



IGNORANTIA NOCET

Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 29.10.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszeko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz rekomendacji finansowych; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis kompartora; ⊗ Opis aktualnej praktyki klinicznej; ⊗ Niezaspokojona potrzeba lecznicza; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis kierunków analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Opis stosowanych skal i kwestionariuszy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis komparatora; ⊗ Opis efektów zdrowotnych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	20
3. Problem zdrowotny – schizofrenia z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.....	21
3.1. Populacja docelowa	21
3.2. Definicja i klasyfikacja	22
3.2.1. Objawy pozytywne	24
3.2.2. Objawy negatywne.....	25
3.3. Etiologia i patogeneza.....	29
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	30
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	36
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	41
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	46
4.1. Wytyczne kliniczne.....	46
4.1.1. Wytyczne zagraniczne	47
4.1.2. Wytyczne polskie	63
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	76
4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	77

5. Interwencja – kariprazyna	81
5.1. Rekomendacje finansowe	84
5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	84
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT	87
6. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	87
6.1. Opis komparatorów	93
7. Efekty zdrowotne.....	99
8. Rodzaj i jakość dowodów	104
9. Kierunki analiz	105
9.1. Analiza kliniczna.....	105
9.2. Analiza ekonomiczna	110
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	111
10. Załączniki	112
10.1. Kwestionariusz do oceny przeważających objawów negatywnych	112
10.2. Skale i kwestionariusze stosowane do monitorowania postępu choroby i leczenia	112
10.2.1. Skala AIMS	112
10.2.2. Skala BARS	113
10.2.3. Skala BNSS	117
10.2.4. Skala BPRS	117
10.2.5. Skala CAINS	118
10.2.6. Skala Calgary.....	118

10.2.7. Skala CGI.....	119
10.2.8. Skala GAF.....	120
10.2.9. Skala KOSS	121
10.2.10. Skala MTSD.....	122
10.2.11. Skala PANSS.....	122
10.2.12. Skala PSP.....	123
10.2.13. Skale PSYRATS	124
10.2.14. Skala SANS	125
10.2.15. Skala SAPS	126
10.2.16. Skala SAS.....	127
10.2.17. Kwestionariusz NSA-16.....	128
10.2.18. Lista SDS.....	128
10.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	129
11. Spis tabel	130
13. Bibliografia.....	132

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AIMS	ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> – Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APA	ang. <i>American Psychiatric Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Psychiatryczne
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BAP	ang. <i>British Association for Psychopharmacology</i> – Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologii
BARS	ang. <i>Barnes Akathisia Rating Scale</i> – skala akatyzy Barnes
BNF	ang. <i>British national formulary</i> – brytyjski krajowy receptariusz
BNSS	ang. <i>The Brief Negative Symptom Scale</i> – krótka skala służąca do oceny objawów negatywnych
BPRS	ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> – krótka skala oceny psychiatrycznej
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAINS	ang. <i>The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms</i> – wywiad kliniczny oceniający objawy negatywne
CDSS	ang. <i>Calgary Depression Scale for Schizophrenia</i> – skala Calgary oceniająca nasilenie objawów depresyjnych u chorych na schizofrenię
CGI-I	ang. <i>Clinical Global Impression Scale Improvement</i> – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotycząca poprawy
CGI-S	ang. <i>Clinical Global Impression Scale Severity</i> – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotycząca ciężkości objawów
CGI-SCH	ang. <i>Clinical Global Impression Scale – Schizophrenia</i> – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego w Schizofrenii
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DSM-IV-TR	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision</i> – Podręcznik Diagnostyki i Statystyki Zaburzeń Psychiczych, wersja czwarta
DSM-V5	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition</i> – Podręcznik Diagnostyki i Statystyki Zaburzeń Psychiczych, wersja piąta
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPA	ang. <i>European Psychiatric Association</i> – Europejskie Stowarzyszenie Psychiatryków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GAF	ang. <i>Global Assessment of Functioning</i> – skala ogólnej oceny funkcjonowania
GUS	Główny Urząd Statystyczny

Skrót	Rozwinięcie
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
IMPS	ang. <i>Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale</i> – wielowymiarowa skala oceny psychiatrycznej
KAR	kariprazyna
KOSS	kliniczna ocena syndromów schizofrenicznych
MAP-SR	ang. <i>Motivation and Pleasure Scale – Self Report</i> – skala samooceny motywacji i możliwości odczuwania przyjemności
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza istotna klinicznie różnica
MTSD	ang. <i>Maryland Trait and State Depression</i> – marylandzka skala do oceny cech i stanów depresyjnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NSA	ang. <i>Negative Symptom Assessment</i> – kwestionariusz do oceny objawów negatywnych
PANSS	ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PDS	ang. <i>Proxy for the Deficit Syndrome</i> – skala zastępcza służąca do diagnozowania zespołu ubytkowego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PNS	ang. <i>persistent negative symptoms</i> – przetrwałe objawy negatywne
PSP	ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i> – skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego
PSYRATS	ang. <i>psychotic symptom rating scales</i> – skala oceny objawów psychotycznych
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RANZCP	ang. <i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists</i> – Królewskie Australijsko-Nowozelandzkie Kolegium Psychiatryków
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RYS	rysperydon
SANS	ang. <i>Scale for Assessment Negative Symptoms</i> – Skala Oceny Objawów Negatywnych
SAPS	ang. <i>Scale for Assessment Positive Symptoms</i> – Skala Oceny Objawów Pozytywnych

Skrót	Rozwinięcie
SAS	ang. <i>Simpson-Angus Scale</i> – Skala oceny Simpсона i Angusa
SDS	ang. <i>Schedule for the Deficit Syndrome</i> – lista służąca do diagnozowania zespołu ubytkowego
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – szkocka agencja tworząca wiarygodne wytyczne praktyki klinicznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SNS	ang. <i>Self-assessment of Negative Symptoms</i> – skala samooceny objawów negatywnych
SSRI	ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
URPLW MiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WFSBP	ang. <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i> – Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)
ZZN	złośliwy zespół neuroleptyczny

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Reagila® (kariprazyna) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS:

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

PROBLEM ZDROWOTNY

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)*, produkt leczniczy Reagila® jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u chorych dorosłych.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy **populacja docelowa** (wnioskowana) dla produktu leczniczego Reagila® (kariprazyna), obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Populacja ta zawiera się zatem w zarejestrowanym wskazaniu dla leku Reagila®.

Zawężenie populacji docelowej do chorych z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi, u których nie występują objawy depresyjne wynika z faktu, iż biorąc pod uwagę efektywność kosztową terapii, wyodrębniono populację docelową obejmującą chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z zastosowania kariprazyny i u których występuje największa niezaspokojona potrzeba terapeutyczna. Należy także podkreślić, iż w populacji chorych z z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi negatywnymi stosowanie kariprazyny rekomenduje Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP).

Schizofrenia to przewlekłe i wyniszczające zaburzenie psychiczne. W obrazie choroby występują dwie odmienne grupy objawów:

- ⊗ wytwórcze (**pozytywne**) o gwałtownym początku i zmiennym przebiegu, które (zależnie od stosowanej definicji) obejmują m.in. omamy, urojenia, niewielkie upośledzenie poznawcze, halucynacje, błędne skojarzenia i dziwaczne zachowania;
- ⊗ ubytkowe (**negatywne**) o charakterze przewlekłym i stopniowym, podstępny rozwój.

Objawy ubytkowe nazywamy negatywnymi, ponieważ wiążą się z ograniczeniem (zmniejszeniem lub odjęciem) pewnych dotychczasowych możliwości chorego. **Objawy negatywne schizofrenii są poważnym problemem diagnostycznym i klinicznym.** Obejmują one dysfunkcje w komunikacji, spłylenie ekspresji emocji (afektu), utratę zainteresowań relacjami społecznymi, ograniczenie bądź wręcz zniesienie doznawania przyjemności, spadek motywacji, ograniczenie przeżywania radości (anhedonię), apatię a w skrajnych przypadkach całkowitą „bezwolność” (tzw. awolicję).

W literaturze naukowej można spotkać się z różnymi terminami określającymi objawy negatywne. W opublikowanych w styczniu 2019 roku *Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczących leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi* wskazano, iż **objawy negatywne obejmują: błąd afekt, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem, awolicja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, spowolnienie ruchowe, aspołeczność.**

Objawy ubytkowe w większym zakresie niż objawy wytwórcze, odpowiadają za pogorszenie funkcjonowania chorych. Zarówno zubożenie uczuciowe, jak i zdawkowość wypowiedzi poprzez ograniczenie komunikacji werbalnej (słownej) i niewerbalnej (pozasłownej), może osłabić poczucie więzi i bliskości z chorą osobą. Mogą one prowadzić do pogłębiającej się izolacji chorego. Chory może mieć problemy z opowiadaniem o swoich przeżyciach, troskach i potrzebach.

W opublikowanych w styczniu 2019 roku *Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczących leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi* wskazano, iż kryteria diagnostyczne dla schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi obejmują:

- a) utrzymywanie się objawów negatywnych przewlekłe przez co najmniej 6 miesięcy;
- b) uzyskanie następującej punktacji w *Kwestionariuszu do Oceny Przeważających Objawów Negatywnych*:
 - ⊗ suma punktów w podskali objawów negatywnych ≥ 24 pkt;
 - ⊗ 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na ≥ 4 pkt:
 - ⊗ błąd afektu,
 - ⊗ awolicja,
 - ⊗ brak spontaniczności/płynności w rozmowie;
 - ⊗ suma punktów w podskali objawów pozytywnych ≤ 19 pkt.¹

Wskazane kryteria są także zgodne z zaleceniami przedstawionymi w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu schizofrenii*, opublikowanymi przez EMA.

Objawy negatywne schizofrenii mogą prowadzić do tzw. załamania linii życiowej, czyli zmiany dotychczasowych planów, zamierzeń i celów życiowych chorego. Negatywne objawy schizofrenii są silnie związane z przewlekłą chorobowością, obniżonym funkcjonowaniem

¹Objawy negatywne: błąd afektu, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem, awolicja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, spowolnienie ruchowe, aspołeczność.
Objawy pozytywne: urojenia, niezwykle treści myślowe, omamy, postawa wielkościowa, przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość.

psychospołecznym, wysokim stopniem bezrobocia i znacznymi kosztami społecznymi i ekonomicznymi. **Objawy negatywne przyczyniają się pogorszenia jakości życia chorych, wpływają także na relacje chorych z innymi osobami czy możliwość wykonywania pracy zawodowej.**

Zgodnie z wynikami badań z różnych ośrodków uważa się, że w **przypadku chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, w porównaniu z pozostałymi chorymi na schizofrenię występuje gorsze rokowanie i chorzy ci są częściej oporni na leczenie.** W porównaniu do osób z niedeficytowymi postaciami schizofrenii u chorych ze znaczącym nasileniem objawów negatywnych schizofrenii często konieczne są wizyty domowe, a ponadto charakteryzują się oni m.in.: dłuższym czasem hospitalizacji psychiatrycznych, większym ryzykiem samobójstw, bezdomności, uzależnienia od alkoholu i używania szkodliwych substancji psychoaktywnych, utratą relacji i wykluczeniem społecznym.

Szacuje się, że schizofrenia występuje u ok. 1% chorych w populacji ogólnej. Określenie liczebności populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne jest bardzo trudne, gdyż brakuje wiarygodnych polskich danych literaturowych i statystyk.

Zgodnie z wynikami badania epidemiologiczno-społecznego, przeprowadzonego wśród lekarzy psychiatrów i opublikowanego w 2019 roku, w Polsce szacowana wielkość populacji leczonych farmakologicznie, dorosłych pacjentów ze schizofrenią spełniających zawężone kryteria przeważających objawów negatywnych², utrzymujących się przewlekłe od 6 miesięcy lub dłużej, wynosi 20 477 osób (0,07% osób dorosłych w Polsce).

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Zgodnie z wynikami badania epidemiologiczno-społecznego, przeprowadzonego wśród lekarzy psychiatrów i opublikowanego w 2019 roku, wśród dorosłych pacjentów ze schizofrenią spełniających zawężone kryteria przeważających objawów negatywnych, utrzymujących się przewlekłe od 6 miesięcy lub dłużej, u 76% objawy

²suma punktów w podskali objawów negatywnych ≥ 24 pkt; 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na ≥ 4 pkt każdy: błąd afekt, awolucja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie; suma punktów w podskali objawów pozytywnych ≤ 19 pkt

negatywne mają charakter pierwotny (wyłącznie, lub ze współistniejącymi objawami wtórnymi), około 5% chorych ma według lekarzy wyłącznie wtórne objawy negatywne, a u 18% nie można było określić ich charakteru. Obecność towarzyszących objawów depresyjnych stwierdza się zaś u 27% chorych.

Na podstawie powyższych danych można oszacować, iż populacja dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, obejmuje w Polsce 12 405 chorych.

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych, u chorych z przewagą objawów negatywnych, brakuje terapii o udowodnionej skuteczności na podstawie badań randomizowanych, kontrolowanych aktywną interwencją. **Kariprazyna jest jedynym lekiem, zalecanym przez wytyczne PTP 2019 do stosowania w leczeniu chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.**

Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych, w przypadku chorych wykazujących **pełne spektrum objawów negatywnych** odnalezione wytyczne zalecają zastosowanie następujących leków: amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, kwetiapina, olanzapina, lurasydol, paliperydon, rysperydon, sertindol, zyprazydon.

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne została określona na podstawie wyników badania epidemiologiczno-społecznego, którego celem była analiza częstości występowania oraz terapii stosowanych u chorych z przeważającymi, przetrwałymi objawami negatywnymi. Celem projektu było m.in. opisanie profilu klinicznego i prowadzonego leczenia u dorosłych chorych leczonych w Polsce z powodu schizofrenii, z przeważającymi objawami negatywnymi, utrzymującymi się przewlekłe. Badanie dotyczyło dorosłych chorych będących pod opieką lekarzy psychiatrów,

praktykujących w lecznictwie otwartym lub w domach pomocy społecznej i zakładach opiekuńczo leczniczych. Celem badania było odzwierciedlenie rzeczywistej ambulatoryjnej praktyki lekarzy.

Według wskazań lekarzy psychiatrów, biorąc pod uwagę udział stosowanych leków w analizowanej podgrupie pacjentów, niezależnie czy zaleconych w monoterapii, czy w połączeniu z innymi preparatami przeciwpsychotycznymi, można stwierdzić, że aktualnie w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią spełniających zawężone kryteria przeważających objawów negatywnych³ utrzymujących się przewlekłe od min. 6 miesięcy, z objawami negatywnymi o charakterze pierwotnym, bez towarzyszących objawów depresyjnych **najczęściej stosowanymi lekami są: olanzapina (46% chorych), aripiprazol (32%) oraz rysperydon (17%)**. Jak podkreślono w publikacji *Wróbel 2019*, w momencie przeprowadzenia badania żadna z wymienionych przez lekarzy substancji czynnych nie posiadała rejestracji w leczeniu przeważających i przetrwałych objawów negatywnych schizofrenii. Pozostałe preparaty przeciwpsychotyczne stosowane są relatywnie rzadko, nie częściej niż u 8% chorych z populacji poddanej analizie.

Leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu, podawane w formie iniekcji są stosowane jedynie przez 10% chorych (90% chorych stosuje więc postacie podawane doustnie).

Należy zauważyć, iż według wskazań wytycznych *PTP 2019*, większość wymienionych powyżej leków nie była jednak przebadana w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Obecnie dostępne leki przeciwpsychotyczne, wykazują skuteczność głównie w leczeniu objawów pozytywnych i jedynie ograniczoną skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych. Ponadto leczenie niektórymi lekami przeciwpsychotycznym II generacji wywołuje poważne metaboliczne działania niepożądane, które także mogą się wiązać z nasileniem objawów negatywnych i obecnością deficytów poznawczych.

Również autorzy przeglądu systematycznego *Krause 2018* wskazują, iż dla niewielu leków antypsychotycznych przeprowadzono badania w populacji chorych z dobrze

³suma punktów w podskali objawów negatywnych ≥ 24 pkt; 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na ≥ 4 pkt każde: błąd afekt, awolucja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie; suma punktów w podskali objawów pozytywnych ≤ 19 pkt.

scharakteryzowanymi objawami negatywnymi. W większości przypadków dane dla tej populacji uzyskano na podstawie analiz *post-hoc* z większych badań, które nie zostały zaprojektowane w celu oceny chorych z przeważającymi objawami negatywnymi.

W rozpatrywanej populacji chorych, brakuje więc w Polsce dostępu do terapii o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i udowodnionej skuteczności na podstawie silnych dowodów naukowych tj. badań randomizowanych kontrolowanych aktywną interwencją. **Skuteczne leczenie objawów negatywnych coraz częściej uznaje się za jedno z głównych wyzwań współczesnej psychofarmakologii.** W opinii europejskiej, jak i amerykańskiej agencji leków, rozwój technologii medycznych i poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych dla chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi jest niezwykle istotny.

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę fakt, iż:

- ⊕ objawy negatywne schizofrenii mogą prowadzić do tzw. załamania linii życiowej, czyli zmiany dotychczasowych planów, zamierzeń, celów życiowych chorego oraz są związane ze znacznym ograniczeniem funkcjonowania chorego i niekorzystnym rokowaniem;
- ⊕ w Polsce brak jest finansowania ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* opcji terapeutycznych wskazanych w leczeniu chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, o udowodnionej skuteczności wykazanej na podstawie badań randomizowanych kontrolowanych aktywną interwencją;
- ⊕ stosowane obecnie leki przeciwpsychotyczne wykazują skuteczność głównie w leczeniu objawów pozytywnych i jedynie ograniczoną skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych, a większość tych leków nie była przebadana w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi,

u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy Reagila® (kariprazyna) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.

Kariprazyna jest nowym, atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Jest to częściowy agonista receptora dopaminowego D3 i D2. Interakcja kariprazyny z receptorami D3 powoduje działanie prokognitywne w zakresie zaburzeń pamięci roboczej, przerzutności uwagi, rozpoznawania i uczenia się. Istnieją także doniesienia, że częściowy agonizm wobec receptorów D3/D2, poprzez zmniejszone oddziaływanie na układ nagrody, może stanowić podstawę braku uzależniającego działania kariprazyny. Aktywność biologiczna kariprazyny obejmuje także jej interakcje z receptorami serotoniny, w tym 5-HT1A, która może powodować poprawę w zakresie objawów negatywnych i depresyjnych. Kariprazyna wykazuje stosunkowo niskie powinowactwo wobec receptora histaminowego H1, muskarynowych receptorów M1 i receptorów α 1. Dlatego oczekuje się, że jej stosowanie będzie się wiązało z niewielkim ryzykiem sedacji, wystąpienia metabolicznych działań niepożądanych czy niedociśnienia.

Lek ten jako jedyny spośród analizowanych leków przeciwpsychotycznych ma badanie potwierdzające jego istotną statystycznie przewagę nad innym lekiem II generacji w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi, u których taki stan kliniczny pozostawał stabilny od co najmniej 6 miesięcy. **Kariprazyna wpisuje się więc w obszar terapeutyczny, w którym obecnie stosowane są leki przeciwpsychotyczne o niewystarczająco udowodnionej skuteczności i od dawna wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej.**

KOMPARATOR

Kariprazyna jest jedynym lekiem, zalecanym przez wytyczne *PTP 2019* do stosowania w leczeniu chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. W przypadku chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych odnalezione wytyczne zalecają zastosowanie następujących leków: amisulpryd, aripiprazol, klozapina, kwetiapina, lurazydon, olanzapina, paliperydon, rysperydon, sertindol, zyprazydon. Mogą stanowić potencjalne komparatory dla kariprazyny w analizowanej populacji chorych. Należy jednak podkreślić, iż leki te są finansowane w Polsce w leczeniu schizofrenii lub w chorobach psychicznych, bez wyszczególnienia populacji chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Ponadto leki te są skuteczne głównie w leczeniu objawów pozytywnych schizofrenii, a

zdecydowanej większości nie były one przebadane w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi została określona na podstawie wyników badania przeprowadzonego wśród lekarzy psychiatrów i opublikowanego w 2019 roku.

Według wskazań lekarzy psychiatrów, biorąc pod uwagę udział stosowanych leków w analizowanej podgrupie pacjentów, niezależnie czy zaleconych w monoterapii, czy w połączeniu z innymi preparatami przeciwpsychotycznymi, można stwierdzić, że aktualnie w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią spełniających zawężone kryteria przeważających objawów negatywnych⁴ utrzymujących się przewlekle od min. 6 miesięcy, z objawami negatywnymi o charakterze pierwotnym, bez towarzyszących objawów depresyjnych **najczęściej stosowanymi lekami są: olanzapina (46% chorych), aripiprazol (32%) oraz rysperydon (17%)**. Pozostałe wskazane leki (m.in. kwetiapina, amisulpryd, kłozapina, haloperydol, flupentyksol, lewomepromazyna) stosowane są nie częściej niż u 8% chorych.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, iż spośród refundowanych w Polsce leków przeciwpsychotycznych wskazanych jako potencjalne komparatory dla kariprazyny w analizowanej populacji chorych, olanzapina, aripiprazol i rysperydon są najczęściej stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej. Według dostępnych danych leki te podawane są głównie doustnie. **Uznano więc, iż stosowane doustnie olanzapina, aripiprazol i rysperydon powinny stanowić komparatory dla analizowanej interwencji w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.**

⁴suma punktów w podskali objawów negatywnych ≥ 24 pkt; 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na ≥ 4 pkt każde: błąd afekt, awolucja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie; suma punktów w podskali objawów pozytywnych ≤ 19 pkt.

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

EFEKTY ZDROWOTNE

Według danych przedstawionych w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu schizofrenii*, opublikowanych przez Europejską Agencję Leków, do oceny objawów negatywnych konieczne jest zastosowanie specjalnie zaprojektowanych skal (np. skali PANSS⁵). W ramach oceny skuteczności, pierwszorzędowy punkt końcowy należy przedstawić jako liczbową zmianę wyniku na skali służącej do oceny objawów schizofrenii od punktu początkowego do pomiaru końcowego. Istotne jest, aby zaprezentować liczbę chorych z określonym (uprzednio zdefiniowanym) stopniem poprawy w punktowej skali oceny objawów (tj. należy wskazać częstość występowania odpowiedzi). Wymaga się także wykazania poprawy funkcjonowania chorych, np. poprawy zdolności funkcjonowania jako kluczowego parametru drugorzędowego.

Na podstawie zgromadzonych danych uznano, iż w ramach *Analizy klinicznej* dla kariprazyny w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ nasilenie objawów schizofrenii (w tym objawów negatywnych) i stopień poprawy;
- ⊗ poprawa funkcjonowania chorego;
- ⊗ nasilenie objawów pozapiramidowych;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi, wpływ leku na wywoływanie myśli i zachowań samobójczych, na masę ciała i metabolizm oraz na układ sercowo-naczyniowy).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji refundacyjnych.

⁵ Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych

RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów w populacji docelowej.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny względem wybranych komparatorów w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Reagila® (kariprazyna) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Reagila® (kariprazyna) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Reagila® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać Analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Reagila® (KAR, kariprazyna) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2012] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS:

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊗ proponowana interwencja (I);
-

- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny – schizofrenia z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Reagila® jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u chorych dorosłych [ChPL Reagila®].

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Populacja ta zawiera się zatem w zarejestrowanym wskazaniu dla leku Reagila®.

Zawężenie populacji docelowej do dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne wynika z faktu, iż biorąc pod uwagę efektywność kosztową terapii, wyodrębniono populację docelową obejmującą chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z zastosowania kariprazyny i u których występuje największa niezaspokojona potrzeba terapeutyczna. Należy także podkreślić, iż w populacji chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi stosowanie kariprazyny rekomenduje Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP) [PTP 2019b].

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (schizofrenia) ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej tj. chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Według obecnie obowiązującej Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) schizofrenię klasyfikuje się do grupy F20 [MKChiPZ]⁶.

Schizofrenia jest chorobą uznawaną za jedno z najcięższych zaburzeń psychicznych. Charakteryzuje ją występowanie zniekształceń myślenia, percepcji, emocji, języka, poczucia samego siebie oraz zachowania. Ważnym i nieodłącznym elementem obrazu klinicznego schizofrenii są zaburzenia poznawcze (upośledzenie pamięci, uwagi, zdolności uczenia się itp.) [Jarema 2016]. Objawem często towarzyszącym schizofrenii jest psychoza, przejawiająca się, np. doświadczaniem halucynacji słuchowych (słyszenie głosów) i urojeń (utrwalone fałszywe przekonania) [Frankenburg 2018].

Ze względu na różnorodność występujących objawów oraz odmienne funkcjonowanie chorych za właściwe uznaje się posługiwanie terminem „grupa schizofrenii” [Jarema 2016]. **Podział schizofrenii nie jest do końca jasny i usystematyzowany – klasyfikacja podlega stałym aktualizacjom.**

W literaturze najczęściej występuje 6 typów (postaci) schizofrenii, które scharakteryzowano w tabeli poniżej.

⁶ W czerwcu 2018 roku opublikowano nową, 11. wersję klasyfikacji ICD (ICD-11), która wejdzie do użytku w 2022 roku. W odniesieniu do rozdziału opisującego schizofrenię w klasyfikacji ICD-11 pojawił się szereg zmian w porównaniu do poprzedniej wersji. W przypadku schizofrenii pominięto podtypy z klasyfikacji ICD-10 takie jak „paranoidalny”, „hebefreniczny” i „katatoniczny” oraz zmniejszono wagę objawów pierwszorzędowych Schneidera ze względu na brak wystarczających dowodów ich klinicznej użyteczności i stabilność z upływem czasu. W ramach zmian wprowadzono także m.in. nowe specyfikatory dla pierwotnych zaburzeń psychotycznych (specyfikatory objawów pozytywnych, objawów negatywnych, depresji, manii, objawów psychomotorycznych oraz objawów poznawczych) oraz nowe specyfikatory przebiegu (umożliwiające różnicowanie między pierwszymi i kolejnymi epizodami pierwotnych zaburzeń psychotycznych oraz chronicznymi typami przebiegu). Wśród ostrych epizodów możliwe będzie rozróżnienie pomiędzy stanami ostrymi pełnoobjawowymi, stanami częściowej i pełnej remisji. Inne istotne zmiany obejmują redefinicję zaburzenia schizoafektywnego jako czasowego (równoczesnego) współwystępowania schizofrenii i zaburzenia nastroju, a także ulepszony sposób określenia ostrych i krótkotrwałych zaburzeń psychotycznych, z objawami lub bez objawów schizofrenii, w celu uzyskania wyraźniejszego klinicznego rozróżnienia ostrego i przejściowego typu pierwotnych zaburzeń psychotycznych bez klinicznych objawów schizofrenii, w porównaniu z obrazem klinicznym ostrych objawów schizofrenii [Gaebel 2017, Grohol DSM-5 Changes]

Tabela 1.
Typy schizofrenii najczęściej występujące w literaturze

Typ schizofrenii	Cechy
Paranoidalna	Najczęściej występująca postać choroby. Cechują ją: <ul style="list-style-type: none"> • urojenia luźno powiązane (paranoidalne, najczęściej urojenia prześladowcze, ksbne (odnoszące), urojenia odsłonięcia lub oddziaływania); • omamy, głównie słuchowe (często o przykrym charakterze: wyzywające chorego, komentujące jego działania), somatyczne, węchowe, rzadko wzrokowe; • często występujące zaburzenia nąpędu (pobudzenie), postawy wielkościowe, niedostosowanie afektywne.
Katatoniczna	Jeden z najcięższych stanów zagrażający życiu chorego, obejmujący głównie zaburzenia nąpędu psychoruchowego (zahamowanie lub pobudzenie psychoruchowe). Występują zaburzenia poszczególnych popędów, np. odżywiania, negatywizm. Występuje utrudniony kontakt z chorym.
Hebefreniczna	Występują głównie objawy afektywne (wrażne niedostosowanie afektywne, sztywność, zaburzenia myślenia). Zachowanie chorego cechuje m.in. beład, niecelowość.
Nieznacznicowana	Choroba spełnia ogólne kryteria dla postawienia diagnozy schizofrenii, ale nie spełnia kryteriów powyżej opisanych postaci choroby.
Prosta	Jest postacią charakteryzującą się utajonym przebiegiem i postępującym rozwojem objawów, takich jak: dziwaczne zachowania, niezdolność do sprostania zadaniom, jakie wynikają z udziału w życiu społecznym oraz osłabienie ogólnego funkcjonowania. U chorych na tę postać schizofrenii obserwuje się objawy negatywne charakterystyczne dla postaci rezydualnej, np.: afekt błdy czy awolicję, jednak nie są one poprzedzone jednoznacznie do zdiagnozowania objawami psychotycznymi (uznawana tylko przez część psychiatrów).
Rezydualna	W obecnym stanie u chorego nie występują objawy choroby wymienione w kryteriach ogólnych, jednak występowały one we wcześniejszym okresie, ponadto w ciągu ostatnich 12 miesięcy występowały co najmniej 4 objawy negatywne.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Jarema 2016*

Oprócz wymienionych 6 typów schizofrenii możemy wyróżnić również zaburzenia typu schizofrenii, czyli tzw. **zaburzenia schizotypowe**, które często traktowane jako osobna kategoria diagnostyczna. Charakteryzują się one występowaniem w ciągu ostatnich 2 lat objawów podobnych do objawów negatywnych, jednak w żadnym okresie chory nie spełnił kryteriów diagnostycznych schizofrenii [Jarema 2016].

