

Zasady prowadzenia leczenia podtrzymującego w schizofrenii

Principles of maintenance treatment in schizophrenia

MAŁGORZATA RZEWUSKA

Z Samodzielnej Pracowni Farmakoterapii IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. Autorka dokonuje przeglądu piśmiennictwa dotyczącego leczenia podtrzymującego w schizofrenii. Analizuje znaczenie różnych czynników określających sposób leczenia dla późniejszych jego wyników, w tym zwłaszcza nowych jego strategii (leczenie przerywane, zredukowane dawki). Analizuje też informacje pozwalające na określenie optymalnych dawek podtrzymujących (red.)

SUMMARY. The author presents an overview of the literature on maintenance treatment of schizophrenia. The role of various factors determining the treatment mode, especially of new therapeutic strategies (intermittent treatment, reduced doses) for the treatment efficacy is analyzed. Data allowing to establish the optimal maintenance dosage are analyzed as well (Eds.)

Słowa kluczowe: schizofrenia / leczenie podtrzymujące / farmakoterapia

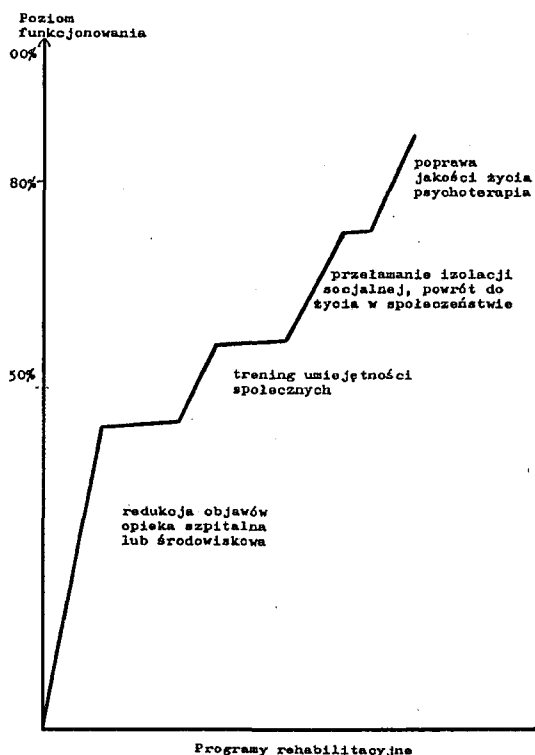
Key words: schizophrenia / maintenance treatment / pharmacotherapy

Wprowadzanie leków skutecznie usuwających objawy wytwórcze psychoz schizofrenicznych pozwoliło na rozwój wielu strategii oddziaływań pozafarmakologicznych. Powiązanie tych form terapii spowodowało zmniejszenie się wielomiesięcznych hospitalizacji (pobyków szpitalnych trwających przez ponad rok - do ok. 5%) i poszerzenie oferty rehabilitacji w społeczeństwie. O ile jeszcze dwadzieścia lat temu przedmiotem sporów była przewaga korzyści wynikających z farmakoterapii lub psychoterapii schizofrenii, to dziś podstawą prawidłowego leczenia jest równoległe:

- istnienie różnych form i rodzajów leczenia (szpital, oddziały dzienne, opieka środowiskowa),
- optymalna farmakoterapia dobrana indywidualnie w oparciu o analizę korzyści i ryzyka,
- systematyczne oddziaływanie psychospołeczne (interwencje psychoterapeutyczne, terapia rodzinna, treningi społeczne, warsztaty).

Wykres (Johnson 1990) ilustruje znaczenie poszczególnych oddziaływań terapeutycznych dla powrotu do przedchorobowego funkcjonowania w społeczeństwie (rys 1). Pomijając zawarte w nim pewne uproszczenie, podkreśla on konieczność określonej sekwencji oddziaływań w czasie począwszy od klinicznego wystąpienia objawów psychozy. Pytania, na które staramy się dziś znaleźć odpowiedź dotyczą właśnie optymalizacji czasu stosowania leczenia, a także cech choroby, chorego, terapeutów wskazujących na najlepszy dobór technik i form leczenia.

