteronu. Wydzielanie prolaktyny pod wpływem leków przeciwpsychotycznych jest zmienne i nie jest dostatecznie poznane w długotrwałym leczeniu. Występowanie objawów klinicznych związanych z hiperprolaktynemią jest wskazaniem do redukcji dawki lub nawet do zmiany leku na niewpływający na wydzielanie prolaktyny – na kwetiapinę jeśli są wska-

Tabela 4. Leki stosowane w późnych dyskinezach

Lek, dawka	Mechanizm	Ocena skuteczności, (piśmiennictwo)
witamina E 1200–1600 U/24 h	wychwyt wolnych rodników	u ok. 1/3 chorych redukcja nasilenia o 1/3 (56)
selegilina	przeciwdziałanie oksydacji	wątpliwa (57)
toksyny jadu kielbasianego	miejscowo zazwyczaj w dyskinezach mięśni szyi	u 29% chorych poprawa (58)
diltiazem	antagoniści kanału wapniowego	w leczeniu długotrwałym poprawa u większości chorych (59, 60)
nifedypina	dopamimetyczne	poprawa u 80% chorych (61, 62, 63)
rezerpina	dopamimetyczne	
tetrabenazyna	dopamimetyczne	
$\alpha$ -metyldopa	dopamimetyczne	
oksypertyna	dopamimetyczne	poprawa krótkotrwała (64)
apomorfina		ryzyko zaostrzenia psychozy
bromokryptyna	zmniejszenie wrażliwości receptorów DA	wyniki niejednoznaczne (65)
lewodopa	agonistyczne do rp. $\alpha_2$	dobra poprawa u 75%, remisja u połowy chorych (66)
klonidyna		
propranolol	antagonistyczne do rp. beta	niekiedy skuteczny (67)
cholina, lecytyna, bimanol	wpływ cholinergiczny	niekiedy skuteczne (68)
klozapina (inne LPP II?)	antagonizm DA i 5HT	tłumi dyskinezy dopóki jest stosowana (69)

zania na klozapinę lub ewentualnie na olanzapinę. Nadmierne wydzielanie prolaktyny można opanować stosując leki dopamimetyczne (bromokryptynę, kabergolinę lub amantadynę) ale nie należy leków tych zalecać przez bardzo długi czas.

Niektóre standardy (np. kanadyjskie) uwzględniają leczenie wyrównujące niedobory hormonalne. Opisano (70) ustępowanie hiperprolaktynemii po wpływających na gospodarkę hormonalną preparatów ziołowych zawierających wyciąg z korzenia lukrecji i piwonii.

### **Przybór masy ciała**

Za wyjątkiem pochodnych indolowych (sertindol, molindon) leki przeciwpsychotyczne mogą powodować zwiększenie masy ciała. Przybór wagi jest wiązany z blokowaniem przez leki receptorów H1 (klozapina, olanzapina), ale także z wpływem działania antydopaminergicznego na układ endokryny (sulpiryd, risperidon).

Przed rozpoczęciem leczenia i co najmniej co rok należy chorego ważyć, a najlepiej obliczać i zapisywać indeks masy ciała (BMI): ciężar w kg podzielony przez wzrost podniesiony do kwadratu. Wzrost BMI ponad 10% wymaga kontroli glikemii i oceny profilu lipidowego oraz ważenia chorego co miesiąc. Znaczny lub szybki przybór wagi jest wskazaniem do rozważenia potrzeby zmiany leku. Nie określano zasad farmakologicznego leczenia nadmiernego, związanego ze

stosowaniem LPP, tycia. W przypadku leków, które przyczyniają się do tycia z powodu działania antydopaminergicznego (sulpiryd, risperidon) niekiedy można opanować przyrost masy ciała przez redukcję dawki leku i przejściowe dołączenie bromokryptyny lub amantadyny. Jeśli jest to możliwe zaleca się ograniczenia dietetyczne, gimnastykę, uprawianie sportu. Do leków powodujących najczęściej znaczny przybór masy ciała należy kłozapina i olanzapina.

### ***Wydłużenie czasu QT, Torsade de Pointes i nagłe zgony***

W ostatnich latach, zaczęto zwracać większą uwagę na działanie proarytmiczne LPP. Nagłe zgony wśród osób, które biorą LPP zdarzają się dwukrotnie częściej niż w przeciętnej populacji, częstość ich szacuje się na 10–15 wśród 10 000 leczonych w ciągu roku.

Udokumentowano występowanie torsady (polimorficznego częstoskurczu komorowego) w związku ze stosowaniem droperidolu, haloperidolu, pimozydu, sulpirydu i sertindolu, ale szczególnie duże ryzyko wydłużenia czasu QT, występowania migotania komór i nagłego zgonu wiąże się ze stosowaniem mezorydazyny i tiorydazyny. Torsade de Pointes jest niebezpieczną formą arytmii, nie ustępującą po lekach antyarytmicznych (nie wolno ich stosować). Może pojawić się po różnych lekach np. chinidynie, lekach antyhistaminowych (terfenadrynie, astemizolu), przeciwgrzybiczych (ketokonazolu), antybiotykach makrolidowych (erytromycyna), cisapridzie, zwłaszcza przy równoczesnym stosowaniu innych leków metabolizowanych przez izoenzym 3A4 cytochromu P450. Zdarza się częściej u kobiet, u chorych w hipokaliemii, nadciśnieniu, ze schorzeniem serca lub wątroby. Toteż leków przeciwpsychotycznych wydłużających QT nie należy (zwłaszcza tiorydazyny) zalecać u chorych z podejrzeniem wrodzonego wydłużenia QT (z omdleniami w wywiadzie, z nagłymi zgonami w rodzinie) ani pacjentom z nadciśnieniem, z chorobami serca, biorącym inne leki o podobnym działaniu, oraz gdy QTc przekracza 450 (u kobiet) – 470 (u mężczyzn) msek (71).

Duże zagrożenie arytmią występuje, gdy QT przekracza 500 msek lub w czasie leczenia QTc wydłużyło się o ponad 60 msek.

## **8. DAWKI LEKÓW**

### ***Ekwiwalenty dawek leków przeciwpsychotycznych***

Dawki odpowiadające za działanie przeciwpsychotyczne leków ustala się w trojaki sposób (w badaniach klinicznych, na podstawie powinowactwa do receptorów D<sub>2</sub>, danych od producenta) czego wynikiem są aż pięciokrotne różnice wielkości – rekomendowanych jako standardowe – dawek. Dotyczy to szczególnie klasycznych leków o dużym potencjale neuroleptycznym, które są zalecane często w dawkach kilkakrotnie przewyższających działanie antydopaminergiczne tzw. słabych neuroleptyków (72). Ponadto duże dawki LPP są głównie zalecane do opanowania pobudzenia, natomiast nie powodują zwiększenia efektu działania przeciwpsychotycznego (50, 73).