Polski psychiatra Maurycy Bornsztajn wprowadził określenie **schizofrenii somatopsychicznej** zwanej inaczej schizofrenią hipochondryczną, która według niego stanowi kolejny typ choroby. W tej postaci u chorego pojawiają się przede wszystkim urojenia hipochondryczne natomiast objawy osiowe schizofrenii mogą przez dłuższy czas być nieobecne [Wichowicz 2010].

Przedstawione typy schizofrenii należą do dawnej klasyfikacji, jednak nomenklatura ta nadal jest powszechnie stosowana w literaturze przedmiotu i badaniach klinicznych. W latach 80. XX

wieku pojawiło się **nowoczesne spojrzenie na koncepcję schizofrenii**. Spostrzeżono, iż w obrazie choroby występują dwie odmienne grupy objawów:

- ⊗ **wytwórcze (pozytywne)** o gwałtownym początku i zmiennym przebiegu, które obejmują omamy, urojenia, niewielkie upośledzenie poznawcze, halucynacje, błędne skojarzenia i dziwaczne zachowania;
- ⊗ **ubytkowe (negatywne)** o charakterze przewlekłym i stopniowym, podstępny rozwój, które obejmują zubożenie afektywne, wycofanie z kontaktów społecznych, ubóstwo języka, znaczące upośledzenie poznawcze oraz apatię [Bakuła, Jarema 2016].

3.2.1. Objawy pozytywne

Do objawów wytwórczych, które występują w trakcie psychozy w schizofrenii, należą przede wszystkim urojenia, omamy i psychoza [Szkoda-Nowicka]. Można powiedzieć, że omamy czy urojenia są czymś dodatkowym (dodanym), czego nie przeżywają inni ludzie i czego nie przeżywała osoba przed zachorowaniem [Szkoda-Nowicka].

Urojenia są to nie mające potwierdzenia w rzeczywistości przekonania (fałszywe myśli i przekonania wynikające z choroby) [Szkoda-Nowicka]. Można je podzielić na:

- ⊗ urojenia odnoszące lub ksobne – chory wszystko w otoczeniu odnosi do siebie;
- ⊗ urojenia oddziaływania (lub inaczej kontroli) – chory może być przekonany, że za pomocą prądów, pól magnetycznych, laserów, telepatii oddziałuje na niego jakieś źródło. Mogą to być urzędnicy, maszyny, organizacje, mafia, kosmicy, istoty duchowe lub inni ludzie. Chory może czuć, że ktoś lub coś kontroluje jego ruchy, zachowanie, myśli lub wręcz nim kieruje;
- ⊗ urojenia prześladowcze – chory może sądzić, że ktoś mu zagraża, prześladowa go, podsłuchuje, filmuje lub śledzi, a nawet, że chce go zabić;
- ⊗ urojenia depresyjne – chory może w nieuzasadniony sposób obwiniać się, czuć, że zrobił coś strasznego i nieodwracalnego. Takim fałszywym przekonaniem towarzyszy zwykle smutek, rozpacz, a niekiedy nawet myśli samobójcze [Szkoda-Nowicka].

Omamy (halucynacje) są to fałszywe spostrzeżenia z narządów zmysłów. Chory może słyszeć głosy innych ludzi, choć nikogo nie ma w pobliżu. Często te nierealne głosy mówią coś przykrego o chorym, krytykują go, nakazują mu coś lub czegoś zabraniają. Czasami omamy

mogą dotyczyć innych doznań niż słuchowe, np. wyczuwania zapachów, których tak naprawdę nie ma.

Psychoza nazywamy stan, w którym opisane wyżej objawy są „aktywne”. Psychoza ma często, ale nie zawsze, charakter gwałtowny i jest związana z bardzo silnymi emocjami. W trakcie psychozy następuje zmiana sposobu przeżywania siebie i świata dookoła. Oprócz tego, co widzą wszyscy – na przykład ludzi na ulicach, chory przeżywa także coś, czego inni nie przeżywają – na przykład, że ludzie na ulicy patrzą na niego albo coś o nim wiedzą, albo znają jego myśli. Spostrzega i słyszy rzeczy, które są wynikiem choroby i które wynikają z jej zaburzonego odbioru otaczającej rzeczywistości. Osoba chora ma myśli, które nie odnoszą się do tego, co dzieje się w realnej rzeczywistości. Przeżywanie w psychozie sprawia, że osoba żyje jakby w zmienionym świecie, gdzie często słyszy, widzi i czuje rzeczy, które są iluzją [Szkoda-Nowicka].

3.2.2. Objawy negatywne

Objawy ubytkowe nazywamy negatywnymi, ponieważ wiążą się z ograniczeniem (zmniejszeniem lub odjęciem) pewnych dotychczasowych możliwości chorego. Mogą one prowadzić do pogłębiającej się izolacji [Szkoda-Nowicka].

W literaturze naukowej można spotkać się z różnymi terminami określającymi objawy negatywne. Do objawów negatywnych zalicza się m.in.:

- ⊗ apatie – chory ma kłopoty z mobilizowaniem się do działania, brakuje mu własnej inicjatywy, traci pochłaniające go dawniej zainteresowania. Czasem ma trudności w zaangażowaniu się nawet w codzienne czynności. Często tym kłopotom towarzyszy poczucie bezradności i rezygnacji;
 - ⊗ trudności w podejmowaniu decyzji – wiążą się one z opisanymi powyżej kłopotami w angażowaniu się w różne aktywności i zainteresowania. Chory może mieć kłopoty z rozpoczęciem działania, np. wyjściem z domu, ponieważ co chwilę zmienia zdanie. Może np. ubierać się do wyjścia, zmienić zdanie, usiąść, zacząć się rozbierać i znów decydować, że jednak wychodzi. Sprawia wrażenie osoby, którą targają sprzeczne uczucia i chęci;
 - ⊗ zubożenie uczuciowe – u chorego mogą pojawić się trudności w przeżywaniu i wyrażaniu uczuć. Znacznie uboższa i mniej spontaniczna staje się komunikacja
-

niewerbalna (ton głosu, mimika i gesty chorego). Trudność w komunikowaniu uczuć nie oznacza, że chory jest ich pozbawiony;

- ⊗ zdawkowość wypowiedzi – wypowiedzi chorego stają się krótkie i zdawkowe, chory rzadko spontanicznie zabiera głos [Szkoda-Nowicka].

W opublikowanych w styczniu 2019 roku *Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczących leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi* wskazano, iż **objawy negatywne obejmują: błady afekt, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem, awolicja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, spowolnienie ruchowe, aspołeczność** [PTP 2019b].

Standaryzowane czynniki Mardera dla objawów negatywnych obejmują: błady afekt, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem, wycofanie społeczne oraz brak spontaniczności/płynności w rozmowie [Marder 1997].

Objawy negatywne można podzielić na pierwotne lub osiowe oraz na wtórne. Pierwotne objawy negatywne, tj. takie, które nie mogą być uznane za wtórne do zaburzeń depresyjnych, nie stanowią polekowych objawów pozapiramidowych czy też nie są wywołane wycofaniem spowodowanym doświadczaniem objawów psychotycznych. Wtórne objawy negatywne mogą być konsekwencją czynników środowiskowych, takich jak izolacja społeczna (np. wynikająca z długotrwałej hospitalizacji), depresji, objawów pozapiramidowych czy objawów pozytywnych (np. wycofanie się z życia w związku z myślami paranoidalnymi). Wtórne objawy negatywne mogą ulegać zmianom i wiążą się z działaniem leków i zbyt małą stymulacją środowiskową. Upośledzają one funkcjonowanie chorych na schizofrenię i słabo reagują na leki przeciwpsychotyczne [Hanson 2010].

Objawy negatywne schizofrenii są poważnym problemem diagnostycznym i klinicznym [PTP 2019b]. Do tej pory celem farmakoterapii schizofrenii były objawy pozytywne, a rezydualne objawy negatywne nie były głównym celem leczenia. Na szczęście to podejście się zmienia i aktualnie przez wyzdrowienie rozumie się raczej powrót chorego do prawidłowego funkcjonowania, a nie tylko zmniejszenie nasilenia objawów psychopatologicznych [Hanson 2010]. Istotne jest także, iż bez poprawy w zakresie objawów negatywnych, nie jest możliwe osiągnięcie remisji funkcjonalnej [Potkin 2013].

Objawy ubytkowe w większym zakresie niż objawy wytwórcze, odpowiadają za pogorszenie funkcjonowania chorego. Szereg publikacji, jak i obserwacje kliniczne, wskazują na **istnienie**

korelacji pomiędzy nasileniem objawów ubytkowych oraz negatywnym ich wpływie na funkcjonowanie zawodowe i społeczne chorych, jak również zdolność do samodzielnej egzystencji. Ograniczenia te stanowią po części wynik spłylenia inicjatywy oraz zaburzenia motywacji, po części zaś są efektem przewlekłości procesu chorobowego i jego najczęściej progresywnego charakteru [Kiejna]. Zarówno zubożenie uczuciowe, jak i zdawkowość wypowiedzi poprzez ograniczenie komunikacji werbalnej (słownej) i niewerbalnej (pozasłownej), może osłabić poczucie więzi i bliskości z chorą osobą. Chory może mieć problemy z opowiadaniem o swoich przeżyciach, troskach i potrzebach [Szkoda-Nowicka].

Zaburzenia motywacji, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem czy brak spontaniczności/płynności w rozmowie może powodować u chorych rezygnację z edukacji, niepodjęcie pracy lub jej porzucenie i niemożność znalezienia partnera życiowego. Im wcześniej objawy te wystąpią, tym większe jest prawdopodobieństwo, iż chory nie nabędzie pewnych „nawyków społecznych” i nie będzie czuł obowiązku wykonywania czynności użytecznych społecznie.

Jak wskazano powyżej w literaturze naukowej można spotkać się z różnymi terminami określającymi objawy negatywne, stąd też występują nieścisłości w porównywaniu wyników badań. Rozbieżności dotyczą zarówno rodzaju objawów, jak i stopnia nasilenia i czasu trwania zaburzeń [PTP 2019a]. Wśród objawów negatywnych wyróżnić można objawy **przetrwałe** (ang. *persistent*), **znaczące** (ang. *prominent*), **przeważające** (ang. *predominant*) oraz **utrwalone** (ang. *enduring*) [Mucci 2017].

Szczegółową charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Rodzaje negatywnych objawów schizofrenii

Rodzaj objawów	Cechy
Przetrwałe	<p>Podkreśla się odrębność przetrwałych (ang. <i>persistent</i>) i przejściowych (ang. <i>transitory</i>) objawów negatywnych. Do objawów negatywnych przetrwałych zalicza się objawy, które utrzymują się, mimo zastosowanego standardowego leczenia, uniemożliwiając choremu wypełnianie obowiązków wynikających z ról społecznych, utrzymują się nawet w okresie klinicznej stabilizacji choroby oraz reprezentują niezaspokojone potrzeby terapeutyczne.</p> <p><u>Przetrwałe objawy negatywne definiuje się za pomocą następujących kryteriów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność objawów negatywnych o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia, ocenionych za pomocą zaakceptowanej i zwalidowanej skali; • ograniczona obecność objawów pozytywnych, depresyjnych i pozapiramidowych ocenionych za pomocą zaakceptowanej i zwalidowanej skali; • utrzymywanie się tych objawów przez co najmniej 6 miesięcy.

Rodzaj objawów	Cechy
Znaczące	<p>Znaczące objawy negatywne definiuje się jako umiarkowane nasilenie objawów negatywnych (≥4 punkty uzyskane w co najmniej trzech domenach skali PANNS (Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych) dotyczącej objawów negatywnych) lub ciężkie nasilenie objawów negatywnych (≥5 punktów uzyskanych w co najmniej dwóch domenach skali PANNS dotyczącej objawów negatywnych).</p>
Przeważające	<p>Definicje przeważających objawów negatywnych są bardziej heterogenne. W zależności od źródła kryteriami są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • taki sam stopień nasilenia objawów negatywnych jak w przypadku objawów znaczących oraz wynik części opisującej objawy pozytywne kwestionariusza PANSS mniejszy niż 19 punktów; • lub wynik części opisującej objawy negatywne skali PANSS wyższy o 6 punktów od wyniku części opisującej objawy pozytywne skali PANSS; • lub wynik części opisującej objawy negatywne skali PANSS wynoszący ≥21 punktów i będący wyższy o co najmniej 1 punkt od wyniku części opisującej objawy pozytywne skali PANSS; • lub wynik części opisującej objawy negatywne skali PANSS wyższy od wyniku części opisującej objawy pozytywne skali PANSS. <p><u>W opublikowanych w styczniu 2019 roku Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczących leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi [PTP 2019b] wskazano, iż kryteria diagnostyczne dla schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi obejmują:</u></p> <p>a) utrzymywanie się objawów negatywnych przewlekłe przez co najmniej 6 miesięcy;</p> <p>b) uzyskanie następującej punktacji w Kwestionariuszu do Oceny Przeważających Objawów Negatywnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • suma punktów w podskali objawów negatywnych ≥ 24 pkt; • 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na ≥ 4 pkt: <ul style="list-style-type: none"> • błąd afekt, • awolicja, • brak spontaniczności/płynności w rozmowie; • suma punktów w podskali objawów pozytywnych ≤19 pkt⁷. <p>Wskazany w wytycznych PTP 2019 kwestionariusz do oceny przeważających objawów negatywnych zamieszczono w Załączniku 10.1.</p>

⁷Objawy negatywne: błąd afekt, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem, awolicja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, spowolnienie ruchowe, aspołeczność. Objawy pozytywne: urojenia, niezwykle treści myślowe, omamy, postawa wielkościowa, przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość.

Rodzaj objawów	Cechy
Utrwalone	<p>Utrwalone objawy negatywne definiuje się jako nieodpowiadające na leczenie objawy utrzymujące się przez co najmniej 6 miesięcy dla PNS (przetrwałe objawy negatywne) lub 12 miesięcy dla objawów zespołu ubytkowego opisanego poniżej.</p> <p><u>Zespół ubytkowy (deficytowy)</u> charakteryzuje się obecnością pierwotnych i utrwalonych objawów negatywnych. Jego diagnoza opiera się na następujących kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ obecność co najmniej dwóch z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> • ograniczony afekt (w odniesieniu do obserwowanego zachowania); • zubożenie emocjonalne (np.: ograniczone subiektywne odczuwanie emocji); • zubożenie mowy; • utrata zainteresowań; • zmniejszone poczucie celu; • wycofanie z życia społecznego; ⊗ obecność powyższych objawów przez co najmniej 12 miesięcy, włącznie z okresami klinicznej stabilizacji choroby; ⊗ określenie powyższych objawów jako pierwotne, a nie powstałe w wyniku innych czynników jak niepokój, przyjmowane leki, objawy psychotyczne, upośledzenie umysłowe czy depresja; ⊗ zdiagnozowana schizofrenia. <p>Złotym standardem w przypadku diagnozowania zespołu ubytkowego jest lista SDS. W celu ułatwienia diagnozy, zaproponowano skalę PDS (skala zastępcza służąca do diagnozowania zespołu ubytkowego) bazującą początkowo na krótkiej skali oceny psychiatrycznej (BPRS), która zawiera domeny oceniające niepokój, poczucie winy, obniżony nastrój oraz wrogość. Aktualnie, znaczenie skali PDS jest mniejsze, na rzecz skali PANSS.</p>

Zródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Mucci 2017* i *PTP 2019b*

Wyróżnia się 2 kategorie chorych: z przeważającymi objawami negatywnymi oraz ze znaczącymi objawami negatywnymi [PTP 2019a]. Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza schizofrenii nie są dokładnie poznane. Grupy czynników, które mogą mieć wpływ na ujawnienie się objawów choroby scharakteryzowano w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Czynniki potencjalnie wpływające na ujawnienie się objawów schizofrenii

Czynniki	Opis
Organiczne	Ich poszukiwanie wiązało się z teorią występowania zmian strukturalnych w mózgach osób chorych na schizofrenię. W badaniach pośmiertnych mózgów chorych obserwowano ubytki neuronów m.in. w okolicach kory czołowej i skroniowej, hipokampu. Również w obrazach uzyskiwanych za pomocą tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego czy pozytonowej emisyjnej tomografii widoczne są zmiany w obrębie mózgowia chorych. Samo badanie neuroobrazowe nie stanowi jednak wystarczającej podstawy do postawienia diagnozy schizofrenii.
Infekcyjne	Poszukiwanie czynnika infekcyjnego wywołującego schizofrenię jest skazane na niepowodzenie. Jednakże według tzw. wirusowej teorii schizofrenii sezonowość urodzeń chorych na schizofrenię (częściej w zimie, częściej gdy w okresie ciąży matki panowała epidemia, np. grypy) oraz większa zapadalność w zagęszczonych populacjach ludzkich mogą przemawiać za wpływem czynnika infekcyjnego. Teoria ta nie wyjaśnia jednak występowania choroby, gdy nie zachodzą określone przez nią okoliczności.
Genetyczne	Poszukiwanie genetycznych przyczyn występowania schizofrenii wiąże się z ogromnym postępem w zakresie badań genetycznych. Uzasadnieniem dla prowadzenia takich poszukiwań są obserwacje nad rodzinnym występowaniem schizofrenii. Im bliższe pokrewieństwo z chorym, tym większe ryzyko zachorowania.
Biochemiczne	Wśród czynników biochemicznych, które mogą mieć wpływ na występowanie schizofrenii wymienia się nadaktywność układu dopaminergicznego, transmisję serotonergiczną, transmisję glutaminianergiczną.
Teoria neurorozwojowa	Zakłada ona, że do zmian w ośrodkowym układzie nerwowym chorych na schizofrenię dochodzi już w okresie rozwoju płodowego. Komplikacje okołoporodowe i wczesnodziecięce mają przyczyniać się do nieprawidłowego rozwoju mózgu i wraz z innymi czynnikami skutkują wystąpieniem objawów schizofrenii.
Teoria uwrażliwienia	Zakłada ona, że jeszcze przed wystąpieniem choroby różne czynniki kształtują nadmierną podatność danej osoby na stres.
Teorie społeczno-psychologiczne	Zakładają one udział czynników pozabiologicznych w genezie schizofrenii (głównie niekorzystnych wydarzeń życiowych oraz niewłaściwego funkcjonowania rodziny chorego).

Zródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Jarema 2016*

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby

Diagnozę schizofrenii stawia się na podstawie badania psychiatrycznego, obserwacji chorego przez lekarza oraz wywiadu z osobami z najbliższego otoczenia chorego. Zazwyczaj wykonuje się również badanie krwi, czasami tomografię komputerową lub elektroencefalografię (EEG), aby upewnić się, że nie występuje inna przyczyna objawów [Szkoda-Nowicka].

Według obecnie obowiązujących w psychiatrii zasad rozpoznanie choroby opiera się na **dwóch głównych systemach klasyfikacji chorych, zawierających kryteria, których spełnienie warunkuje diagnozę:**

- ⊗ *Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wydanie 10 – ICD*, powszechnie stosowanej w Europie;
- ⊗ klasyfikacji DSM-V5 (Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Zaburzeń Psychiczych, wydanie 5), stworzonej przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne, stosowanej w Stanach Zjednoczonych [Grohol DSM-5 Changes, APA 2013].

Obie te klasyfikacje uzupełniają się wzajemnie, a nieznaczne rozbieżności odzwierciedlają odmienne ujęcie koncepcji klinicznych w psychiatrii.

Postęp badań naukowych skutkuje koniecznością dostosowania kryteriów do obecnej wiedzy medycznej, dlatego kryteria diagnostyczne podlegają aktualizacji. Obecnie obowiązującą wersją klasyfikacji DSM jest wydanie 5 (DSM-V5). W literaturze oraz aktualnie publikowanych badaniach klinicznych jednak wciąż szeroko stosowana jest wersja wcześniejsza, DSM-IV. W związku z tym w niniejszym opracowaniu przedstawiono zarówno wersję IV, jak i V. Podobnie jak klasyfikacja DSM, również klasyfikacja ICD stworzona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), podlega zmianom (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.2).

W tabeli poniżej wskazano kryteria diagnostyczne warunkujące rozpoznanie schizofrenii według systemu klasyfikacji ICD-10, DSM-IV-TR oraz DSM-5. Przedstawiono także typy schizofrenii wyszczególnione w tych kryteriach.

Tabela 4.
Kryteria diagnostyczne warunkujące rozpoznanie schizofrenii i typy schizofrenii według klasyfikacji ICD-10, DSM-IV-TR i DSM-5

ICD-10		DSM-IV-TR		DSM-5	
Typy schizofrenii					
Symbol	Typ	Symbol	Typ	Symbol	Typ
F 20.0	Schizofrenia paranoidalna	295.30	Postać paranoidalna	-	-
F 20.1	Schizofrenia hebefreniczna	295.10	Postać zdeorganizowana	-	-
F 20.2	Schizofrenia katatoniczna	295.20	Postać katatoniczna	-	-
F 20.3	Schizofrenia nieodróżnicowana	295.90	Postać nieodróżnicowana	-	-
F 20.5	Schizofrenia rezydualna	295.60	Postać rezydualna	-	-
F 20.6	Schizofrenia prosta	-	-	-	-
F 20.8	Schizofrenia innego rodzaju	-	-	-	-
F 20.9	Schizofrenia, nieokreślona	-	-	295.90	Schizofrenia
Kryteria diagnostyczne schizofrenii					
<ul style="list-style-type: none"> ⊛ obecność co najmniej jednego z poniższych objawów (utrzymującego się przez przynajmniej miesiąc): <ul style="list-style-type: none"> • echo myśli, nasyłanie i zabieranie myśli, rozgłaśnianie myśli; • urojenia oddziaływania, wpływu, owładnięcia; • głosy komentujące, dyskutujące lub inne głosy omamowe pochodzące z jakiejś części ciała; • utrwalone urojenia, niedostosowane kulturowo i całkowicie absurdalne; ⊛ obecność co najmniej dwóch z poniższych objawów (utrzymujących się przez przynajmniej miesiąc): 		<p><u>Kryteria diagnostyczne DSM-IV-TR:</u></p> <p>A. charakterystyczne objawy (minimum dwa w ciągu jednego miesiąca lub krócej, jeśli chory jest skutecznie leczony):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ urojenia; ⊛ omamy; ⊛ mowa zdeorganizowana; ⊛ zachowanie rażąco zdeorganizowane lub katatoniczne; ⊛ objawy negatywne; <p>B. społeczna / zawodowa dysfunkcja;</p> <p>C. czas trwania – 6 miesięcy. w tym minimum jeden miesiąc (lub mniej, jeśli leczone) objawów z kryterium A, okres zwiastunowy lub rezydualny;</p>		<p><u>Kryteria diagnostyczne DSM-5:</u></p> <p>A. obecność co najmniej 2 spośród poniższych objawów (każdy obecny przez znaczącą ilość czasu w okresie 1 miesiąca (lub krótszego przy skutecznym leczeniu), jednym z objawów musi być 1, 2 lub 3):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. urojenia; 2. omamy; 3. mowa zdeorganizowana; 4. zachowanie rażąco zdeorganizowane lub katatoniczne; 5. objawy negatywne; <p>B. upośledzenie funkcjonowania zawodowego, społecznego (relacji międzyludzkich), samoopieki, trwające przez znaczący okres czasu od wystąpienia objawu;</p> <p>C. niektóre z objawów muszą występować przez ciągły okres min. 6 miesięcy, w tym objawy aktywnej fazy (punkt A) przez</p>	

ICD-10	DSM-IV-TR	DSM-5
<ul style="list-style-type: none"> • utrwalone omamy występujące każdego dnia przez co najmniej miesiąc, z towarzyszącymi urojeniami lub myślami nadwartościowymi; • używanie neologizmów, przerywanie toku myślenia lub inne objawy prowadzące do rozkojarzenia lub niedostosowania wypowiedzi; • objawy katatoniczne takie jak pobudzenie, zastyganie, osłupienie, giętkość woskowa, mutyzm, negatywizm; • objawy negatywne takie jak apatia, zubożenie wypowiedzi, sztywność lub niedostosowanie reakcji emocjonalnych (niespowodowanych depresją lub lekami). <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wykluczenie epizodu manii, depresji; ⊗ wykluczenie choroby organicznej mózgu lub zatrucia, uzależnienia albo odstawienia substancji psychoaktywnej. 	<p>D. wykluczenie zaburzenia schizoafektywnego i zaburzenia nastroju;</p> <p>E. wykluczenie substancji / stanu ogólnomedycznego;</p> <p>F. stosunek do całościowego zaburzenia rozwojowego (utrzymujące się przez minimum miesiąc urojenia lub omamy).</p>	<p>co najmniej miesiąc (lub mniej, jeśli leczone). W czasie tych 6 miesięcy mogą występować okresy rezydualne (w okresie rezydualnym mogą występować jedynie objawy negatywne);</p> <p>D. wykluczenie zaburzenia schizoafektywnego i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych lub depresyjnych;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak poważnych epizodów manii lub depresji współwystępujących z objawami aktywnej fazy; ⊗ jeśli epizod manii lub depresji wystąpił w trakcie trwania objawów aktywnej fazy, obejmował on mniejszość całkowitego czasu trwania fazy aktywnej i rezydualnej; <p>E. wykluczenie substancji / stanu ogólnomedycznego;</p> <p>F. jeśli w historii choroby występuje spektrum autyzmu lub zaburzenia komunikacji (występujące w dzieciństwie) schizofrenia jest rozpoznawana jedynie, jeśli w okresie co najmniej miesiąca występują, wraz z innymi objawami, znaczące urojenia lub omamy</p> <p>Czynniki powiązane (objawy przyczyniające się do rozpoznania schizofrenii wg DSM-5):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niestosowne zachowania (śmiech bez występowania właściwego bodźca); ⊗ zaburzenia cyklu dziennego (zaburzenia regularności snu); ⊗ dysforia (depresja, lęk, złość); ⊗ lęk i fobie; ⊗ depersonalizacja (uczucie odłączenia od samego siebie); ⊗ derealizacja (poczucie, że otaczająca chorego rzeczywistość nie jest prawdziwa); ⊗ zaburzenia poznawcze wpływające na język, myślenie, funkcje wykonawcze i/lub pamięć; ⊗ brak wglądu w chorobę; ⊗ zaburzenia społecznych funkcji poznawczych; ⊗ wrogość i agresja. <p>Zaburzenia poznawcze wywołane chorobą mogą utrzymywać się, gdy nastąpiła remisja innych objawów (odnosi się to do upośledzenia funkcji zawodowej, relacji międzyludzkich, zdolności do właściwej samoopieki).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Kiejna, Jarema 2016, Frankenburg 2018b, Hurley i Porter DSM-5

Do rozpoznania schizofrenii używa się także m.in. następujących narzędzi:

- ⊗ skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych PANSS;
- ⊗ skala PSP służąca do oceny funkcjonowania osobistego i społecznego;
- ⊗ krótka skala oceny psychiatrycznej (BPRS), czyli skrócona wersja skali IMPS (wielowymiarowa skala oceny psychiatrycznej);
- ⊗ kwestionariusz NSA-16, czyli kwestionariusz do oceny objawów negatywnych;
- ⊗ lista do oceny zespołu deficytowego;
- ⊗ skala BNSS, czyli krótka skala służąca do oceny objawów negatywnych;
- ⊗ skala CAINS, czyli wywiad kliniczny oceniający objawy negatywne;
- ⊗ skala Calgary (CDSS) oceniająca nasilenie objawów depresyjnych u chorych na schizofrenię;
- ⊗ skala CGI-S, czyli Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotycząca ciężkości objawów;
- ⊗ skala do oceny objawów negatywnych SANS i skala do oceny objawów pozytywnych SAPS;
- ⊗ skala KOSS, czyli kliniczna ocena syndromów schizofrenicznych;
- ⊗ skala MTSD, czyli marylandzka skala do oceny cech i stanów depresyjnych;
- ⊗ skala oceny Simpsona i Angusa (SAS) służąca m.in. do oceny bezpieczeństwa stosowanego leczenia (ocena objawów pozapiramidowych).