O ile np. analiza stanu potrzeb, zaburzeń postrzegania własnego "ja", cech obrazu chorobowego, mogą być przydatne przy wyborze rodzaju oddziaływań pozafarmakologicznych, to próby wykazania zależności pomiędzy efektywnością poszczególnych leków a określonymi cechami choroby lub chorych, jak dotąd nie doprowadziły do jednoznacznych wyników. Udało się jedynie opracować podstawowe, ogólne i formalne zasady farmakoterapii.



Rys. 1. Wpływ rodzajów terapii na poziom funkcjonowania chorych na schizofrenię (wg Johnson, 1990).

OKRES POCZĄTKOWY SCHIZOFRENII

Badania przebiegu psychoz wykazały, że lepsze rokowanie (dłuższe, pełniejsze poprawy) wiąże się z wczesnym rozpoczęciem farmakoterapii (Johnson 1989, Rzewuska 1988). Odsetek nawrotów w okresie roku sięga do 41%.

Potrzeby leczenia podtrzymującego nie można określić na podstawie objawów, żadnych cech chorych, ani wrażliwości na farmakoterapię. Obecnie panuje pogląd, że leczenie po ustąpieniu objawów wytwórczych winno trwać 1-2 lata (20).

Tabela 1, w której zestawiono odsetek nawrotów u chorych nieleczonych i przyjmują-

cych neuroleptyki dowodzi, że w pierwszym roku po zachorowaniu u osób leczonych znacznie rzadziej ponownie powraca psychoza.

W tabeli 2 zestawiono wyniki porównania odsetka nawrotów w 2 grupach: leczonych wyłącznie neuroleptykami lub poddanych farmakoterapii oraz przy stosowaniu terapii rodzinnej. Wskazują one na wyraźnie niższy procent nawrotów u chorych, których rodzinę objęto oddziaływaniami terapeutycznymi. Różnice były szczególnie duże w okresie pierwszych 9 miesięcy choroby, ale istotne także i w okresie dwóch pierwszych lat choroby.

Porównanie chorych, którzy przyjmowali leki krótko, z grupą przyjmującą leki co najmniej przez rok wykazało, że więcej powtórných zachorowań wystąpiło nie tylko u poddanych krótszemu leczeniu w przeciągu pierwszego, ale i w ciągu następnych 2, 3 i 4 lat. Według Kisslinga utrzymywanie leczenia podtrzymującego zmniejsza ryzyko nawrotu o 15% w pierwszym i o 40% w drugim roku od zachorowania. Wykazano także, że i odsetek przewlekłego przebiegu u leczonych przez rok jest po 4 latach choroby niższy niż u leczonych krócej.

Obserwacja kolejnych lat choroby wskazuje na to, że systematyczne przyjmowanie leków, brak konieczności hospitalizacji przez rok i dobry stopień remisji pozwalają na przewidywanie dalszego dobrego przebiegu choroby. Wśród tych pacjentów, u których drugi okres psychotyczny wystąpił w pierwszym roku choroby, kolejny nawrót w drugim roku choroby odnotowano u 15% systematycznie leczonych i u 65% z tych, którzy przyjmowali placebo. Podobnie dużą różnicę (48% i 80%) obserwowano w ciągu kolejnych 2 lat (Hogarty i wsp. 1974, N=374), co wskazuje na to, że u osób leczonych w roku następującym po pogorszeniu ryzyko kolejnego nawrotu spada w porównaniu z nieleczonymi.

Wystąpienie nawrotu wymusza radykalną zmianę farmakoterapii. Oznacza powrót do leczenia takiego, jakie stosowano w poprzednim epizodzie. Wyniki skuteczności leczenia

Tablica 1. Nawroty w grupie przyjmujących neuroleptyki i nieleczonych (Rybakowski 1993).