Tabela 5. Ekwiwalenty dawek leków przeciwpsychotycznych i dawki leków w formie depot

	Przeciętna dawka dobową			Leki depot	
	Doustna*	Domięsniowa	Ekwiwalent dawek leku**	Przeciętna dawka/tyg.	Ilość leku w mg w 1 ml
Chlorpromazyna	300–450	25–50	100		
Amisulprid	300–600		100 (40–150)		
Chlorprotiksen	300–450		nie ustalono		
Flufenazyna	5–10		2 (1,25–5)	12,5–50/2 tyg.	25 mg
Flupentiksol	3–10		2	20–80/2 tyg.	20 mg
Haloperidol	5–10	1,5–20	3 (1–5)	150/4 tyg.	50 mg
Klozapina	300–450		100 (30–150)		
Kwetiapina	300–750		nie ustalono		
Lewomepromazyna	300–450		nie ustalono		
Olanzapina	10–20		nie ustalono		
Perazyna	300–450		100		
Perfenazyna	24–32		8 (7–15)	50–200/2 tyg.	100 mg
Pimozyd	3–10		2 (1–3)		
Pipotiazyna	5–15			60–200/2–4 tyg.	25 mg
Risperidon	3–6		1,5 (0,5–3)	25–50/2 tyg.	25–75 mg
Sulpiryd	300–600		200 (200–330)		
Tiorydazyna	300–450		100 (75–104)		
Trifluoperazyna	20–40		5 (2–8)		
Zuklopentiksol	10–50		25 (25–60)	100–400/2–3 tyg.	200 mg
Sertindol	12–20		nie ustalono		450 mg
Ziprazidon	80–160		nie ustalono		

\* podane dawki odpowiadają dawce 300–450 mg chlorpromazyny

\*\* w nawiasach podano zakres dawek

Przy zmianie terapii ustalenie dawki wprowadzanego leku, odpowiadającej dawce leku poprzedniego można określić dzieląc aktualną dawkę dobową przez jego ekwiwalent i mnożąc przez ekwiwalent leku nowego:

$$\frac{\text{dawka dobową leku A}}{\text{ekwiwalent dawki leku A}} \text{ razy ekwiwalent dawki leku wprowadzanego}$$

## 9. MONITOROWANIE LECZENIA PRZECIWPSTYCHOTYCZNEGO

Monitorowanie stężenia LPP we krwi zaleca się jedynie u chorych, u których istnieje podejrzenie zaburzeń metabolizmu będących przyczyną niepowodzeń terapii (brak skuteczności leków u „szybko metabolizujących” i nadmierne reakcje uboczne u „wolno metabolizujących”).

Tabela 6. Monitorowanie leczenia neuroleptykami

Badane parametry	Leki wymagające okresowej kontroli	Sytuacja kliniczna
Ciśnienie tętnicze krwi, tętno		w okresie zwiększania dawek, zwłaszcza podczas stosowania leków blokujących receptory adrenergiczne
Zapis ekg	tiorydazyna pimozyd sertindol	u chorych z chorobą serca
Zapis eeg		podejrzenie zmian organicznych w o.u.n., po wystąpieniu napadu drgawkowego
Próby wątrobowe		co pół roku
Glikemia	fenotiazyny klozapina olanzapina	
Masa ciała	fenotiazyny klozapina olanzapina	
Leukocytoza (obraz krwi) morfologia krwi	klozapina (co tydzień przez 4 miesiące później co miesiąc) okresowo przy wszystkich lekach	
Badanie w kierunku późnych dyskinez	wszystkie leki (klasyczne co 3 miesiące, atypowe co 6 miesięcy, klozapina co 9 miesięcy)	
Osmolalność i c.g. moczu, stężenie sodu w surowicy (trzykrotnie wieczorem), kreatynina w moczu (trzykrotnie po południu)		u chorych z polidypsją i podejrzeniem zatrucia wodnego (ważyć chorego co trzy dni rano i wieczorem)
Dno oczu i badanie okulistyczne		skargi na zażółcenie lub brzo- wienie obrazu (fenotiazyny), nie- ostre widzenie, ból oka, obwód- kę tęczową wokół światła
Kinaza kreatyninowa		podejrzenie złośliwego zespołu neuroleptycznego
Prolaktyna		wystąpienie mlekotoku, zabu- rzeń miesiączkowania, zaburze- nia funkcji seksualnych

Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego oraz okresowo należy kontrolować funkcje życiowe (tętno, RR), masę ciała oraz wykonywać badania labo-

ratoryjne. Częstość pomiarów zalecaną podczas stosowania leków i badania niezbędne w szczególnych sytuacjach klinicznych przedstawiono w tabeli 6.

## 10. LECZENIE CHORYCH W PODESZŁYM WIEKU

Chorzy w podeszłym wieku są szczególnie wrażliwi na działania niepożądane LPP, takie, jak ortostatyczne spadki ciśnienia, zespoły pozapiramidowe (w tym późne dyskinezy) objawy cholinolityczne (majaczenie, zatrzymanie moczu, porażenie jelit). Chorzy ci ponadto często obarczeni są chorobami somatycznymi (wymagającymi zażywania innych leków), mogą u nich występować deficyty funkcji poznawczych. Dlatego też należy zaczynać leczenie od szczególnie małych dawek (np. 6,25 mg klopazyny, 0,25 mg risperidonu) i bardzo powoli je zwiększać. Badania porównujące tolerancję leków przemawiają za celowością stosowania w podeszłym wieku leków słabo działających cholinolitycznie, zwłaszcza II generacji (risperidon, amisulprid).

U chorych w podeszłym wieku większe znaczenie ma także prosty sposób dawkowania (w jednej dobowej dawce), chociaż przy większych dawkach należy je dzielić na kilka porcji, natomiast stosowanie leków w preparatach depot może być problematyczne (zanik masy mięśniowej).

Jeśli chorzy mieszkają w domu opieki lub mają innych stałych opiekunów także ich należy nauczyć jakie objawy niepożądane mogą się u pacjenta pojawić i jak należy wówczas postępować a także przedstawić im znaczenie, jakie ma systematyczne przyjmowanie leków

## 11. STOSOWANIE LEKÓW PRZECIWPSYCHOTYCZNYCH U PACJENEK W CIĄŻY

U pacjentek w których zmieniono lek na LPPII istnieje większe ryzyko nieplanowanej ciąży ze względu na ustąpienie poneuroleptycznej hiperprolaktynemii oraz poprawę kontaktów społecznych. Niezbędna jest edukacja wszystkich kobiet w wieku rozrodczym na temat planowania dziecka, stosowania w ciąży leków, sposobu odżywiania, ograniczenia używek oraz ryzyka nawrotu psychozy w okresie poporodowym.

Najlepiej nie zalecać leków przeciwpsychotycznych u ciężarnych, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ze względu na ryzyko działania teratogennego. Nie zawsze jest to możliwe, zwłaszcza, że niekiedy psychoza może stanowić większe zagrożenie, niż leki.

W przypadku konieczności farmakoterapii u ciężarnych należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę i obniżyć dawkę w ciągu ostatnich dni poprzedzających rozwiązanie. Nie należy stosować leków w formie depot. Należy zadbać o częste kontakty pacjentki z lekarzem, poszerzać oddziaływania psychosocjalne.

