

Leczenie farmakologiczne w schizofrenii

Pharmacotherapy in schizophrenia

MAŁGORZATA RZEWUSKA

Z Samodzielnej Pracowni Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE. *Autorka przedstawia podstawowe przesłanki oraz zasady stosowania leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii – wyboru leku, prowadzenia terapii, korzystania z leczenia skojarzonego (red.).*

SUMMARY. *Basic premises and principles of antipsychotic drugs administration in schizophrenia are presented – the choice of drug, medication management, combined treatment (Ed.).*

Słowa kluczowe: schizofrenia / farmakoterapia
Key words: schizophrenia / pharmacotherapy

PRZESŁANKI DECYZJI

Poznanie wpływu neuroleptyków na neuroprzeżywalność pozwoliło na tworzenie hipotez dotyczących mechanizmów działania przeciwpsychotycznych leków. Wydawało się, że chociaż przyczyny schizofrenii nie są znane, to określenie działania receptorowego neuroleptyków umożliwiłoby dobieranie leków odpowiednio do obrazu zaburzeń psychotycznych i cech związanych z przebiegiem choroby.

Jednak u chorych na schizofrenię występuje bardzo bogate spektrum zaburzeń funkcji poznawczych, przeżywania emocjonalnego i zachowań. Nawet przy zastosowaniu najwęższych kryteriów diagnostycznych, grupa chorych, u których rozpoznać można schizofrenię, jest bardzo różnorodna pod względem objawów psychopatologicznych, przebiegu i zejścia choroby, a także reagowania na leki neuroleptyczne. Zróznicowa-

nie zasobu dotychczasowych przeżyć i doświadczeń, sposobów radzenia sobie ze stresem, osobistych uzdolnień i możliwości stwarza wielką różnorodność postaw i zachowań, które obiektywnie próbuje się opisać jako schizofreniczne. Różnice między nimi są tak duże, iż nie udało się dotąd ustalić reguł, które pozwoliłyby na przewidywanie rozwoju i dynamiki zaburzeń. Często różnice przebiegu schizofrenii i ich powiązanie z różnymi badanymi cechami chorych i z objawami chorobowymi sugerują, iż grupa schizofrenii obejmuje wiele chorób o różnej etiopatogenezie i odmiennym podłożu psychobiologicznym [Altamura 1992].

Termin „wrażliwość na leczenie farmakologiczne” nie jest dostatecznie precyzyjny i obejmuje zarówno ustępowanie zaburzeń przeżyć realnych zaliczanych do objawów pozytywnych, objawów negatywnych (utrata spontaniczności zachowań i reakcji), jak i objawów określanych jako „dezorganizację” lub rozprężenie a obejmujących: niedostosowanie afektywne, ubóstwo treści wypowiedzi i zaburzenia form myślenia [Liddle 1987].

W latach osiemdziesiątych dużą popularność zyskała dychotomiczna koncepcja

¹ Zmodyfikowana wersja wykładu wygłoszonego 17 listopada 1997, w Warszawie, na II Konferencji Szkoleniowej Ordynatorów: *Zaburzenia schizofreniczne*.

Crowa wiążąca powstawanie objawów pozytywnych schizofrenii z nadmiernym pobudzeniem, a objawów negatywnych przeciwnie – z niedomogą aktywności dopaminergicznej w strukturach o.u.n. Niestety, okazało się, że przyjęte przez Crowa założenia nie pozwalają ani na podział chorych, ani na lepszy dobór leku, nawet gdy uwzględnia się selektywność działania leków w określonych strukturach o.u.n. Wydaje się, że linia podziału umożliwiająca tworzenie zasad określających dobór leku przebiega niezależnie od osi wyznaczającej relacje pomiędzy nasileniem objawów pozytywnych i negatywnych. Także uwzględnienie jako oddzielnej kategorii zaburzeń objawów rozszczepionych i różnicowanie zaburzeń negatywnych na wtórne i pierwotne nie pozwoliły na wyodrębnienie grup o różnej podatności na leki wykazujące określone powinowactwo do receptorów w układach neuroprzekaznictwa. Pojawiły się opinie, że wszystkie neuroleptyki działają tak samo, a efekt kliniczny zależy wyłącznie od długości stosowania leków [Kaplan i Saddock 1995]. Opinie te są jednak niezgodne z doświadczeniem klinicznym, ani z badaniami, których wyniki dowiodły, że stosowanie kolejno trzech różnych leków pozwala na uzyskanie poprawy u 95% chorych, podczas gdy stosowanie jednego leku przynosi korzystny efekt tylko u połowy leczonych [Kane 1996].

W poszukiwaniu zależności pomiędzy obrazem zaburzeń a efektem leczenia słusznym wydaje się oparcie o koncepcje psychopatofizjologiczne, które nie zmierzają do wydzielania podtypów psychozy, lecz tłumaczą wzajemne powiązania objawów. Do takich koncepcji należy psychopatofizjologia stworzona przez Mazurkiewicza [1958] i rozwijana przez jego następców. Według tej koncepcji przeżywanie urojeniowe jest kompleksem zaburzeń poznawczo-emocjonalno-dążeńiowych. Obejmuje więc nie tylko zafalszowanie przeżywania związane z brakiem, ubytkiem lub zmianą proporcji w uwzględnianiu rzeczywistości w ocenie własnego „ja” i otoczenia (co przejawia się w treściach psychozy), ale i zaburze-

nia tworzenia systemu „ja”. Systemu, który w zdrowiu psychicznym zdolny jest do zachowania równowagi bilansującej zarówno utrwalone w zasobach pamięci przeżycia, wnioski wynikające z analizy aktualnych zdarzeń, a także uwzględnia zamierzenia i strategie zachowań. W świecie schizofrenicznym dochodzi do zaburzenia procesów scalania i izolacji fragmentów przeżyć i odczuć, co wiedzie do decentralizacji fizjologicznych procesów psychicznych.