Autor	Liczba badanych	Okres badania w latach	Procent nawrotów po roku: leczeni / nieleczeni	
Troshinsky i wsp. (1962)	43	1	4	63
Leff i Wing (1971)	35	1	35	80
Chein (1975)	47	1	12	86
Rifkin i wsp. (1977)	73	1	5	75
Kane i wsp. (1982)	28	1	0	41
Müller i wsp. (1982)	50	1	8	72
Odejide i Aderoumu (1982)	70	1	19	56
Hogarty i wsp. (1974)	347	2	31 (48)*	68 (80)*
Crow i wsp. (1986)	120	2	38 (58)*	63 (70)*
Engelhardt i wsp. (1963, 1964, 1967)	446	4	15 (20)*	30 (31)*

*W nawiasach podano procent nawrotów po zakończeniu badania

wskazują na to, że kolejny okres leczenia podtrzymującego powinien być dłuższy i trwać 4-5 lat. Wskazuje na to duży odsetek nawrotów choroby notowany po odstawieniu neuroleptyków w remisji (tabela 3). Aczkolwiek wydaje się, że po upływie 4 roku leczenia ryzyko nawrotu nie zwiększa się, to nie ma dotąd dostatecznych danych z obserwacji dłuższych niż pięcioletnie.

Wystąpienie nawrotu wymaga *analizy czynników zwiastujących pogorszenie*. Zwykle

przez kilka tygodni przed nawrotem narastają zaburzenia snu lub emocjonalne. Ich wczesne dostrzeżenie może pozwolić na zmianę dawki leku i zapobiec psychozie. Jest to bardzo ważne, gdyż wraz z każdym kolejnym epizodem psychotycznym maleją szanse na pełne przystosowanie.

Dla uchwycenia wczesnych objawów pogorszenia mogą służyć ankiety proponowane w tym celu, jak np. ankieta wczesnych objawów Hirscha i Jolleya.

Tablica 2. Częstość nawrotów przy leczeniu neuroleptykami lub przy leczeniu skojarzonym (neuroleptyk+terapia rodzinna) (Rybakowski 1993).

Autor	Nawroty po 9 mies.		Nawroty po 2 latach	
	Leki + TR	Leki	Leki + TR	Leki
Leff i wsp. (1982 1985)	9	50	20	78
Faloon i wsp. (1982 1985)	6	44	17	83
Hogarty i wsp. (1986 1987)	10	29	33	66
Tarrier i wsp. (1988 1989)	8	53	33	59

TR - terapia rodzinna

Tablica 3. Nawroty po odstawieniu neuroleptyków po długiej remisji (Kane 1990),

Autor	Liczba badanych	Długość remisji	Okres po odstawieniu leków	Odsetek nawrotów
Hogarty i wsp. (1976)	41	2-3 lata	1 rok	65
Cheung (1981)	30	3-5 lat	1, 5 roku	62
Johnson (1979)	71	1-4 lat	2 lata	71
Dencker i wsp. (1980)	32	2 lata	2 lata	94
Wistedt (1981)	32	6 mies	2 lata	97

NOWE STRATEGIE LECZENIA

Ankieta wczesnych objawów (Hirsch, Jolley)

- Czy czujesz się nerwowo i napięty?
- Czy mniej jesz?
- Czy masz gorszą koncentrację uwagi?
- Czy gorzej śpisz?
- Czy masz gorsze samopoczucie, albo szybciej zapominasz lub czujesz niepokój?
- Czy czujesz, że inni mówią o tobie lub się naśmiewają?
- Czy jest ci smutno?
- Czy jesteś w stanie zająć się na raz dwiema sprawami?
- Czy rzadziej widzisz znajomych?
- Czy przestało cię coś interesować?