Wytyczne zawarte we wskazanych powyżej skalach, poza swoją wartością statystyczną, pozwalają na formułowanie wniosków klinicznych oraz planowanie odpowiedniego leczenia, wliczając w to niezbędne oddziaływania rehabilitacyjne, **służą więc także do monitorowania postępu choroby i leczenia**. Monitorowanie postępów leczenia jest niezbędne w celu osiągnięcia skuteczności działań terapeutycznych .

W Załączniku 10.2 przedstawiono szczegółowy opis wymienionych powyżej skal i kwestionariuszy.

Rozpoznanie schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi

Rozpoznawanie objawów negatywnych obejmuje następujące deficyty: zmniejszony zakres ekspresji emocjonalnej (spłycony lub stępiony afekt, dający efekt „twarzy maski”), brak zdolności odczuwania przyjemności (anhedonia), zubożenie mowy zarówno pod względem

zasobu słów, jak i przekazywanych i treści (alogia), zmniejszone potrzeby społeczne, izolacja od innych ludzi, brak woli dążenia do czegoś (awolicja) [PTP 2019a].

Rozpoznając objawy negatywne, trzeba dokonać rozróżnień klinicznych pomiędzy objawami negatywnymi pierwotnymi i wtórnymi oraz pomiędzy wymiarem negatywnym a innymi wymiarami schizofrenii. Usunięcie niekorzystnych oddziaływań jatrogennych, np. ze strony leków przeciwpsychotycznych (tj. sedacja, akinezja, objawy autonomiczne, objawy pozapiramidowe) oraz przeciwdziałanie izolacji społecznej stwarza warunki do ustąpienia wtórnych objawów negatywnych. Różnicowanie objawów negatywnych z objawami deficytów funkcji poznawczych i objawami depresyjnymi może sprawiać trudność, gdyż korelacja wyników skal neurokognitywnych i objawów negatywnych jest bardzo ścisła – także u chorych dotychczas nigdy nieleczonych, a więc rozróżnienie wynika bardziej z koncepcyjnej decyzji o odseparowaniu tych zjawisk niż z naturalnego rozróżnienia zjawisk. Zaburzenia depresyjne w schizofrenii nie korelują istotnie z objawami negatywnymi. Skala MTSD umożliwia wyodrębnienie z obrazu klinicznego u chorych ze schizofrenią zarówno przemijających, jak i długotrwałych stanów depresyjnych [PTP 2019a].

Nie ma jednego, jednoznacznie uznanego narzędzia diagnostycznego do rozpoznawania schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi. Jednymi z najczęściej stosowanych w badaniach klinicznych skal I generacji (tj. pierwszych powszechnie stosowanych skal do oceny objawów schizofrenii, uwzględniających objawy negatywne jako części całościowego opisu choroby) są skale PANSS i SANS. Oprócz tego stosuje się także skalę BPRS i listę SDS [PTP 2019a].

Skale II generacji zostały stworzone później, po konferencji *Consensus Development Conference on Negative Symptoms* z 2005 roku, w trakcie której eksperci ujednoliciли objawy negatywne i na tej podstawie ustalili założenia niezbędne do stworzenia nowych skal diagnostycznych. Najpopularniejszą w ostatnich latach skalą II generacji jest opracowana w 2011 roku Krótka Skala Objawów Negatywnych (BNSS). Stosuje się także skalę CAINS oraz dwie skale samooceny: skalę samooceny motywacji i możliwości odczuwania przyjemności i skalę samooceny objawów negatywnych [PTP 2019a].

W badaniach klinicznych najczęściej wykorzystywane są skale PANSS i SANS oraz pochodne od nich narzędzia [PTP 2019a]. Ocenę przeprowadza się m.in. na podstawie 5 standaryzowanych czynników Mardera (szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 10.2.11).

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Schizofrenia charakteryzuje się ostrzejszym lub łagodniejszym zerwaniem relacji ze światem zewnętrznym. Zaburzenia obejmują takie sfery funkcjonowania jak sfera myślenia, emocji, poczucia tożsamości, działania, spostrzegania i relacji z otoczeniem [Bakuła].

Poprzez typowe objawy schizofrenii rozumiane są objawy konieczne dla rozpoznania tej choroby. Powszechnie jednak myli się objawy zespołów chorobowych występujących najczęściej u chorych na schizofrenię z objawami samej schizofrenii [Jarema 2016].

Typowe objawy schizofrenii określa się akronimem 4A. Obejmują one:

- ⊕ objawy „ambi”: ambiwalencję, ambisentencję, ambitendencję;
- ⊕ autyzm, czyli zamknięcie się w sobie, odwrócenie od świata realnego i skupienie na życiu wewnętrznym;
- ⊕ afekt tępy (sztywność emocjonalna): stan, w którym skąpość ekspresji emocjonalnej nie odzwierciedla przeżyć wewnętrznych. Rozpoznanie sztywności emocjonalnej jest trudne i wymaga doświadczenia klinicznego;
- ⊕ zaburzenia asocjacji, głównie rozkojarzenie (brak logicznego związku między poszczególnymi słowami czy zdaniem, przy zachowaniu świadomości i sprawności intelektualnej chorego). Rozkojarzenie wynika ze zmienionej dyscypliny myślowej, która jest trudna do zrozumienia przez osobę postronną, ale wynika z chorobowo zmienionych zasad kojarzenia słów, zwrotów, zdań czy zdarzeń [Jarema 2016].

We wspomnianym wcześniej nowoczesnym spojrzeniu na schizofrenię wyróżnia się dwie grupy objawów, objawy pozytywne i negatywne [Jarema 2016]. Charakterystykę objawów pozytywnych i negatywnych przedstawiono szczegółowo w rozdziale 3.2.1 i 3.2.2.

Poza objawami opisanymi powyżej, chorym na schizofrenię towarzyszą często silne emocje, takie jak lęk, niepokój, smutek czy złość. Natężenie tych emocji może być tak duże, że one same stają się objawami choroby i wymagają leczenia [Szkoda-Nowicka]. Innym rodzajem objawów często towarzyszących schizofrenii są objawy dezorganizacji mowy, myślenia i zachowania. Zaburzenia myślenia wiążą się z trudnościami z koncentracją i nauką, ich

nasilenie wpływa na brak jasności wypowiedzi, które mogą stać się niezrozumiałe. Chory może poruszać na raz wiele różnych, luźno powiązanych wątków. Wypowiedź może być szybsza niż zazwyczaj i charakteryzować się niezwykle skojarzeniami i słowami. Mogą występować przerwy w wypowiedziach, wywołane przerwami w myśleniu czy nagłym uczuciem pustki w głowie. Wystąpić może również dezorganizacja zachowania, przejawiająca się narastającym pobudzeniem lub spowolnieniem ruchowym, niezrozumiałymi, chaotycznymi zachowaniami i brakiem przewidywania skutków wykonywanych działań [Lundbeck Poradnik, Szkoda-Nowicka].

Przebieg choroby

Schizofrenia występuje najczęściej u osób młodych. Pierwszy epizod choroby zazwyczaj ma miejsce pomiędzy 18. a 28. rokiem życia. Przebieg schizofrenii u chorych jest bardzo zróżnicowany i indywidualny. Choroba ma zwykle charakter przewlekły i nawrotowy. W przebiegu schizofrenii występują okresy zaostrzeń (nasilenia objawów) i remisji (poprawy). W okresach zaostrzeń następuje intensyfikacja objawów, zazwyczaj wytwórczych. W tej fazie choroby konieczna jest wzmożona terapia, która stopniowo stabilizuje stan psychiczny chorego. Leczenie to wiąże się zwykle z hospitalizacją. Redukcja nasilenia objawów lub ich zupełne ustąpienie oznacza, że chory znajduje się w okresie remisji. Leczenie pozostaje koniecznością także w tej fazie choroby i ma na celu zapobieganie kolejnemu epizodowi zaostrzenia objawów [Szkoda-Nowicka].

W ujęciu klasycznym można wyróżnić 3 fazy choroby: fazę prodromalną, pierwszy epizod oraz fazę przewlekłą. Na podstawie przeprowadzonych badań wielu badaczy proponowało jednak rozszerzenie tego modelu. W 1993 roku zaproponowano pięcioetapowy opis przebiegu i rozwoju schizofrenii:

- ⊗ etap 1 – faza prodromalna traktowana jako zaburzenia afektywne oraz objawy negatywne z upośledzeniem funkcjonowania;
- ⊗ etap 2 – ostry epizod psychotyczny;
- ⊗ etap 3 – faza rezydualna;
- ⊗ etap 4 – przedchroniczny (między 6. a 24. miesiącem trwania choroby);
- ⊗ etap 5 – chroniczny (powyżej 24. miesiąca trwania choroby) [Wójciak 2016].

Faza prodromalna poprzedzająca pierwszy epizod psychotyczny może trwać od kilku dni do około 18 miesięcy. Zwykle wiąże się z pewnym pogorszeniem funkcjonowania chorego.

Zmiany obejmują pojawienie się przejściowych (krótkotrwałych) i/lub osłabionych (o niższym nasileniu) objawów psychotycznych, problemów z pamięcią i koncentracją, niecodziennych zachowań i pomysłów, zaburzeń komunikacji i afektu oraz wycofania społecznego, apatii i zmniejszonego zainteresowania codziennymi aktywnościami [NICE 2014].

Dość często po ustąpieniu ostrych objawów choroby pojawia się smutek, przygnębienie, spadek aktywności. Jeśli takie objawy pojawią się w okresie do 12 miesięcy od zaostrzenia schizofrenii, mówi się wówczas o depresji poschizofrenicznej (lub depresji popsychoicznej). Nie oznacza to zachorowania na kolejną chorobę lecz kolejną, następującą po psychozie fazę choroby. W trakcie depresji poschizofrenicznej mogą jeszcze występować pewne objawy psychotyczne, jednak zwykle w niewielkim nasileniu. Objawy depresji poschizofrenicznej nie różnią się od objawów depresji obserwowanych u innych osób, które nie leczą się z powodu schizofrenii i nie przebyły w ostatnim okresie zaostrzenia choroby [Szkoda-Nowicka].

Do objawów depresji poschizofrenicznej należą: smutek, przygnębienie, rozpacz, zubożenie, utrata zainteresowań i radości życia, spowolnienie myślenia i działania, stałe uczucie zmęczenia, zaburzenia koncentracji i pamięci, kłopoty z podejmowaniem decyzji i mobilizowaniem się do codziennych zajęć, złe samopoczucie w godzinach porannych i przedpołudniowych, kłopoty ze snem, utrata apetytu, brak potrzeb seksualnych, lęk, poczucie winy, negatywna ocena siebie, swojego życia i możliwości, smutne, negatywne myśli dotyczące przyszłości, czasami myśli samobójcze. W tym stanie zdrowia może zająć potrzeba modyfikacji leczenia. Czasem w trakcie depresji pojawiają się myśli samobójcze. U osób, u których nadal utrzymują się objawy wytwórcze (omamy, urojenia), ryzyko samobójstwa jest znacznie większe niż u osób zdrowych [Szkoda-Nowicka].

Powikłania

Schizofrenia stanowi czynnik ryzyka rozwoju niektórych zaburzeń somatycznych, gdyż chorzy często nie dbają o swoje zdrowie. Nie przywiązują uwagi do objawów chorobowych (ból, zaburzenia układów czy narządów) i nie poszukują pomocy medycznej. Ponadto chorzy na schizofrenię często prowadzą niehigieniczny tryb życia (tryb siedzący, złe nawyki żywieniowe, palenie tytoniu, alkohol, stosowanie substancji psychoaktywnych). Występujące czasem stany pobudzenia i agresji sprzyjają występowaniu urazów, które z kolei są zaniedbywane i mogą prowadzić do niepełnosprawności.

Najczęściej spotykanymi schorzeniami u chorych na schizofrenię są:

- ⊗ otyłość;
- ⊗ zaburzenia gospodarki węglowodanowej (nietolerancja glukozy i cukrzyca) i lipidowej;
- ⊗ schorzenia układu krążenia;
- ⊗ zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych (zgodnie z klasyfikacją ICD-10);
- ⊗ schorzenia neurologiczne i wewnątrzwydzielnicze.

Leczenie przeciwpsychotyczne, które może powodować u chorych znaczną sedację i tym samym przyczyniać się do prowadzenia mało ruchliwego trybu życia, jest też czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób, np. metabolicznych [Jarema 2016].

U chorych na schizofrenię występuje 2-4-krotnie wyższe ryzyko chorób układu krążenia i chorób układu oddechowego, 5-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na cukrzycę, 8-krotnie wyższe ryzyko zakażenia się wirusem zapalenia wątroby typu C i 15-krotnie wyższe ryzyko zakażenia się ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w stosunku do średniej zachorowań w społeczeństwie [Lundbeck Poradnik]. Ponadto, często obserwuje się współwystępowanie zaburzeń nastroju, takich jak depresja czy zaburzenia lękowe. Epizod depresyjny występuje w trakcie życia u około 75% chorych na schizofrenię. Stanowi to jeden z czynników prowadzących do zwiększonego zagrożenia popełnienia przez chorego samobójstwa. Wśród chorych na schizofrenię występuje także zjawisko zwiększonej śmiertelności w porównaniu z populacją ogółem. Według szacunków, jest ona 1,5-2-krotnie wyższa, przy czym ryzyko śmierci z przyczyn „nienaturalnych” (np. samobójstwa, urazu) jest wyższe ponad 4-krotnie [Jarema 2016].

Rokowanie

Rokowanie w schizofrenii warunkowane jest wieloma czynnikami, zależnymi od chorego i od jego otoczenia. Dobre rokowanie można rozumieć jako wielowymiarową poprawę, obejmującą wymiar objawowy (ustąpienie objawów choroby), funkcjonalny (optymalne funkcjonowanie chorego w roli społecznej) oraz subiektywny (dobre samopoczucie chorego, chęć kontynuowania terapii i rehabilitacji) [Jarema 2016].

Do czynników sprzyjających dobremu rokowaniu należą:

- ⊗ dobry efekt leczenia przeciwpsychotycznego;
-

-
- ⊗ współpraca chorego w leczeniu;
 - ⊗ wsparcie w rodzinie lub w otoczeniu;
 - ⊗ brak czynników obciążających (nadużywanie substancji psychoaktywnych, schorzenia somatyczne);
 - ⊗ dobre funkcjonowanie przedchorobowe [Jarema 2016].

Istotnym elementem pozwalającym przewidzieć przebieg choroby lub oszacować szansę na uzyskanie poprawy jest funkcjonowanie przedchorobowe. Złe funkcjonowanie przedchorobowe (tzn. przed wystąpieniem ewidentnych objawów choroby) może oznaczać, iż rozwój choroby ma charakter podostry albo że jej symptomy nie są dostrzeżone przez otoczenie chorego (co najczęściej wskazuje na brak odpowiedniego zainteresowania i wsparcia ze strony rodziny chorego) i wiąże się z ryzykiem braku poprawy w leczeniu schizofrenii [Jarema 2016].

Obraz kliniczny schizofrenii (np. postać choroby) nie wiąże się z lepszym lub gorszym rokowaniem. Nie znaleziono również dowodów potwierdzających powszechne przekonanie, iż występowanie objawów afektywnych sugeruje lepsze rokowanie. Objawy te w różnym nasileniu występują u przynajmniej 50% chorych, ryzyko samobójstwa (związane najczęściej z objawami depresyjnymi) szacuje się na 9-13%, trudno zatem mówić o lepszych prognozach u chorych na schizofrenię z objawami afektywnymi [Jarema 2016].

W schizofrenii główną przyczyną zaostrzeń jest niesystematyczność w przyjmowaniu leków lub ich całkowite odstawianie. Niski poziom współpracy z lekarzem, a w konsekwencji niesystematyczność w leczeniu lub jego zaniechanie dotyczy 40–80% chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu schizofrenii paranoidalnej. Brak współpracy dotyczy ponad 80% chorych z psychozą [Telichowska-Leśna 2007]. Szacuje się, że około 50% chorych na schizofrenię współpracuje w sposób niezadawalający (częściowa współpraca) lub nie współpracuje zupełnie [Jarema 2016]. Według informacji zawartych w wytycznych NICE 2014 przerwanie leczenia powoduje wysokie ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w ciągu 1-2 lat [NICE 2014].

Większość chorych leczona jest ambulatoryjnie, a długotrwałe hospitalizacje są rzadkością. Około 1/3 osób podejmujących leczenie uzyskuje długotrwałą remisję choroby, kolejna 1/3 chorych funkcjonuje dość dobrze, natomiast ok. 10% chorych popełnia samobójstwo [Czernek-Malik 2015]. Niezwykle rzadko występuje pełna remisja choroby (tzn. objawów nie stwierdza

się w ogóle), najczęściej łagodnieją ostre objawy psychotyczne, a utrzymują się w różnym nasileniu objawy negatywne [Jarema 2016].

Zgodnie z wynikami badań z różnych ośrodków uważa się, że w przypadku chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, w porównaniu z pozostałymi chorymi na schizofrenię występuje gorsze rokowanie i chorzy ci są częściej oporni na leczenie [PTP 2019a].

3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Epidemiologia

Schizofrenia zazwyczaj zaczyna się w późnym okresie dojrzewania lub we wczesnej dorosłości. Jest równie powszechna u mężczyzn jak i u kobiet [EMA 2017]. Szacuje się, że schizofrenia występuje u ok. 1% chorych w populacji ogólnej, w tym w samej Polsce dotyczy ok. 350-400 tysięcy osób, nie wszyscy jednak korzystają z pomocy psychiatrycznej [Jarema 2016]. Według danych wskazanych przez EMA (Europejska Agencja Leków), częstość występowania schizofrenii na rok u osób dorosłych mieści się w przedziale od 0,1 do 0,4 na 1 000 osób [EMA 2017].

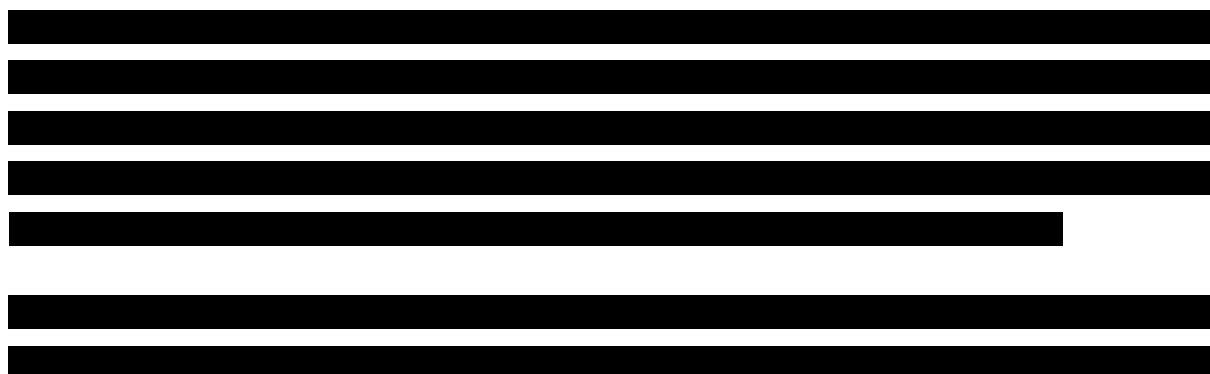
W Polsce liczba chorych z rozpoznaniem schizofrenii leczonych w ramach umów z NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) w 2017 roku wyniosła 181 716 osób. W 2016 roku liczba ta wynosiła 183 587 chorych, a w 2015 roku 185 651 osób. W 2014 roku współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł w Polsce 44,4. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności oszacowany na dzień 31 grudnia 2014 r. wyniósł zaś 735,2. W 2017 roku w ramach NFZ odnotowano 49 378 hospitalizacji związanych z leczeniem schizofrenii [Gałązka-Sobotka 2018].

Określenie liczebności populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne jest bardzo trudne. Brakuje bowiem wiarygodnych polskich danych literaturowych i statystyk. Objawy negatywne schizofrenii mogą wystąpić nawet u 60% osób chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu schizofrenii [EMA 2017, Misiak 2018].

Według danych wskazanych w wytycznych *PTP 2019*, w ostatnim okresie przeprowadzono szereg dużych badań epidemiologicznych dotyczących objawów negatywnych, określając ich rozpowszechnienie na poziomie:

- ⊗ 52,5% – co najmniej 1 objaw w populacji 1 120 chorych diagnozowanych na podstawie skali PANSS;
- ⊗ 57,6% – co najmniej 1 objaw w populacji 1 108 chorych diagnozowanych na podstawie 5 objawów ze skali objawów negatywnych PANSS, o nasileniu >3, a jednocześnie <3 w wypadku jakiegokolwiek objawu pozytywnego oraz ≤3 w wypadku objawów lękowych i depresyjnych;
- ⊗ 41% – co najmniej 2 objawy negatywne w populacji 7 678 chorych; objawy były zbierane automatycznie w ramach dokumentacji elektronicznej, z oceną roczną,
- ⊗ 23,7% – w populacji 138 chorych z pierwszym epizodem psychozy, podzielonych na grupy z przetrwałymi objawami negatywnymi i innymi objawami niż przetrwałe objawy negatywne,
- ⊗ 25–30% – pierwotne przetrwałe objawy negatywne [PTP 2019a].

W publikacji *Wróbel 2019* przedstawiono wyniki badania epidemiologiczno-społecznego, którego celem była analiza częstości występowania oraz terapii stosowanych u chorych z przeważającymi, przetrwałymi objawami negatywnymi. Głównym celem projektu było oszacowanie liczby dorosłych chorych leczonych w Polsce z powodu schizofrenii, z przeważającymi objawami negatywnymi, utrzymującymi się przewlekłe, oraz opisanie profilu klinicznego i prowadzonego leczenia w tej podgrupie chorych. Badanie dotyczyło dorosłych chorych będących pod opieką lekarzy psychiatrów, praktykujących w lecznictwie otwartym lub w domach pomocy społecznej i zakładach opiekuńczo leczniczych. Celem badania było odzwierciedlenie rzeczywistej ambulatoryjnej praktyki lekarzy – wszystkie dane zbierane podczas badania odnoszą się do dokumentacji medycznej chorych [Wróbel 2019].



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Spoleczno - ekonomiczne obciążenie chorobą

Schizofrenia uważana jest za jedną z najcięższych chorób psychicznych. Objawy choroby, a także występujące w jej następstwie upośledzenie życia zawodowego, społecznego i rodzinnego wpływa na alienację chorych. Objawy schizofrenii w znacznym stopniu wpływają na zachowanie chorego, zaburzając jego prawidłowe funkcjonowanie, przez co bywają trudne do zniesienia dla chorego, a także dla jego otoczenia. Osoby chore na schizofrenię są z reguły negatywnie odbierane przez społeczeństwo przez co często mogą odczuć odizolowanie społeczne (poprzez odmawianie im podstawowych praw, np. do równego dostępu do świadczeń zdrowotnych). Specyfika schizofrenii jako poważnej choroby psychicznej i funkcjonowanie w społeczeństwie krzywdzących stereotypów jeszcze bardziej przyczyniają się do wyobcowania i stygmatyzacji chorych, a co za tym idzie do możliwego pogłębienia nierzadko występujących zaburzeń nastroju [Jarema 2016].

W ujęciu społecznym nieskutecznie leczona schizofrenia wiąże się także z wysokimi kosztami opieki i leczenia chorych. Schizofrenia dotyka nie tylko chorego, ale również całą jego rodzinę, na której najczęściej spoczywa ciężar opieki nad osobą chorą. Oszacowano, iż na każdego chorego przypada około 10 osób z jego najbliższego otoczenia bezpośrednio dotkniętych skutkami choroby. Emocjonalne, społeczne i materialne konsekwencje schizofrenii powodują ogromne obciążenie psychiczne najbliższych osób, prowadząc tym samym do nadmiernego stresu, depresji i nerwic [Kulik 2015]. Dodatkowo, należy wziąć pod uwagę koszty pośrednie spowodowane trwałą lub czasową niezdolnością chorych do pracy, zwłaszcza że większość chorych to osoby w wieku produkcyjnym [Bogdańska 2016]. Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w 2017 roku schizofrenia zarówno u kobiet jak i u mężczyzn należała do jednej z chorób generujących najwyższe wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy (ogółem udział w wydatkach wynosił 3,2%) [ZUS 2017].

W zakresie kosztów bezpośrednich szacuje się, że w porównaniu do osób z niedeficytowymi postaciami schizofrenii zarówno koszt leczenia psychiatrycznego, jak i koszt świadczeń niepsychiatrycznych chorych ze znaczącym nasileniem objawów negatywnych schizofrenii jest większy. W wypadku tych chorych konieczne są wizyty domowe, a ponadto charakteryzują się oni m.in.: dłuższym czasem hospitalizacji

psychiatrycznych, większym ryzykiem samobójstw, bezdomności, uzależnienia od alkoholu i używania szkodliwych substancji psychoaktywnych, utratą relacji i wykluczeniem społecznym [PTP 2019a].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych.

W rozdziale 4.2 opisano aktualną praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników badania przeprowadzonego wśród lekarzy psychiatrów i opublikowanego w 2019 roku.

W rozdziale 4.3 omówiono zaś niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia schizofrenii, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących leczenia chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych łącznie odnaleziono 11 dokumentów, z czego 8 to wytyczne wydane przez zagraniczne towarzystwa naukowe, a 3 dokumenty to polskie zalecenia. W celu uwzględnienia najnowszych doniesień naukowych w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane nie później niż w 2010 roku.

4.1.1. Wytyczne zagraniczne

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia schizofrenii.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁸	Rok wydania	Cel
RANZCP	2016 [RANZCP 2016]	Opis wytycznych leczenia schizofrenii i zaburzeń pokrewnych
EPA	2015 [EPA 2015]	Opis wytycznych dotyczących wczesnej interwencji w stanach klinicznych wysokiego ryzyka psychoz
NICE	2014 [NICE 2014]	Opis metod zapobiegania i leczenia psychozy i schizofrenii u dorosłych
SIGN	2013 [SIGN 2013]	Opis wytycznych leczenia schizofrenii
WFSBP	2012, 2013 [WFSBP 2012, WFSBP 2013]	Opis wytycznych leczenia schizofrenii
BAP	2011 [BAP 2011]	Opis wytycznych farmakologicznego leczenia chorych ze schizofrenią
APA ⁹	2010 [APA 2010]	Opis wytycznych leczenia chorych ze schizofrenią

Leczenie schizofrenii ma charakter kompleksowy i może obejmować: farmakoterapię, psychoedukację, psychoterapię, terapię zajęciową i inne formy terapii (np. elektrowstrząsy). Leczenie ma na celu zmniejszenie objawów i redukcję częstości nawrotów. Na podstawie wytycznych można stwierdzić, że ważnym elementem przygotowania do rozpoczęcia terapii jest omówienie z chorym planu leczenia oraz korzyści i ryzyka poszczególnych terapii.

W wytycznych klinicznych zwraca się uwagę na konieczność indywidualnego dobrania leku przez lekarza prowadzącego, uwzględniając następujące czynniki:

- ⊗ obraz kliniczny chorego;
- ⊗ obecność chorób współistniejących;
- ⊗ wszystkie stosowane leki i możliwość wzajemnych interakcji;

⁸RANZCP, Królewskie Australijsko-Nowozelandzkie Kolegium Psychiatrów; EPA, Europejskie Stowarzyszenie Psychiatrów; NICE, agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; WFSBP, Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej; SIGN, szkocka agencja tworząca wiarygodne wytyczne praktyki klinicznej; BAP, Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologii; APA, Amerykańskie Stowarzyszenie Psychiatryczne

⁹ Odnaleziono także opublikowaną wersję wstępną (ang. *draft*). wytycznych APA z maja 2019 roku, ale ponieważ odnaleziony dokument nie stanowił ostatecznej wersji wytycznych nie został on uwzględniony w raporcie

- ⊗ działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych (zaburzenia metaboliczne, objawy pozapiramidowe, zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia hormonalne);
- ⊗ wcześniejsze doświadczenia chorego z lekami przeciwpsychotycznymi;
- ⊗ przeciwwskazania do stosowania określonych leków;
- ⊗ efektywność kosztowa terapii.

Podstawą leczenia jest farmakoterapia, a głównie stosowane są leki przeciwpsychotyczne: klasyczne (typowe) i II generacji (atypowe). Różnią się one pomiędzy sobą m.in. potencjałem wywoływania tzw. objawów pozapiramidowych oraz wpływem na negatywne i pozytywne objawy schizofrenii. Dodatkowo, niektóre wytyczne wskazują na konieczność wspomagania terapii lekami przeciwdepresyjnymi, benzodiazepinami, anksjolitykami czy beta-blokerami.