Różnice w działaniu neuroleptyków prawdopodobnie dotyczą nie tyle ich globalnej skuteczności przeciwpsychotycznej, co różnego ich wpływu na nastroj, aktywność, układ pozapiramidowy i autonomiczny. Uwzględnienie w ocenie stanu psychicznego wielowymiarowych kompleksów urojeniowych w schizofrenii paranoidalnej pozwala na bardziej racjonalny dobór leku. Stosowana do oceny zespołu paranoidalnego oparta o koncepcję Mazurkiewicza skala Jaroszyńskiego [1993] w bardzo przejrzysty sposób wypukła takie aspekty zaburzeń, jak urojeniową bierność i aktywność, a także wyodrębnia rodzaje treści urojeniowych i formalnych zaburzeń myślenia. Stosowanie tej skali ułatwiało dobór leku w zależności od tego, jak wyraziste w przeżywaniu psychotycznym są bierność i nieracjonalna aktywność, zaburzenia nastroju, zaburzenia poznawcze i zaburzenia form myślenia. Powszechnie, współcześnie stosowane skale oceny stanu psychicznego zawierają wiele cech, jednak poszczególne traktują jako zaburzenia równorzędne, nie uwzględniając znaczenia wzajemnych relacji i nasilenia objawów.

Poznanie wzajemnych relacji pomiędzy przebiegiem choroby a obrazem zaburzeń może pozwolić na przewidywanie potrzeby długotrwałego leczenia. Badania przebiegu schizofrenii, które prowadziłam u 185 chorych obserwowanych przez 7 lat [Rzewuska 1989] pozwoliły na ustalenie, że ci z nich, którzy przez ponad 70% całego okresu nie zdradzali objawów psychozy stanowili 36% badanych. U chorych tych przeważało gwałtowne narastanie objawów pierwszego

epizodu. Nie było wśród nich chorych, u których treści psychozy koncentrowałyby się tylko wokół własnej osoby, treści psychozy zazwyczaj miały charakter zdarzeń prawdopodobnych. Najmniej korzystny przebieg choroby, który odzwierciedlała przewaga okresów pogorszenia nad poprawami odnotowano u 32% badanych, remisje u tych chorych trwały krócej niż 20% okresu obserwacji. U chorych tych przeważała powolna zmiana zachowań na początku choroby, a w treści psychozy częściej niż u pozostałych pacjentów notowano absurdalne, dziwaczne, hipochondryczne i seksualne treści urojeń, głosy nieznanych, ale powiązanych ze sobą osób w omamach, zaburzenia przeżywania czasu, symboliczne interpretacje znaczenia kolorów, urojenia wielkościowe, istnienie formalnych zaburzeń myślenia. Rzadko treści urojeń były prawdopodobne, a obszar przeżyć psychotycznych w toku choroby stawał się coraz szerszy lub od początku koncentrował się stale wokół osoby chorego i wiązał z zaburzeniem świadomości własnej tożsamości.

Różnice te zdają się wskazywać zarówno na potrzebę odmiennego podejścia psychoterapeutycznego u tych chorych, jak też na cechy, które określają chorych, u których można przewidywać, że niezbędne jest długotrwale stosowanie leków przeciwpsychotycznych.

Chociaż po pierwszym epizodzie psychozy leków nie przyjmuje około 2/3 chorych [Kane 1985, Gaebel i Pietzcker 1985], to w ciągu roku dochodzi do nawrotu choroby u 40–50%. W ciągu 3–7 lat od pierwszego epizodu psychozy występuje nawrót objawów psychotycznych u 85% pacjentów systematycznie przyjmujących leki [Hirsch 1992]. Stosowanie neuroleptyków nie przynosi poprawy u ponad 10% leczonych. Nie wiadomo do tychczas, co powoduje nieskuteczność leczenia ani nawrót objawów u osób stale przyjmujących leki. Badania przy pomocy PET wykazały, że brak poprawy po stosowaniu neuroleptyków nie wynika z niedostatecznej blokady receptorów dopaminergicznych, ale wykazano także, że stężenie kwasu homowanilinowego

(metabolitu dopaminy) zależy od nasilenia objawów i zmniejsza się po leczeniu tylko u tych chorych, u których wystąpiła poprawa objawowa [Maas i wsp. 1997]. Wyniki te sugerują, że efektywność leczenia zależy prawdopodobnie od działania leków na mechanizmy neurochemiczne wpływające na układ dopaminergiczny poprzez inne układy neuroprzebieżności (serotoninergeryczny, GABA-ergeryczny, glutaminergiczny, noradrenergeryczny [Sedvall i Farde 1995, Davis i wsp. 1991]). W wielu badaniach klinicznych wykazano [Crow i wsp. 1986, Rzewuska 1989, McGlashan i wsp. 1996], że istnieje korelacja pomiędzy wczesnym rozpoczęciem farmakoterapii (na początku choroby) i mniejszą tendencją do nawrotów w dalszym przebiegu choroby. Może to świadczyć o tym, że działanie antydopaminergiczne leków wpływa korzystniej na hamowanie rozwoju choroby, dopóki nie doszło do utrwalonej zmiany patofizjologicznej wywołanej chorobą.

Niepełna znajomość przyczyn niepowodzenia w leczeniu powoduje nacisk na zwiększenie udziału pacjentów w procesie terapeutycznym, a także stymuluje do uściślenia zasad prowadzenia farmakoterapii.

SCHEMATY (ALGORYTMY) FARMAKOTERAPII

Tworzone są schematy wyboru działań terapeutycznych (zwane algorytmami), zazwyczaj oparte na opiniach uznanych ekspertów. Próby uporządkowania działań terapeutycznych konstruuje się zazwyczaj nie dla wybranych grup chorych, ani w zależności od obrazu psychopatologicznego, lecz odpowiednio do etapu choroby. Dzieli się więc leczenie chorych na schizofrenię na farmakoterapię fazy ostrej psychozy, leczenie w fazie stabilizacji i podtrzymujące – zapobiegające nawrotom. Leczenie w ostrej fazie psychozy obejmuje okres pierwszych 6–8 tygodni od wystąpienia objawów zaostrzenia. Okres stabilizacji obejmuje leczenie przez pół roku, okres leczenia profilaktycznego po pierwszej psychozie trwa 1–2 lata, a po

kolejnym zaostrzeniu 5 lat lub jest nieograniczony u chorych w przewlekłej psychozie lub u pacjentów, którzy przejawiali zachowania agresywne lub autoagresywne, dyktowane przeżyciami psychotycznymi.