Badania (7) wykazały, że w okresie wcześniejszym niż tydzień przed dekompenzacją psychotyczną jest w stanie rozpoznać u siebie zmianę zachowania 52% leczonych ambulatoryjnie i 48% hospitalizowanych. Członkowie rodzin chorych leczonych ambulatoryjnie są w stanie rozpoznać u nich zmiany zachowania w 78% przypadków. Celowe jest określenie przez chorego, jakie objawy czy sposób przeżywania mogą być u niego zwiastunem pogorszenia (utrata zainteresowań, zwrócenie ku religii, zaburzenia snu, koncentracji, poczucie zubożenia itp.). Ważna jest umiejętność odróżnienia ich od zaburzeń przetrwałych i od objawów związanych z działaniem leków.

Szczególnego znaczenia umiejętności te zyskują przy stosowaniu dość szeroko ostatnio rozpowszechnionych nowych strategii leczenia podtrzymującego:

- stosowania małych dawek,
- farmakoterapii przerywanej,
- ich kombinacji.

Stosowanie małych dawek oznacza podawanie neuroleptyków w wysokości 10-20% (1/10 - 1/5) dawki standardowej. Metodę tę zapoczątkowały wyniki badań Kane, Mardera i Hogarty'ego (21) wskazujące na to, że przy stosowaniu przez rok flufenazyny o przedłużonym działaniu co 2 tygodnie w dawkach 25 mg lub 3,8 - 5 mg liczba nawrotów nie różniła się. Wśród chorych obserwowanych przez 2 lata przez Mardera (21) i Hirscha (16) liczba pogorszeń u leczonych dawką standardową (36%) była niższa niż w grupie otrzymującej małe dawki (69%). Jednakże wśród chorych otrzymujących zmiennie 5 i 10 mg co 2 tygodnie liczba nawrotów była podobna jak w grupie przyjmujących stale 25 mg. W grupie ocenianej przez Kane (19) u chorych otrzymujących małe dawki (1,25 mg lub 5 mg co 2 tygodnie) liczba nawrotów (56%) była podobna jak w grupie otrzymujących placebo. Wskazuje to, że graniczna dawka musi być wyższa niż 5 mg flufenazyny co 2 tygodnie. Przy leczeniu podtrzymującym małymi dawkami Goldstein i in. (6) wykazali profilaktyczne

Tablica 4. Ocena leczenia po wypisaniu ze szpitala 104 chorych na schizofrenię (69% pierwszorazowych) (Goldstein i wsp. 1978),

Sposób leczenia	Konieczność zmiany dawkowania leku lub rehospitalizacja	
	w ciągu 6 tygodni	w ciągu 6 miesięcy
Flufenazylna 25 mg co 2 tyg. + terapia rodzinna + interwencje kryzysowe	0	0
Flufenazylna 25 mg co 2 tyg.		14%
Flufenazylna 6,25 mg co 2 tyg. + terapia rodzinna + interwencje kryzysowe	9 - 10%	22%
Flufenazylna 6,25 mg co 2 tyg.	24%	48%

znaczenie oddziaływań pozafarmakologicznych (tabela 4).

Leczenie przerywane polega na (1) odstawieniu neuroleptyków w fazie remisji i (2) wznowieniu leczenia po wystąpieniu objawów prodromalnych lub psychotycznych i kontynuowaniu go aż do ponownej stabilizacji poprawy oraz na (3) kolejnym, powolnym odstawieniu leków.

U podstaw takiego modelu leżą obserwacje:

- u wielu pacjentów objawy występują epizodycznie,
- u ok. 40% zaostrzenia kończą się stanem spłasczenia afektu i apatii niewrażliwymi na leki,
- nawroty często poprzedzone są niespecyficznymi objawami prodromalnymi.

W badaniu Carpentera i in. (3) w ciągu 2 lat, w grupach leczonych z przerwami systematycznie, różnice liczby hospitalizacji nie były wielkie. W nasileniu objawów negatywnych i pozytywnych nie było różnic, a także i dostosowanie społeczne było podobne.