W opisanych poniżej wytycznych przedstawiono m.in. następujące leki przeciwpsychotyczne:

- a) I generacji: chloropromazyna, flufenazyna, mesorydazyna, perfenazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna, loksapina, molindon, tiotiksen;
- b) II generacji: kłozapina, rysperydon, olanzapina, kwetiapina, zyprazydon, aripiprazol.

Lekami pierwszego wyboru w pierwszym epizodzie schizofrenii są doustne leki przeciwpsychotyczne II generacji. Leczenie podtrzymujące (terapia lekami przeciwpsychotycznymi po uzyskaniu poprawy w fazie ostrej) również powinno obejmować leki przeciwpsychotyczne I lub II generacji. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po kilku tygodniach terapii, należy zmienić lek przeciwpsychotyczny na inny. W leczeniu chorych na oporną postać schizofrenii lekiem pierwszego wyboru jest kłozapina. Kłozapina, pomimo wysokiej skuteczności, nie jest zalecana jako lek 1. linii leczenia w pierwszym epizodzie schizofrenii ze względu na profil działań niepożądanych. Chorym na schizofrenię mającym trudności w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych rekomendowane jest stosowanie postaci długodziałających w iniekcjach. Takie postaci leków są także przepisywane chorym, którzy wyrażą preferencję takiej formy przyjmowania leku lub u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leki doustne.

W przypadku schizofrenii, w której przeważają objawy negatywne, kluczowe jest rozróżnienie czy są to objawy pierwotne, czy wtórne. W leczeniu wtórnych objawów negatywnych stosuje się leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, anksjolityki czy leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona.

Pierwotne objawy negatywne uważane są za kluczowy objaw schizofrenii. **W przypadku schizofrenii, w której przeważają pierwotne objawy negatywne stosuje się przede wszystkim leki przeciwpsychotyczne II generacji, jednak naukowe dowody odnośnie ich skuteczności w tej populacji są ograniczone i niespójne. W wytycznych wymieniane są: amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, kwetiapina, olanzapina, rysperydon i zyprazydon.**

Kariprazyna nie jest wymieniana w dotychczas opublikowanych zagranicznych wytycznych klinicznych. Należy jednak zauważyć, iż lek ten jest zarejestrowany w leczeniu schizofrenii od niedawna (od 2015 r. w Stanach Zjednoczonych i od 2017 r. w krajach Unii Europejskiej).

Szczegółowy opis zagranicznych wytycznych klinicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Opis zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia schizofrenii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
RANZCP 2016	<p><u>Schemat terapii farmakologicznej w pierwszym, nieafektywnym epizodzie psychiatrycznym obejmuje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocenę psychiatryczną i stanu fizycznego; ⊗ zastosowanie benzodiazepin lub rozpoczęcie 1. linii terapii przeciwpsychotycznej (amisulpryd, aripiprazol, kwetiapina, rysperydon lub zyprazydon); ⊗ jeśli po 3 tygodniach wystąpi brak odpowiedzi na leczenie, należy zwiększyć dawkę i zoptymalizować działania psychospołeczne; ⊗ jeśli po 6-8 tygodniach wystąpi brak odpowiedzi na leczenie, należy rozpocząć terapię innym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji (w tym olanzapiną); ⊗ przy braku odpowiedzi na 2. linię leczenia należy rozważyć przyczyny niepowodzenia oraz zmianę terapii na klozapinę (jeśli zastosowanie tego leku nie jest możliwe, zaleca się wprowadzenie dodatkowego leku w niskiej dawce, np. typowego leku przeciwpsychotycznego, leku stabilizującego nastrój lub zastosowanie innej przeciwpsychotycznej terapii skojarzonej). <p><u>Leczenie pierwszego epizodu schizofrenii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ plan leczenia powinien być omówiony z chorym i jego rodziną zawsze, kiedy jest to możliwe [II]; ⊗ zalety i wady każdej terapii powinny być omówione w sposób nienarzucający choremu wyboru [II]; ⊗ leki powinny być stosowane łącznie ze wsparciem psychospołecznym, włączając w to strategie zachęcające chorego do stosowania się do zaleceń lekarza [II]; ⊗ wybór leków przeciwpsychotycznych powinien być oparty na: [I] <ul style="list-style-type: none"> ⊗ indywidualnych preferencjach chorego po wytłumaczeniu mu potencjalnych korzyści i ryzyka każdej terapii; ⊗ wcześniejszej odpowiedzi chorego na leczenie (jeśli jest znana); ⊗ odpowiedzi klinicznej chorego na leczenie; ⊗ indywidualnej tolerancji chorego; ⊗ potencjalnych długoterminowych efektów ubocznych terapii; ⊗ w celu określenia tolerancji i minimalizacji efektów ubocznych powinna być użyta najniższa efektywna dawka leku przeciwpsychotycznego [II]; ⊗ należy przepisywać tylko 1 lek przeciwpsychotyczny na raz, chyba że objawy chorego nie ustępują w monoterapii [II]; ⊗ należy przepisywać leki przeciwpsychotyczne w dawkach wystarczających do zapobiegania nawrotom choroby, tłumienia jej objawów i optymalizowania subiektywnego samopoczucia chorego [II]; ⊗ należy zapewnić odpowiedni czas trwania terapii oraz odpowiednio monitorować leczenie i efekty uboczne [II]; ⊗ należy rozważyć użycie długodziałających leków przeciwpsychotycznych we wstrzyknięciach, jeśli: [II] <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chory preferuje długodziałające leki we wstrzyknięciach; ⊗ stosowanie się chorego do zaleceń jest słabe lub niepewne;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź chorego na leki doustne była słaba; ⊗ leczenie kłozapiną należy rozważyć we wczesnej fazie leczenia, jeśli odpowiednie interwencje farmakologiczne okazały się nieefektywne [I]. <p>Doustne leki przeciwpsychotyczne: amisulpryd, aripiprazol, asenapina, chloropromazyna, kłozapina, haloperidol, lurasidon, olanzapina, paliperydon, perazyna, kwetiapina, rysperydon, trifluoperazyna, zyprazydon, chlorowodorek zukłopentyksolu.</p> <p>Długodziałające leki przeciwpsychotyczne stosowane w iniekcjach: aripiprazol, flupentyksol, flufenazyna, haloperidol, olanzapina, paliperydon, rysperydon, zukłopentyksol.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące długodziałających leków przeciwpsychotycznych w iniekcjach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ powinny być oferowane chorym we wczesnych stadiach klinicznych schizofrenii [I]; ⊗ są rekomendowane w leczeniu schizofrenii i pierwszego epizodu psychozy jeśli: [II]; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jest to preferencją chorego; ⊗ jako część schematu leczenia, jeśli stosowanie się chorego do zaleceń lekarza jest słabe lub niepewne; ⊗ jako część algorytmu postępowania, jeśli odpowiedź chorego na doustne leki była słaba; ⊗ powinny być promowane u chorych niestosujących się do zaleceń dotyczących doustnych leków przeciwpsychotycznych [III-I]; ⊗ olanzapina w iniekcjach powinna być stosowana tylko jeśli możliwa jest obserwacja chorego przez lekarza do 2 godz. po wstrzyknięciu [IV]. <p><u>Zalecenia dotyczące zmian pomiędzy lekami przeciwpsychotycznymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jeśli po 2-3 tyg. właściwego leczenia nie osiąga się spodziewanych rezultatów, należy rozważyć zmianę na inny lek przeciwpsychotyczny [II]; ⊗ jeśli problemem dla chorego jest związany z terapią przeciwpsychotyczną przyrost masy ciała, należy rozważyć włączenie metforminy lub zmianę na lek przeciwpsychotyczny, który nie powoduje wzrostu masy ciała [II]. <p><u>Zalecenia dotyczące stosowania kłozapiny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ oporna na leczenie choroba powinna być rozpoznana od 6 do 12 miesięcy od rozpoczęcia potencjalnie efektywnej terapii przeciwpsychotycznej i potwierdzona tak szybko jak to możliwe [I]; ⊗ wypróbowanie terapii kłozapiną powinno być rozważone u chorych z objawami psychotycznymi opornymi na inne substancje przeciwpsychotyczne i powinno być kontynuowane do 12 miesięcy, aby uzyskać skuteczność z leczenia także u chorych późno reagujących [I]; ⊗ protokoły monitorowania leczenia z wykorzystaniem kłozapiny powinny być rygorystycznie przestrzegane [III-I]; ⊗ monitorowanie metabolicznych efektów ubocznych kłozapiny jest kluczowe [II]; ⊗ jeśli monoterapia kłozapiną jest nieefektywna, należy rozważyć terapię kombinowaną z innymi lekami lub elektrowstrząsami [III-I]. <p><u>Zalecenia dotyczące terapii skojarzonej lekami przeciwpsychotycznymi:</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ jeśli nie uzyskano właściwej odpowiedzi na leczenie stosując monoterapię co najmniej 2 lekami przeciwpsychotycznymi podawanymi w dawkach terapeutycznych, należy rozważyć terapię kilkoma lekami, ale wymaga to dodatkowego monitorowania [II]; ⊗ jeśli chory otrzymuje 2 lub więcej leków przeciwpsychotycznych, schemat terapeutyczny powinien podlegać regularnemu przeglądowi i uproszczeniu, jeśli to możliwe [III-3]; ⊗ należy dokonywać regularnego przeglądu schematów dawkowania, aby upewnić się, że całkowita dzienna dawka nie przekracza maksymalnej rekomendowanej dawki.
EPA 2015	<p>Wczesna interwencja u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia psychozy powinna mieć na celu nie tylko zapobieżenie pierwszemu epizodowi psychotycznemu, ale także rozwinięciu się deficytów w funkcjonowaniu np. społecznym, zawodowym oraz w środowisku szkolnym (Poziom rekomendacji: D).</p> <p>Zastosowanie terapii psychologicznej, w szczególności terapii poznawczo-behawioralnej, oraz interwencji farmakologicznej jest w stanie zapobiec lub opóźnić pierwszy epizod psychotyczny u dorosłych w stanach klinicznych wysokiego ryzyka (Poziom rekomendacji: A).</p> <p>U dorosłych w stanach klinicznych wysokiego ryzyka wystąpienia psychozy należy zastosować etapowy model interwencji z najmniej restrykcyjnym podejściem, jako pierwszy wybór należy zastosować terapię poznawczo-behawioralną. W przypadku braku skuteczności interwencji psychologicznych, należy włączyć małe dawki leków przeciwpsychotycznych II generacji (Poziom rekomendacji: D).</p> <p>Długotrwała terapia zapobiegawcza lekami przeciwpsychotycznymi jest niewskazana (Poziom rekomendacji: D).</p> <p>Każda interwencja u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia psychozy powinna także uwzględniać leczenie chorób towarzyszących, zwłaszcza depresji i niepokoju, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi (Poziom rekomendacji: D).</p>
NICE 2014	<p>Leczenie pierwszego epizodu psychozy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ doustne leki przeciwpsychotyczne w połączeniu z interwencjami psychologicznymi (terapia rodzinna oraz indywidualna terapia behawioralno-poznawcza); ⊗ chorym, którzy chcą spróbować jedynie interwencji psychologicznych należy doradzić, że są one bardziej efektywne w połączeniu z lekami przeciwpsychotycznymi. <p>Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być dokonany przez lekarza w porozumieniu z chorym, biorąc pod uwagę korzyści i niebezpieczeństwa wynikające z danej terapii, takie jak zaburzenia metaboliczne, objawy pozapiramidowe, zaburzenia sercowo-naczyniowe czy hormonalne.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii lekami przeciwpsychotycznymi należy przeprowadzić badanie i udokumentować następujące parametry: wagę, obwód w talii, puls, ciśnienie krwi, poziom glikemii na czczo, poziom hemoglobiny glikowanej, profil lipidowy krwi, poziom prolaktyny, ocena wszelkich zaburzeń ruchowych, ocena stanu odżywienia, diety i poziomu aktywności fizycznej.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii lekami przeciwpsychotycznymi należy zaproponować choremu przeprowadzenie elektrokardiografii (EKG) jeśli: jest to wymagane w Charakterystyce Produktu Leczniczego, badanie wykazało ryzyko sercowo-naczyniowe (takie jak wysokie ciśnienie krwi), chory ma historię chorób sercowo-naczyniowych lub chory jest hospitalizowany.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>Leczenie lekami przeciwpsychotycznymi należy dostosować indywidualnie do chorego, omawiając z nim działania niepożądane, które chory jest najbardziej skłonny tolerować.</p> <p>Należy udokumentować wskazania i oczekiwane korzyści oraz ryzyko związane z lekami przeciwpsychotycznymi, a także oczekiwany czas zmiany objawów i wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Rozpoczynając terapię należy podawać najniższe dawki z zalecanego przedziału i stopniowo je zwiększać w zakresie przedziałów dawkowania zgodnych z BNF (brytyjski krajowy receptariusz) lub ChPL.</p> <p>Należy udokumentować i uzasadnić wszelkie odstępstwa od zalecanego przez BNF lub ChPL schematu dawkowania.</p> <p>Próbę terapii danym lekiem w optymalnej dawce należy prowadzić przez 4-6 tygodni.</p> <p>Podczas całej terapii, a szczególnie podczas zwiększania dawkowania, należy monitorować i dokumentować odpowiedź na leczenie (w tym zmiany objawów i zachowania), działania niepożądane, wpływ na funkcjonowanie chorego, pojawienie się zaburzeń ruchowych, masę ciała, obwód w talii, puls, ciśnienie, poziom glikemii na czczo, hemoglobinę glikowaną, poziom lipidów, stosowanie się chorego do zaleceń lekarza, ogólny stan zdrowia.</p> <p>Nie należy stosować wysycających dawek leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>Nie należy stosować terapii łączonej kilkoma lekami przeciwpsychotycznymi, z wyjątkiem krótkich okresów przy zmianie jednej terapii na inną.</p> <p>Przepisując chlorpromazynę należy ostrzec chorego o możliwym wystąpieniu nadwrażliwości na światło.</p> <p>Leczenie zaostrzeń i nawrotów choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ należy zastosować doustne leki przeciwpsychotyczne w połączeniu z postępowaniem psychologicznym (terapia rodzinna i indywidualna terapia behawioralno-poznawcza); ⊕ wybierając konkretny lek przeciwpsychotyczny należy kierować się tymi samymi kryteriami co przy wyborze terapii w pierwszym epizodzie choroby. <p>Nie należy rutynowo stosować przerywanych schematów dawkowania, można je rozważyć jedynie u chorych, którzy nie chcą zgodzić się na ciągły schemat dawkowania lub gdy występuje przeciwwskazanie do terapii ciągłej, np. duża wrażliwość na działania niepożądane terapii.</p> <p>Długodziałające leki przeciwpsychotyczne w iniekcjach można zaoferować chorym, którzy woleliby taką formę leczenia po ostrej fazie choroby oraz chorym niestosującym się do zaleceń dotyczących doustnych leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>Klozapina powinna być zarezerwowana dla chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie pomimo odpowiednich dawek co najmniej 2 innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Co najmniej 1 z tych 2 leków powinien należeć do II generacji leków przeciwpsychotycznych (inny niż klozapina).</p> <p>Należy poinformować chorego, że przerwanie leczenia powoduje wysokie ryzyko wystąpienia nawrotu w ciągu 1-2 lat. Zakończenie terapii powinno być przeprowadzane stopniowo, a chory powinien być regularnie monitorowany pod kątem wystąpienia objawów nawrotu. Obserwację chorego należy kontynuować przez co najmniej 2 lata po zakończeniu terapii lekami przeciwpsychotycznymi.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
SIGN 2013	<p><u>Leczenie pierwszego epizodu psychiatrycznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozważenie korzyści i ryzyka poszczególnych terapii (Poziom rekomendacji: A); ⊗ po rozpoczęciu podawania leku terapię należy kontynuować przez co najmniej 2 tygodnie, o ile nie wystąpią istotne problemy z tolerancją leku; na wczesnym etapie terapii należy monitorować dawkę leku oraz odpowiedź na leczenie (Poziom rekomendacji: D); ⊗ w przypadku słabej odpowiedzi na leczenie przed stwierdzeniem nieskuteczności leku należy sprawdzić stosowanie się chorego do zaleceń lekarza oraz ocenić możliwość nadużywania substancji psychoaktywnych (Poziom rekomendacji: D); ⊗ w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach terapii, pomimo optymalizacji dawki, należy rozważyć zmianę leku przeciwpsychotycznego (Poziom rekomendacji: D); ⊗ w przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie zmiana leku powinna być rozważona po 8 tygodniach, chyba że wystąpiły poważne działania niepożądane (Poziom rekomendacji: D); ⊗ należy zastosować minimalną skuteczną dawkę leku przeciwpsychotycznego I-szej lub II-giej generacji (Poziom rekomendacji: D); ⊗ po nastąpieniu remisji należy utrzymać terapię podtrzymującą lekami przeciwpsychotycznymi przez co najmniej 18 miesięcy (Poziom rekomendacji: D). <p>Zalecane leki przeciwpsychotyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ aripiprazol; ⊗ olanzapina; ⊗ paliperydon; ⊗ kwetiapina; ⊗ rysperydon. <p>Leczenie zaostrzenia lub nawrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ amisulpryd, olanzapina, rysperydon lub chlorpromazyna lub inny z I generacji [A]; ⊗ należy zwrócić uwagę na wcześniejsze reakcje chorego na poszczególne leki przeciwpsychotyczne i ich działania niepożądane [A]; ⊗ po rozpoczęciu leczenia przeciwpsychotycznego w przypadku zaostrzenia choroby, stosowanie leku należy kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie, o ile nie wystąpią istotne problemy z tolerancją. [D]; ⊗ jeśli po 4 tygodniach obserwuje się częściową odpowiedź, leczenie należy powtórzyć po ośmiu tygodniach, chyba że wystąpią znaczne działania niepożądane. [D]; <p>Zapobieganie nawrotom choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie podtrzymujące lekami przeciwpsychotycznymi u chorych, u których wystąpiła remisja choroby; ⊗ amisulpryd, olanzapina, rysperydon, chlorpromazyna lub inny lek I generacji; ⊗ chorzy w remisji powinni otrzymywać leczenie podtrzymujące lekiem przeciwpsychotycznym [A]; ⊗ wybierając lek przeciwpsychotyczny jako leczenie podtrzymujące należy rozważyć amisulpryd, olanzapinę, rysperydon jako leki preferowane oraz chlorpromazynę i inne leki I generacji o niskiej sile działania jako alternatywy [B];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapia podtrzymująca powinna wynosić ok. 300-400 mg chloropromazyny lub 4-6 mg rysperydonu na dzień lub ich odpowiedników [B]; ⊗ terapia podtrzymująca chorych w remisji powinna trwać minimum 2 lata [A]; ⊗ chorzy preferujący otrzymywanie długodziałających postaci leków przeciwpsychotycznych lub mający problemy z zastosowaniem się do zaleceń lekarskich powinni otrzymywać terapię podtrzymującą w postaci długo działających leków w iniekcjach [B]. <p>Schizofrenia lekooporna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych z oporną postacią schizofrenii należy zastosować klozapinę [A]; ⊗ klozapina powinna być stosowana u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 2 innymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji [B]; ⊗ leczenie skojarzone klozapiną i innym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji należy rozważyć jedynie w przypadku chorych, u których nie wystąpiła adekwatna odpowiedź na monoterapię klozapiną, pomimo optymalizacji dawki. Terapia powinna trwać co najmniej 10 tygodni (Poziom rekomendacji: C); ⊗ terapię skojarzoną klozapiną i lamotryginą można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię klozapiną (Poziom rekomendacji: B); ⊗ zastosowanie wysokich dawek leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć jedynie, jeśli próby monoterapii i zwiększania dawek, w tym stosowanie klozapiny, zawiodło (Poziom rekomendacji: D); ⊗ terapia elektrowstrząsami powinna być rozważana jedynie u chorych, u których zawiodły inne podejścia terapeutyczne (Poziom rekomendacji: C). <p>Psychoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ indywidualne zajęcia terapii behawioralno-poznawczej powinny być proponowane wszystkim chorym ze zdiagnozowaną schizofrenią, których objawy nie ustępują w wystarczającym stopniu po terapii lekami przeciwpsychotycznymi i/lub stwierdza się u nich depresję [A]; ⊗ indywidualna terapia behawioralno-poznawcza może być rozpoczęta w fazie wstępnej, ostrej lub w fazie poprawy, także w warunkach szpitalnych [A]; ⊗ minimalna liczba zajęć terapii behawioralno-poznawczej to 16 sesji [B] psychoedukacja nie powinna być jedyną metodą terapii u chorych ze zdiagnozowaną schizofrenią [B]; ⊗ trening umiejętności społecznych można rozważyć u osób ze zdiagnozowaną schizofrenią, które mają utrzymujące się problemy związane z umiejętnościami społecznymi [B]. <p><u>Leczenie objawów negatywnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ największą skuteczność w łagodzeniu objawów negatywnych w porównaniu do haloperydolu mają: klozapina, olanzapina, amisulpryd oraz rysperydon [1++, 2+]; ⊗ stosowanie leków przeciwdepresyjnych w połączeniu z lekami przeciwpsychotycznymi jest skuteczniejsze niż stosowanie wyłącznie leków przeciwpsychotycznych [1++];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>⊗ u chorych stosujących klozapinę, istnieją dowody na pozytywny wpływ citalopramu, sulpirydu lub lamotryginy w leczeniu opornych objawów negatywnych.</p> <p>W leczeniu objawów negatywnych nieustępujących pomimo przestrzegania zaleceń dotyczących leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć stosowanie leków przeciwdepresyjnych, lamotryginy lub sulpirydu [B].</p>
<p>WFSBP 2012, WFSBP 2013</p>	<p><u>Leczenie objawów negatywnych:</u></p> <p>W leczeniu schizofrenii szczególnie istotne jest różnicowanie pomiędzy pierwotnymi i wtórnymi objawami negatywnymi. Pierwotne objawy negatywne uważane są za kluczowy objaw schizofrenii, podczas gdy wtórne objawy negatywne mogą być konsekwencją:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ objawów pozytywnych (np. wycofanie z życia społecznego w związku z paranoidalnymi myślami); ⊗ neurologicznych efektów ubocznych (objawy pozapiramidowe, ostra dystonia, parkinsonizm polekowy, późna dyskineza); ⊗ depresji (depresja postpsychotyczna i wywołana lekami przeciwpsychotycznymi); ⊗ czynników środowiska (izolacja społeczna z powodu hospitalizacji). <p>W leczeniu wtórnych objawów negatywnych zarówno leki przeciwpsychotyczne I jak i II generacji mają umiarkowaną skuteczność.</p> <p>W leczeniu pierwotnych objawów negatywnych zalecane są leki przeciwpsychotyczne II generacji (amisulpryd, aripiprazol, klozapina, olanzapina, kwetiapina, zyprazydon) – dowody naukowe o ich skuteczności są niespójne. Nie zaleca się stosowania leków przeciwpsychotycznych I generacji do leczenia pierwotnych objawów negatywnych.</p> <p>Leczenie pierwszego epizodu schizofrenii ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy wprowadzić leczenie przeciwpsychotyczne z dużą dbałością ze względu na wysokie ryzyko objawów pozapiramidowych; ⊗ należy wprowadzać leki przeciwpsychotyczne stopniowo zaczynając od najmniejszej możliwej skutecznej dawki; ⊗ odpowiednimi do zastosowania są leki przeciwpsychotyczne I i II generacji w najmniejszych zakresach dawkowania; ⊗ leki przeciwpsychotyczne powinny być dobrane indywidualnie z uwzględnieniem psychicznego i somatycznego stanu chorego, ze szczególnym uwzględnieniem efektów ubocznych; ⊗ ze względu na mniejsze ryzyko pojawienia się pozapiramidowych objawów przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych II generacji, powinny być one preferowaną terapią w leczeniu pierwszych epizodów schizofrenii; ⊗ stosując leki I generacji należy monitorować objawy pozapiramidowe (szczególnie ostrą dystonię, parkinsonizm i akatyzję na początku terapii oraz dyskinezę późną w trakcie terapii); ⊗ należy uważnie monitorować parametry metaboliczne chorego; ⊗ w celu zmniejszenia stresu, bezsenności i zaburzeń behawioralnych do czasu rozpoczęcia działania leków przeciwpsychotycznych, należy zapewnić wykwalifikowaną opiekę, bezpieczne, wspierające otoczenie oraz liberalne dawki benzodiazepin; ⊗ dowody naukowe świadczące o zasadności stosowania połączenia benzodiazepin o długim okresie połowicznego rozpadu z lekami przeciwpsychotycznymi są ograniczone i strategia ta zdaje się być związana ze zwiększoną śmiertelnością chorych ze schizofrenią. <p>Leczenie nawrotów schizofrenii ogółem:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ stosowane są zarówno leki przeciwpsychotyczne I jak i II generacji; ⊗ wybór konkretnego leku należy uzależnić od wcześniej stosowanych leków i działań niepożądanych, preferowanej drogi podania, preferencji chorego dotyczących konkretnych leków, innych chorób współistniejących i potencjalnych interakcji z innymi lekami. <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności leków antydepresyjnych w terapii negatywnych objawów.</p> <p>Zaleca się stosowanie leków I lub II generacji ze względu na podobne rezultaty w zmniejszeniu objawów choroby. Istnieją dowody, że chorzy przyjmujący leki II generacji rzadziej przerywają terapię i lepiej zapobiegają one nawrotom. Wybór konkretnego leku powinien zależeć od wcześniejszych doświadczeń chorego z danym lekiem i być dostosowany do każdego chorego indywidualnie.</p> <p>U chorych z problemami ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich zaleca się stosowanie długodziałających postaci leku w iniekcjach.</p> <p>Zalecenia dotyczące leków długodziałających stosowanych w iniekcjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki pierwszej generacji; ⊗ rysperydon, paliperidon, olanzapina.
BAP 2011	<p>Leczenie pierwszego epizodu schizofrenii:</p> <p>W wyborze pierwszej linii leczenia przeciwpsychotycznego należy uwzględnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ możliwe działania niepożądane takie jak objawy pozapiramidowe i zaburzenia metaboliczne [B]; ⊗ indywidualne preferencje chorego [S]; ⊗ indywidualne ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych u danego chorego [B]; ⊗ historię medyczną chorego [S]. <p>Terapię lekami przeciwpsychotycznymi należy rozpoczynać od najniższych dawek w zarejestrowanym przedziale dawkowania [A].</p> <p>Należy rozważyć i udokumentować wskazania do stosowania doustnych leków przeciwpsychotycznych, spodziewane korzyści i ryzyko, przewidywany okres poprawy objawów oraz pojawienia się działań niepożądanych [S].</p> <p>Zwiększanie dawkowania powinno zawierać się w przedziale dawek ustalonym przez BNF oraz wynikającym z Charakterystyki Produktu Leczniczego i następować stopniowo, w oparciu o odpowiedź chorego na leczenie, jego zachowanie oraz tolerancję działań niepożądanych [S].</p> <p>Opis objawów oraz działań niepożądanych powinien być udokumentowany [S].</p> <p>Jeśli wybrany jest lek przeciwpsychotyczny I generacji, powinien to być lek o słabym lub umiarkowanym działaniu [S].</p> <p>Należy szczegółowo monitorować i dokumentować występujące działania niepożądane, można rozważyć stosowanie formalnych skal oceny działań niepożądanych [B].</p> <p>Wybór terapii w ostrym epizodzie psychiatrycznym – należy uwzględnić aspekty wymienione powyżej oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wszelkie preferencje chorego odnośnie wyboru leku; ⊗ wcześniejsze doświadczenie chorego z lekami przeciwpsychotycznymi w zakresie skuteczności i występowania działań niepożądanych.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>Wybór leku powinien być oparty na tych samych kryteriach co w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii i dodatkowo brać pod uwagę wszelkie preferencje chorego i jego wcześniejsze doświadczenia z wybieranym lekiem [S].</p> <p>Należy starać się przeprowadzić odpowiednią próbę wybranego leku przeciwpsychotycznego pod względem dawkowania, czasu trwania terapii (do 4 tygodni w optymalnej dawce) i przestrzegania zaleceń lekarskich [A].</p> <p>Dawkę należy dostosować do skutków ubocznych i skuteczności. Jeśli przepisywany lek nie był wcześniej stosowany przez danego chorego, należy zaczynać od dolnej granicy przedziału dawkowania i zwiększać dawkę, nie należy przekraczać maksymalnej dawki zalecanej przez BNF oraz Charakterystykę Produktu Leczniczego [S].</p> <p>Nie należy stosować wysokich dawek wysycających [B].</p> <p>Dawkowanie poza schematem umieszczonym w BNF lub ChPL należy udokumentować i uzasadnić [S].</p> <p>Nie należy rutynowo przepisywać skojarzonych terapii lekami przeciwpsychotycznymi, z wyjątkiem krótkich okresów przestawiania chorego z jednego leku na inny [B].</p> <p>Leki antycholinergiczne nie powinny być przepisywane profilaktycznie z lekami przeciwpsychotycznymi. Ich zastosowanie w przypadku pojawiających się objawów pozapiramidowych należy rozważyć indywidualnie, biorąc pod uwagę czynniki takie jak wcześniejsze doświadczenia chorego z pozapiramidowymi objawami ubocznymi oraz ryzykiem antycholinergicznymi działań niepożądanych.</p> <p>Należy omówić z chorym wpływ stosowania innych substancji na powodzenie terapii i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [S].</p> <p>Regularny przegląd stosowanych leków powinien zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ przegląd skuteczności terapeutycznej leków pod względem zmian w objawach, zachowaniu, funkcjach poznawczych [S]; ⊗ przegląd działań niepożądanych [S]; ⊗ ocenę stosowania się chorego do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leków [S]; ⊗ ocenę ogólnego zdrowia fizycznego chorego [S]; ⊗ ocenę konieczności kontynuowania, przerwania lub zmiany terapii [S]. <p>Leczenie podtrzymujące i zapobiegające nawrotom choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy stosować podtrzymujące dawki leków przeciwpsychotycznych w rekomendowanych przedziałach [A]; ⊗ wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być zgodny z zaleceniami dla leczenia pierwszego epizodu schizofrenii i uwzględnić wcześniejszą odpowiedź chorego na leczenie [S], działania niepożądane [S], poziom stosowania się chorego do zaleceń lekarza [S], choroby współistniejące (S), długofalowy plan terapii [S]. <p>Leczenie farmakologiczne objawów negatywnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy jak najszybciej zdiagnozować i rozpocząć leczenie, ponieważ może to zapobiec rozwinięciu się objawów negatywnych [D]; ⊗ należy wybierać leki przeciwpsychotyczne, które oferują najlepszy stosunek korzyści do ryzyka u danego chorego [S];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku występowania objawów pozapiramidowych (szczególnie bradykinezji) oraz depresji należy upewnić się, że są one poprawnie zdiagnozowane i leczone oraz rozważyć potencjalny wpływ otoczenia na powstanie objawów negatywnych (brak stymulacji, instytucjonalizacja) [S]; ⊗ należy rozważyć skojarzenie terapii lekami przeciwpsychotycznymi z lekami przeciwdepresyjnymi takimi jak SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) minimalizując ryzyko interakcji lekowych [D]; ⊗ jeśli przepisana została klozapina, należy rozważyć włączenie lamotryginy lub odpowiedniego drugiego leku przeciwpsychotycznego [B].
<p style="text-align: center;">APA 2010</p>	<p>Leczenie ostrej fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zaleca się aby rozpocząć leczenie farmakologiczne jak szybko jest to możliwe, pod warunkiem, że nie będzie miało wpływu na diagnostykę chorego [I]; ⊗ przed rozpoczęciem terapii lekarz prowadzący powinien omówić z chorym potencjalne korzyści i ryzyko wynikające z terapii [I]; ⊗ wybór leku przeciwpsychotycznego powinien zależeć od wcześniejszych doświadczeń chorego z lekami przeciwpsychotycznymi, w tym od poziomu odpowiedzi na leczenie, działań niepożądanych, preferowanej drogi podania, chorób współistniejących i interakcji lekowych [I]; ⊗ u chorych preferujących tę drogę podania oraz chorych z nawrotami choroby wynikającymi z niestosowania się do zaleceń lekarskich należy rozważyć długodziałające leki przeciwpsychotyczne w iniekcjach [II]; ⊗ rekomendowana dawka leku to taka, która jest jednocześnie skuteczna i jest mało prawdopodobne, że wywoła działania niepożądane subiektywnie trudne do zniesienia przez chorego [I]; ⊗ dawkę leku można zwiększać tak szybko jak jest to tolerowane do osiągnięcia docelowej dawki leku, monitorując stan chorego co 2-4 tygodnie w celu określenia odpowiedzi na leczenie, jeśli nie występują działania niepożądane [II]; ⊗ nie należy przedwcześnie zwiększać dawki chorym, którzy odpowiadają na leczenie wolno [I]; ⊗ w przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy ustalić, czy wynika ona z niestosowania się do zaleceń, szybkiego metabolizmu leków lub słabej absorpcji [II]; ⊗ leki wspomagające stosowane są często dla złagodzenia dolegliwości współistniejących: <ul style="list-style-type: none"> • benzodiazepiny stosuje się w leczeniu katatonii, niepokoju i pobudzenia do czasu rozpoczęcia działania leków przeciwpsychotycznych [II]; • leki przeciwdepresyjne stosuje się do leczenia depresji i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, należy jednak zachować czujność, aby nie dopuścić do zaostrzenia się psychoz przez działanie niektórych antydepresantów [II]; • stabilizatory nastroju i beta-blokery mogą być rozważone w celu złagodzenia nawracającej wrogości i agresji [II]; ⊗ należy zwrócić szczególną uwagę na potencjalne interakcje lekowe, zwłaszcza te związane z metabolizmem leków przez cytochrom P450 [I]. <p>Leczenie w fazie stabilizacji:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ jeśli stan zdrowia chorego otrzymującego terapię poprawił się, należy kontynuować ten schemat terapeutyczny przez co najmniej 6 miesięcy [I]; ⊗ przedwczesne obniżanie dawki lub przerywanie terapii w tej fazie może spowodować nawrót choroby; ⊗ ważna jest ocena występujących działań niepożądanych i ewentualne dostosowanie farmakoterapii w celu ich zmniejszenia, w przeciwnym razie mogą spowodować nieprzestrzeganie zaleceń i nawrót choroby [I]. <p>Leczenie w fazie stabilnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki przeciwpsychotyczne znacząco zmniejszają ryzyko nawrotu w stabilnej fazie choroby i są zdecydowanie zalecane [I]; ⊗ dobór dawki leku w tej fazie jest skomplikowany, ze względu na fakt, że nie ma niezawodnej strategii w celu określenia minimalnej skutecznej dawki, zapobiegającej nawrotom; ⊗ dla większości chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi I generacji zaleca się dawkę około „progu wystąpienia objawów pozapiramidowych” – dawka, która indukuje wystąpienie objawów pozapiramidowych przy minimalnej sztywności mięśni wykrytej w badaniu fizykalnym – wyższe dawki nie są zazwyczaj bardziej skuteczne a zwiększają ryzyko nietolerowanych przez chorego działań niepożądanych [II]; ⊗ niższe dawki leków przeciwpsychotycznych I generacji mogą być związane z lepszym stosowaniem się do zaleceń lekarza i lepszym subiektywnym stanem chorego; ⊗ leki przeciwpsychotyczne II generacji mogą być stosowane w dawkach terapeutycznych dużo poniżej “progu wystąpienia objawów pozapiramidowych”; ⊗ zalety stosowania zmniejszonych dawek leków przeciwpsychotycznych należy przeciwstawić zwiększonemu ryzyku nawrotu choroby i zaostrzenia objawów – zazwyczaj ważniejsze jest zapobieganie nawrotom choroby i utrzymywanie chorego w stanie stabilnym [III]. <p>Objawy negatywne</p> <p>Leczenie objawów negatywnych należy zacząć od ustalenia czy występują objawy, które mogą spowodować wtórne objawy negatywne.</p> <p>Leczenie wtórnych objawów negatywnych składa się z leczenia ich przyczyny, np.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki przeciwpsychotyczne w leczeniu objawów pierwotnie pozytywnych; ⊗ leki antydepresyjne w leczeniu depresji; ⊗ anksjolityki w leczeniu niepokoju; ⊗ leki przeciwparkinsonowe lub zmniejszenie dawki leków przeciwpsychotycznych w celu redukcji objawów pozapiramidowych. <p>Jeśli objawy negatywne się utrzymują, uważa się je za pierwotne objawy negatywne. Nie ma żadnych terapii o udowodnionej skuteczności w przypadku pierwotnych objawów negatywnych.</p>