Schemat (algorytm) leczenia zaostrzenia schizofrenii powinien zawierać określenie typu leków, ich dawek, sposobu podawania, środków stosowanych dodatkowo w związku z zapobieganiem lub leczeniem objawów niepożądanych, leczenia skojarzonego, mającego na celu poprawę efektu terapeutycznego.

WYBÓR LEKU

Lekami z wyboru w psychozach schizofrenicznych są leki działające antidopaminergicznie – neuroleptyki – zwane obecnie często konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Ta grupa leków obejmuje wiele preparatów. W Polsce zarejestrowanych jest 47 z nich.

Neuroleptyki o dużym powinowactwie do receptorów D₂ stosuje się w małych dawkach dobowych, odpowiadających dawce doustnej od kilku do 20–30 miligramów (np. haloperydol, flufenazyna). Są to tzw. *silne neuroleptyki*. Ta grupa leków zazwyczaj niezbyt silnie wpływa na funkcje autonomiczne, ale często powoduje nasilone objawy pozapiramidowe, zwłaszcza u chorych dotychczas nie leczonych farmakologicznie, młodych, i wówczas gdy szybko zwiększa się i stosuje duże dawki leku.

Do neuroleptyków o słabej sile działania neuroleptycznego (zwanymi często *słabymi neuroleptykami*) zalicza się leki, które wykazują działanie przeciwpsychotyczne, gdy są stosowane w dawce dobowej kilkuset miligramów (np. promazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, chloroprotaksen, tiorydazyna). Ta grupa leków rzadziej wywiera nasilone objawy pozapiramidowe, ale znacznie częściej od leków poprzedniej grupy powoduje hipotonię ortostatyczną, nadmierne stłumienie i senność.

Szczególną podgrupą neuroleptyków są pochodne benzamidu (np. sulpiryd), które

działają wybiórczo na receptory dopaminergiczne w układzie mezolimbicznym, co wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia podczas ich stosowania objawów pozapiramidowych. Jest to powodem do zaliczania tych leków do tzw. neuroleptyków atypowych.

Pozostałe konwencjonalne neuroleptyki wykazują pośrednią siłę działania neuroleptycznego, do opanowania objawów psychozy stosuje się je w dawkach dobowych od kilkudziesięciu do stu kilkudziesięciu miligramów (np. perfenazyna, klopentyksol, trifluperazyna). Leki te wywierają pośrednio silny wpływ na układ krążenia i na o.u.n.

Przeprowadzono niewiele porównań działania neuroleptyków, które wskazują na przydatność określonych leków w różnie nasilonych zaburzeniach [Ranjan i Meltzer 1994]. Badanie efektu stosowania przez rok neuroleptyków dostępnych w formie depot pozwoliło mi na próbę wyodrębnienia (w oparciu o ocenę zmiany nasilenia objawów w BPRS) szczególnej przydatności leków [Rzewuska 1995]. Badanie wykazało, że spośród 6 porównywanych leków największą poprawę zaburzeń afektywnych obserwowano podczas stosowania flupentyksolu i flufenazyny, chociaż ta ostatnia słabo wpływała na zaburzenia napędu (zahamowanie, podniecenie) i lęk. Zyklopentyksol charakteryzowało najsilniejsze działanie przeciwłękowe, ale słaby wpływ aktywizujący i przeciwaautystyczny. Najsilniej tłumiąco, przeciwmaniakalnie i przeciwpsychotycznie działała perfenazyna, najsłabiej natomiast pipotiazyna, wykazująca silne działanie antyautystyczne i aktywizujące. Najślabiej z wszystkich leków na objawy depresyjne działał haloperydol, który także wywierał słabe działanie przeciwmaniakalne, lecz silnie zobojeźniające.

Poza „klasycznymi neuroleptykami” w leczeniu psychoz stosuje się także leki zwane *atypowymi lub nowymi neuroleptykami*. Pozycja leków tej grupy jest szczególna. Leki te rzadziej niż klasyczne neuroleptyki powodują nasilone objawy pozapiramidowe. Wiąże się to prawdopodobnie z nie tylko antydo-

paminergicznym (typowym dla wszystkich neuroleptyków) działaniem tych leków, ale i z wpływem na przekąźnictwo serotoniner-giczne. Jedynym dobrze poznanym lekiem z tej grupy jest stosowana od ponad 20 lat klozapina. Wykazano, że lek ten może przynieść poprawę u chorych, u których zawiodło leczenie konwencjonalnymi neuroleptykami. Jednak ze względu na wyraźnie większą toksyczność klozapiny jest ona przeznaczona do leczenia chorych, u których stosowanie innych neuroleptyków okazało się niemożliwe (z powodu nasilonych objawów pozapiramidowych) lub jest nieskuteczne. Ze stosowaniem klozapiny wiąże się nie tylko większe ryzyko działania hepatotoksycznego, hipotensyjnego i drgawkorodnego, ale klozapina znacznie częściej niż klasyczne neuroleptyki (u ok. 2% leczonych) powoduje zagrażającą życiu granulocytopenię i agranulocytozę, a także działa silniej cholinolitycznie. Ta ostatnia cecha wiąże się prawdopodobnie z występowaniem pogorszenia stanu psychicznego po, zwłaszcza nagłym, odstawieniu leku, które trudno opanować. Klozapinie przypisuje się też powstawanie u niektórych, leczonych przez wiele lat chorych, nasilonych zaburzeń poznawczych w postaci tzw. zespołu późnej dysmencji cechującego się zaburzeniami zachowania, słowotokiem, pokrzykiwaniem, porozrywaniem związków myślowych, podwyższeniem nastroju, dysforiami i wybuchami złości i bezradnymi wyładowaniami ruchliwymi (np. biciem w ścianę) [Wilson i wsp. 1983].