Tabela 7. Ryzyko działania teratogennego leków przeciwpsychotycznych

Lek	Kategoria ryzyka FDA	Komentarz
Chlorpromazyna	C	U 3,5% noworodków stwierdzono malformacje gdy stosowano alifatyczne pochodne fenotiazyny (w porównaniu do 1,6% przy innych pochodnych fenotiazyny)
Lewomepromazyna	C	Nie stwierdzono częstego występowania wad (pomimo że lek jest alifatyczną pochodną fenotiazyny)
Trifluoperazyna perfenazyna	C	Nie stwierdzono częstego występowania malformacji, ale opisano u noworodków matek leczonych dużymi dawkami senność, objawy pozapiramidowe, zaburzenia oddychania
Haloperidol	C	Opisano malformacje, ale nie ustalono zależności z leczeniem
Flupentiksol	brak danych	Nie wykazano malformacji, ale producent nie zaleca leku w ciąży
Zuklopentiksol	C	Opisano uszkodzenia płodu
Sulpiryd	B	Był stosowany jako lek przeciwwymiotny w ciąży. Nie opisano wad płodów u ludzi ani u zwierząt.
Klozapina	B	Stosunkowo często stosowana ze względu na brak wpływu na wydzielanie prolaktyny. Przechodzi przez barierę łożyskową, opisano malformacje. Producent leku zaleca ostrożność u kobiet w ciąży
Olanzapina	C	W badaniach u zwierząt opisano działanie teratogenne, brak badań u ludzi
Kwetiapina	C	Brak danych
Risperidon	C	Nie stwierdzono działania teratogennego u zwierząt, brak danych u ludzi

Kryteria FDA zaliczania leków do kategorii ryzyka działania na płód:

A leki bezpieczne dla płodu

B nie ma danych o uszkodzeniach płodów u ludzi, stosowanie leku u zwierząt albo nie powodowało wad, albo może sugerować zwiększenie ryzyka. Także zaliczono tu leki nowe, leki rzadko stosowane, a także gdy producent zalicza ciążę do przeciwwskazań

C nie można wykluczyć ryzyka powstania wady. Brak danych o działaniu szkodliwym u ludzi, ale badania u zwierząt wskazują na zwiększone ryzyko. Leki te można zalecać tylko wówczas, gdy korzyść przewidywana z ich działania u pacjentki przeważa usprawiedliwia ryzyko dla płodu.

D leki, których stosowanie zwiększa ryzyko powstania wad rozwoju płodu.

X istotnie większe ryzyko powstania wad płodu.

W tabeli 7 zestawiono informacje o ryzyku działania teratogennego LPP oraz kategorii ryzyka określanego przez amerykańską komisję leków (FDA).

Leki należy zalecać w dawkach podzielonych w ciągu dnia. Nie należy stosować dodatkowo leków normotymicznych, zwłaszcza przeciwpadaczkowych (kwasu walproinowego, karbamazepiny), ani leków działających cholinolitycznie (przeciwparkinsonowskich, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych).

Z dostępnych danych wynika, że do względnie bezpiecznych leków przeciwpsychotycznych należy sulpiryd, perfenazyna, klozapina, trifluoperazyna.

Po porodzie istnieje znaczne ryzyko zaostrzenia schizofrenii, toteż niezbędne jest stosowanie LPP w pełnej, uprzednio skutecznej u pacjentki dawce. Leki przeciwpsychotyczne stosowane u kobiet karmiących piersią mogą niekorzystnie wpływać na rozwój niemowlęcia i powodować zatrucie. Dlatego przynajmniej do 10 tygodnia życia osesek nie powinien być karmiony piersią, jeśli matka przyjmuje leki przeciwpsychotyczne.

## 12. LECZENIE W PSYCHOZACH SCHIZOAFEKTYWNYCH

Większość propozycji dotyczących strategii leczenia psychoz schizofrenii wynika z opinii opartych na rezultatach farmakoterapii schizofrenii oraz zaburzeń afektywnych. Do większości badań klinicznych prowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa działania leków włączano chorych z zaburzeniami schizofrennymi. Jednak w publikowanych wynikach badań nie analizowano tej grupy pacjentów jako szczególnej podgrupy, co wiąże się zarówno z niezbyt ostrymi i zmiennymi kryteriami rozpoznawania tych zaburzeń, jak i ze względu na trudności w doborze chorych z psychozami o jednorodnej symptomatologii i podobnym przebiegu.

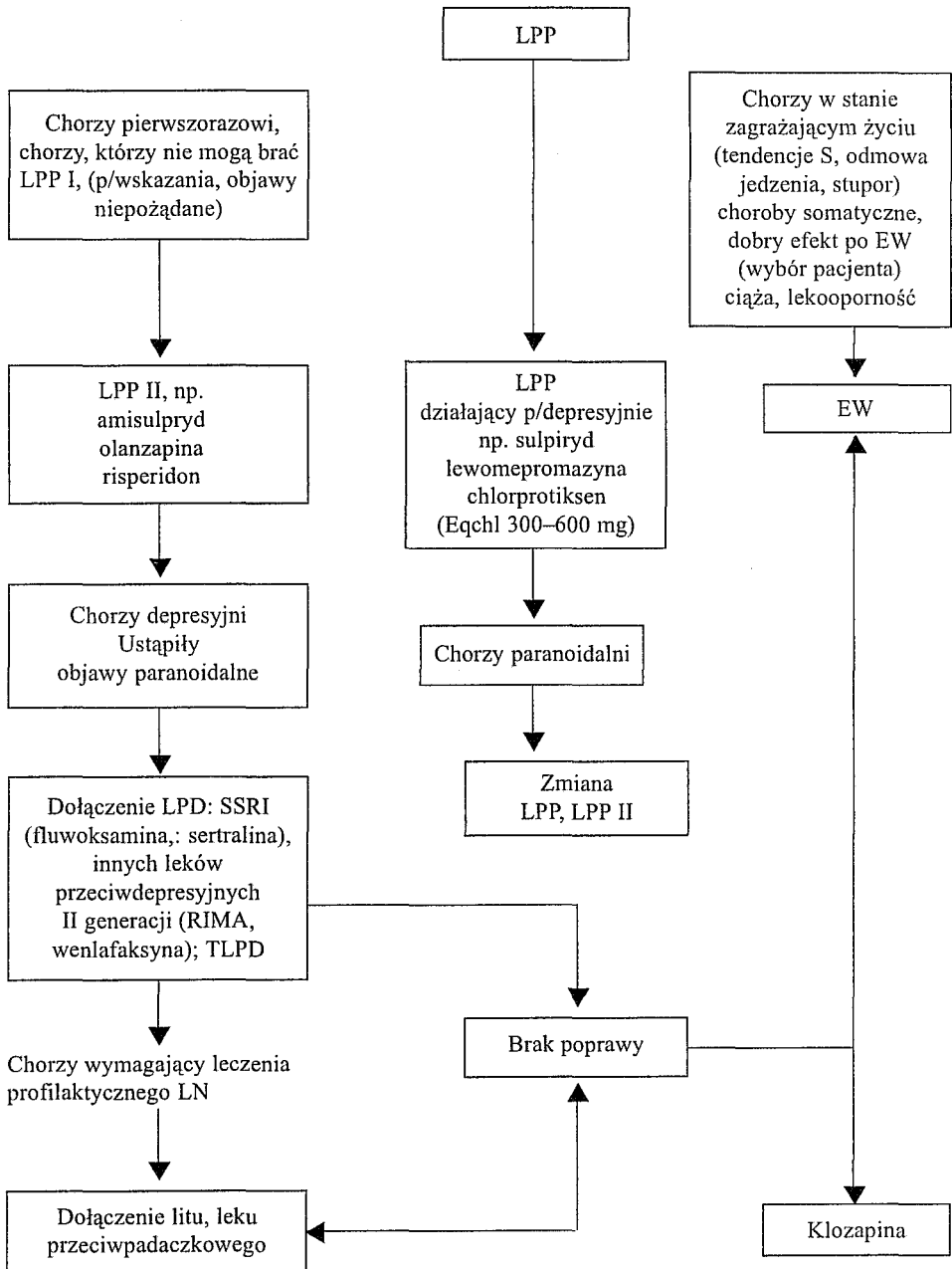
Proponowane w standardach schematy postępowania różnią się istotnie zarówno pod względem stosowania mono- czy politerapii, czynników uznanych za priorytetowe w wyborze leków lub grup leków, panujących nawyków leczenia w środowisku autorów jak i uznanych za istotne przeciwwskazań. Niektórzy autorzy za lek z wyboru w schizofrenii uważają klozapinę (13) w „schizodepresjach” łączne stosowanie leku przeciwpsychotycznego i przeciwdepresyjnego lub elektrowstrząsy (4, 74, 75, 76).