RANZCP 2016

Siła zaleceń

I – przegląd systematyczny RCT (randomizowane badania kliniczne);

II – RCT;

- III-1 – pseudorandomizowane badania kliniczne
- III-2 – badania obserwacyjne z równoczesną grupą kontrolną
- III-3 – badania obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną
- IV – seria przypadków – badanie pretest/posttest

EPA 2016

Siła rekomendacji:

- A – metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem błędów metodologicznych
- C – materiał dowodowy zawierający dobrze przeprowadzone badania kontrolno-kliniczne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędów metodologicznych
- D – opinia eksperta

SIGN 2013

Siła dowodów:

- 1++ - wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT, RCT z bardzo niskim ryzykiem błędów metodologicznych
- 1+ - dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędów metodologicznych
- 1 – metaanalizy, przeglądy systematyczne, RCT z wysokim ryzykiem błędów metodologicznych
- 2++ - wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędów metodologicznych i wysokim prawdopodobieństwem zależności przyczynowej
- 2+ - dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędów metodologicznych i umiarkowanym prawdopodobieństwem zależności przyczynowej
- 2 - badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędów metodologicznych i znaczącym ryzykiem, że zależność nie jest przyczynowa
- 3 - nieanalizowane badania np. opis przypadków, seria przypadków
- 4 - opinia eksperta

Siła rekomendacji:

- A - co najmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione jako 1++, i odnoszące się wprost do populacji docelowej lub materiał dowodowy składający się w większości z badań ocenionych jako 1+, odnoszących się wprost do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników
- B - materiał dowodowy zawierający badania ocenione jako 2++ odnoszący się wprost do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych jako 1++ lub 1+
- C - materiał dowodowy zawierający badania ocenione jako 2+, odnoszący się wprost do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych jako 2++
- D - dowody ocenione jako 3 lub 4 lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych jako 2+

WFSBP 2013

Siła dowodów:

- A - dowody naukowe z kontrolowanych badań oparte o 2 lub więcej, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne z równoległymi grupami pokazujące wyższość badanego leku nad placebo i 1 lub więcej randomizowane badania kliniczne pokazujące wyższość lub jednakową skuteczność w porównaniu do ustalonego komparatora w badaniu trójramiennym z grupą placebo lub w dobrze zaprojektowanym badaniu *non-inferiority*

B - ograniczone pozytywne dowody z kontrolowanych badań oparte na 1 lub więcej RCT pokazujących wyższość w stosunku do placebo lub randomizowane porównanie ze standardową terapią bez grupy kontrolnej otrzymującej placebo, z wielkością próby wystarczającą dla badania typu *non-inferiority*, przy braku negatywnych badań

C - dowody naukowe z niekontrolowanych badań lub opisów przypadków / opinii eksperta;

C1 - badania niekontrolowane, dowody oparte na 1 lub więcej pozytywnych naturalistycznych badaniach otwartych lub porównanie z lekiem referencyjnym z próbą badaną niewystarczającą do badania typu *non-inferiority*

C2 - opis przypadku, dowody naukowe oparte na 1 lub więcej pozytywnym opisie przypadku przy braku istniejących negatywnych badań

C3 - dowody oparte jedynie na opinii eksperta z danej dziedziny i klinicznym doświadczeniu, wyniki niespójne

D - wyniki niespójne, pozytywne wyniki z randomizowanych badań klinicznych są przeważane przez w przybliżeniu równą ilość wyników negatywnych

E - wyniki negatywne, większość badań RCT lub badań wyjaśniających pokazuje brak wyższości w stosunku do placebo (lub w przypadku badań psychoterapeutycznych - wyższość w stosunku do psychologicznego placebo) lub mniejszą skuteczność w porównaniu do terapii komparatywnej

F - brak dowodów, brak odpowiednich badań dowodzących o skuteczności lub braku skuteczności.

Poziomy rekomendacji:

1- kategoria dowodów A i dobry stosunek ryzyka-korzyści

2- kategoria dowodów A i umiarkowany stosunek ryzyka-korzyści

3-kategoria dowodów B

4-kategoria dowodów C

5-kategoria dowodów D

BAP 2011

Siła dowodów:

I - metaanaliza RCT, co najmniej 1 duże, dobrej jakości RCT lub replikowane mniejsze RCT

II - małe, niereplikowane RCT, co najmniej 1 badanie z grupą kontrolną bez randomizacji lub dowody z co najmniej 1 badania quasi eksperymentalnego innego typu

III - dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takie jak badania porównawcze bez próby kontrolnej

IV- dowody oparte na opinii ekspertów klinicznych

Siła rekomendacji:

A - rekomendacje oparte wprost na dowodach kategorii I

B - rekomendacje oparte wprost na dowodach kategorii II lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I

C - rekomendacje oparte wprost na dowodach kategorii III lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II

D - rekomendacje oparte wprost na dowodach kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II, III

S - standardy dobrej praktyki

APA 2010

Poziomy rekomendacji:

I- rekomendowane ze znaczną pewnością kliniczną

II- rekomendowane z umiarkowaną pewnością kliniczną

III- może być rekomendowane w indywidualnych sytuacjach

4.1.2. Wytyczne polskie

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis rekomendacji Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczących leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi, opublikowanych w styczniu 2019 roku. Dodatkowo uwzględniono także standardy postępowania w leczeniu schizofrenii (w tym u chorych z przeważającymi objawami negatywnymi), na podstawie zaleceń prof. dr hab. n. med. Marka Jaremy z 2012 roku (w owym czasie konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii) oraz opis leczenia farmakologicznego schizofrenii tego samego autora, z publikacji wydanej w 2015 roku.

Polskie zalecenia

Publikacja/Organizacja	Rok wydania	Cel
PTP	2019 [PTP 2019b]	Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi
Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii	2012 [Zalecenia KK 2012]	Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji.
Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii	2015 [Standardy 2015]	Leczenie farmakologiczne schizofrenii.

Zgodnie ze stanowiskiem prof. dr hab. n. med. Marka Jaremy z 2012 roku, w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii zalecane są następujące leki przeciwpsychotyczne:

- ⊗ leki I wyboru – rysperydon, olanzapina, kwetiapina, haloperydol, amisulpryd, arypiprazol, zyprazydon;
- ⊗ leki II wyboru – paliperydon, sertindol, pozostałe klasyczne leki przeciwpsychotyczne (chlorpromazyna, chlorprotiksen, flufenazyna, flupentyksol, lewomepromazyna, perazyna, perfenazyna, promazyna, sulpiryd, trifluoroperazyna, zuklopentyksol), asenapina, iloperidon, lurazydon, zotepina, klozapina.

Leki przeciwpsychotyczne II generacji są leczeniem z wyboru w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii, gdyż mają szerokie spektrum działania, korzystny wpływ na funkcje poznawcze (nie pogarszają ich), są lepiej tolerowane niż leki klasyczne oraz są chętniej przyjmowane przez chorych. Z leków klasycznych jedynie haloperydol jest wymieniany jako lek I wyboru w pierwszym epizodzie schizofrenii. Wybór konkretnego leku zależy od obrazu klinicznego, konieczności podawania leku w iniekcjach, oceny współpracy chorego i stanu somatycznego chorego.

Po zastosowaniu leku I wyboru, w przypadku odnotowania poprawy, leczenie należy kontynuować, przez co najmniej 6 miesięcy. Fakt uzyskania poprawy stanu chorego nie jest wystarczającym argumentem dla zaprzestania leczenia, gdyż występuje ryzyko pogorszenia stanu chorego. Zaleca się kontynuowanie odpowiednio długo (1-2 lata) leczenia lekiem przeciwpsychotycznym, który przyniósł poprawę stanu chorego.

W przypadku niepełnej poprawy lub jej braku należy zweryfikować rozpoznanie, dobór leku i dawkę oraz współpracę chorego i rozważyć zmianę leku na inny lek z grupy leków przeciwpsychotycznych II generacji lub na lek klasyczny. Jeśli ponownie odnotowany zostanie brak poprawy lub niepełna poprawa to należy rozważyć zmianę leku na inny (lek przeciwpsychotyczny II generacji lub klasyczny) bądź na kłozapinę. Jeśli i ta terapia nie przyniesie poprawy należy zastosować kłozapinę, potencjalizację (nasilenie działania) lekiem normotymicznym, przeciwdepresyjnym lub innym, bądź zastosować elektrowstrząsy. Kolejne opcje leczenia przy braku poprawy obejmują weryfikację rozpoznania i doboru leku, monoterapię lekiem przeciwpsychotycznym dotychczas niestosowanym, zastosowanie kombinacji 2 lub więcej leków przeciwpsychotycznych albo leczenie skojarzone lekiem przeciwpsychotycznym i lekiem normotymicznym lub lekiem przeciwdepresyjnym dotychczas niestosowanym, elektrowstrząsy (jeśli nie były stosowane wcześniej) lub potencjalizację leczenia przeciwpsychotycznego innym lekiem.

Schizofrenia z objawami negatywnymi

W przypadku chorych wykazujących **pełne spektrum objawów negatywnych** wytyczne *PTP 2019* zalecają zastosowanie następujących leków: amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, kwetiapina, lurazydon, olanzapina, paliperydon, rysperydon, sertindol, zyprazydon. W zakresie wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej osób chorych na schizofrenię wyniki badań klinicznych dla poszczególnych leków wskazują przeważnie na wyższą skuteczność względem leków I generacji i porównywalną względem leków II generacji.

Należy zauważyć, iż według wskazań wytycznych *PTP 2019*, większość wymienionych powyżej leków nie była jednak przebadana w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Co więcej najczęściej porównywano ich działanie do placebo.

Spośród leków zalecanych przez wytyczne *PTP 2019* w leczeniu chorych, u których występuje pełne spektrum objawów negatywnych, badania w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi posiadają:

- ⊗ amisulpryd – metaanaliza serii badań wskazuje na większą redukcję nasilenia tych objawów względem placebo, jednak ze względu na istotną statystycznie różnicę w zakresie redukcji objawów depresyjnych w części badań nie można jednoznacznie stwierdzić, czy w tych przypadkach lek wpływa na objawy pierwotne, czy wtórne. Porównanie względem olanzapiny w tej populacji chorych nie wykazało różnic pomiędzy lekami;
- ⊗ olanzapina – dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi dostępne są 3 badania, w których nie wykazano różnic względem amisulprydu oraz asenapiny oraz wykazano przewagę względem haloperydolu, natomiast wyniki porównania względem placebo nie były jednoznaczne i w zależności od zastosowanej metody analizy danych i dawki leku wskazywały na brak różnic lub przewagę olanzapiny;
- ⊗ rysperydon – dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi wyniki 1 badania wskazują na wyższą skuteczność kariprazyny względem rysperydonu.

Jak podkreślono w wytycznych *PTP 2019*, profil receptorowy leku przeciwpsychotycznego w redukcji objawów negatywnych powinien wiązać się z częściowym agonizmem receptorów dopaminowych D2/D3, działaniem na limbiczne i korowe receptory dopaminowe D3 i pobudzeniem receptorów serotoninowych 5-HT1A. Taką możliwość dają nowe leki przeciwpsychotyczne: częściowi agoniści dopaminowi (D2, D3) oraz serotoninowi (5-HT1A). **Przykładem jest kariprazyna, zalecana przez wytyczne *PTP 2019* do stosowania w leczeniu chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Lek ten jako jedyny spośród analizowanych ma badanie potwierdzające jego istotną statystycznie przewagę nad innym lekiem II generacji w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi**, u których taki stan kliniczny pozostawał stabilny od co najmniej 6 miesięcy. Lek ten wykazuje także korzystny profil bezpieczeństwa. Jak podkreślono w wytycznych *PTP 2019*, nowe leki nie tylko stwarzają perspektywę ograniczenia ryzyka indukowania wtórnych objawów negatywnych, ale przede wszystkim oferują aktywną redukcję pierwotnych objawów negatywnych.