Jolley i in. (17) badali 54 pacjentów z półroczną remisją przez 2 lata. Połowa otrzymywała leczenie dawkami standardowymi, połowa zaś placebo. W przypadku wystąpienia objawów prodromalnych lub wytwórczych badani z obu grup otrzymywali dodatkowo haloperydol doustnie. Równolegle prowadzono terapię rodzinną. 54% otrzymujących placebo

i 8% leczonych neuroleptykami było rehospitalizowanych.

W ciągu roku 73% nawrotów w grupie placebo towarzyszyły objawy prodromalne, w drugim tylko 25%. Grupy te nie różniły się ani pod względem parametrów społecznych, ani częstością późnych dyskinez. Jediną różnicą było istnienie u leczonych neuroleptykami ostrych objawów pozapiramidowych.

Obserwacje Herza i in. (8) i Hirscha i in. (9) wskazują na to, że w grupie chorych, u których leczenie przerywano częściej, w ciągu roku notowano pogorszenia, jednak szybkie włączenie leków pozwalało uniknąć hospitalizacji tych chorych, a globalna ilość przyjętego leku była mniejsza niż u leczonych tradycyjnie. Jednak w drugim roku ilość globalna przyjętych neuroleptyków uległa znacznemu zwiększeniu, a liczba rehospitalizacji czterokrotnie wzrosła.

W tabeli 5 zestawiono częstość nawrotów w grupach chorych leczonych systematycznie i z przerwami.

Johnson (tabl. 6) wykazał także większe ryzyko agresji i autoagresji u chorych przyjmujących leki z przerwami (15).

Obie metody, zmierzające do maksymalnego ograniczenia ilości neuroleptyków są teoretycznie wskazane u tych chorych, których jakość życia i przystosowanie są dobre. Jednak lekarz może zdecydować się na propozycję

Tablica 5. Porównanie systematycznego leczenia i przerywanego pod względem częstości nawrotów,

Autor	Liczba chorych	Leczenie ciągłe		Leczenie przerywane	
		1 rok	2 lata	1 rok	2 lata
Jolley i wsp. (1989, 1990)	54	9	14	22	54
Carpenter i wsp. (1990)	116	33	39	55	62
Herz i wsp. (1991)	101	10	17	29	36
Müller i wsp. (1992)	365	15	23	35	49

takiej strategii farmakoterapii tylko wtedy, gdy są spełnione szczególne warunki:

- korzystny przebieg choroby - pełna poprawa
- współudział chorego w leczeniu
- podtrzymanie społeczne
- brak w przeszłości agresji i autoagresji
- bliskość lekarza, dobry kontakt
- oferta psychoterapeutyczna
- możliwość wczesnej interwencji.

W badaniach nad skutecznością leczenia małymi dawkami lub przerywania leczenia odstawkami chorych, których wykluczono z próby (ponad 3 okresy prodromów lub trwający ponad 9 tygodni epizod psychotyczny) był wysoki (Hirsch - 55%, Hogarthy - 68%, Marder - 86%, Pietzcker - 90%). Nakazuje to dużą ostrożność przy odnoszeniu tych wyników do populacji chorych.

Prześledzenie stanu psychicznego chorych, którzy po długiej remisji odstawili leki wyka-

zało duży odsetek nawrotów. Dlatego też odstawianie neuroleptyków należy przeprowadzać ostrożnie.

Przerwanie leczenia farmakologicznego może nastąpić tylko w warunkach utrzymania obserwacji pacjenta i bardzo powoli i tylko wówczas, gdy lekarz jest przekonany, że prognoza choroby jest dobra bez względu na brak, czy też stosowanie farmakoterapii. Sam chory musi też być przekonany o tym, że przerwanie leczenia nie wiąże się z nawrotem choroby.