Konkretne propozycje kombinacji leków przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych i normotymicznych także wynikają z nieudokumentowanych badaniami przeświadczeń. Badań kontrolowanych porównujących bezpośrednio poszczególne kombinacje leków nie ma.

W zaburzeniach „schizodepresyjnych” (ryc. 4) lekami z wyboru są neuroleptyki działające także przeciwdepresyjnie (tymo-neuroleptyki, np. lewomepromazyna, chlorprotiksen, sulpiryd) lub (zwłaszcza u chorych pierwszorazowych i u chorych nietolerujących klasycznych neuroleptyków) leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (np. amisulprid, olanzapina, risperidon).

U chorych tzw. pierwszorazowych (w stanie pierwszego kryzysu psychotycznego), podobnie, jak i u pacjentów chorych na schizofrenię, lekami preferowanymi są leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji.

Korzyść ze stosowania LPP II wynika nie tylko z braku uciążliwych objawów ubocznych, często zniechęcających chorych do farmakoterapii, ale także korzystnego wpływu na sprawność intelektualną, zdolność do reintegracji, i – być może – jakościowo odmienny wpływ na nawrotowość choroby. Toteż zaliczane do tej



- LPP – leki przeciwpsychotyczne, LPP I – klasyczne leki przeciwpsychotyczne,  
 LPP II – leki przeciwpsychotyczne II generacji  
 EW – elektrowstrząsy, LPD – leki przeciwdepresyjne, SSRI – selektywne inhibitory wychwytu serotoniny,  
 TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, LN – leki normotymiczne  
 Eqchl – ekwiwalent chlorpromazyny

Ryc. 4. Strategia leczenia zaburzeń schizoafektywnych (schizodepresji)

grupy leki mogą być najbardziej przydatne w leczeniu długoterminowym, mającym na celu zapobieganie nawrotom choroby (80).

Wyjątkowo leczenie rozpoczynać należy od EW (u chorych w stanie zagrażającym życiu, u pacjentek w ciąży, przy przeciwwskazaniach do farmakoterapii).

Dalsze leczenie zależy od wyniku pierwszej terapii, głównie od efektu przeciwpsychotycznego i przeciwdepresyjnego. Utrzymywanie się depresji i ustąpienie objawów paranoidalnych zazwyczaj wymaga dołączenia do neuroleptyku leku przeciwdepresyjnego. Oprócz stosowanych od dawna w terapii kombinowanej leków przeciwdepresyjnych trójpierścieniowych (TLPD), udokumentowano także korzystne działanie innych leków przeciwdepresyjnych: z grupy SSRI (sertraliny, fluwoksaminy i fluoksetyny), leków o innych mechanizmach działania – wenlafaksyny, mianseryny, mirtazapiny, moklobemidu, reboksetyny. Wybór leku zależy z jednej strony od cech zespołu depresyjnego, z drugiej od bezpieczeństwa leczenia kombinowanego (od rodzaju leku przeciwpsychotycznego, skłonności do reakcji niepożądanych).

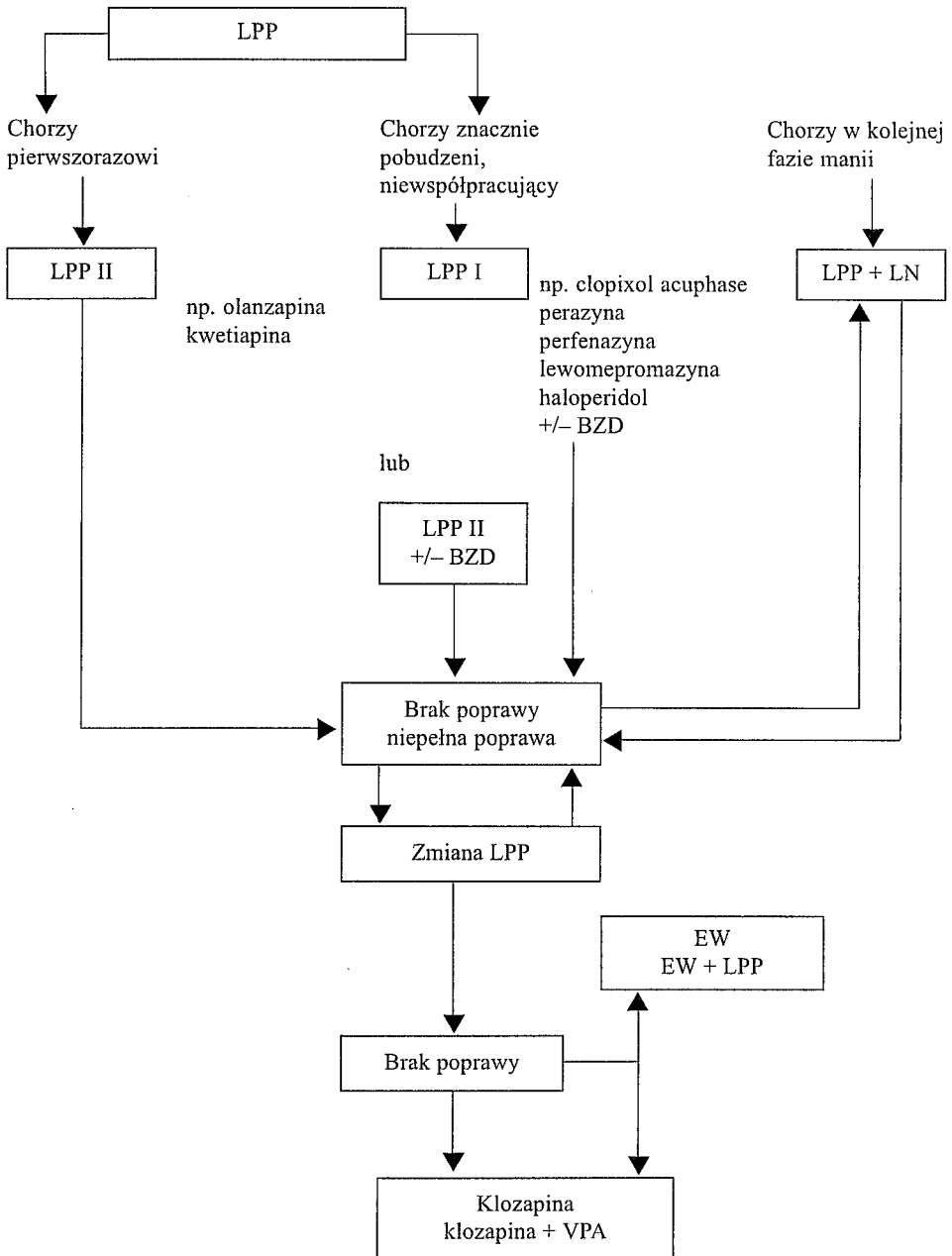
Jeśli pierwszy lek przeciwpsychotyczny niedostatecznie działa na objawy wytwórcze, zazwyczaj należy zmienić go na inny LPP (na lek o innej budowie i działaniu).