Inne nowe, atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. risperidon, olanzapina) są zalecane przez producentów jako leki z wyboru u chorych pierwszorazowych ze względu na korzystny profil działań niepożądanych. Dotychczas jednak nie wykazano, aby leki te działały skuteczniej przeciwpsychotycznie od klasycznych neuroleptyków. Stosowanie ich w początkowym okresie choroby jest uzasadnione u chorych z dominacją objawów negatywnych oraz u pacjentów, u których klasyczne neuroleptyki wywołują nasilone objawy pozapiramidowe.

ZASADY PROWADZENIA LECZENIA

Działanie przeciwpsychotyczne leków pojawia się z reguły dopiero po kilkunastu dniach stosowania leków, dlatego uznać, że działa on niedostatecznie można nie wcześniej niż po 2–3 tygodniach stosowania leku w optymalnej dawce. Zalecanie od początku leczenia większych niż przeciętne dawek neuroleptyków nie przynosi ani szybszej, ani znaczniejszej poprawy, niż stosowanie dawek najmniejszych, uznanych za skuteczne.

Efekt sedatywny leczenia pojawia się wkrótce po zastosowaniu leku, dlatego też u chorych pobudzonych i w znacznym niepokoju poprawa występuje wkrótce po rozpoczęciu terapii. U tych chorych korzystniejszy wynik leczenia można uzyskać stosując neuroleptyki działające silniej uspokajająco (np. lewomepromazyne, chlorpromazyne, octan zulkloptyksolu).

Niekiedy u chorych pobudzonych, szczególnie u pacjentów leczonych po raz kolejny, celowe jest łączenie silnego i słabszego, ale działającego istotnie uspokajająco neuroleptyku. Jednak przeważnie stosuje się jeden lek. Wykazano, iż skuteczność leczenia kilkoma neuroleptykami o zbliżonej sile neuroleptycznej jest podobna do wyniku monoterapii, podczas której rzadziej występują jednak nasilone objawy niepożądane.

Nawet wówczas, gdy są niegroźne i krótkotrwałe, objawy niepożądane często powodują u chorych nieufność lub niechęć do farmakoterapii, będące nierzadko przyczyną braku współpracy chorego w dalszym leczeniu. Badania stosunku pacjentów do objawów psychozy i działań niepożądanych wskazują na to, że somatyczne objawy polekowe są gorzej tolerowane i odczuwane jako bardziej uciążliwe dla leczonych niż zaburzenia psychiczne wynikające z psychozy [Fleischacker i wsp. 1989].

Pojawienie się nasilonych objawów niepożądanych zawsze jest wskazaniem do redukcji stosowanej dawki, a niekiedy do zmiany neuroleptyku na inny, nie powodujący podobnych działań niepożądanych,

zazwyczaj o odmiennej budowie chemicznej i działaniu farmakodynamicznym.

Jeśli pomimo kolejnej zmiany neuroleptyku i po odpowiednio długim okresie stosowania leków w dostatecznej dawce stan psychiczny nie ulega poprawie, wskazana jest zmiana leku na neuroleptyk atypowy.

Za wyjątkiem klozapiny, której stosowanie jest wyraźnie zawężone do określonych wspomnianych poprzednio sytuacji, leki przeciwpsychotyczne o działaniu atypowym mogą być stosowane jako leki z wyboru tylko u tych chorych, u których znacznie nasilone są objawy negatywne lub gdy występowanie nasilonych objawów pozapiramidowych uniemożliwia zalecanie innych neuroleptyków. U chorych z nasilonymi objawami negatywnymi najczęściej stosuje się leki działające aktywizująco, jak np. sulpiryd, flupentyksol, risperydon. W schizofreniach z nasilonymi objawami wytwórczymi leczenie należy rozpoczynać dowolnie wybranym neuroleptykiem (słabym, silnym lub o pośrednim działaniu neuroleptycznym), jednak w okresie kolejnego zaostrzenia wybór leku powinien uwzględniać dotychczasowe efekty działania neuroleptyków.

Algorytm postępowania w zaostrzeniu schizofrenii, opracowany na podstawie ba-

Tablica 1. Optymalne stężenie neuroleptyków we krwi [Dahl]

Lek	Stężenie we krwi [ng/ml]
chlorpromazyna	30–100
flufenazyna	0,2–2,0
haloperydol	5–20
perfenazyna	0,8
tioridazyna	1–3
klozapina	350–450
risperydon	50–200