Badania ukierunkowane na określenie długości remisji (Kane 1990), po której można odstawić leki, wykazały, że u 20% chorych z dobrą prognozą przez 4 następne lata nie doszło do nawrotu. Nie miała tu znaczenia długość okresu poprzedniego leczenia (rok czy 5 lat), brak nawrotu wynika więc z naturalnego przebiegu choroby. W badanej grupie u 50-60% chorych (u których prognozę uznano za

Tablica 6. Częstość agresji i autoagresji a leczenie przerywane (Johnson 1989).

	Leczenie przerywane N=60	Leczenie systematyczne N=56
Samouszkodzenia	16 *	6
Zachowania antysocjalne	13 **	2
Rehospitalizacje	39 ***	8
Przyjęcia przymusowe	17 **	2

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$,

dobrą) w ciągu roku nastąpił nawrót psychozy (19).

Porównanie liczby nawrotów (Johnson i in. 1983) u leczonych systematycznie i nieleczonych wykazało także, że bez względu na długość systematycznego leczenia liczba nawrotów spada po 24 miesiącach od odstawienia leków. Zdaniem niektórych autorów nawroty następujące po przerwaniu długiego i systematycznego leczenia są jednak bardziej nasilone. Natomiast w nawrotach u chorych nie przyjmujących długotrwale leków notuje się więcej zachowań wrogich i agresywnych, większa liczba hospitalizacji ma charakter przymusowy.

Porównanie odsetka nawrotów u nieleczonych (80%) przyjmujących leki doustnie (60%) i w postaci depot wykazało najniższy odsetek pogorszeń u przyjmujących iniekcje (40%). Ponadto, ta postać leków przynosi poprawę u części chorych niewrażliwych na leki podawane doustnie (15, 21, 23, 24). Chorzy przyjmujący leki w postaci depot rzadziej odmawiają zgody na leczenie (tylko 6-10%) niż przyjmujący doustnie (10-15%), co także może mieć związek z przestrzeganiem systematycznych kontaktów z lekarzem. Szczególnie korzystna jest ta postać leków u chorych, u których istnieje ryzyko nadużywania leków (10, 23).

DAWKI W LECZENIU PRZEWLEKŁYM

Zależność pomiędzy poziomem leku w osoczu, dawką i poprawą nie jest udokumentowana (Baldessarini i wsp. 1988, Davis i in. 1980). W psychozach lekoopornych, bardzo duże dawki rzadko powodują lepszy efekt niż dawki zwykłe (niekiedy właśnie w tych przypadkach poprawę przynosi redukcja dawek). Są skuteczne tylko u tych chorych, u których poziom leku w osoczu nie zależy od dawki standardowej (Mc Creadie i in. 1979). Stosowanie małych dawek co prawda zmniejsza ryzyko wystąpienia późnych dyskinez, ale wiąże się z częstszymi nawrotami. Tylko część chorych dobrze toleruje wahania dawek neu-

roleptyków, u większości niezbędna jest redukcja stopniowa (20).

Po roku leczenia ambulatoryjnego u połowy chorych można zredukować dawki w ciągu następnego roku o 30-50% (15).

Analiza stosowanych leków (Johnson i in. 1983) wskazuje na to, jak poważnym problemem leczenia są depresje i objawy pozapiramidowe (15-50% w ciągu 9 - 14 miesięcy).

Ryzyko depresji dwukrotnie przewyższa ryzyko nawrotu. Depresje najczęściej występują w przebiegu schizofrenii przewlekłych, bez względu na stosowane leczenie (2). Liczba rehospitalizacji z powodu wystąpienia w schizofrenii objawów depresyjnych jest równa tym, które są wynikiem zaostrzeń psychotycznych. Większość depresji nie wiąże się z leczeniem, prawdopodobnie depresje polekowe stanowią około 1/4 wszystkich. Najczęściej występują w 6-12 miesięcy po zaostrzeniu psychozy. W psychozach o częstych nawrotach często są wczesnymi objawami pogorszenia. Jedna trzecia depresji przemija w przeciągu 1-2 miesięcy remisji, połowa w okresie 6 miesięcy. Ale w tym okresie najwyższe jest ryzyko samobójstwa (10%). W przypadku depresji akinetycznej szybką poprawę przynoszą leki cholinolityczne. Depresje farmakogenne wymagają zmniejszenia dawki lub zmiany leku. U 20% chorych na schizofrenię stosowane są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Jednak tylko w jednym z przeprowadzonych 19 badań dodanie TLPD spowodowało lepszy wynik leczenia niż osiągnięty przez stosowanie samych tylko neuroleptyków.