Lekooporność (dalsze utrzymywanie się objawów wytwórczych i/lub depresji) wymaga (w zależności od nasilenia, bądź przewagi objawów) albo decyzji o dołączeniu leku normotymicznego – litu, lub leku przeciwpadaczkowego (niektóre przewodniki spośród tych leków preferują lamotryginę – 5, 76), zmiany leku przeciwpsychotycznego (podobnie jak w schizofrenii lekoopornej) na klozapinę, albo o leczeniu EW.

O rodzaju leczenia podtrzymującego (i zapobiegającego nawrotom) decyduje efekt leczenia ostrej fazy (wrażliwość na odpowiedni lek), rodzaj objawów rezydualnych (objawy np. negatywne, subdepresyjne, wahania nastroju) oraz przebieg choroby (biegunowość zaburzeń afektywnych, częstość zmiany faz). Postępowanie nie odbiega tu od zasad długotrwałego leczenia psychoz afektywnych i schizofrenii.

W psychozach schizoafektywnych z objawami manii (ryc. 5) leczenie rozpoczyna się od leku przeciwpsychotycznego. Podobnie, jak w leczeniu schizofrenii u chorych pierwszorazowych preferowane są leki drugiej generacji (olanzapina, kwetiapina) a u chorych w kolejnej fazie manii – lek przeciwpsychotyczny skojarzony z lekiem normotymicznym (z kwasem walproinowym, litem, karbamazepiną). Wybór leków zależy od obrazu psychozy (rodzaj manii, nasilenie objawów wytwórczych, niepokój).

Leczenie chorych w znacznym pobudzeniu zależy od konieczności stosowania wstrzyknień, (jeśli są niezbędne stosuje się clopixol acuphase, perazyne, perfenazyne, haloperidol) od oceny ryzyka wystąpienia depresji (tu wskazane są leki nie działające depresjorodnie, np. lewomepromazyna, perazyne). Od obrazu oraz częstości faz maniakałnych zależy, czy do leczenia należy od razu dołączyć LN (w dysforiach karbamazepinę, w rapid cycling i w psychozach z częstymi nawrotami manii kwas walproinowy, w zaburzeniach dwubiegunowych – lit).



LPP – leki przeciwpsychotyczne,  
 LPP I – leki przeciwpsychotyczne klasyczne,  
 LPP II – leki przeciwpsychotyczne II generacji  
 EW – elektrowstrząsy

VPA – kwas walproinowy,  
 BZD – benzodiazepiny  
 LN – leki normotyczne

Ryc. 5. Strategia leczenia zaburzeń schizofrenicznych z manią (schizofrenii)



Niedostateczna poprawa jest wskazaniem do zmiany leku przeciwpsychotycznego lub do dołączenia LN. Ostatnią możliwością jest zastosowanie klozapiny (ew. z LN) lub leczenie EW.

### 13. ODDZIAŁYWANIA PSYCHOSPOŁECZNE

#### *Podstawowe zasady*

1. Optymalne leczenie obejmuje równoczesne leczenie farmakologiczne i oddziaływanie psychospołeczne, (psychoterapię, psychoedukację, terapię neuropsychologiczną).

2. Podstawą uzyskania przez pacjenta akceptacji leczenia farmakologicznego jest jego zaufanie do lekarza, które mniej zależy od ustapienia objawów psychotycznych niż od poczucia, że lekarz służy pomocą w ważnych dla chorego sprawach i w sytuacjach w których czuje się zagubiony i bezradny. Pacjent powinien czuć się akceptowany przez lekarza, który powinien uważnie go słuchać, poznać jego oczekiwania, problemy, zainteresowania i potrzeby. Dobre porozumienie pozwala zaakceptować choremu plan leczenia.

3. Obowiązkiem lekarza jest udzielenie choremu i jego bliskim prawdziwych informacji na temat przyczyn, przebiegu i skutków choroby, przewidywanego efektu proponowanego leczenia (przesłanek wyboru, opcji, trudności, które mogą przeszkadzać w jego realizacji, niedogodności z nim związanych), innych możliwości leczenia, skutków nieleczenia lub przerwania terapii, dostępnych w danej sytuacji form oddziaływań psychoterapeutycznych i innych interwencji psychospołecznych. Chorzy na schizofrenię są szczególnie wyczuleni na nieuczciwość i nieszczerłość. Należy udzielić prawdziwych informacji o rozpoznaniu i przebiegu schizofrenii.

Bagatelizowanie przez lekarza ciężkości choroby, w tym ukrywanie przed chorym lub fałszowanie rozpoznania jest zazwyczaj wyczuwane przez pacjentów i niweczy ich zaufanie do lekarza, zwłaszcza, gdy zaleca on bardzo długi okres dalszego leczenia. Z drugiej strony zapewnianie chorego, że ciągłe leczenie gwarantuje brak nawrotu jest także pochopne i może stać się przyczyną niechęci do leków i leczących jeśli do nawrotu, pomimo leczenia, dojdzie.

4. Leczenie psychologiczne należy rozpocząć jeszcze przed uzyskaniem remisji. W trakcie hospitalizacji prowadzi się je najczęściej w formie terapii grupowej. Terapia pozwala chorym na poznanie (objawów, przyczyn, przebiegu) choroby, wpływu stresu na stan psychiczny, zależności pomiędzy psychozą i przyjmowaniem używek, przezwyciężeniu obaw przed stygmatyzacją, pomaga w rozwiązywaniu problemów związanych z życiem seksualnym, samodzielnym życiem, samoakceptacją. Stosuje się techniki służące poprawie samooceny, nawiązywania kontaktów z innymi ludźmi, opanowywania problemów zawodowych, ćwiczeniu poczucia tożsamości. Omawia się potrzebę ciągłego leczenia, objawy niepożądane działań leków, niekiedy prowadzi trening zmiany zachowań w sytuacjach obciążenia emocjonalnego.

Odpowiednio prowadzone działania psychospołeczne redukują dyskomfort związany z objawami psychozy, powinny pomóc w przywróceniu poziomu funkcjonowania, stanowić podtrzymanie dla chorego i jego najbliższych.