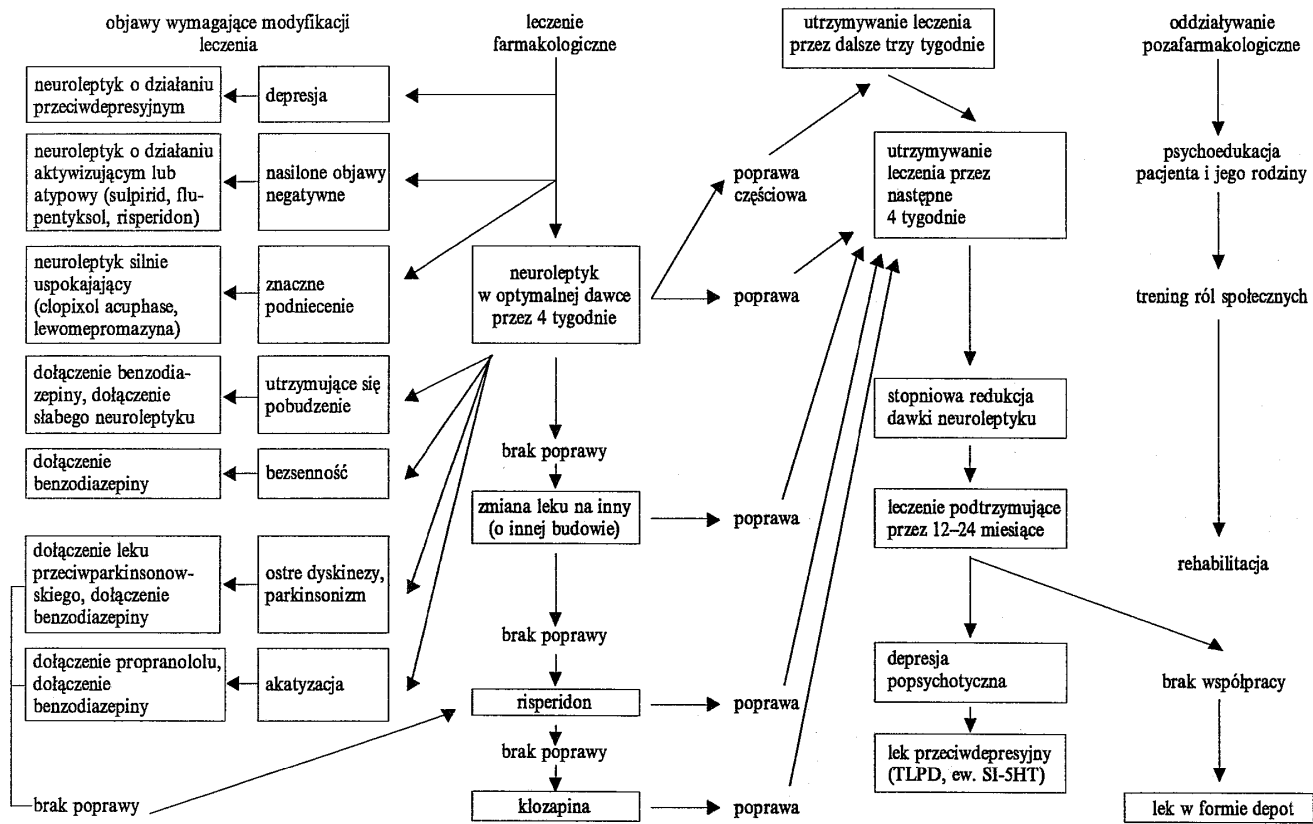
daniami ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów, przedstawia rys. 1. Alternatywy postępowania opracowane przez 60 ekspertów z 18 krajów europejskich przedstawia rys. 2 [Altamura 1997].

Porównanie obu schematów wskazuje na to, że istotną różnicą jest zalecenie przez ekspertów z Europy Zachodniej wczesnego zwiększenia dawki leku w oparciu o stwierdzony poziom stężenia leku we krwi. Optymalne stężenie neuroleptyków we krwi [za Dahlem 1988] przedstawia tabl. 1.

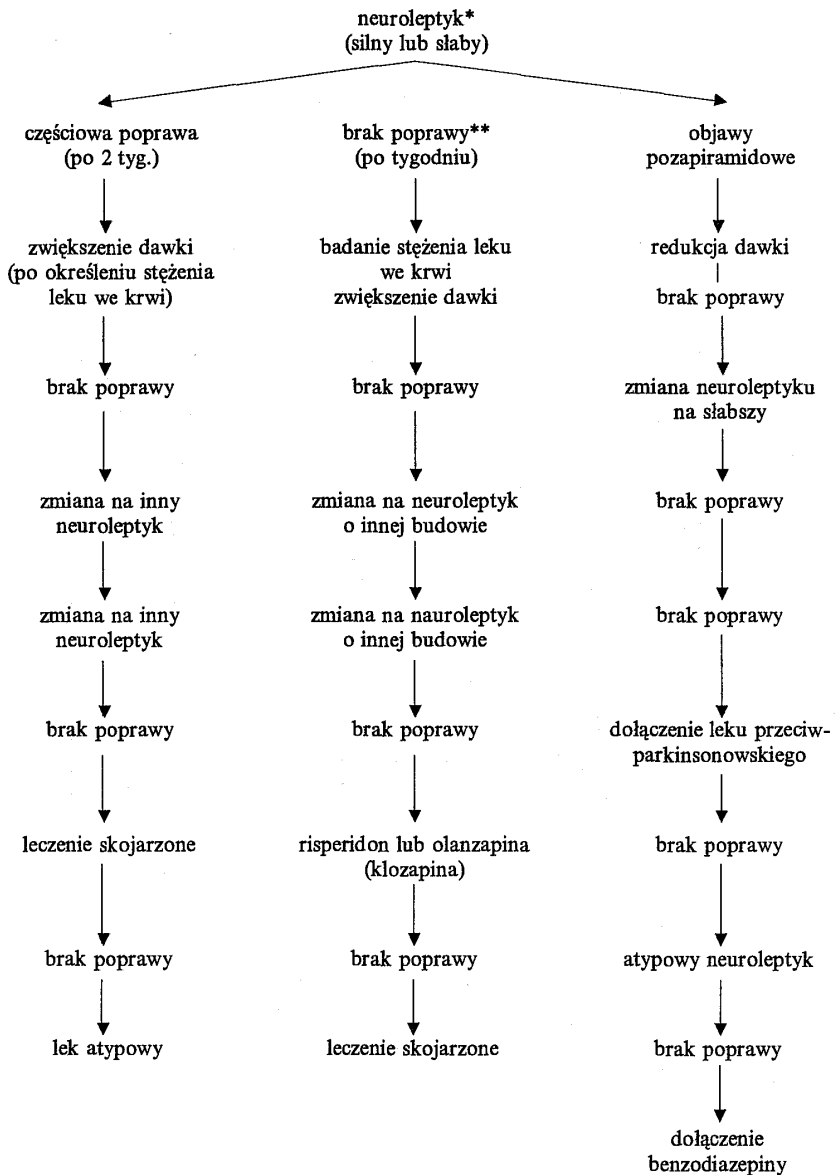
Schemat leczenia opracowany na podstawie opinii polskich ekspertów (rys. 1) proponuje uwzględnienie elementów obrazu psychopatologicznego w doborze leków już od początku leczenia. Wydaje się, że

Tablica 2. Sprzedaż neuroleptyków w 1996 r.