Własne badania przebiegu schizofrenii u chorych z rejonu Mokotowa (28) wykazały, że u około 50% chorych, którzy zachorowali na schizofrenię w ciągu roku wystąpił nawrót. W ciągu 5 lat od pierwszych objawów psychotycznych u 70% wszystkich chorych, mimo leczenia ambulatoryjnego nastąpiły kolejne dwa nawroty.

Aczkolwiek część lekarzy uważa, że po ustąpieniu pierwszego epizodu paranoidalnego nie należy podawać neuroleptyków dłużej niż przez 3 miesiące, to wyniki badań Kane i

wsp. (18), Johnsona (15), Merlo (23) i innych (20) wskazują na celowość utrzymania leczenia podtrzymującego przez 2 lata. Wyniki cytowanych badań przemawiają za tym, że przy powtórzeniu się psychozy celowe jest stosowanie leczenia podtrzymującego przez okres 4-5 lat. U chorych zagrożonych w okresie zaostrzeń samouszkodzeniami lub czynnie agresywnych i przy częstych nawrotach nie można ustalić okresu zakończenia podtrzymującego (Kissling i in. 1991). Przerwywany sposób podawania neuroleptyków i leczenie małymi dawkami prawdopodobnie ułatwiają poprawę przystosowania, ale też, zwłaszcza w pierwszych dwóch latach choroby, wykazano wystąpienie większej liczby nawrotów i ponownych hospitalizacji. Wielkość dawek w leczeniu podtrzymującym zazwyczaj wynosi 50-70% dawki skutecznej przy leczeniu poprzedzającym poprawę psychozy. Prawdopodobnie dużo mniejsze dawki mogą również skutecznie zapobiegać nawrotom schizofrenii, jednak dotychczas przeprowadzone badania w tym kierunku nie pozwalają na określenie ich wysokości.