5. W okresie stabilizacji poprawy należy systematycznie oceniać realizację planowanych zamierzeń i ustalać kolejne cele leczenia. Należy zwracać uwagę na funkcjonowanie rodziny pacjenta, wzmacniać zainteresowania i realne plany chorych.

W przypadku pojawienia się komplikacji w życiu pacjenta, jak np. sytuacje konfliktowe, utrata pracy, partnera itp., a także gdy jego stan fizyczny lub psychiczny ulega pogorszeniu należy zwiększyć działania psychospołeczne. Zazwyczaj okres największego zagrożenia obejmuje rok po psychozie.

6. W ustabilizowanym stanie psychicznym oddziaływania psychospołeczne zmierzają do osiągnięcia przez pacjenta optymalnego poziomu funkcjonowania i integracji społecznej. Ważne jest, aby pacjent współdecydował o wyborze metod leczenia, antycypował potrzebę hospitalizacji, zmiany, rodzaju lub dawki leku.

Współdziałanie z lekarzem ze strony pacjenta w leczeniu obejmuje nie tylko przejęcie przez niego aktywności w ustalaniu, w zależności od potrzeby, terminów wizyt, ale przede wszystkim wyuczenie się reagowania na doznania, myśli lub uczucia, które mogą być zwiastunem nawrotu psychozy.

Umiejętność odróżnienia objawów prodromalnych od stałych, niekiedy związanych z przewlekłymi objawami rezydualnymi, sposobów przeżywania i od niepożądanych działań leków pozwala na odpowiednio szybkie wzmocnienie sposobów leczenia (psychoterapii, farmakoterapii) chroniących przed pełnym nawrotem.

Ważne jest, aby w okresach grożących dekompensacją pacjent nie sięgał po alkohol bądź narkotyki i chciał zwrócić się po pomoc do profesjonalistów (psychologa, lekarza)

7. Badania i terapia neuropsychologiczna (trening funkcji poznawczych) prowadzona od chwili zachorowania pozwalają na poznanie i poprawę funkcji poznawczych, w znacznym stopniu determinujących zdolność do funkcjonowania. Może być także przydatna przy ocenie efektywności leczenia i jest kolejną aktywnością stymulującą chorego do współdziałania w leczeniu.

### ***Podtrzymanie terapeutyczne***

Schizofrenia jest chorobą często prowadzącą do upośledzenia funkcjonowania zawodowego i społecznego. Oddziaływania psychospołeczne służą do poprawy rozwiązywania problemów i trudności interpersonalnych i wiążą się także z poprawą objawową i mniejszą liczbą nawrotów wymagających hospitalizacji. Niezbędny zakres pomocy pozafarmakologicznej obejmuje edukację chorego i jego bliskich dotyczącą choroby i jej leczenia i techniki zmierzające do uzyskania przez chorego samodzielności w życiu.

Intensywna psychoterapia oparta na wglądzie nie jest zazwyczaj przydatna. Chorych z częstymi nawrotami i hospitalizacjami należy objąć czynną i intensywną terapią środowiskową.

Niezbędne jest monitorowanie wraz z chorym i jego bliskimi leczenia farmakologicznego (objawy niepożądane) i rozpoznawania i dostrzegania objawów zwiastujących nawrót choroby.

Edukacja w aktywnej fazie terapii powinna objąć chorego i jego bliskich i przekazać w przystępnej formie informacje na tematy dotyczące higieny, chorób somatycznych, oraz związane z psychozą (przyczyny, przebieg, skutki nawrotu, problemy społeczne).

Celem interwencji rodzinnych jest podtrzymywanie w sytuacji kryzysu powstałej z powodu choroby, a następnie w zależności od indywidualnych potrzeb rodziny, opanowywanie trudności w komunikacji oraz ustalenie realistycznych i akceptowanych przez pacjenta oczekiwań w stosunku do niego. Często istnieje potrzeba prowadzenia systematycznej indywidualnej lub grupowej terapii rodzinnej (prowadzonej w różnych modelach: systemowej, interpersonalnej, poznawczej, poznawczo-behawioralnej).

Terapia z udziałem rodziny pacjenta często jest prowadzona w grupach rodzin, co ułatwia zazwyczaj konsolidację rodzin i przepracowanie reakcji, ale niekiedy powinna być prowadzona z pojedynczą rodziną. Zmierza się do udziału w spotkaniach wszystkich bliskich chorego, a wizyty w domu pacjenta pomagają w poznaniu potrzeb i zachowań członków rodziny.

Poprawę funkcjonowania chorego może przynieść trening umiejętności społecznych, w tym szczególnie trening w prowadzeniu rozmów i w rozwiązywaniu problemów.

W postępowaniu rehabilitacyjnym istotna jest poprawa samodzielności w podstawowych czynnościach codziennych (higiena, strój, dbanie o wygląd, zakupy, przygotowywanie posiłków, planowanie wydatków, porządki itp.), aktywny udział pacjenta w leczeniu obejmujący także dostrzeganie wczesnych objawów nawrotu.

Ważnym obszarem oddziaływań jest obszar związany z wykonywaniem pracy (wolontariatu, pracy chronionej, częściowego i pełnego zatrudnienia).

Celem oddziaływań po pierwszym epizodzie jest reintegracja społeczna, powrót do uprzednich zajęć (pracy, nauki). W dalszym okresie choroby w rehabilitacji zawodowej mogą dopomóc zajęcia w klubach pacjentów, w ośrodkach dziennego pobytu, w programach społecznych.

Szczególnego programu leczenia wymagają chorzy równocześnie przyjmujący środki psychoaktywne odurzające. Powinni oni być objęci programem odwykowym dla chorych na schizofrenię. Dla chorych na schizofrenię standardowe programy odwykowe dla osób uzależnionych mogą być nadmiernie stresujące. W programach stosuje się podtrzymującą (zwykle grupową) psychoedukację dotyczącą alkoholu i leków uzależniających, przyczyn uzależnienia, strategii leczenia odwykowego, a także oddziaływania służące zapobieganiu nawrotom i przezwyciążeniu przeszkód w utrzymywaniu abstynencji.