Szczegółowy opis polskich zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Opis polskich zaleceń dotyczących postępowania w leczeniu schizofrenii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
PTP 2019	<p>W standardach farmakoterapii schizofrenii z objawami negatywnymi powinno się wyróżnić dwie populacje chorych: pacjentów z objawami negatywnymi oraz pacjentów z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.</p> <p>Aby zapewnić choremu optymalne warunki leczenia farmakologicznego, należy ustalić indywidualny plan terapii. Leczenie powinno być wieloetapowe i modyfikowane w zależności od zrealizowanych lub niezrealizowanych celów. Farmakoterapia winna uwzględniać kompleks interwencji o charakterze farmakologicznym i psychospołecznym.</p> <p><u>Należy:</u></p> <p>a) uzyskać remisję w zakresie następujących obszarów klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawów wytwórczych; • objawów pozapiramidowych; • objawów depresyjnych; • polekowych zaburzeń aktywności (akinezja, sedacja); <p>b) dostosowywać leczenie w zależności od fazy (ostry epizod, konsolidacja, stabilizacja i utrwalanie remisji) przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monitorowanie objawów psychopatologicznych i zdarzeń niepożądanych; • realizowanie planu leczenia danym lekiem; • weryfikowanie możliwości osiągnięcia celów funkcjonowania psychospołecznego niezależnie od oceny jakości życia. <p>Niezbędne jest uruchomienie towarzyszącego programu wsparcia psychospołecznego. Na etapie postawienia diagnozy oraz w fazie leczenia podtrzymującego należy wykonać badania: EKG, morfologii krwi, ciśnienia tętniczego, poziomu kreatyniny w surowicy, stężenia elektrolitów; chory powinien zaprzestać palenia papierosów i systematycznie monitorować: masę ciała, profil metaboliczny (poziom glukozy) i lipidowy, obwód pasa, poziom prolaktyny. Pożądane jest dążenie do zdrowego trybu życia – zwiększenie aktywności fizycznej chorego i wdrożenie optymalnych nawyków żywieniowych.</p> <p style="text-align: center;">REKOMENDOWANA FARMAKOTERAPIA:</p> <p>SCHIZOFRENIA Z OBJAWAMI NEGATYWNYMI</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Amisulpryd <p>Dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi metaanaliza serii badań wskazuje na większą redukcję nasilenia tych objawów względem placebo, jednak ze względu na istotną statystycznie różnicę w zakresie redukcji objawów depresyjnych w części badań <u>nie można jednoznacznie stwierdzić, czy w tych przypadkach lek wpływa na objawy pierwotne, czy wtórne</u>. Porównanie względem olanzapiny w tej populacji chorych nie wykazało różnic pomiędzy lekami. W populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi dostępne dowody wskazują na brak różnic w porównaniu z flufenazyną, haloperydolem i zyprazydonem. Wpływ na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej osób chorych na schizofrenię</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>niezależnie od ich początkowego nasilenia oceniano w licznych badaniach randomizowanych, z których wyników zarysowuje się trend wskazujący na wyższą skuteczność amisulprydu względem leków I generacji i porównywalną względem leków II generacji.</p> <p>Zalecane jest niskie dawkowanie 50–300 mg/dzień. Występuje ryzyko działań niepożądanych, które mogą indukować wtórne objawy negatywne. W wyższych dawkach wzrasta ryzyko objawów pozapiramidowych i zaburzeń metabolicznych. Dawkowanie: dawka początkowa: 400–800 mg/dobę; dawka docelowa: 400–800 mg/dobę; dawka maksymalna: do 800 mg/dobę.</p> <p>⊗ Arypiprazol</p> <p><u>Lek ten nie był badany w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi.</u> Dostępne dowody naukowe dotyczą jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię i wskazują one na porównywalną lub lepszą skuteczność względem leków I generacji oraz porównywalną skuteczność względem leków II generacji. Lek ma korzystny profil bezpieczeństwa. U chorych ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazololu można rozważyć postać do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>Zalecane dawkowanie: dawka początkowa: doustnie 10–15 mg/dobę lub domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu: 400 mg/miesiąc, lub roztwór domięśniowo do pojedynczego wstrzyknięcia –9,75 mg; dawka docelowa: doustnie 15–30 mg/dobę lub domięśniowo 400 mg/miesiąc lub roztwór domięśniowo 5,25–5 mg podana jako pojedyncze wstrzyknięcie (podawać należy nie więcej niż trzy wstrzyknięcia w ciągu każdych 24 godzin); dawka maksymalna: doustnie 30 mg/dobę, domięśniowo 400 mg/miesiąc lub roztwór domięśniowo do pojedynczego podania 30 mg (podawać należy nie więcej niż trzy wstrzyknięcia w ciągu każdych 24 godzin).</p> <p>⊗ Klozapina</p> <p><u>Nie są dostępne badania dla populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi.</u> Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi (w tym wypadku z „zespołem ubytkowym” lub z wysokim nasileniem objawów negatywnych) wyniki dwóch badań nie wskazują na przewagę leku względem haloperydolu. Jej wpływ na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię niezależnie od ich początkowego nasilenia oceniano w licznych badaniach randomizowanych, które w dużej mierze wskazują na przewagę względem leków I generacji i brak różnicy względem leków II generacji. Wysokie ryzyko wystąpienia agranulocytozy. Podczas leczenia należy monitorować liczbę białych krwinek. Dawkę należy dostosowywać indywidualnie. Dawkowanie: dawka początkowa: 12,5–25 mg/dobę (1 doba), 25–50 mg (2 doba), 50–100 mg (co tydzień do uzyskania dawki docelowej); dawka docelowa: 300–900 mg/dobę dawka maksymalna: do 900 mg/dobę.</p> <p>⊗ Kwetiapina</p> <p><u>Nie są dostępne badania dla populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi.</u> Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi wyniki 2 badań wskazują na brak różnic względem olanzapiny, natomiast wyniki porównania względem rysperydonu w opinii autorów badania nie są znamienne statystycznie (dane prezentowane w przeglądzie systematycznym, do którego odnoszą się m.in. wytyczne WFSBP, wskazują na przewagę kwetiapiny). Jej wpływ na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię niezależnie od ich początkowego nasilenia oceniano w licznych badaniach randomizowanych, z których wyników zarysowuje się trend wskazujący na porównywalną lub wyższą skuteczność kwetiapina względem leków I generacji i porównywalną względem leków II generacji. Wymaga dawkowania na niskim</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>poziomie dawek (300–450 mg/dzień). Występuje wysokie ryzyko zaburzeń metabolicznych i sedacji, a tym samym rozwoju wtórnych objawów negatywnych. Dawkowanie: dawka początkowa: 50 mg/dobę; dawka docelowa: 300–450 mg/dobę; dawka maksymalna: do 750 mg/dobę.</p> <p>⊗ Lurazydon</p> <p><u>Lek ten nie był badany w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi.</u> Dostępne dowody naukowe dotyczą jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej (niezależnie od ich nasilenia), a wyniki dla porównania względem placebo nie były spójne i wskazywały na brak różnic lub przewagę lurazydonu, natomiast pojedyncze badania dla porównania z lekami II generacji zasadniczo nie wskazują na znamienne różnice. Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia prolaktyny, wzrostu masy ciała i sedacji, a tym samym rozwoju wtórnych objawów negatywnych. Dawkowanie: dawka początkowa: 37 mg/dobę; dawka docelowa: 37–148 mg/dobę; dawka maksymalna: do 148 mg/dobę.</p> <p>⊗ Olanzapina</p> <p>Dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi <u>dostępne są badania, w których nie wykazano różnic względem amisulprydu oraz asenapiny oraz wykazano przewagę względem haloperydolu, natomiast wyniki porównania względem placebo nie były jednoznaczne i w zależności od zastosowanej metody analizy danych i dawki leku wskazywały na brak różnic lub przewagę olanzapiny.</u> W populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi nie wykazano różnicy względem kwetiapiny oraz wskazuje się na przewagę olanzapiny względem rysperydonu; dodatkowo wyniki dla podgrup jednego badania wskazują przewagę względem haloperydolu, jednak tylko dla najwyższej spośród analizowanych dawek lub dla wybranych komponentów skali SANS. Pozostałe dane dotyczą jej wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej (niezależnie od ich nasilenia) i dla porównania względem leków I generacji badania w dużej mierze wskazują na przewagę olanzapiny. Warto wszakże odnotować, że w jednym z badań, w którym wykazano przewagę olanzapiny nad haloperydolem i rysperydonem, po dostosowaniu do czynników zakłócających związanych z wtórnymi objawami negatywnymi wyniki nie były istotne statystycznie. Trend w kierunku braku różnic względem rysperydonu i innych leków II generacji potwierdzają liczne badania. Wymagane jest dawkowanie na niskim poziomie dawek (5 mg/dzień). Występuje wysokie ryzyko zaburzeń metabolicznych i sedacji, a tym samym rozwoju wtórnych objawów negatywnych. U chorych ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci olanzapiny, można rozważyć postać do wstrzykiwań domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu. Dawkowanie: dawka początkowa: doustnie 10 mg/dobę, domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu: jeżeli 10 mg doustnie to 210 mg co 2 tyg. lub 405 mg co 4 tyg. jeżeli 15 mg doustnie to 300 mg co 2 tyg.; jeżeli 20 mg doustnie to 300 mg co 2 tyg.; dawka docelowa: doustnie 5–20 mg/dobę, domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu: jeżeli 10 mg doustnie to 150 mg co 2 tyg. lub 300 mg co 4 tyg. jeżeli 15 mg doustnie to 210 mg co 2 tyg. lub 405 co 4 tyg. jeżeli 20 mg doustnie to 300 mg co 2 tyg.; dawka maksymalna: do 20 mg/dobę doustnie, domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu 300 mg co 2 tyg.</p> <p>⊗ Paliperydon</p> <p><u>Lek ten nie był badany w ramach oceny jego skuteczności w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi,</u> jednak zagregowane dane z 3 badań pozwoliły na wyodrębnienie wyników dla podgrupy chorych z przeważającymi objawami negatywnymi, a wyniki tej analizy wskazują na przewagę paliperydonu względem placebo. Nieliczne badania, dla których możliwa była ocena wpływu na objawy negatywne w porównaniu z lekami II generacji, nie są w pełni spójne, jednak zasadniczo wskazują na porównywalną skuteczność. U chorych, którzy reagowali wcześniej na doustne leczenie paliperydonem lub rysperydonem, można rozważyć postać domięśniowych iniekcji paliperydonu o przedłużonym</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>uwalnianiu. Dawkowanie dawka początkowa: doustnie 6 mg/dobę lub domięśniowo 150 mg w 1 dniu leczenia i 100 mg w 8 dniu leczenia; dawka docelowa: doustnie 3–12 mg/dobę lub domięśniowo zalecana 75 mg (w szczególnych przypadkach od 25–150 mg)/miesiąc; dawka maksymalna: doustnie 12 mg/dobę lub domięśniowo 150 mg co miesiąc.</p> <p>⊗ Rysperydon</p> <p><u>Dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi wyniki 1 badania wskazują na wyższą skuteczność kariprazyny względem rysperydonu.</u> W populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi dostępne są wyniki 3 badań wskazujące na: nominalną przewagę rysperydonu przy braku różnic istotnych statystycznie względem flupentyksolu oraz przewagę olanzapiny (wyniki porównań względem olanzapiny są jednak obciążone określoną niepewnością). Jedno badanie dla porównania względem kwetiapiny w opinii autorów badania nie wskazuje na istnienie różnic pomiędzy grupami (dane prezentowane w przeglądzie systematycznym, do których odnoszą się m.in. wytyczne WFSBP wskazujące na przewagę kwetiapiny). Wyniki odnoszące się do wpływu na zmianę nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię (niezależnie od ich nasilenia) są bardzo liczne i wskazują na przewagę rysperydonu względem leków I generacji oraz brak różnic względem leków II generacji. Najwyższą skuteczność kliniczną osiągają dawki 4–6 mg. Przekroczenie dawki 6 mg wiąże się z bardzo wysokim wzrostem ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych. Występuje wysokie ryzyko zwiększenia stężenia prolaktyny we krwi i zwiększenia masy ciała. U chorych niewspółpracujących można rozważyć postać do wstrzykiwań domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>Dawkowanie: dawka początkowa: doustnie 2–4 mg/dobę lub 25 mg domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu (u chorych leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć dawkę – 37,5 mg) co 2 tyg.; dawka docelowa: doustnie 4–6 mg/dobę lub 25 mg domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu (u chorych leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć dawkę – 37,5 mg lub 50 mg) co 2 tyg., dawka maksymalna: doustnie do 16 mg/dobę lub 50 mg domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu co 2 tyg.</p> <p>⊗ Sertindol</p> <p><u>Lek ten nie ma badań w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi.</u> Nieliczne dowody odnośnie skuteczności sertindolu w redukcji nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej (niezależnie od ich początkowego nasilenia) <u>nie wykazały znamiennych różnic względem leków I generacji ani II generacji.</u> — Podczas leczenia konieczne monitorowanie EKG. Wysokie ryzyko wydłużenia odstępu QT. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 4 mg/dobę. Dawka początkowa 8 mg lub szybkie zwiększenie dawki wiąże się z istotnie zwiększonym zagrożeniem hipotonią ortostatyczną. Dawkowanie: dawka początkowa: 4 mg/dobę; dawka docelowa: 12-20 mg/dobę; dawka maksymalna: do 24 mg/dobę.</p> <p>⊗ Zyprazydon</p> <p><u>Lek ten nie ma badań dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi.</u> Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi dostępne jest 1 badanie, w którym <u>nie wykazano różnicy względem amisulprydu.</u> Stosunkowo nieliczne dowody odnośnie jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię wskazują na brak różnic lub przewagę względem leków I generacji oraz brak różnic względem leków II generacji. Istnieje ryzyko wydłużenia odstępu QT. W leczeniu podtrzymującym chorych ze schizofrenią należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę; w wielu przypadkach może wystarczyć dawka 20 mg podawana dwa razy na dobę. Dawkowanie: dawka początkowa: 40 mg/2 × dobę; dawka docelowa: 40–80 mg/2 × dobę; dawka maksymalna: do 160 mg/dobę.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>SCHIZOFRENIA Z PRZEWAŻAJĄCYMI I PRZETRWAŁYMI OBJAWAMI NEGATYWNYMI</p> <p>⊗ Kariprazyna</p> <p><u>Lek ten jako jedyny spośród analizowanych ma badanie potwierdzające jego istotną statystycznie przewagę nad innym lekiem II generacji w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi, u których taki stan kliniczny pozostawał stabilny od co najmniej 6 miesięcy (z badania wykluczano chorych z wtórnymi objawami negatywnymi spowodowanymi zaburzeniami depresyjnymi i polekowymi objawami parkinsonowskimi, dlatego można wnioskować, że lek w istotnym stopniu wpływa na redukcję nasilenia pierwotnych objawów negatywnych). Pozostałe dowody naukowe dotyczą populacji ogólnej, dla której wykazano przewagę kariprazyny względem placebo w redukcji objawów negatywnych. Lek ma korzystny profil bezpieczeństwa. Dawkowanie: dawka początkowa: 1,5 mg/dobę; dawka docelowa: 1,5–6 mg/dobę; dawka maksymalna: do 6 mg/dobę.</u></p> <p><u>U chorych odpowiadających na leczenie</u> rekomendowana jest kontynuacja leczenia przez następne 2–5 lat. Należy stopniowo redukować dawki leków do minimalnie skutecznych i wdrożyć psychoterapię.</p> <p>U <u>chorych niewykazujących odpowiedzi na leczenie pomimo współpracy</u>, zalecane jest po 3 tygodniach zwiększenie dawki leku i wdrożenie psychoterapii. Jeżeli pomimo to, nadal brak jest poprawy skuteczności terapii rekomendowana jest zmiana terapii na inny lek. Następnie możliwa jest zmiana terapii na klozapinę, jeżeli brak jest odpowiedzi terapeutycznej na leczenie co najmniej 2 lekami przeciwpsychotycznymi, w tym jednym z II generacji. W dalszej kolejności zalecana jest próba uwrażliwienia na lek przeciwpsychotyczny, poprzez dołączenie np. leku przeciwdepresyjnego.</p> <p>U chorych <u>wykazujących brak współpracy</u>, zalecana jest psychoedukacja ukierunkowana na współpracę z chorym i rodziną. W przypadku uporczywego braku współpracy chorego rekomendowana jest zmiana terapii na długodziałające leki przeciwpsychotyczne i psychoterapia z udziałem bądź bez udziału rodziny.</p> <p><u>Politerapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ lek przeciwpsychotyczny + lek przeciwdepresyjny: wyniki badań są niejednoznaczne, mimo popularności tej metody. Prawdopodobne korzystne efekty z wykorzystaniem leków przeciwdepresyjnych katecholaminergicznych (reboksetyna, bupropion, mirtazapina). Potwierdzone względne bezpieczeństwo połączenia leków przeciwpsychotycznych i leków przeciwdepresyjnych. ⊗ lek przeciwpsychotyczny + lek przeciwwzapalny: badania eksperymentalne (minocyklina, celekoksyb, kwas acetylosalicylowy). Dotyczy leków zarejestrowanych w innych wskazaniach; bezpieczeństwo politerapii nie zostało potwierdzone w odpowiednich warunkach. ⊗ lek przeciwpsychotyczny + lek psychostymulujący: badania eksperymentalne (lisdeksamfetamina, modafinil i armodafinil). Dotyczy leków zarejestrowanych w innych wskazaniach; bezpieczeństwo politerapii nie zostało potwierdzone w odpowiednich warunkach. ⊗ lek przeciwpsychotyczny + memantyna: badania eksperymentalne. Dotyczy leków zarejestrowanych w innych wskazaniach; bezpieczeństwo politerapii nie zostało potwierdzone w odpowiednich warunkach. <p>Najczęściej stosowane połączenie to klozapina + inny lek przeciwpsychotyczny.</p> <p>Zastosowanie każdego leku przeciwpsychotycznego klasycznego lub drugiej generacji powinno być uzasadnione klinicznie.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii z roku 2012	<p>Podstawą do stosowania leku przeciwpsychotycznego (leku przeciwpsychotycznego II generacji lub klasycznego) w leczeniu danego zaburzenia psychicznego jest Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dopuszczalne jest stosowanie leku przeciwpsychotycznego (leku przeciwpsychotycznego II generacji lub klasycznego) także poza wskazaniami zawartymi w ChPL. W takim przypadku lekarz musi dokonać odpowiedniego wpisu w dokumentację medyczną chorego, uzasadniającego zastosowanie danego leku.</p> <p>Zalecane są następujące leki przeciwpsychotyczne II generacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ amisulpryd – w dawce 100-800 mg (w I epizodzie 100-400 mg). Lek powinien być stosowany u chorych, u których występują objawy negatywne lub uprzednia zła tolerancja innych leków. Przeciwwskazania obejmują hyperprolaktynemię i guz chromochłonny nadnerczy. W czasie leczenia należy monitorować poziom prolaktyny; ⊗ aripiprazol – w dawce 10-30 mg (w I epizodzie 10-20 mg). Lek powinien być stosowany u chorych, u których występują objawy negatywne, objawy afektywne lub aktywizacja chorych. Przeciwwskazania obejmują niepokój i pobudzenie; ⊗ asenapina – w dawce 5-20 mg. Lek powinien być stosowany u chorych, u których występuje epizod maniakalny w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I. Przeciwwskazania obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą. Jednoczesne podawanie fluwoksaminy może zwiększać poziom asenapiny w organizmie; ⊗ kwetiapina – w dawce 100-750 mg (w I epizodzie 100-600 mg). Lek powinien być stosowany u chorych, u których występują objawy negatywne, średnie nasilenie objawów, objawy afektywne lub nasilone objawy pozapiramidowe. Przeciwwskazania obejmują wahania ciśnienia tętniczego krwi (zwłaszcza hipotonia, omdlenia), cukrzycę, wskaźnik masy ciała ≥ 30; ⊗ olanzapina – w dawce 5-20 mg. Lek powinien być stosowany u chorych, u których występują objawy negatywne, objawy pozytywne, niepokój, pobudzenie lub bezsenność. Przeciwwskazania obejmują zaburzenia metaboliczne (cukrzyca, zmiany stężenia lipidów), wskaźnik masy ciała ≥ 25, sedację. W czasie leczenia należy monitorować masę ciała, obwód w talii, poziom glukozy we krwi, lipidogram; ⊗ olanzapina iniekcje domięśniowe – w dawce 5-20 mg. Lek powinien być stosowany u chorych na schizofrenię lub chorych z epizodem manii, u których występuje konieczność szybkiego opanowania pobudzenia i zaburzeń zachowania. Przeciwwskazania obejmują: nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą i jaskrę z wąskim kątem przesączenia. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania jednocześnie benzodiazepin. W czasie leczenia należy monitorować wydolność krążeniowo oddechową u chorych równocześnie stosujących inne leki p/psychotyczne lub benzodiazepiny; ⊗ olanzapina o przedłużonym uwalnianiu – w dawce 210-405 mg (1 iniekcja raz na 2 lub raz na 4 tygodnie). Lek należy stosować u chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej. Przez co najmniej 3 godziny po iniekcji chory musi być obserwowany w placówce służby zdrowia, ze względu na ryzyko wystąpienia tzw. zespołu poiniekcyjnego, który charakteryzuje się objawami przedawkowania leku tj. nadmiernego uspokojenia i/lub stanu majaczeniowego; ⊗ rysperydon – w dawce 1-6 mg (przy I epizodzie w dawce 1-5 mg). Lek powinien być stosowany u chorych, u których występują objawy negatywne, objawy pozytywne lub aktywizacja chorych. Przeciwwskazania obejmują: hyperprolaktynemię, objawy pozapiramidowe. W czasie leczenia należy monitorować poziom prolaktyny;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ rysperydon o przedłużonym działaniu – w dawce 25-50 mg co 2 tyg. (przy I epizodzie 25-37,5 co 2 tyg.). Lek powinien być stosowany u chorych, u których wystąpił nawrót objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego podczas terapii neuroleptykami. Przeciwwskazania obejmują hiperprolaktynemię; ⊗ sertyndol – w dawce 12-20 mg. Lek powinien być stosowany przy braku możliwości osiągnięcia skutecznego efektu leczenia (objawy negatywne, objawy pozytywne) innymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym przynajmniej jednym lekiem II generacji. Przeciwwskazania obejmują m.in. zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, zespół wydłużonego odstępu QT, znaczne zaburzenia elektrolitowe (hypokaliemia, hypomagnezemia). W czasie leczenia należy monitorować wynik badania elektrokardiograficznego i poziom elektrolitów; ⊗ zyprazydon – w dawce 40-160 mg (przy I epizodzie 20-120 mg). Lek powinien być stosowany u chorych, u których występują objawy pozytywne i objawy negatywne. Przeciwwskazania obejmują m.in. zaburzenie przewodnictwa w mięśniu sercowym, znaczne zaburzenia elektrolitowe i objawy pozapiramidowe. W czasie leczenia należy monitorować wynik badania elektrokardiograficznego i poziom elektrolitów; ⊗ zyprazydon iniekcje domięśniowe – w dawce 40-160 mg (przy I epizodzie 20-120 mg). Lek powinien być stosowany u chorych na schizofrenię, u których jest konieczność szybkiego opanowania pobudzenia. Przeciwwskazania obejmują zaburzenie przewodnictwa w mięśniu sercowym, znaczne zaburzenia elektrolitowe (hypokaliemia, hypomagnezemia), świeży zawał mięśnia sercowego, niewyrównaną niewydolność serca. W czasie leczenia należy monitorować wynik badania elektrokardiograficznego i poziom elektrolitów. <p>Leczenie za pomocą leków przeciwpsychotycznych II generacji, powinno być prowadzone długo, aż do uzyskania satysfakcjonującej wielowymiarowej (objawowej, funkcjonalnej i subiektywnej) poprawy, a często także poprawy współpracy chorego w leczeniu. Sam fakt uzyskania poprawy stanu chorego nie jest wystarczającym argumentem dla zaprzestania leczenia, gdyż występuje ryzyko pogorszenia stanu chorego. Zaleca się kontynuowanie odpowiednio długo leczenia lekiem przeciwpsychotycznym, który przyniósł poprawę stanu chorego.</p> <p>Zmiana leku przeciwpsychotycznego musi być uzasadniona klinicznie. Nie należy zmieniać leczenia u chorego, którego stan psychiczny jest zadowalający przy dotychczasowym leczeniu. Nie ma też uzasadnienia zmiany leczenia w sytuacji, gdy nie przeprowadzono weryfikacji rozpoznania, oceny współpracy chorego przy leczeniu, oceny trafności doboru leku przeciwpsychotycznego, oceny wysokości dawki leku przeciwpsychotycznego i oceny stosunku korzyści do zagrożeń wynikającego z perspektywy zmiany leku.</p>
<p>Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii z roku 2015</p>	<p><u>Pierwszy epizod schizofrenii</u></p> <p>Jeśli u chorego występuje konieczność podania leku przeciwpsychotycznego należy zastosować lek przeciwpsychotyczny II generacji. W przypadku odnotowania poprawy, leczenie należy kontynuować, przez co najmniej 6 miesięcy. Czas trwania leczenia podtrzymującego wynosi 1-2 lata.</p> <p>W przypadku niepełnej poprawy lub jej braku należy zweryfikować rozpoznanie, dobór leku i dawkę oraz współpracę chorego i rozważyć zmianę leku na inny lek z grupy leków przeciwpsychotycznych II generacji lub na lek klasyczny.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Jeśli ponownie odnotowany zostanie brak poprawy lub niepełna poprawa to należy rozważyć zmianę leku na inny (lek przeciwpsychotyczny II generacji lub klasyczny) bądź na kłozapinę. Jeśli i ta terapia nie przyniesie poprawy należy zastosować kłozapinę, potencjalizację lekiem normotymicznym, przeciwdepresyjnym lub innym, bądź zastosować elektrowstrząsy. Kolejne opcje leczenia przy braku poprawy obejmują weryfikację rozpoznania i doboru leku, monoterapię lekiem przeciwpsychotycznym dotychczas niestosowanym, zastosowanie kombinacji 2 lub więcej leków przeciwpsychotycznych albo leczenie skojarzone lekiem przeciwpsychotycznym i lekiem normotymicznym lub lekiem przeciwdepresyjnym dotychczas niestosowanym, elektrowstrząsy (jeśli nie były stosowane wcześniej) lub potencjalizację leczenia przeciwpsychotycznego innym lekiem.</p> <p><u>W leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii rekomendowane są następujące leki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I wyboru – rysperydon, olanzapina, kwetiapina, haloperidol, amisulpryd, aripiprazol, zyprazydon; ⊗ II wyboru – paliperidon, sertyndol, pozostałe klasyczne leki przeciwpsychotyczne: asenapina, iloperidon, lurazydon, zotepina, kłozapina. <p>Leki przeciwpsychotyczne II generacji są lekami z wyboru, gdyż mają szerokie spektrum działania, korzystny wpływ na funkcje poznawcze (nie pogarszają ich), są lepiej tolerowane niż leki klasyczne, są chętniej przyjmowane przez chorych i uważa się, że oszczędzają szarą substancję kory mózgu u chorych w I epizodzie. Z leków klasycznych jedynie haloperidol jest wymieniany jako lek I wyboru w I epizodzie schizofrenii. Wybór konkretnego leku zależy od obrazu klinicznego, konieczności podawania leku w iniekcjach, oceny współpracy chorego i stanu somatycznego chorego.</p> <p>Poniżej wskazano dobowe dawki leków przeciwpsychotycznych:</p> <p>a) <u>Leki klasyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chlorpromazyna 100-800 mg; ⊗ chlorprotiksen 50-600 mg; ⊗ flufenazyna 5-30 mg; ⊗ flupentyksol 3-30 mg; ⊗ haloperidol 5-20 mg; ⊗ lewomepromazyna 50-300 mg; ⊗ perazyna 200-1000 mg; ⊗ perfenazyna 4-64 mg; ⊗ promazyna 200-1000 mg; ⊗ sulpiryd 200-1200 mg; ⊗ trifluoperazyna 10-60 mg; ⊗ zuklopentiksol 25-100 mg. <p>b) <u>Leki II generacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ amisulpryd 100-800 mg; ⊗ aripiprazol 7,5 – 30 mg; ⊗ kwetiapina 200-750 mg;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ olanzapina 5-25 mg; ⊗ rysperydon 1-8 mg; ⊗ sertyndol 8-24 mg; ⊗ zyprazydon 80-160 mg; ⊗ klozapina 100-800 mg. <p>W leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii u chorych z dominacją objawów negatywnych jako lek I wyboru zalecane są amisulpryd i olanzapina. Jako leki II wyboru wymienione zostały kwetiapina, zyprazydon i aripiprazol, a jako leki dalszego wyboru klozapina, rysperydon i sertindol.</p> <p><u>Kolejny epizod schizofrenii u chorego, który w momencie wystąpienia objawów nie przyjmował leków przeciwpsychotycznych</u> Przy kolejnym epizodzie schizofrenii, jeśli u chorego występuje konieczność podania leku przeciwpsychotycznego należy zastosować lek klasyczny lub z II generacji. W przypadku odnotowania poprawy, leczenie należy kontynuować, przez co najmniej 6 miesięcy. Czas trwania leczenia podtrzymującego wynosi kilka lat. W przypadku niepełnej poprawy lub jej braku należy zweryfikować rozpoznanie, dobór leku i dawkę oraz współpracę chorego i rozważyć zmianę leku na inny lek przeciwpsychotyczny II generacji lub na lek klasyczny, ewentualnie na klozapinę. Jeśli ponownie odnotowany zostanie brak poprawy lub niepełna poprawa to należy rozważyć zmianę leku na klozapinę lub inny przeciwpsychotyczny II generacji bądź klasyczny. Jeśli i ta terapia nie przyniesie poprawy należy zastosować klozapinę (jeśli nie była dotychczas stosowana), potencjalizację lekiem normotymicznym, przeciwdepresyjnym lub innym, bądź zastosować elektrowstrząsy. Kolejne opcje leczenia przy braku poprawy obejmują weryfikację rozpoznania i doboru leku, monoterapię lekiem przeciwpsychotycznym dotychczas niestosowanym, zastosowanie kombinacji 2 lub więcej leków przeciwpsychotycznych albo leczenie skojarzone lekiem przeciwpsychotycznym i lekiem normotymicznym lub lekiem przeciwdepresyjnym dotychczas niestosowanym, elektrowstrząsy (jeśli nie były stosowane wcześniej) lub potencjalizację leczenia przeciwpsychotycznego innym lekiem.</p> <p><u>Zaostrzenie schizofrenii u chorego, który przyjmuje leki przeciwpsychotyczne</u> Należy zweryfikować rozpoznanie, dobór leku i jego dawkowanie. W przypadku braku poprawy lub niepełnej poprawy należy rozważyć czy obecnie stosowany lek jest jedynym właściwym dla tego chorego. Jeśli tak to należy dodać inny lek przeciwpsychotyczny, normotymiczny lub przeciwdepresyjny. Jeśli to nie jest jedyny właściwy lek lub gdy po dodaniu innego leku nie udaje się uzyskać poprawy bądź poprawa jest niepełna to trzeba zmienić lek na inny przeciwpsychotyczny klasyczny lub II generacji. W przypadku ponownego braku poprawy należy zmienić lek na klozapinę lub na inny lek przeciwpsychotyczny. Jeśli i ta terapia nie przyniesie poprawy należy zastosować klozapinę (jeśli nie była dotychczas stosowana), potencjalizację lekiem normotymicznym, przeciwdepresyjnym lub innym, bądź zastosować elektrowstrząsy. Kolejne opcje leczenia przy braku poprawy obejmują weryfikację rozpoznania i doboru leku, monoterapię lekiem przeciwpsychotycznym dotychczas niestosowanym, zastosowanie kombinacji 2 lub więcej leków przeciwpsychotycznych albo leczenie skojarzone lekiem przeciwpsychotycznym i lekiem normotymicznym lub lekiem</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	przeciwdepresyjnym dotychczas niestosowanym, elektrowstrząsy (jeśli nie były stosowane wcześniej) lub potencjalizację leczenia przeciwpsychotycznego innym lekiem.

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne została określona na podstawie wyników badania epidemiologiczno-społecznego, którego celem była analiza częstości występowania oraz terapii stosowanych u chorych z przeważającymi, przetrwałymi objawami negatywnymi. Celem projektu było m.in. opisanie profilu klinicznego i prowadzonego leczenia u dorosłych chorych leczonych w Polsce z powodu schizofrenii, z przeważającymi objawami negatywnymi, utrzymującymi się przewlekłe. Badanie dotyczyło dorosłych chorych będących pod opieką lekarzy psychiatrów, praktykujących w lecznictwie otwartym lub w domach pomocy społecznej i zakładach opiekuńczo leczniczych. Celem badania było odzwierciedlenie rzeczywistej ambulatoryjnej praktyki lekarzy — wszystkie dane zbierane podczas badania odnoszą się do dokumentacji medycznej chorych [Wróbel 2019].

Według wskazań lekarzy psychiatrów, biorąc pod uwagę udział stosowanych leków w analizowanej podgrupie pacjentów, niezależnie czy zaleconych w monoterapii, czy w połączeniu z innymi preparatami przeciwpsychotycznymi, **aktualnie w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią spełniających zawężone kryteria przeważających objawów negatywnych¹⁰ utrzymujących się przewlekłe od min. 6 miesięcy, z objawami negatywnymi o charakterze pierwotnym, bez towarzyszących objawów depresyjnych stosowane są następujące leki przeciwpsychotyczne:**

- ⊕ **olanzapina (46% chorych);**
- ⊕ **arypiprazol (32% chorych);**
- ⊕ **risperydol (17% chorych);**
- ⊕ kwetiapina (8% chorych);
- ⊕ kłozapina (8% chorych);
- ⊕ amisulpryd (7% chorych);
- ⊕ flupentyksol (7% chorych);

¹⁰suma punktów w podskali objawów negatywnych ≥ 24 pkt; 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na ≥ 4 pkt każde: błąd afekt, awolucja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie; suma punktów w podskali objawów pozytywnych ≤ 19 pkt.

- ⊗ haloperydol (4% chorych);
- ⊗ lewomepromazyna (4% chorych);
- ⊗ paliperydon (2% chorych);
- ⊗ sulpiryd (2% chorych);
- ⊗ zuklopentyksol (1% chorych) [Wróbel 2019].

Biorąc pod uwagę udział stosowanych leków w analizowanej podgrupie chorych, niezależnie czy zaleconych w monoterapii, czy w połączeniu z innymi preparatami przeciwpsychotycznymi, można stwierdzić, że **najczęściej stosowanymi lekami w praktyce klinicznej w analizowanej grupie chorych są: olanzapina (46% chorych), aripiprazol (32%) oraz rysperydon (17%)**. Jak podkreślono w publikacji *Wróbel 2019*, w momencie przeprowadzenia badania żadna z wymienionych przez lekarzy substancji czynnych nie posiadała rejestracji w leczeniu przeważających i przetrwałych objawów negatywnych schizofrenii. Pozostałe preparaty przeciwpsychotyczne stosowane są relatywnie rzadko, nie częściej niż u 8% chorych z populacji poddanej analizie [Wróbel 2019].

Zgodnie z wynikami badania większość chorych (64%) leczono jednym preparatem przeciwpsychotycznym. U 34% stosowano dwa leki, a u 2% nawet trzy preparaty z tej grupy. Zazwyczaj (74% przypadków) prowadzoną terapię opierano wyłącznie na lekach przeciwpsychotycznych, bez leczenia uzupełniającego preparatami z innych grup [Wróbel 2019].

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Schizofrenia to przewlekłe i wyniszczające zaburzenie psychiczne. Główne objawy tej choroby dzielą się na 3 domeny: objawy pozytywne (takie jak urojenia, halucynacje, dezorganizacja mowy i zachowania niezorganizowane lub katatoniczne), objawy negatywne oraz objawy poznawcze, takie jak problemy z uwagą i pamięcią. Objawy pozytywne wydają się odzwierciedlać nadmiar lub zniekształcenie normalnych funkcji, podczas gdy objawy negatywne odzwierciedlają zmniejszenie lub utratę normalnego funkcjonowania [EMA 2017].

Objawy negatywne w schizofrenii charakteryzują się utratą zachowań oraz motywacji i obejmują: blady afekt, czyli obniżenie ekspresji emocji, małomówność, zredukowanie spontaniczności, zmniejszenie zdolności do doświadczania przyjemności podczas danego wydarzenia, zmniejszone zainteresowanie w tworzeniu i utrzymywaniu relacji społecznych oraz zmniejszenie inicjacji / utrzymywania aktywności ukierunkowanej na cel [Fleischhacker 2019, Németh 2017].

Objawy negatywne schizofrenii są poważnym problemem diagnostycznym i klinicznym. **Są one silnie związane z przewlekłą chorobowością, obniżonym funkcjonowaniem psychospołecznym, wysokim stopniem bezrobocia i znacznymi kosztami społecznymi i ekonomicznymi. Objawy negatywne przyczyniają się także pogorszenia jakości życia chorych, wpływają na relacje chorych z innymi osobami czy możliwość wykonywania pracy zawodowej** [Németh 2017]. Mogą one prowadzić do tzw. załamania linii życiowej, czyli zmiany dotychczasowych planów, zamierzeń i celów życiowych chorego.