Wielka Brytania	[%]	Polska	[%]
risperydon	27,7	pernazyna	12,5
klozapina	19	klozapina	11,4
flupentyksol	9,8	lewomepromazyna	10,3
olanzapina	6,9	tioridazyna	10,0
haloperydol	6,4	zuklopentyksol	8,7
zuklopentyksol	5,2	chloroprotysen	7,9
sulpiryd	4,9	haloperydol	7,9
flufenazyna	3,6	flupentyksol	5,2
tioridazyna	3,1	risperydon	4,2
trifluoperazyna	2,3	inne	22,5
chlorpromazyna	1,6		
sertyndol	1,4		
lewomepromazyna	1,1		
pipotiazyna	0,8		
pimozyd	0,7		



Rysunek. 1. Algorytm leczenia schizofrenii (wersja polska)



* risperidon jest lekiem z wyboru tylko w przypadku nasilonych objawów negatywnych lub pozapiramidowych

** nasilenie zaburzenia zachowania lub katatonia są wskazaniem do stosowania EW

Tablica 3. Koszt leków

Lek	Producent	Dawka [mg]	Cena
Rispolept	<i>Jansen-Cilag</i>	6	12,85
Klozapol	<i>IPW</i>	600	3,36
Haloperidol	<i>Polfa W-wa</i>	6	3,36
Chlorprothixen	<i>Leciva</i>	600	2,80
Thioridazin	<i>Jelfa</i>	600	1,77
Tisercin	<i>Egis</i>	300	1,16
Pernazinum	<i>Labor</i>	600	0,94

uwzględnienie w doborze leku objawów szczególnych, związanych z funkcjonowaniem w psychozie (jak np. zaburzeń aktywności, snu, nastroju) ma istotne praktyczne znaczenie. Na podstawie danych marketingowych o zyskach uzyskanych ze sprzedaży neuroleptyków można sądzić, że polscy psychiatrzy najczęściej stosują średnio silne neuroleptyki o zrównoważonym profilu (tabl. 2).

Chociaż ceny neuroleptyków nie są równe (tabl. 3), to jednak przedstawione informacje pozwalają na pośrednią ocenę częstości zalecania poszczególnych preparatów neuroleptycznych. Porównanie z kosztem leków w Wielkiej Brytanii (tablica 2) wskazuje na to, że w Polsce znacznie częściej stosuje się perazyne, a także słabe neuroleptyki (lewomepromazyne, tioridazyne, chloroprotysken), a rzadziej – neuroleptyki atypowe (sulpiryd, klozapinę, risperydon).

ZASADY PROWADZENIA

Leczenie należy rozpoczynać jednym neuroleptykiem. Nie należy ponownie zalecać leku, który nie przyniósł poprawy, albo wywołał nasilone objawy pozapiramidowe. Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest wskazaniem do redukcji dawki leku, ale niekiedy zmusza do zmiany leku.

Dawki neuroleptyków należy zwiększać stopniowo. Szczególnie dotyczy to słabych neuroleptyków wykazujących znaczne działanie hipotensyjne. Dawki silnych neuroleptyków należy zwiększać powoli u chorych, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych. U chorych

pierwszorazowych, w młodym wieku, można w początkowej fazie leczenia stosować leki działające antycholinergicznie, aby nie dopuścić do wystąpienia reakcji dystonicznych. Chorzy, u których wystąpiły ostre dyskinezy częściej niż inni pacjenci nie akceptują farmakoterapii i samowolnie przerywają leczenie.

Stopniowo należy zwiększać dawki neuroleptyków także u chorych w starszym wieku, ponieważ wolniejszy metabolizm u tych pacjentów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nasilonych objawów niepożądanych.

Optymalne dawki neuroleptyków odpowiadają ekwiwalentowi 5–15 mg haloperidolu [Baldessarini i wsp. 1988]. Dawki tej nie należy istotnie zmniejszać przez okres leczenia w fazie ostrej (6–8 tygodni) i w okresie stabilizacji poprawy (przez 6 miesięcy).

Neuroleptyki można zmienić, jeśli w stanie psychicznym na początku leczenia wystąpiło pogorszenie lub nie uzyskano poprawy, nie wcześniej, niż po 2 tygodniach stosowania. Jeśli uzyskano częściową poprawę, do zmiany leku należy odczekać kolejne 3–8 tygodni. Stosowanie leków w większych dawkach jest uzasadnione jedynie u chorych, u których stężenie leku we krwi jest za niskie. Leczenie przy użyciu większych dawek ani nie przyspiesza poprawy, ani nie wiąże się z większą skutecznością, natomiast niesie większe ryzyko wystąpienia nasilonych objawów niepożądanych i powikłań [Morselli i wsp. 1980, Nesborsky i wsp. 1981, Van Putten i wsp. 1992].

Dawki leków podawanych w leczeniu podtrzymującym należy zredukować powoli

i stopniowo, nie szybciej niż o 20% dawki początkowej co 2 tygodnie. Przerwywane stosowanie leku usposabia do wystąpienia późnych dyskinez [Goldman i Luchins 1984].

Stosowanie leku parenteralnie w początkowym okresie leczenia nie wiąże się z lepszym efektem klinicznym [Mller i wsp. 1982]. Jest wskazane tylko u tych chorych, u których leki zażywane doustnie są źle wchłaniane, a także u szybko metabolizujących leki [Altamura 1992, Curry 1976].