## Piśmiennictwo

### 1. Standardy postępowania

1. Rzewuska M., Pużyński S., Landowski J. i in.: Polskie standardy leczenia w schizofrenii. *Farmakoter. Psychiatr. Neuro.*, 1997, 2, 7–26
2. Barnas C., Bitter I., Fleischhacker W. i in.: Treatment of schizophrenic disorders: algorithms for acute pharmacotherapy. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.*, 1997, 1, S25–S30
3. Chiles J.A., Miller A.L., Crismon T.J. i in.: The Texas Medication Algorithm Project: Development and implementation of the schizophrenia algorithm. *Psychiatric Services*, 1999, 50, 69–74
4. Frances A., Docherty J., Kahn D.: The expert consensus guidelines series: treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, 11–50
5. Glick J.D., Suppes T., De Battista C., Hu R.J., Marder S.: Pharmacologic treatment strategies for depression, bipolar disorders, and schizophrenia. *Ann. Intern. Med.*, 2001, 134, 47–60
6. Herz M.I., Lieberman R.P., Lieberman J.A., Marder S.R., McGlashan T.H., Wyatt R.J., Wang P.: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. w: American Psychiatric Association (red). *Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders, Compendium 2000*, Washington DC: American Psychiatric Association, 2000, 299–412
7. Kissling W., Kane J.M., Barnes T.R.E. i in.: Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view. w: Kissling W. (red.) *Guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia*. Berlin: Springer-Verlag, 1991, 155–163
8. McEvoy J.P., Scheffler P.L., Frances A.: The Expert Consensus Guideline Series, Treatment of Schizophrenia 1999. *J. Clinical Psychiatry* 1999, 60 (suppl.), 1–81
9. Miller A.L., Chiles J.A., Chiles R.N., Crismon M.L.: Texas Implementation of medication algorithms (TIMA) Guidelines for treating schizophrenia TIMA Physician procedural manual, 2000
10. Panel of the Canadian Psychiatric Association *Canadian Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia*. *Can. J. Psychiatry*, 1998, 43 (suppl. 2), 25S–40S
11. Sartorius N., Fleischhacker W.W., Gjerris A., Kern U., Knapp M., Leonard B.E. i in.: The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications. *Curr. Op. Psychiatry*, 2002, 15, 1, S1–S51
12. Sato M., Nakane N., Hayashida M. i in.: Algorithm for the treatment of schizophrenia in Japan. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.*, 1999, 3, 271–276
13. Shiloh R., Nutt D., Weizman A.: *Atlas of psychiatric pharmacotherapy*, Martin Dunitz LTD London 1999
14. Smith T.E., Docherty J.P.: Standards of care and algorithms for treating schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North. Am.*, 1998, 21(1), 203–220
15. Taylor D., Duncan D., McConnell H., Abel K.: *Prescribing guidelines*. London: The Bethlem and Maudsley NHS Trust, 1997
16. Zarate C.A., Daniel D.G., Kinon B.J.: Algorithms for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.*, 1995, 31, 461–467
17. Rzewuska M.: Długość okresu nieleczonej psychozy w pierwszym roku choroby jako predyktor prognozy schizofrenii. *Pam. IV Lubelskich Spotkań Naukowych*, Lublin 1995, 23–28
18. Wyatt R., Damiani L., Henter I.: First-episode schizophrenia. Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *Br. J. Psychiatry*, 1998, 172 (suppl. 33), 77–83
19. Waddington J.L.: The clinical psychopharmacology of antipsychotic drugs in schizophrenia. w: Hirsch S.R., Weinberger D.R. (red.) *Schizophrenia*, Blackwell Science, 1995, 341–357
20. Philipps L.J.: The development of preventive interventions for early psychosis: early findings and directions for the future. *World J. Biol. Psychiatry*, 2001, suppl. 1, t.2, 102S (abstract).
21. Davis J.M., Janicak P.G., Singla A. i in.: Maintenance and antipsychotic medication. W: Barnes T.R.E. (red.) *Antipsychotic drugs and their side effects*. New York: Academic Press, 1993

22. Rzewuska M., Sobucka K., Zaczeniuk-Zaremba B., Luks M., Ziołkowska A.: Porównanie liczby i czasu hospitalizacji chorych na schizofrenię paranoidalną o przewlekłym przebiegu leczonych neuroleptykami w postaci doustnej i w formie depot. *Farmakoter. Psych. Neurol.*, 1996, 1, 46–56
23. Hogarty G.E., Ulrich R.F., Mussare F. i in.: Drug discontinuation among long term, successfully maintained schizophrenic outpatients. *Dis. Nerv. Syst.*, 1976, 37, 494–500
24. Davis J.M., Kane J.M., Marder S.R. i in.: Dose response of prophylactic antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 1993, 54 (suppl.), 24–30
25. Herz M. I., Marder S.R.: *Schizophrenia comprehensive treatment and management*. Lippincott Williams&Wilkins, 2002
26. Fog R.: Neuroleptyki depot: implikacje kliniczne i kierunki badań w przyszłości. *Leki Psychotropowe*, styczeń 1989, 83–108
27. Barnes T., McEvedy C.J.B.: Pharmacological treatment strategies in the nonresponsive schizophrenic patient. *Int. Clin. Psychopharmacol*, 1996, 11, 67–71
28. Kane J., Marder S.: Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bull.*, 1993, 19, 287–302
29. Naber D., Holzbach R., Perro C., Hippus H.: Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side effects. *Br. J. Psychiatry*, 1992 a, 160 (suppl. 17), 54–59
30. McMillan J., Crow T., Johnson A., Johnstone E.: Short-term outcome in trial entrants and trial eligible patients. *Br. J. Psychiatry*, 1986, 148, 128–133
31. McGlashan T.: A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schiz. Bull.*, 1988, 14, 515–542
32. May P.R., Dencker S.J., Hubbard J.W.: A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders. W: Dencker S.J. (red.) *Treatment resistance in schizophrenia Braunschweig: Vieweg*, 1988, 22–33
33. Essock S., Hargreaves W., Dohm F. i in.: Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophrenia Bull*, 1996, 22, 15–25
34. Juares-Reyes M., Shumway M., Battle C., Baccetti P., Hansen M., Hargreaves W.: Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiat. Serv.*, 1995, 46, 801–806
35. Naber D., Krausz M., Lambert M., Bender S.: Refractory schizophrenia. w: Lader M., Naber D. (red.) *Difficult clinical problems in psychiatry*. Martin Dunitz Ltd, 1999, 3–22
36. Kane J.: The use of higher-dose antipsychotic medication. Comment on the Royal College of Psychiatrists' consensus statement. *Br. J. Psychiatry*, 1994, 164, 431–432
37. Möller H.: Treatment of schizophrenia: state of the art. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*, 1996, 246, 229–234
38. Kane J.: New developments in the pharmacological treatment of schizophrenia. *Bull. Menninger Clin.*, 1992, 56, 62–75
39. Small J., Milstein V., Merhenke J., Hall D., Kellams J.: Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity and treatment-resistant psychosis. *J. Clin. Psychiatry*, 1987, 28, 263–267
40. Breier A., Buchanan R., Kirkpatrick B. i in.: Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 20–26
41. Mallya A., Roos P., Roebuck-Colgan K.: Resistant seclusion and clozapine. *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53, 395–397
42. Meltzer H.Y., Mc Gurk S.R.: The effect of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schiz. Bull.*, 1999, 25, 233–256
43. Meltzer H.Y.: Treatment-resistant schizophrenia – The role of clozapine. *Curr. Med. Res. Op.*, 1997, 14, 1–20
44. Carman J., Bigelow L., Wyatt R.: Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic and schizoaffective patients. *J. Clin. Psychiatry*, 1981, 42, 124–128
45. Small J.G., Kellams J.J., Milstein V., Moore J.: A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, 1975, 132, 1315–1317