Zgodnie z wynikami badań z różnych ośrodków uważa się, że chorzy z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, w porównaniu z pozostałymi chorymi na schizofrenię, mają gorsze rokowanie i są częściej oporni na leczenie. W porównaniu do osób z niedeficytowymi postaciami schizofrenii u chorych ze znaczącym nasileniem objawów negatywnych schizofrenii często konieczne są wizyty domowe, a ponadto charakteryzują się oni m.in.: dłuższym czasem hospitalizacji psychiatrycznych, większym ryzykiem samobójstw, bezdomności, uzależnienia od alkoholu i używania szkodliwych substancji psychoaktywnych, utratą relacji i wykluczeniem społecznym [PTP 2019a, EMA 2012, Laughren 2011].

W rozpatrywanej populacji chorych, brakuje terapii o udowodnionej skuteczności na podstawie silnych dowodów naukowych tj. badań randomizowanych kontrolowanych aktywną interwencją. Obecnie dostępne i stosowane leki przeciwpsychotyczne (zalecane przez wytyczne *PTP 2019* w przypadku chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych), wykazują skuteczność głównie w leczeniu objawów pozytywnych i jedynie ograniczoną skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych. Ponadto leczenie niektórymi lekami przeciwpsychotycznym II generacji wywołuje poważne metaboliczne skutki uboczne, które także mogą się wiązać z nasileniem objawów negatywnych i obecnością deficytów poznawczych [Misiak 2018]. **Skuteczne leczenie objawów negatywnych coraz częściej uznaje się za jedno z głównych wyzwań współczesnej psychofarmakologii.** W opinii europejskiej (EMA), jak i amerykańskiej agencji

leków (FDA), rozwój technologii medycznych i poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych dla chorych z przewagą objawów negatywnych jest niezwykle istotny [EMA 2012, Laughren 2011].

Jednym z kluczowych mechanizmów patofizjologicznych schizofrenii w dalszym ciągu pozostaje nieprawidłowe dopaminergiczne przekazywanie nerwowe. Wiele z aktualnie dostępnych doniesień potwierdza, że niedostateczna aktywność szlaku mezokortykalnego w układzie dopaminergicznym prowadzi do wystąpienia objawów negatywnych. Receptory D3 znajdujące się w prążkowie brzusznej, jądrze łożyskowym prążka krańcowego, hipokampie oraz podwzgórzu, biorą udział w wielu procesach, które odpowiadają za funkcje uwagi, pamięci i zdolności językowe. Badania w tym obszarze doprowadziły do opracowania kariprazyny.

Kariprazyna jest nowym, atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Jest to częściowy agonista receptora dopaminowego D3 i D2. Kariprazyna różni się od innych obecnie dostępnych leków przeciwpsychotycznych, gdyż wykazuje w badaniach *in vitro* niemal 10-krotnie większe powinowactwo do receptorów D3 niż D2. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że interakcja kariprazyny z receptorami D3 powoduje działanie prokognitywne w zakresie zaburzeń pamięci roboczej, przerzutności uwagi, rozpoznawania i uczenia się. Istnieją także doniesienia z badań na szczurach, mówiące, że częściowy agonizm wobec receptorów D3/D2 poprzez zmniejszone oddziaływanie na układ nagrody może stanowić podstawę braku uzależniającego działania kariprazyny. Aktywność biologiczna kariprazyny obejmuje także jej interakcje z receptorami serotoniny, w tym 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C. Częściowy agonizm wobec receptorów 5-HT1A może powodować zwiększone dopaminergiczne przekazywanie nerwowe w szlakach mezokortykalnych, prowadząc do poprawy w zakresie objawów negatywnych i depresyjnych. Kariprazyna wykazuje stosunkowo niskie powinowactwo wobec receptora histaminowego H1, muskarynowych receptorów M1 i receptorów α_1 . Dlatego oczekuje się, że jej stosowanie będzie się wiązało z niewielkim ryzykiem sedacji, wystąpienia metabolicznych działań niepożądanych czy niedociśnienia [Misiak 2018].

W tabeli poniżej przedstawiono ogólną charakterystykę profilu receptorowego kariprazyny, która stanowi podstawę jej skuteczności.

Tabela 9.
Ogólna charakterystyka profilu receptorowego kariprazyny

Receptor	Działanie	Działanie kliniczne
D3	Częściowy agonista	Poprawa w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych oraz depresyjnych, działanie prokognitywne.
D2	Częściowy agonista	Poprawa w zakresie objawów pozytywnych.
5-HT _{1A}	Częściowy agonista	Poprawa w zakresie objawów negatywnych oraz depresyjnych.
5-HT _{2A}	Antagonista	Mniejsze ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych.
5-HT _{2B}	Antagonista	Poprawa w zakresie objawów depresyjnych, działanie prokognitywne.
5-HT _{2C}	Antagonista	Poprawa w zakresie objawów depresyjnych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Misiak 2018*

W opublikowanych w 2019 roku *Rekomendacjach dotyczących leczenia schizofrenii z objawami Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego*, stosowanie kariprazyny zalecane jest w leczeniu chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi [PTP 2019b]. W wytycznych *PTP 2019* podkreślono, iż lek ten jako jedyny spośród analizowanych ma badanie potwierdzające jego istotną statystycznie przewagę nad innym lekiem II generacji w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi, u których taki stan kliniczny pozostawał stabilny od co najmniej 6 miesięcy (z badania wykluczano chorych z wtórnymi objawami negatywnymi spowodowanymi zaburzeniami depresyjnymi i polekowymi objawami parkinsonowskimi, dlatego można wnioskować, że lek w istotnym stopniu wpływa na redukcję nasilenia pierwotnych objawów negatywnych) [PTP 2019b]. W badaniu tym wykazano związek kariprazyny z poprawą funkcjonowania chorych. Ten aspekt wydaje się szczególnie istotny w świetle aktualnych doniesień w tej dziedzinie. Kariprazyna wykazuje także korzystny profil bezpieczeństwa. **Kariprazyna wpisuje się więc w obszar terapeutyczny, w którym stosowane są leki przeciwpsychotyczne o niewystarczająco udowodnionej skuteczności i od dawna wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej.**

W związku z powyższym biorąc pod uwagę fakt, iż:

- ⊕ objawy negatywne schizofrenii mogą prowadzić do tzw. załamania linii życiowej, czyli zmiany dotychczasowych planów, zamierzeń, celów życiowych chorego oraz są związane ze znacznym ograniczeniem funkcjonowania chorego i niekorzystnym rokowaniem;

- ⊗ w Polsce brak jest finansowania ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* opcji terapeutycznych wskazanych w leczeniu chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, o udowodnionej skuteczności wykazanej na podstawie badań RCT kontrolowanych aktywną interwencją;
- ⊗ stosowane obecnie leki przeciwpsychotyczne wykazują skuteczność głównie w leczeniu objawów pozytywnych i jedynie ograniczoną skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych a większość tych leków nie była przebadana w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi,

u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej. Produkt leczniczy Reagila® finansowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.*

Co ważne, objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Reagila® w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, wpisuje się strategię działań w obszarze psychiatrii w ramach *Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego na lata 2017 – 2022*. Jak wskazano w Programie, jego celem jest wdrożenie środowiskowego modelu ochrony zdrowia psychicznego, tj. zapewnienie osobom z zaburzeniami psychicznymi wielostronnej i powszechnie dostępnej blisko miejsca ich zamieszkania opieki zdrowotnej oraz innych form opieki i pomocy niezbędnych do życia w środowisku rodzinnym i społecznym [Narodowy Program Ochrony Zdrowia Psychicznego].

5. Interwencja – kariprazyna

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący kariprazyny na podstawie *ChPL Reagila®* [ChPL Reagila®].

Produkt leczniczy Reagila® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 13 lipca 2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Gedeon Richter Plc.

Lek Reagila® dostępny jest w postaci twardych kapsułek, zawierających chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej:

- ⊕ 1,5 mg kariprazyny;
- ⊕ 3 mg kariprazyny;
- ⊕ 4,5 mg kariprazyny;
- ⊕ 6 mg kariprazyny.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Reagila®

Kod ATC¹¹	N05AX15 – leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne.
Działanie leku	Mechanizm działania kariprazyny nie jest dokładnie poznany. Jej działanie terapeutyczne może wynikać z jednoczesnej częściowo agonistycznej aktywności na receptory dopaminowe D ₃ , D ₂ i receptory serotoniny 5-HT _{1A} oraz aktywności antagonistycznej na receptory serotoniny 5-HT _{2B} , 5-HT _{2A} oraz receptory histaminowe H ₁ . Kariprazyna charakteryzuje się niskim powinowactwem do receptorów serotoniny 5-HT _{2C} oraz adrenergicznych α ₁ . Lek ten nie wykazuje istotnego powinowactwa do cholinergicznym receptorów muskarynowych. Dwa główne czynniki metabolity, demetylokariprazyna i didemetylokariprazyna, podobnie wiążą się z receptorami w warunkach <i>in vitro</i> oraz mają podobny profil aktywności, jak związek macierzysty.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Reagila® zarejestrowany jest w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa kariprazyny wynosi 1,5 mg jeden raz na dobę. Następnie dawkę można powoli zwiększać o 1,5 mg, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 6 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Należy utrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego. Ze względu na długie okresy półtrwania kariprazyny i jej czynnych metabolitów, stężenie w osoczu przez kilka tygodni nie będzie w pełni odzwierciedlało zmian w dawkowaniu. Przez kilka tygodni po rozpoczęciu podawania kariprazyny oraz po każdej zmianie dawkowania chorych należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę</u></p> <p>Podczas zamiany innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę należy rozważyć stopniowe dostosowanie dawek obydwu leków, polegające na</p>

¹¹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>stopniowym odstawianiu poprzedniego leczenia podczas rozpoczynania leczenia kariprazyną.</p> <p><u>Zamiana kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny</u></p> <p>Podczas zamiany kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny nie ma konieczności stopniowego dostosowania dawki obydwu leków. Po odstawieniu kariprazyny należy rozpocząć leczenie nowym lekiem przeciwpsychotycznym od najmniejszej dawki. Należy wziąć pod uwagę, że stężenie kariprazyny i jej czynnych metabolitów w osoczu zmniejszy się o 50% w ciągu ~1 tygodnia.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Reagila® przeznaczony jest do podawania doustnego i należy go stosować jeden raz na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub niezależnie od posiłku.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: <i>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Do zastosowania technologii nie są wymagane szczególne kompetencje.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Chorych należy poinstruować, aby lek ten stosowali jeden raz na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub niezależnie od posiłku.</p> <p>Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecać unikanie ciąży podczas stosowania produktu leczniczego Reagila®. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować metodę antykoncepcji o wysokiej skuteczności podczas stosowania produktu leczniczego Reagila® i co najmniej przez 10 tygodni po zakończeniu leczenia. Obecnie nie wiadomo, czy kariprazyna może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu układowym. Dlatego kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu układowym powinny stosować dodatkowo mechaniczną (barierową) metodę antykoncepcyjną.</p> <p>Po odstawieniu kariprazyny środki antykoncepcyjne należy stosować przez okres wynoszący co najmniej 10 tygodni z powodu powolnej eliminacji substancji czynnych z ustroju.</p> <p>Nie wiadomo, czy kariprazyna lub jej czynne metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć występowania ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania kariprazyny.</p> <p>Kariprazyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec chorych przed obsługiwaniem niebezpiecznych urządzeń, w tym pojazdów, do czasu całkowitego upewnienia się, że leczenie produktem leczniczym Reagila® nie wywiera niekorzystnego wpływu na te czynności.</p> <p>W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacje dodatkowe</p>	<p><u>Produkt leczniczy Reagila® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta.</u> Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Możliwość zachowań samobójczych (myśli samobójcze, próby samobójcze lub dokonane samobójstwa) jest nieodłącznie związana z zaburzeniami psychotycznymi i zwykle zdarzenia takie zgłaszane są krótko po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie leczenia przeciwpsychotycznego. Leczenie przeciwpsychotyczne chorych z grupy wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem.</p> <p>Produkt leczniczy Reagila® może powodować akatyzię, która rozwija się we wczesnym etapie leczenia. Dlatego ważne jest ścisłe monitorowanie chorych w pierwszej jego fazie. Zapobieganie obejmuje powolne zwiększanie dawki; leczenie polega na nieznacznym zmniejszeniu dawki kariprazyny lub leków stosowanych w zespole pozapiramidowym. Dawkę kariprazyny można</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>dostosować indywidualnie na podstawie odpowiedzi chorego i tolerancji leczenia.</p> <p>Dyskinezy późne to zespół potencjalnie nieodwracalnych, rytmicznych, mimowolnych ruchów, dotyczących głównie języka i (lub) twarzy), które mogą rozwijać się u chorych stosujących leki przeciwpsychotyczne. Jeśli u chorego stosującego kariprazynę pojawiają się objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia.</p> <p>Podczas badań nieklinicznych kariprazyny zaobserwowano przypadki zmętnienia soczewek/zaćmy u psów. W badaniach z udziałem ludzi nie ustalono jednak związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmianami w soczewkach/zaćmą a stosowaniem kariprazyny. Chorym, u których rozwiną się objawy potencjalnie związane z zaćmą, należy zalecać wykonanie badań okulistycznych i ponownie ocenić u nich zasadność dalszej terapii.</p> <p>Jeżeli u chorego wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy natychmiast odstawić kariprazynę.</p> <p>Kariprazynę należy stosować ostrożnie u chorych, u których występują czynniki ryzyka udaru.</p> <p>Kariprazyna może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, jak również nadciśnienie tętnicze. Kariprazynę należy stosować ostrożnie u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego predysponującymi do zmian wartości ciśnienia tętniczego. Należy monitorować ciśnienie tętnicze.</p> <p>U chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą lub z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy (np. otyłość, cukrzyca w wywiadzie rodzinnym), którzy rozpoczynają leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy monitorować stężenie glukozy w surowicy. W badaniach klinicznych zgłaszano działania niepożądane związane ze stężeniem glukozy podczas stosowania kariprazyny.</p> <p>Obserwowano znaczące zwiększenie masy ciała podczas stosowania kariprazyny. Należy regularnie monitorować masę ciała chorych.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p>
	<p>Produkt leczniczy Reagila® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Reagila®*

5.1. Rekomendacje finansowe

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Reagila® (kariprazyna)¹² w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, wydanych przez

¹² nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- ⊗ AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- ⊗ CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- ⊗ HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- ⊗ NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- ⊗ PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- ⊗ SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Łącznie odnaleziono 2 dokumenty wydane w 2019 roku przez HAS oraz SMC [HAS 2019, SMC 2019]. Obie organizacje wydały pozytywne rekomendacje dla kariprazyny stosowanej w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Podkreślono także wyższą skuteczność KAR względem rysperydonu (RYS) w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi.

Odnaleziono także informację zamieszczoną na stronie AWMSG, zgodnie z którą, kariprazyna (lek Reagila®) nie może być zatwierdzona do użytku w ramach publicznej służby zdrowia w Walii w leczeniu schizofrenii u dorosłych chorych, z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny [AWMSG 2017].

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionej rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Dodatkowe informacje
Reagila® (kariprazyna)	HAS 2019	Pozytywna	Schizofrenia u dorosłych	<p>Powodem wydania pozytywnej rekomendacji jest umiarkowana korzyść kliniczna dla kariprazyny stosowanej w leczeniu schizofrenii.</p> <p>Wykazano wyższość terapii KAR w odniesieniu do placebo w ostrych epizodach schizofrenii i leczeniu podtrzymującym, w zapobieganiu nawrotom. Nie przeprowadzono badań oceniających opóźnienie nawrotu choroby w porównaniu z aktywnym komparatorem. Wyższość terapii KAR wykazano także w porównaniu z rysperydonem w przypadku leczenia schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi (ocena po 26 tygodniach leczenia). Terapia KAR stanowi alternatywę dla innych refundowanych leków przeciwpsychotycznych.</p>
	SMC 2019	Pozytywna	Schizofrenia u dorosłych	<p>Kariprazyna może być stosowana w ramach NHS Szkocji w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych. W rekomendacji podkreślono, iż lek zalecany do stosowania w II linii leczenia chorych, u których przeważają objawy negatywne. U chorych ze stabilną schizofrenią, u których przeważają objawy negatywne, kariprazyna wykazuje wyższą skuteczność w odniesieniu do poprawy objawów negatywnych niż inny lek antypsychotyczny II generacji.</p>

5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹³ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Reagila® (kariprazyna)¹⁴ w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Nie odnaleziono żadnego dokumentu wydanego przez AOTMiT dla ocenianej interwencji.

6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane obecnie w leczeniu schizofrenii (Rozdział 4) stwierdzono, że podstawą leczenia schizofrenii są leki przeciwpsychotyczne. Obecnie preferowane są leki II generacji, jednak wybór konkretnej substancji jest kwestią indywidualną (m.in. zależy od obrazu klinicznego). W przypadku nieskuteczności terapii na ogół zamienia się ją na inny lek przeciwpsychotyczny (w tym kłozapinę).

W tabeli poniżej wskazano leki przeciwpsychotyczne wymienione w odnalezionych wytycznych zagranicznych oraz polskich zaleceniach, rekomendowane w leczeniu schizofrenii wraz z opisem finansowania tych leków w Polsce.

¹³ W tym również stanowiska

¹⁴ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

Tabela 12.

Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce leków przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii schizofrenii

Lek przeciwpsychotyczny		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	
		Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
Leki I generacji (klasyczne)	Chloropromazyna	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce	
	Chlorprotiksen	Ryczałt	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
		30%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
	Flufenazyna	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce	
	Flupentyksol	Ryczałt	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
	Haloperidol	Bezpłatna do limitu	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
		30%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Choroba Huntingtona (pozarejestrowane)
	Lewomepromazyna	Bezpłatna do limitu	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
	Perazyna	Bezpłatna do limitu	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
	Perfenazyna	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce	
	Promazyna	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce	
	Sulpiryd	Bezpłatny do limitu	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe, zespół Tourette'a (pozarejestrowane)
Trifluoperazyna	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce		

Lek przeciwpsychotyczny		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	
		Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
	Zuklopanyksol	Bezpłatny do limitu	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
Leki II generacji (atypowe)	Amisulpryd	Ryczałt	Schizofrenia
	Arypirozol	Ryczałt	Schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, zespół Tourette'a (pozarejestryjne)
		Bezpłatny do limitu	Schizofrenia u dorosłych chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, zespół Tourette'a
	Asenapina	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce	
	Klozapina	Bezpłatna do limitu	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
	Kwetiapina	Ryczałt	Schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u chorych z otępieniem (pozarejestryjne)
	Lurazydon	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce	
	Olanzapina	Ryczałt	Schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa Choroba Huntingtona (pozarejestryjne)
Schizofrenia u dorosłych chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego			

Lek przeciwpsychotyczny		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	
		Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
	Paliperydon	Bezpłatny do limitu	Leczenie schizofrenii u dorosłych chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego
	Rysperydon	Ryczałt	Schizofrenia, zespół Tourette'a (pozarejestryjne)
			Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego
	Sertindol	Ryczałt	Schizofrenia
	Zotapina	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce	
Zyprazydon	Ryczałt	Schizofrenia, zespół Tourette'a (pozarejestryjne)	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ*

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych, u chorych z przewagą objawów negatywnych, brakuje terapii o udowodnionej skuteczności na podstawie badań randomizowanych, kontrolowanych aktywną interwencją.

Kariprazyna jest jedynym lekiem, zalecanym przez wytyczne PTP 2019 do stosowania w leczeniu chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.

W przypadku chorych wykazujących **pełne spektrum objawów negatywnych** wytyczne PTP 2019 zalecają zastosowanie następujących leków: amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, kwetiapina, lurazydon, olanzapina, paliperydon, rysperydon, sertindol, zyprzydon. Należy jednak podkreślić, iż leki te są skuteczne głównie w leczeniu objawów pozytywnych schizofrenii, a w zdecydowanej większości nie były one przebadane w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi.

Lurazydon nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, dlatego też nie może stanowić komparatora dla analizowanej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej. Pozostałe wymienione powyżej opcje terapeutyczne mogą stanowić potencjalne komparatory dla kariprazyny. Należy jednak podkreślić, iż leki te są finansowane w Polsce w leczeniu schizofrenii lub w chorobach psychicznych, bez wyszczególnienia populacji chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką [AOTMiT 2016]. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne została zaprezentowana w rozdziale 4.2 na podstawie wyników badania epidemiologiczno-społecznego, którego celem była analiza częstości występowania oraz terapii stosowanych u chorych z przeważającymi, przetrwałymi objawami negatywnymi. Celem projektu było m.in. opisanie profilu klinicznego i prowadzonego leczenia u dorosłych chorych leczonych w Polsce z powodu schizofrenii, z przeważającymi objawami negatywnymi, utrzymującymi się przewlekłe. Badanie dotyczyło dorosłych chorych będących pod opieką lekarzy psychiatrów, praktykujących w lecznictwie otwartym lub w domach pomocy społecznej

i zakładach opiekuńczo leczniczych. Celem badania było odzwierciedlenie rzeczywistej ambulatoryjnej praktyki lekarzy — wszystkie dane zbierane podczas badania odnoszą się do dokumentacji medycznej chorych [Wróbel 2019].

Według wskazań lekarzy psychiatrów, biorąc pod uwagę udział stosowanych leków w analizowanej podgrupie pacjentów, niezależnie czy zaleconych w monoterapii, czy w połączeniu z innymi preparatami przeciwpsychotycznymi, **aktualnie w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią spełniających zawężone kryteria przeważających objawów negatywnych¹⁵ utrzymujących się przewlekłe od min. 6 miesięcy, z objawami negatywnymi o charakterze pierwotnym, bez towarzyszących objawów depresyjnych stosowane są następujące leki przeciwpsychotyczne:**

- ⊕ olanzapina (46% chorych);
- ⊕ aripiprazol (32% chorych);
- ⊕ rysperydon (17% chorych);
- ⊕ kwetiapina (8% chorych);
- ⊕ klozapina (8% chorych);
- ⊕ amisulpryd (7% chorych);
- ⊕ flupentyksol (7% chorych);
- ⊕ haloperydol (4% chorych);
- ⊕ lewomepromazyna (4% chorych);
- ⊕ paliperydon (2% chorych);
- ⊕ sulpiryd (2% chorych);
- ⊕ zuklopentyksol (1% chorych) [Wróbel 2019].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, iż spośród refundowanych w Polsce leków przeciwpsychotycznych wskazanych jako potencjalne komparatory dla kariprazyny w analizowanej populacji chorych, olanzapina, aripiprazol i rysperydon są najczęściej

¹⁵suma punktów w podskali objawów negatywnych ≥ 24 pkt; 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na ≥ 4 pkt każde: błąd afektu, awolucja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie; suma punktów w podskali objawów pozytywnych ≤ 19 pkt.

stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej. Według dostępnych danych leki te podawane są głównie doustnie. **Uznano więc, iż stosowane doustnie olanzapina, aripiprazol i rysperydon powinny stanowić komparatory dla analizowanej interwencji w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.**

6.1. Opis komparatorów

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący aripiprazolu, olanzapiny i rysperydonu na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Tabela 13
Charakterystyka komparatorów

Komparator	Arypiprazol	Olanzapina	Risperidon
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne Kod ATC: N05AX12	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny i tiazepiny Kod ATC: N05A H03	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpsychotyczne Kod ATC: N05AX08
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu: 4 czerwca 2004 r. Podmiot odpowiedzialny: Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	Data dopuszczenia do obrotu: 11 lutego 2008 r. Podmiot odpowiedzialny: Actavis Group PTC ehf.	Data dopuszczenia do obrotu: 29 maja 1996 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV
Działanie leku	Skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D2 i serotoninowego 5-HT1A oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT2A. Antagonistyczne właściwości arypiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach <i>in vitro</i> arypiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 i D3, serotoninowych 5-HT1A i 5-HT2A oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D4, serotoninowych 5-HT2C i 5-HT7, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H1. Arypiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu	Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do wielu układów receptorowych. W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo do receptorów: serotoninowych 5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6; dopaminowych D1, D2, D3, D4, D5; cholinergicznych receptorów muskarynowych M1-M5, α1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H1. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznych zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach <i>in vitro</i> olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT2 niż dopaminowych D2 oraz większą aktywność do receptorów 5HT2 niż D2 w modelu <i>in vivo</i> .	Risperidon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT2 i dopaminergicznych D2. Risperidon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H1 i receptorami α2 adrenergicznymi. Risperidon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Pomimo tego, że risperidon jest silnym antagonistą receptorów D2, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotoninergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

Komparator	Arypiprazol	Olanzapina	Rysperydon
	zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych.		
Zarejestrowane wskazanie	<p><u>Produkt leczniczy Abilify® (w tabletkach) zarejestrowany jest w leczeniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej; ⊗ epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem; ⊗ epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni. 	<p><u>Produkt leczniczy Olanzin® (w tabletkach) zarejestrowany jest w leczeniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ schizofrenii – olanzapina jest skuteczna w długoterminowym leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy wykazali dobrą odpowiedź terapeutyczną w początkowej fazie leczenia; ⊗ umiarkowanych do ciężkich epizodów manii. U chorych, u których w terapii epizodu manii uzyskano odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina wskazana jest w zapobieganiu nawrotom u chorych z chorobą afektywną dwubiegunową. 	<p><u>Produkt leczniczy Rispolept® zarejestrowany jest w leczeniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dorosłych chorych na schizofrenię¹⁶; ⊗ epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych; ⊗ w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u chorych z otępieniem w chorobie Alzheimera w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, niereagujących na metody nefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że chory będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób; ⊗ w krótkotrwałym objawowym (do 6 tygodni) leczeniu uporczywej agresji w przebiegu zaburzeń zachowania u dzieci w wieku od 5 lat i młodzieży ze sprawnością intelektualną poniżej przeciętnej bądź upośledzonych umysłowo, zdiagnozowanych według kryteriów DSM – IV, u których nasilenie agresji i innych zachowań destrukcyjnych wymaga leczenia farmakologicznego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><u>Schizofrenia dorośli:</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Abilify® to 10 lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na</p>	<p><u>Schizofrenia dorośli:</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg na dobę. Podczas leczenia schizofrenii, epizodu manii lub zapobiegania nawrotom w chorobie</p>	<p><u>Schizofrenia dorośli:</u></p> <p>Produkt leczniczy Rispolept® może być podawany raz lub dwa razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg rysperydonu na dobę. Dawka może być</p>

¹⁶ Lek Rispolept® nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze schizofrenią ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności

Komparator	Arypiprazol	Olanzapina	Rysperydon
	<p>dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. Lek jest skuteczny w dawkach od 10 do 30 mg na dobę. Chociaż nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobową 15 mg, jednak u poszczególnych chorych większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Produkt leczniczy Abilify® jest przeznaczony do stosowania doustnego.</p>	<p>afektywnej dwubiegunowej, dawki dobowe mogą być następnie dostosowane w zakresie od 5 mg do 20 mg na dobę na podstawie indywidualnego stanu klinicznego chorego. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową jest wskazane tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane w odstępach nie mniejszych, niż co 24 godziny. Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie.</p>	<p>zwiększona drugiego dnia do 4 mg na dobę. Od tego momentu dawka może pozostać niezmienną albo, jeśli zaistnieje taka konieczność, indywidualnie dostosowywana. Przeciętą, optymalną dawką terapeutyczną wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę. U niektórych chorych może być wskazane wolniejsze dostosowywanie dawki oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie wykazują większej skuteczności niż mniejsze dawki, mogą natomiast powodować zwiększenie częstości występowania objawów pozapiramidowych. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg na dobę, a zatem nie zaleca się ich stosowania.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Lek Rispolept® przeznaczony jest do stosowania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie produktu leczniczego Rispolept®</p>
<p>Działania niepożądane (zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu (występujące bardzo często i często¹⁷))</p>	<p>Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach kontrolowanych placebo były akatyzyja i nudności (każde występujące częściej niż u 3 % chorych leczonych arypiprazolem podawanym doustnie).</p> <p>Poniżej podano występujące często działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu:</p> <p>* <u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</u> cukrzyca;</p>	<p>Najczęściej (obserwowane u ≥1% chorych) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów, cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia, dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz</p>	<p>Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (częstość występowania ≥10%) to: parkinsonizm, ból głowy oraz bezsenność.</p> <p>Poniżej podano działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, występujące bardzo często i często:</p> <p>* <u>Badania diagnostyczne:</u> często zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi, zwiększenie masy ciała;</p> <p>* <u>Zaburzenia serca:</u> często tachykardia;</p> <p>* <u>Zaburzenia układu nerwowego:</u> bardzo często parkinsonizm, ból głowy; często akatyzyja,</p>

¹⁷nie uwzględniono działań występujących niezbyt często (≥1/1000 do < 1/100), rzadko (≥1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i o nieznanej częstości

Komparator	Arypiprazol	Olanzapina	Rysperydon
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ <u>Zaburzenia psychiczne</u>: bezsenność, lęk, niepokój, zwł. ruchowy; ⊗ <u>Zaburzenia układu nerwowego</u>: akatyzja, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, bóle głowy, sedacja, senność, zawroty głowy; ⊗ <u>Zaburzenia oka</u>: niewyraźne widzenie; ⊗ <u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>: zaparcia, niestrawność, nudności, nadmierne wydzielanie śliny, wymioty; ⊗ <u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>: zmęczenie. 	<p>wątrobowych, wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu mocznikowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.</p> <p>Poniżej podano działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, występujące bardzo często i często:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>: eozynofilia, leukopenia, neutropenia; ⊗ <u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>: bardzo często zwiększenie masy ciała; często zwiększenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie stężenia triglicerydów, cukromocz, zwiększenie apetytu; ⊗ <u>Zaburzenia układu nerwowego</u>: bardzo często senność; często zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm, dyskineza; ⊗ <u>Zaburzenia naczyniowe</u>: bardzo często niedociśnienie ortostatyczne; ⊗ <u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>: często łagodne, przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej; ⊗ <u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>: często przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych zwłaszcza w początkowej fazie leczenia; ⊗ <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>: często wysypka; ⊗ <u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>: często ból stawu; ⊗ <u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>: często zaburzenia erekcji u mężczyzn, zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet; 	<p>zawroty głowy, drżenie, dystonia, senność, sedacja, letarg, dyskineza;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <u>Zaburzenia oka</u>: często niewyraźne widzenie; ⊗ <u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>: często duszność, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani; ⊗ <u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>: często wymioty, biegunka, zaparcie, nudności, ból brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, dolegliwości żołądkowe; ⊗ <u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>: często mimowolne oddawanie moczu; ⊗ <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>: często wysypka, rumień; ⊗ <u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>: często ból stawów, ból pleców, ból kończyn; ⊗ <u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>: często zwiększone łaknienie, zmniejszone łaknienie; ⊗ <u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>: często zapalenie płuc, grypa, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych; ⊗ <u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>: często: gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, astenia, ból w klatce piersiowej; <u>Zaburzenia psychiczne</u>: bardzo często bezsenność; często niepokój, pobudzenie, zaburzenia snu.