W leczeniu podtrzymującym, zwłaszcza tych pacjentów, którzy zapominają o przyjmowaniu leków, korzystną formą są preparaty o przedłużonym działaniu stosowane domięśniowo (depot). Jeśli w okresie leczenia zaostrzenia stosowano neuroleptyk w dużej dawce, przy zmianie formy leku na preparat depot odpowiednią dawkę należy wyrównać stosując początkowo lek w obu postaciach (doustnie i we wstrzyknięciu depot).

LECZENIE SKOJARZONE

W leczeniu skojarzonym z neuroleptykami najczęściej stosuje się leki antycholinergiczne w celu zmniejszenia objawów *pozapiramidowych*. Leki przeciwparkinsonowskie należy stosować nie dłużej niż przez kilka tygodni.

W zwalczaniu *akatyzi* lekiem z wyboru są beta-blokery [Adler i wsp. 1989].

U chorych w stanie *znacznej pobudzenia*, zwiększonej aktywności w zespołach maniakalnych i maniakalno-paranoidalnych wybiera się neuroleptyk silnie działający uspokajająco (np. lewomepromazynę, octan zuklopentyksolu) lub dołącza do neuroleptyku pochodną benzodiazepiny. U chorych młodych korzystniejsze jest dołączenie benzodiazepin długo działających (jak np. klonazepam, klorazepatu). Jeśli jednak długo utrzymuje się agresywność, dysforia i pobudzenie, można do neuroleptyku dołączyć karbamazepinę lub pochodne kwasu walproinowego. Oba te leki wpływają na metabolizm wątrobowy: karbamazepina induku-

je, a pochodne kwasu walproinowego hamują metabolizm. Należy mieć to na uwadze, gdyż efektem klinicznym tych interakcji może być zmniejszenie skuteczności przeciwpyschotycznej neuroleptyków po dołączeniu karbamazepiny [Arana i wsp. 1986] lub nasilenie objawów pozapiramidowych po dołączeniu kwasu walproinowego [Altamura i wsp. 1997] lub po odstawieniu karbamazepiny.

Zaburzenia afektywne w schizofrenii występują powszechnie. Zespoły depresyjne inicjujące psychozę schizofreniczną i popsychotyczne oraz towarzyszące objawom wytwórczym w ostrej fazie choroby opisał już Bleuer [1911]. Dotychczas nie zawsze zwracano na nie uwagę, chociaż trudno byłoby przyznać rację autorom [Jarema 1997], którzy twierdzą, że coraz częściej spotyka się chorych na schizofrenię, u których występują objawy depresyjne.

Depresje inicjujące psychozę lub obecne od początku ostrej fazy schizofrenii (obecne u ponad połowy chorych [Jaroszyński i wsp. 1975]) zazwyczaj ustępują wraz z objawami wytwórczymi [Bowers i Astrachan 1967, Nakaya i wsp. 1997]. Do opanowania objawów depresyjnych towarzyszących objawom wytwórczym zazwyczaj wystarczy stosowanie neuroleptyków o właściwościach przeciwdepresyjnych (jak np. chlorprotyksen, lewomepromazyna, tiorydazyna). Preferowanie atypowych neuroleptyków (risperidonu, olanzapiny) w leczeniu zaburzeń nastroju w schizofrenii [Jarema 1997] wydaje się przedwczesne, zwłaszcza, że dane o wpływie tych leków na objawy depresji wynikają z badań porównujących działanie tych leków i haloperidolu – neuroleptykiem obciążonym działaniem depresjorodnym. U chorych z zaznaczonym zahamowaniem, biernością, apatią i wycofaniem z życia społecznego lekami z wyboru są neuroleptyki działające aktywizująco i nie nasilające sedacji (jak np. sulpiryd, risperidon, flupentyksol).

W depresjach, które pojawiają się po ustąpieniu objawów wytwórczych oraz u chorych

z nasilonymi natręctwami niezbędne jest niekiedy dołączenie leków przeciwdepresyjnych trójpierścieniowych [Siris i wsp. 1991]. Niektórzy autorzy [Goff i wsp. 1990] proponowali dołączanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (np. fluoksetyny, fluwoksaminy). U chorych na schizofrenię leki przeciwdepresyjne mogą jednak zawsze powodować niepokój i zaostrzenie objawów wytwórczych [Kramer i wsp. 1989]. Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny hamują ponadto aktywność cytochromu P450, co może prowadzić do zwiększenia stężenia neuroleptyków we krwi i nasilać objawy niepożądane, zwłaszcza akatyzyę [Ayd 1997, Ames i wsp. 1993].

Elektrowstrząsy stosuje się w katatonii i w stanach skrajnego nasilenia zaburzeń, gdy neuroleptyki nie przyniosły poprawy.

W *lekooporności* można uzyskać poprawę u części chorych (u 30–50% leczonych) stosując klozapinę. Niektóre prace wskazują na efektywność także innych atypowych neuroleptyków (risperidonu). W celu zwiększenia wrażliwości na neuroleptyki próbowano do leczenia neuroleptykami dołączyć karbamazepinę, lit [Schultz i wsp. 1990], benzodiazepiny [Seeman i Lang 1990], hormony tarczycy [Christison i wsp. 1991]. Próby te jednak często nie przynoszą oczekiwanego efektu. Ponadto podejmując je należy pamiętać o możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych z interakcjami stosowanych leków. Soli litu nie należy dołączać do neuroleptyku stosowanego w dużej dawce, ponieważ wówczas nasila się działanie sedatywne i istnieje większe ryzyko wystąpienia działania neurotoksycznego, w tym złośliwego zespołu neuroleptycznego, kardiotoxycznego oraz przyrostu masy ciała.