46. Christison G., Kirch D., Wyatt R.: When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophrenia Bull.*, 1991, 17, 217–245
47. Bertrand F., Eleuch A.: Traitement au long cours des patients schizophrènes dans le secteur de psychiatrie générale, comparé aux recommandations de la conférence de consensus *Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques*. *Neuropsychiatr.*, 1995, 10, 218–222
48. Clark A.F., Holden N.L.: The persistence of prescribing habits: A survey and follow-up of prescribing to chronic hospital in-patients. *Br. J. Psychiatry.*, 1987, 150, 88–91
49. Rzewuska M.: Leczenie skojarzone schizofrenii. w: Daniel W.A. (red.) *Leczenie skojarzone schorzeń psychicznych*. Inst.Farm. Kraków, 1996, 19–33
50. Bazire S.: *Psychotropic drug directory*, Quay Books Division, Snow Hill, 2001
51. Johnson D.A.W.: Observations on the use of depot neuroleptics in schizophrenia. w: Casey D.E., Christensen A.V. (red.) *Psychopharmacology; current trends*. Springer, Berlin-Heidelberg 1988, 62–73
52. Newman S.C., Bland R.C.: Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can. J. Psychiatry*, 1991, 36, 239–245
53. Haro J.M., Edgell E.T., Frewer P., Wright P., Novick D., Namjoshi M.: The treatment of schizophrenia across Europe: between-country baseline differences in the schizophrenia outpatient health outcomes (SOHO) study. (abstract) *Twenty-third Congress of the Collegium International Neuro-Psychopharmacologicum* June 23–27, 2002, Montreal, Canada
54. Jus A., Jus K., Fontaine P.: Long-term treatment of tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychiatry*, 1979, 40, 72–77
55. Marder S.R.: *Treatment of tardive dyskinesia* w: Lader M., Naber D.: *Difficult clinical problems in psychiatry*. Dunitz, 1999, London, 23–35
56. Lohr J.B., Caliguri M.P.: A double-blind placebo controlled study of vitamin E treatment of tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, 167–173
57. Goff D.C., Renshaw P.F., Sarid-Segal O. i in.: A placebo-controlled trial of selegiline (L-deprenyl) in the treatment of tardive dyskinesia. *Biol. Psychiatry*, 1993, 33, 700–706
58. Tarsy D., Kaufman D., Sethi K.D. i in.: An open-label study of botulinum toxin A for treatment of tardive dystonia. *Clin. Neuropharmacol*, 1997, 20, 90–93
59. Rzewuska M., Sobucka K.: Therapeutic effect of diltiazem in tardive dyskinesia. *Eur. Neuro-psychopharm.*, 1995, 5, 390–391
60. Suddath R.L., Straw G.M., Freed W.J. i in.: A clinical trial of nifedipine in schizophrenia and tardive dyskinesia. *Pharmacol Biochem Behav.*, 1991, 39, 743–745
61. Huang C.C., Wang R.I., Hasegawa A., Alverno L.: Reserpine and alpha-methyldopa in the treatment of tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, 1981, 73, 359–362
62. Jankovic J., Beach J.: Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*, 1997, 48, 358–362
63. Sato S., Daly R., Peters H.: Reserpine therapy of phenothiazine induced dyskinesia. *Dis. Nerv. Sys.*, 1971, 32, 680–685
64. Soni S.D., Freeman H.L., Bamrah J.S., Sampath G.: Oxypertine in tardive dyskinesia: a long-term controlled study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1986, 74, 446–450
65. Casey D.E., Gerlach J., Bjorndal N.: Levodopa and receptor sensitivity modification in tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, 1982, 78, 89–92
66. Nishikawa T., Tanaka M., Tsuda A. i in.: Clonidine therapy for tardive dyskinesia and related syndromes. *Clin. Neuropharmacol*, 1984, 7, 239–245
67. Sachdev P., Loneragan C.: Intravenous bantzopine and propranolol challenges in tardive akathisia. *Psychopharmacology*, 1993, 113, 119–122
68. Jeste D.V., Wyatt R.J.: *Understanding and treating tardive dyskinesia*. New York: Guilford Press, 1982
69. Lieberman J.A., Saltz B.L., Johns C.A., i in.: The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br. J. Psychiatry*, 1991, 158, 503–510

70. Yamada K., Kanba S., Yagi G., Asai M.: Effectiveness of Nerbale medicine (Shakuyaku-Kanzo-to) for neuroleptic – induced hyperprolactinemia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 17, 234–235
71. Meltzer H.Y., Davidson M., Glassman A.H., Vieweg W.V.R.: Assessing cardiovascular risks versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63 (suppl. 9), 25–29
72. Dewan M.J., Koss M.: The clinical impact of reported variance in potency of antipsychotic agents. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1995, 91, 229–232
73. Peralta V., Cuesta M.J., Caro F., Martinez-Larrea A.: Neuroleptic dose and schizophrenic symptoms, a survey of prescribing practices. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, 90, 354–357
74. Janicak P.G., Davis J.M., Preskorn S.H., Ayd F.J. Jr.: Principles and practice of psychopharmacotherapy. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001
75. DeBattista Ch., Solvason H.B., Nelson C., Schatzberg A.F.: Major depression and its subtypes. w: Fawcett J., Stein D.J., Jobson K.O. (red.) *Textbook of treatment algorithms in psychopharmacology.* Wiley & Sons, 1999, 37–57
76. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, suppl, 1–36
77. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D., Kissling W.: Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Scizjopr. Res.*, 1999, 35, 51–68
78. Voruganti L., Cortese L., Owyemi L., Kotteda V., Cernovsky Z., Zirul S., Awad A.: Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizopr. Res.*, 2002, 201–208
79. Taylor D.M., Duncan-McConnell D.: Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *J. Psychopharmacology*, 2000, 14 (4), 409–418
80. Ghaemi S.N., Goodwin F.K.: Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1999, Vol. 19, 4, 354–361
81. Tuunainen A., Wahlbeck G.S.: Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schiz. Res.*, 2002, T6, 1–10
82. Milner K.K., Valenstein M.: A comparison of guidelines for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr. Serv.*, 2002, 53, 888–890

## 2. Polskie podręczniki zawierające omówienie zasad prowadzenia leczenia schizofrenii

83. Bilikiewicz A., Landowski J., Radziwiłłowicz P.: *Psychiatria repetytorium.* PZWL, 1999
84. Jarema M.: *Postępowanie terapeutyczne w: Jarema M. (red.) Pierwszy epizod schizofrenii* IPN, Warszawa 2001
85. Kostowski W. *Leki Neuroleptyczne.* w: Kostowski W., Pużyński S. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna.* PZWL, wyd. III, 1996, 144–161
86. Meder J.: *Rehabilitacja przewlekle chorych psychicznie.* Biblioteka Psychiatr. Pol., Kraków, 2000
87. Pużyński S.: *Leki psychotropowe w terapii zaburzeń psychicznych.* Biblioteka lekarza Praktyka, Warszawa 2002–11–20
88. Rzewuska M.: *Leczenie farmakologiczne w psychiatrii.* Warszawa, PZWL, 1997, 89–169
89. Rzewuska M.: *Leczenie schizofrenii w: Rzewuska M. (red.) Leczenie zaburzeń psychicznych.* Warszawa, PZWL, 2000, 55–124
90. Rzewuska M.: *Leki przeciwpsychotyczne.* w: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. *Psychiatria*, t. 3, Urban i Partner, Wrocław, 2002 (w druku)
91. Wciórka J.: *Schizofrenia, zaburzenia schizotypowe i schizoafektywne.* w: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. *Psychiatria*, t. 3, Urban i Partner, Wrocław, 2001, 276–306
92. Welbel L., Rzewuska M.: *Leki neuroleptyczne w: Kostowski W., Pużyński S. Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna.* PZWL, wyd. III, 1996, 307–389