PIŚMIENNICTWO

- 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.
- Bandelow B., Müller P., Frick M., Gaebel W., Linden M., Müller-Spahn F., Pietzcker A., Tageler J.: Depressive Syndromes in schizophrenic Patients under neuroleptic therapy. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1992, 241, 291-295.
- Carpenter W.T., Heinrichs D.W.: Early intervention, time-limited, targeted pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1983, 9, 533-542.
- Carpenter W.T., Heinrichs D.W., Hanlon T.E.: A comparative trials of pharmacologic strategies in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1987, 144, 1466-1470.
- Davis J.M., Schaffer C.B., Villian G.A., Kinard C., Chan C.: Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schiz. Bull.* 1980, 6, 70-87.
- Goldstein M.J., Rodnick E.H., Evans J.R., May P.R.A., Steinberg M.R.: Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1978, 35, 1169-1177.
- Herz M.J., Melville C.: Relapse in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1980, 137, 801-805.
- Herz M.J., Szymanski H.V., Simon J.C.: Intermittent medication for stable schizophrenic outpatients: an alternative to maintenance medication. *Am. J. Psychiatry* 1982, 139, 918-922.
- Hirsch S.R., Jolley A.G.: Das dysphorische Syndrom in der Schizophrenie und seine Implikationen für den Rückfall. W: Böker W., Brenner H.D.: Schizophrenie als systemische Störung. Huber, Bern. 1989, 94-103.
- Hofmann P., Melisch B., Zapotoczky H.G., Kulkandi F.: Neuroleptische Niedrigdosis-Langzeitstrategie und intermittierende Behandlungsstrategien bei chronisch Schizophrenen - ein kritischer Überblick. *Fortschr. Neurol.Psychiatr.* 1993, 61, 195-200.
- Hogarty G.E., Goldberg S.C., Schoder W.: Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. W: Greenblatt M. (red.): *Drugs in combination with other therapies.* Grune and Stratton, New York 1975.
- Johnson D.A.W., Pasterski G., Ludlow J.M., Street K., Taylor R.D.W.: The discontinuance of maintenance neuroleptic therapy in chronic schizophrenic patients: drug and social consequences. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983, 67, 339-352.
- Johnson D.A.W.: Antipsychotic medication: Clinical guidelines for maintenance therapy. *J. Clin. Psychiatry.* 1985, 46, 6-15.
- Johnson D.A.W., Dencker S.J.: Maintenance treatment of chronic schizophrenia. *Lundbeck A/S, Copenhagen* 1990.
- Johnson D.A.W.: Modern trends in the treatment of chronic schizophrenia. *Herman and Fischer*, 1989.
- Jolley A.G., Hirsch S.R., Mc Rink A., Manchandra R.: Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic out patients. *Br. Med. J.* 1989, 298, 985-990.
- Jolley A.G., Hirsch S.R., Morrison E., Mc Rink A., Wilson L.: Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic out patient: clinical and social outcome at two years. *Br. Med. J.* 1990, 301, 837-842.
- Kane J.M., Lieberman J.A.: Maintenance pharmacotherapy in schizophrenia. W: *Psychopharmacology.* Heltzer H.Y. (wyd.) Progress, 1987, 1103-1109.
- Kane J.M.: Treatment programme and longterm outcome in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1990, suppl. 358, 151-157.
- Kissling W., Kane J.M., Barnes T.R.E., Dencker S.J., Fleischhacker W.W., Goldstein B.J., Johnson D.A.W., Marder S.R., Müller-Spahn F., Tegeler J., Widstedt B., Woggon B.: Guidelines for neuroleptic prevention in schizophrenia: towards a consensus view. W: Kissling W. (red.): *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia.* Springer, Berlin-New York 1991, 155-163.
- Marder S.R., Van Putten T., Mintz J., Lebell M., Mc Kenzie J., May P.R.: Low-and conventional - dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. Two years outcome. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 518-521.
- Mc Creadie R.G., Flanagan W.L., Mc Knight J.: High dose flupenthixol decanoate in chronic schizophrenic. *Br. J. Psychiatry* 1979, 135, 175-179.

23. Merlo M.C.G.: Alternative Medikationsverfahren für die Schizophrenie - Langzeittherapie mit Neuroleptica. *Swiss.Med.* 1992, 1, 47-49.
24. Möller H.J.: Indikation und Differenzialindikation der neuroleptischen Langzeitmedikation. W: Pichot R., Möller H.J. (red.): *Neuroleptica Rundschau 1952-1986, Künftige Entwicklungen*, Springer, Berlin 1987, 239-247.
25. Müller P., King J., Lohrengel S., Stenber H., Hartmann W., Jung F., Pudiel V.: Die neuroleptische Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen. *Nervenarzt*, 1977, 48, 560-561.
26. Pietzker A.: Ambulante neuroleptische Intervalltherapie - eine Alternative zur Langzeitmedikation? W: Heinrich K. (red.): *Leitlinien neuroleptischer Therapie*. Springer, Berlin-Barcelona 1990, 121-134.
27. Rybakowski J.: Długoterminowe leczenie schizofrenii. *Leki Psychotropowe*, 1993, 2.
28. Rzewuska M.: *Charakterystyka przebiegu schizofrenii paranoidalnych*. IPiN, Warszawa 1988.

*Adres: Doc. Małgorzata Rzewuska, Samodzielna Pracownia Farmakoterapii IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*