PIŚMIENNICTWO

- Adler L.A., Angrist B., Reiter S. i wsp.: Neuroleptic-induced akathisia: a review. *Psychopharmacology* 1989, 97, 1–11.
- Altamura A.C.: A multidimensional (pharmacokinetic and clinical-biological approach to neuroleptic response in schizophrenia (with particular reference to drug resistance). *Schizophr. Res.* 1992, 8, 187–198.
- Altamura A.C.: Treatment of schizophrenic disorders: Algorithms for acute pharmacotherapy. *Int. J. Psychiat. Clin. Practice* 1997, 1, S25–S30.
- Ames D., Wirshing W.C., Marder S.M., Yuwiler A., Brammer G.L.: Fluoxetine and haloperidol stabilized schizophrenics. 146 Ann. Meeting, APA, San Francisco 1993.
- Arana G.W., Goff D.C., Friedman M. i wsp.: Does carbamazepine-induced reduction of plasma haloperidol levels worsen psychotic symptoms? *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 650–651.
- Ayd F.J.: Fluoxetine and dyskinesia. *Int. Drug Ther. Neurol.* 1997, 32, 5–7.
- Baldessarini R.J., Cohen B.M., Teicher M.H.: Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988, 45, 79–91.
- Bleuler E.: *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Denticke, Leipzig-Wien 1911.
- Bowers M.B., Astrachan B.M.: Depression in acute schizophrenic psychosis. *Am. J. Psychiatry* 1967, 123, 976–979.
- Christison G.W., Kirch D.G., Wyatt R.J.: When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1991, 17, 217–245.
- Crow T.Y., Mac Millan J.F., Johnson A.L., Johnstone E.C.: The Northwich Park study of first episodes of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 1986, 148, 120–127.
- Crow T.Y.: Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br. J. Psychiatry* 1980, 137, 383.
- Curry S.H.: Metabolism and kinetics of chlorpromazine in relation to effect. W: Sedvall G. i wsp. (red.): *Antipsychotic drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Pergamon Press, Oxford 1976, 343–352.
- Dahl S.G.: Pharmacokinetics of neuroleptic drugs and the utility of plasma level monitoring. *Psychopharmacotherapy current trends*. Springer 1988.
- Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M.: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry* 1991, 148, 1474–1486.

16. Fleischhacker W.W., Meise U., Gunther V. i wsp.: Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, 89, suppl., 11–15.
17. Gaebel W., Pietzcker A.: One year outcome of schizophrenic patients – the interaction of chronicity and neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry* 1985, 18, 235–239.
18. Goff D.C., Brotman A.W., Waites M. i wsp.: Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 492–494.
19. Goldman M.B., Luchins D.J.: Intermittent therapy and tardive dyskinesia: a literature review. *Hosp. Community Psychiatry* 1984, 35, 1215–1219.
20. Hirsch S.R.: Pharmacological and psychosocial approaches in the long-term treatment of schizophrenia. W: Symposium on new generation of antipsychotic drugs: novel mechanisms of action (International Academy for Biomedical and Drug Research), Monte Carlo, 16–18 March (abstracts), 1992, 29–30.
21. Jarema M.: Depresja w schizofrenii. *Medipress* 1997, 1, 2–9.
22. Kane J.M.: Compliance issues in outpatient treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1985, 5, 225–275.
23. Kaplan H.J., Sadock B.J.: Comprehensive textbook of psychiatry. Williams Willkins, Baltimore–Tokio 1995.
24. Kramer M.S., Vogel W.H., Di Johnson C. i wsp.: Antidepressant in depressed schizophrenic inpatients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 922–928.
25. Liddle P.F.: The symptoms of chronic schizophrenia: a reexamination of the positive-negative dichotomy. *Br. J. Psychiatry* 1987, 151, 145–151.
26. Maas J.W., Bowden C.L., Miller A.L., Javors M.A., Funderburg L.G., Berman N., Weintraub S.T.: Schizophrenia, psychosis and CSF HVA concentrations. *Schizophr. Bull.* 1997, 23, 147–154.
27. McGlashan T.H., Johannesen J.O.: Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophr. Bull.* 1996, 22, 201–222.
28. Moeller H.J., Kissling W., Lang C. i wsp.: Efficacy and side effects of haloperidol in psychotic patients: oral versus intravenous administration. *Am. J. Psychiatry* 1982, 139, 1571–1575.
29. Morselli P.L., Zarifian E., Cuche H. i wsp.: Haloperidol plasma level monitoring in psychiatric patients. W: Cattabeni F. i wsp. (red.): Long-term effects of neuroleptic. (*Advances in Biochemical Psychopharmacology*). Raven Press, New York 1980, 529–536.
30. Nakaya M., Ohmori K., Komahashi T., Suwa H.: Depressive symptoms in acute schizophrenic inpatients. *Schizophr. Res.* 1997, 25, 131–139.
31. Neborsky R., Jankowsky D., Munson E. i wsp.: Rapid treatment of acute psychotic symptoms with high and low dose haloperidol. *Arch. Gen. Psychiatry* 1981, 38, 195–199.
32. Ranjan R., Meltzer H.Y.: Relationship between types of symptomatology in schizophrenics and neuroleptic responsivity. *Schizophr. Res.* 1994, 11, 185.
33. Rzewuska M.: Porównanie skuteczności ambulatoryjnego stosowania w ciągu roku neuroleptyków w formie depot w schizofreniach urojeniowych. *Farmakoterapia Psychiatr. Neurol.* 1995, 56–70.
34. Schultz S.C., Kahn E.M., Baker R.W., Conley R.R.: Lithium and carbamazepine augmentation in treatment refractory schizophrenia. W: Angrist B., Schultz S.C. (red.): The neuroleptic nonresponsive patients: Characterization and treatment. Am. Psychiatric Press, Washington D.C. 1990, 109–136.
35. Sedvall G., Farde L.: Chemical brain anatomy in schizophrenia. *Lancet* 1995, 346, 743–749.
36. Seeman M.V., Lang M.: The role of oestrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr. Bull.* 1990, 16, 185–194.
37. Siris S.G., Bewrmanzohn P.C., Gonzales A. i wsp.: The use of antidepressants for negative symptoms in a subset of schizophrenic patients. *Psychopharmacol. Bull.* 1991, 27, 331–335.
38. Van Putten T., Marder S.R., Mintz J., Poland R.E.: Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship. *Am. J. Psychiatry* 1992, 149, 500–505.