Komparator	Aryiprazol	Olanzapina	Rysperydon
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ <u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</u> często astenia, zmęczenie, obrzęk, gorączka; ⊗ <u>Badania diagnostyczne:</u> bardzo często zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu; często zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego. 	
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁸	<p>Finasowanie w ramach: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym;</p> <p>Wskazania objęte refundacją: Schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa; Zespół Tourette'a (wskazanie pozarejestracyjne);</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt;</p> <p>Grupa limitowa: Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol.</p>	<p>Finasowanie w ramach: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym;</p> <p>Wskazania objęte refundacją: Schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa; choroba Huntingtona (wskazanie pozarejestracyjne);</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt;</p> <p>Grupa limitowa: Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne.</p>	<p>Finasowanie w ramach: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym;</p> <p>Wskazania objęte refundacją: Schizofrenia; Zespół Tourette'a (wskazanie pozarejestracyjne);</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt;</p> <p>Grupa limitowa: Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Abilify®, ChPL Olanzin®, ChPL Rispolept® i Obwieszczenia MZ

¹⁸ uwzględniono postacie do stosowania doustnego

7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Według danych przedstawionych w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu schizofrenii* opublikowanych przez EMA [EMA 2012], krótkookresowe badania kliniczne prowadzone w grupie chorych na schizofrenię powinny być podwójnie zaślepienie, randomizowane i prowadzone w układzie równoległym. Stosowanie badań krzyżowych (ang. *cross-over*) jest niewskazane. Protokół badania musi uzasadniać wybór aktywnego komparatora – zaleca się stosowanie komparatora o udowodnionej skuteczności, który pochodzi z podobnej klasy leków i posiada zbliżony profil farmakologiczny do badanego leku. Jeśli lek badany jest innowacyjny (ang. *first-in-class*) odpowiednim komparatorem byłby lek zarejestrowany w analizowanej populacji docelowej i rozpatrywanym wskazaniu. W sytuacji, gdy brak jest takiego leku, należy wybrać lek uznany jako „złoty standard” dla docelowego wskazania i populacji. Jeśli badania mają dowodzić, iż oceniana interwencja nie jest gorsza niż porównywana (hipoteza *non-inferiority*) zaleca się przeprowadzenie badania trójramiennego z grupą placebo, lekiem badanym oraz komparatorem o potwierdzonej skuteczności. W celu zapewnienia czułości testu (ang. *assay sensitivity*) należy wykazać wyższość interwencji nad placebo. Alternatywnie dopuszczalne jest badanie dwuramiennie pod warunkiem udowodnienia wyższości badanego leku nad komparatorem, którego wybór został odpowiednio uzasadniony.

W przypadku krótkookresowych badań preferuje się przeprowadzenie badań 6-tygodniowych. Dla leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji zaobserwowano bowiem wpływ leku na objawy negatywne i stabilność działania dopiero po 6. tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Dopuszczalny jest krótszy czas trwania badania (np. 4 tygodnie), zwłaszcza dla leków o podobnym profilu w stosunku do istniejących leków przeciwpsychotycznych. Skrócenie czasu trwania badania niesie jednak ryzyko negatywnych wyników jeśli maksymalny efekt terapeutyczny nie zostanie osiągnięty po 4 tygodniach, a krótszy czas trwania badania jest niekorzystny pod względem wykazania stabilności działania. Dla nowych związków o nowatorskim mechanizmie działania i/lub ukierunkowanych na inne symptomy, takie jak objawy negatywne lub funkcje poznawcze, czas badania może wymagać odpowiedniego dostosowania.

Ze względu na przewlekły przebieg schizofrenii (z zaostrzeniami), niezbędne są dane z badań długoterminowych, aby wykazać, że efekt leczenia stwierdzony w ostrej fazie utrzymuje się z upływem czasu i istnieje potrzeba nieprzerwanego leczenia chorego. Możliwe są różne podejścia do projektowania badań. Aby wykazać konieczność nieprzerwanego leczenia najczęściej stosuje się badanie z randomizowanym przerwaniem leczenia. Jako pierwszorzędowy parametr skuteczności przyjmuje się nawrót symptomów ocenianych na skali objawów. Chorzy, u których odnotowano nawrót kończą badanie i mogą ponownie rozpocząć leczenie w ramach fazy otwartej. Randomizowany okres leczenia powinien być wystarczająco długi, aby osiągnąć odpowiednią częstość zdarzeń (tj. nawroty), a tym samym zapewnić niezbędną moc statystyczną. Czas ten zależy od leku badanego i populacji chorych, ale średnio stosuje się okresy 6-tygodniowe.

Skuteczność interwencji powinna być mierzona za pomocą zatwierdzonych, miarodajnych i wiarygodnych skal. Nie wyklucza się stosowania alternatywnych narzędzi do oceny o ile ich wybór jest w pełni uzasadniony w oparciu o standardowe kryteria jakości testu. Pierwszorzędowym punktem końcowym w ramach oceny skuteczności powinna być złożona ocena objawów schizofrenii. W tym celu stosowane mogą być zaakceptowane, wiarygodne i zwalidowane skale PANSS oraz BRPS. Zachęca się jednak do korzystania z innych wiarygodnych, niedawno opracowanych narzędzi, pod warunkiem, że istnieje możliwość odniesienia wyników do wyżej wymienionych skali PANSS/BRPS. Ponadto należy przedstawić drugorzędowe parametry skuteczności, w celu oceny wpływu badanego leku na inne aspekty choroby. Zaleca się także przedstawienie danych w skali ogólnego wrażenia klinicznego, w tym CGI-S i CGI-I.

W przypadku leków, dla których wykazano wpływ na objawy negatywne należy przeprowadzić specjalnie zaprojektowane badania u chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Czas trwania objawów negatywnych i początek stabilnego epizodu schizofrenii należy udokumentować. Aby upewnić się, że monitorowani będą chorzy z przeważającymi objawami negatywnymi, a nie chorzy których objawy są związane ze stanami depresyjnymi lub objawami pozapiramidowymi, kryteria włączenia chorych powinny obejmować:

- ⊗ przeważające i przetrwałe objawy negatywne;
- ⊗ błady afekt, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, awolicję (objawy reprezentatywne dla podstawowych, negatywnych objawów);
- ⊗ stabilny stan schizofreniczny przez min. 6 miesięcy, szczególnie dla objawów negatywnych.

Kryteria wyłączenia chorych powinny obejmować:

- ⊗ ciężką depresję,
- ⊗ istotnie zakłócające objawy pozapiramidowe,
- ⊗ brak stosowania się chorych do zaleceń lub nadużywanie substancji.

Do oceny objawów negatywnych konieczne jest zastosowanie specjalnie zaprojektowanych skal. Satysfakcjonującą rzetelność i trafność wykazano dla podskali objawów negatywnych w ramach skali PANSS oraz SANS. W ramach oceny skuteczności, pierwszorzędowy punkt końcowy należy przedstawić jako liczbową zmianę wyniku na skali służącej do oceny objawów schizofrenii od punktu początkowego do pomiaru końcowego. Uzyskane wyniki należy omówić nie tylko pod względem istotności statystycznej, ale także pod względem znaczenia klinicznego. **Istotne jest, aby zaprezentować liczbę chorych z określonym (uprzednio zdefiniowanym) stopniem poprawy w punktowej skali oceny objawów** (tj. należy wskazać częstość występowania odpowiedzi na leczenie).

Dla badań krótkookresowych prowadzonych wśród chorych z ostrymi/zaostrozonymi objawami jako istotne klinicznie uznaje się 30% zmniejszenie całkowitego wyniku w skali PANSS w porównaniu z wartością początkową (odpowieź na leczenie). Liczba ta może wymagać korekty, gdy do badania włączono przewlekłe chorych w gorszym stanie. Zaleca się również prezentację analizy wrażliwości z zastosowaniem alternatywnych kryteriów wskaźnika odpowiedzi, np. odsetka chorych z minimalną i znaczną poprawą stanu zdrowia. **Wymaga się**

także wykazania poprawy funkcjonowania chorych, np. poprawy zdolności funkcjonowania jako kluczowego parametru drugorzędowego.

W badaniu można zastosować leczenie skojarzone lub monoterapię. Zaleca się stosowanie co najmniej 6.-miesięcznego okresu obserwacji.

W ocenie bezpieczeństwa należy:

- ⊗ przedstawić zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu;
 - ⊗ dla leków dopaminergicznych przedstawić ocenę objawów pozapiramidowych;
 - ⊗ ocena objawów po odstawieniu leku powinna stanowić standardową procedurę w badaniach długoterminowych;
 - ⊗ psychiatryczne zdarzenia niepożądane zazwyczaj stanowią dużą część zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w badaniach chorych ze schizofrenią. W celu zbadania ryzyka niekorzystnego wpływu na nasilenie leczonego zaburzenia, liczba chorych, u których odnotowano pogorszenie stanu w trakcie badania powinna być udokumentowana za pomocą pierwszorzędowych parametrów skuteczności. W ramach danych o zdarzeniach niepożądanych należy mierzyć niepożądane objawy psychiczne tj. depresję i lęk za pomocą zwalidowanych skal;
 - ⊗ monitorować niekorzystny wpływ leku na funkcje poznawcze i czas reakcji (w wyniku uspokojenia bądź innego mechanizmu) przy zastosowaniu zatwierdzonych skal;
 - ⊗ dokonać pomiaru wpływu leku na wywoływanie myśli i zachowań samobójczych z zastosowaniem zwalidowanych skal;
 - ⊗ dokonać pomiaru wpływu leku na masę ciała, metabolizm glukozy, metabolizm lipidów za pomocą standardowych technik laboratoryjnych;
 - ⊗ dokładnie badać i zgłaszać przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego dla wszystkich dopaminergicznych leków przeciwpsychotycznych;
 - ⊗ szczególną uwagę należy zwrócić na wystąpienie neutropenii, agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej. Jeśli znany jest czas wystąpienia jakichkolwiek nieprawidłowości hematologicznych należy go opisać;
 - ⊗ szczególną uwagę należy zwrócić na wpływ leku na funkcjonowanie seksualne, problemy menstruacyjne u kobiet, mlekotok lub ginekomastię. Konieczne jest badanie parametrów neuroendokrynologicznych dotyczących prolaktyny;
-

- ⊗ ze względu na znany wpływ sercowo-naczyniowy leków przeciwpsychotycznych należy aktywnie monitorować działania niepożądane ze strony serca. Zgłoszone działania niepożądane, które mogą reprezentować hipotonię ortostatyczną lub arytmie (w tym omdlenia, utratę przytomności, itp.) powinny być przedstawione w stosownych przypadkach.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, w ramach analizy klinicznej dla kariprazyny w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ nasilenie objawów schizofrenii (w tym objawów negatywnych) i stopień poprawy (m.in. wynik w skali PANSS i CGI);
- ⊗ poprawa funkcjonowania chorego;
- ⊗ nasilenie objawów pozapiramidowych;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi, wpływ leku na wywoływanie myśli i zachowań samobójczych, na masę ciała i metabolizm oraz na układ sercowo-naczyniowy).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych (do których należy schizofrenia) wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatora.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenia MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1. [Higgins 2011].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [AOTMiT 2016] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1 [Higgins 2011].

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji

chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa KAR oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na schizofrenię z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne ¹⁹ .	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	<p><u>Kariprazyna</u></p> <p>Zgodnie z ChPL Reagila®, zalecana dawka początkowa kariprazyny wynosi 1,5 mg jeden raz na dobę. Następnie dawkę można powoli zwiększać o 1,5 mg, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 6 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Należy utrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Reagila® przeznaczony jest do podawania doustnego i należy go stosować jeden raz</p>	Inna niż wymieniona.

¹⁹ W opublikowanych w styczniu 2019 roku *Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczących leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi* [PTP 2019b] wskazano, iż kryteria diagnostyczne dla schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi obejmują:
a) utrzymywanie się objawów negatywnych przewlekłe przez co najmniej 6 miesięcy;
b) uzyskanie następującej punktacji w *Kwestionariuszu do Oceny Przeważających Objawów Negatywnych*:

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

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

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub niezależnie od posiłku.	
Komparatory ²⁰	Leki przeciwpsychotyczne, które obecnie są finansowane w Polsce i najczęściej stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, tj. <u>stosowane doustnie olanzapina, aripiprazol i rysperydon</u> . Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 6.1.	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nasilenie objawów schizofrenii (w tym objawów negatywnych) i stopień poprawy (m.in. wynik w skali PANSS i CGI); ⊗ poprawa funkcjonowania chorego; ⊗ nasilenie objawów pozapiramidowych; ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi, wpływ leku na wywoływanie myśli i zachowań samobójczych, na masę ciała i metabolizm oraz na układ sercowo-naczyniowy). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²¹)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście

²⁰ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

²¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nasilenie objawów schizofrenii (w tym objawów negatywnych) i stopień poprawy (m.in. wynik w skali PANSS i CGI); ⊗ poprawa funkcjonowania chorego; ⊗ nasilenie objawów pozapiramidowych; ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi, wpływ leku na wywoływanie myśli i zachowań samobójczych, na masę ciała i metabolizm oraz na układ sercowo-naczyniowy). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (Europejska Agencja Leków), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²² (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza medycznych baz danych wskazuje, że dla kariprazyny stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, przeprowadzono trwające 26 tygodni wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne. W badaniu tym porównywano stosowaną w monoterapii kariprazynę (dawka docelowa 4,5 mg) z rysperydonem (dawka docelowa 4 mg) [Németh 2017]. Do badania włączono chorych, u których występowała od co najmniej 6 miesięcy stabilna postać choroby (tj. brak hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych, ostrych zaostrzeń lub ubezwłasnowolnienia). Przeważające objawy negatywne definiowano w badaniu jako wynik w skali PANSS dla objawów negatywnych wynoszący ≥ 24 punkty, wynik wynoszący ≥ 4 punkty dla minimum 2 spośród 3 składowych skali PANSS dla objawów negatywnych (N1: afekt błady, N4: bierno-apatyczne wycofanie społeczne - brak energii i woli, N6: brak spontaniczności/płynności w rozmowie) oraz wynik w skali PANSS dla objawów pozytywnych wynoszący ≤ 19 pkt. Przeważające objawy negatywne utrzymywały się u tych chorych od co

²² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

najmniej 6 miesięcy. Z udziału w badaniu wykluczono chorych z wtórnymi objawami negatywnymi, takimi jak depresja o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z istotnym klinicznie parkinsonizmem. Badanie *Németh 2017* najprawdopodobniej będzie mogło stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności stosowania leku Reagila® względem zdefiniowanego komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [Rozporządzenia MZ 2012].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego, danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, danych od Zamawiającego oraz danych literaturowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany, dostosowany do warunków polskich, model otrzymany od Zamawiającego, przedstawiający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Reagila® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych*.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kariprazyny w przedstawionym wskazaniu.

10. Załączniki

10.1. Kwestionariusz do oceny przeważających objawów negatywnych

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

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

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

Dla stwierdzenia przeważających objawów negatywnych chory powinien uzyskać następujące rezultaty:

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

Dla stwierdzenia przetrwałości objawów negatywnych powinny one utrzymywać się przez co najmniej 6 miesięcy [PTP 2019b].

10.2. Skale i kwestionariusze stosowane do monitorowania postępu choroby i leczenia

10.2.1. Skala AIMS

Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (AIMS) pozwala na ocenę występowania późnych dyskinez u chorych przyjmujących leki neuroleptyczne [AIMS Overview].

Skala AIMS składa się z 12 pozycji. Pozycje 1-10 oceniane są w 5-stopniowej skali (0 – brak objawu, 4 – ciężkie nasilenie objawu) przez lekarza przeprowadzającego badanie. Pozycje 11 i 12 stanowią pytania zamknięte. Poszczególne pozycje oceniają:

- ⊗ 1-4: ruchy twarzy i ust;
- ⊗ 5-7: dyskinezy kończyn i tułowia;
- ⊗ 8-10: ogólne nasilenie objawów oceniane przez lekarza oraz świadomość chorego w odniesieniu do występowania ruchów i wywołany nimi stres;
- ⊗ 11-12: problemy dotyczące zębów i/lub protez zębowych (związane z nimi zaburzenia mogą prowadzić do nieprawidłowego rozpoznania dyskinezy) [AIMS Overview].

Można obliczyć wynik całkowity dla pozycji 1-7. Wynik ten reprezentuje zaobserwowane ruchy. Ocenę pozycji 8 można traktować jako wskaźnik ogólnej ciężkości nasilenia objawów. Pozycje 9 (niezdolność) i 10 (świadomość chorego) dostarczają przydatnych informacji, które mogą mieć znaczenie dla decyzji klinicznych dotyczących chorego. Pozycja 11 (stan uzębienia) i 12 (protezy zębowe) odpowiadają za dostarczanie informacji o ruchach ust, szczęki i języka [AIMS Overview].

Proces oceny w skali AIMS wymaga, aby oceniający porównywał zaobserwowane ruchy ze średnimi zaburzeniami ruchów obserwowanymi u osób z późnymi dyskinezami [AIMS Overview].

MCID dla skali AIMS określono w zakresie 2-3 punktów [Sajatovic 2017].

10.2.2. Skala BARS

Skala oceny nasilenia akatyzy (BARS) służy do rozpoznania akatyzy, oceny jej nasilenia oraz monitorowania zmian w objawach.

Akatyżę prawdopodobnie najczęściej obserwuje się w warunkach psychiatrycznych. Jest ona także przypuszczalnie najpowszechniej występującym i wywołującym największe cierpienie chorego zaburzeniem motorycznym powiązanim ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. Może występować także jako działanie niepożądane spowodowane przyjmowaniem inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny. Należy jednak zauważyć, że akatyżę wywołaną lekami jest również stosunkowo powszechna w ogólnych warunkach medycznych, na przykład wtedy, gdy chorym podaje się leki przeciwwymiotne podczas

chemioterapii lub antagonisty dopaminy w przypadku nudności, przed operacją lub w innych wskazaniach [Barnes 1989, Barnes 2003].

Skalę BARS zaprojektowano tak, aby ukierunkować oceniających na poszukiwanie charakterystycznych zjawisk motorycznych, a także systematyczne sprawdzanie subiektywnych aspektów akatyzy, w tym dyskomfortu i dokuczliwości objawów. Dzięki uzyskanym w ten sposób informacjom, można określić ogólną ciężkość nasilenia akatyzy za pomocą kategorii ogólnej oceny klinicznej [Barnes 2003].

Przeprowadzenie oceny w skali BARS wymaga uwzględnienia następujących elementów:

- ⊗ chory powinien być oceniany podczas siedzenia, a następnie w pozycji stojącej w trakcie naturalnej rozmowy (przez przynajmniej 2 minuty w każdej z wymienionych pozycji);
- ⊗ jeśli jest to możliwe, należy dodatkowo obserwować chorego w innych sytuacjach, takich jak udział w różnych aktywnościach na oddziale;
- ⊗ następnie należy wywołać subiektywne zjawiska poprzez bezpośrednie zadawanie pytań [Barnes 1989, Barnes 2003].

W skali BARS ocenia się następujące kategorie:

- ⊗ obiektywna;
- ⊗ subiektywna:
 - ⊗ świadomość niepokoju;
 - ⊗ dokuczliwość / stres związany z niepokojem;
- ⊗ ogólna ocena kliniczna akatyzy [Barnes 1989].

Obiektywna akatyza, subiektywna świadomość niepokoju i subiektywna dokuczliwość / stres powiązane z niepokojem oceniane są na 4-punktowej skali (od 0 do 3 punktów). Wyniki w poszczególnych kategoriach są sumowane, dając całkowity wynik w zakresie od 0 do 9. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie akatyzy [Barnes 1989].

Globalna ocena kliniczna akatyzy wykorzystuje 6-punktową skalę stopniowaną od 0 do 5, gdzie 0 oznacza brak objawów, a 5 akatyzę o ciężkim nasileniu [Barnes 1989].

W poniższej tabeli szczegółowo przedstawiono punktowanie elementów kwestionariusza w ocenie chorego w skali BARS.

Tabela 15
Skala BARS

Kategorie oceniane w skali BARS				
Punktacja	Obiektywna	Subiektywna		Ogólna ocena kliniczna akatyzzji
		Świadomość niepokoju	Dokuczliwość / stres związany z niepokojem	
0	Normalne, sporadyczne niespokojne ruchy kończyn.	Brak wewnętrznego niepokoju.	Brak	Nieobecna Brak oznak świadomości niepokoju. Obserwacja charakterystycznych ruchów akatyzzji przy braku subiektywnego zgłoszenia wewnętrznego niepokoju lub kompulsywnego pragnienia poruszania nogami powinna być sklasyfikowana jako pseudoakatyzzja.
1	Obecne charakterystyczne niespokojne ruchy: szuranie lub tupotanie nogami / stopami lub kołysanie jedną nogą podczas siedzenia i/lub kołysanie się ze stopy na stopę i/lub "chodzenie w miejscu" podczas stania, jednak ruchy obecne przez mniej niż połowę obserwowanego czasu.	Nieswoiste poczucie wewnętrznego niepokoju.	Łagodne	Wątpliwa Nieswoiste wewnętrzne napięcie i występowanie niespokojnych ruchów.
2	Obserwowane zjawiska opisane dla punktacji 1 obecne przez co najmniej połowę obserwowanego czasu.	Chory zdaje sobie sprawę z niemożności utrzymania nóg w miejscu lub chęci poruszania nogami i/lub skarży się na wewnętrzny niepokój pogarszający się szczególnie poprzez konieczność stania w miejscu.	Umiarkowane	Łagodna akatyzzja Świadomość niepokoju w nogach i/lub zwiększenia wewnętrznego niepokoju, kiedy chory proszony jest, aby stanąć w miejscu. Obecne są niespokojne ruchy, ale niekoniecznie są obserwowane ruchy charakterystyczne dla akatyzzji. Stan nie powoduje cierpienia lub powoduje je w niewielkim stopniu.

Kategorie oceniane w skali BARS				
3	Chory stale angażuje się w charakterystyczne niespokojne ruchy i/lub jest niezdolny do pozostania w pozycji siedzącej lub stojącej bez chodzenia lub kroczenia.	Świadomość silnego przymusu poruszania się przez większość czasu i/lub zgłaszanie przez chorego występowania silnego pragnienia chodzenia lub kroczenia przez większość czasu.	Silne	Umiarkowana akatyżja Świadomość niepokoju opisana jak w skali dla punktacji 2 w połączeniu z charakterystycznymi niespokojnymi ruchami, takimi jak kołysanie się ze stopy na stopę podczas stania. Chory uważa, że stan ten jest dokuczliwy / wywołuje stres.
4	-	-	-	Znaczna akatyżja Subiektywne doświadczenie niepokoju obejmuje kompulsywne pragnienie chodzenia lub kroczenia, jednak chory może pozostawać w pozycji siedzącej przez przynajmniej pięć minut. Stan powoduje oczywistą dokuczliwość / wywołuje stres.
5	-	-	-	Ciężka akatyżja Chory odczuwa silny przymus poruszania się tam i z powrotem przez większość czasu. Nie może usiąść ani położyć się na dłużej niż na kilka minut. Obecny jest ciągły niepokój związany z intensywną dokuczliwością / stresem i bezsennością.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Barnes 1989, Barnes 2003

10.2.3. Skala BNSS

Skala BNSS została stworzona w odpowiedzi na główne ograniczenia istniejących już narzędzi służących do oceny objawów negatywnych u chorych na schizofrenię. Zawiera ona 13 domen w 6 skalach oceniających:

- ⊗ anhedonię;
- ⊗ smutek (ang. *distress*);
- ⊗ aspołeczność;
- ⊗ awolicję;
- ⊗ afekt blady;
- ⊗ alogię.

Zawiera instrukcję, w której znajdują się definicje pojęć użytych w skali, odnośniki do każdej domeny i wskazówki do przeprowadzenia półstrukturyzowanego wywiadu, w tym sugerowane pytania.

W przypadku każdej skali, wyższy wynik oznacza pogorszenie / obecność objawów negatywnych, z wyjątkiem skali opisującej smutek (ang. *distress*), gdzie najwyższy wynik oznacza brak negatywnych emocji. Ogólny wynik oblicza się sumując wyniki 13 domen, które z kolei odpowiadają sumie punktów uzyskanych w poszczególnych skalach (skala opisująca smutek traktowana jest analogicznie do innych). Minimalnie możliwe jest do uzyskania 0 punktów, a maksymalnie – 78 punktów [Mucci 2015].

10.2.4. Skala BPRS

Krótką skalę oceny psychiatrycznej (BPRS) obejmuje 18 pozycji przedstawiających podstawowe objawy psychotyczne, które oceniane są za pomocą siedmiopunktowych skal porządkowych (0–6).

Objawy zespołów psychotycznych według BPRS są następujące: dezorganizacja pojęciowa, zachowania omamowe, pobudzenie, postawa wielkościowa, podejrzliwość, emocjonalne wycofanie się, koncentracja na stanie (zdrowiu) somatycznym, lęk, depresja, zahamowanie

ruchowe, brak współpracy, niezwykle treści myślenia, poczucie winy, dezorientacja, postawa wroga (wrogość), napięcie, zblednięcie afektywne, manieryzmy i zastyganie.

Skala BPRS to uproszczona wersja Wielowymiarowej Skali Oceny Psychiatrycznej Chorego Hospitalizowanego (IMPS). Skala IMPS obejmuje pozycje opisujące zwięźle podstawowe objawy psychotyczne, oceniane następnie za pomocą siedmiopunktowych skal porządkowych (0-6). Zyskała dużą popularność w klinicznych badaniach psychofarmakologicznych [Wciórka 1998].

10.2.5. Skala CAINS

Skala CAINS zawiera domeny oceniające motywację, odczuwanie przyjemności i wyrażanie emocji. Została stworzona przy zastosowaniu iteracyjnego i empirycznego podejścia, przy użyciu wielu technik analitycznych. Jest to skala opisująca objawy negatywne wraz z potencjalnymi i jasnymi celami terapeutycznymi, zarówno psychospołecznymi jak i farmakologicznymi [Kring 2013].

Skala ta nie służy do samodzielnej oceny objawów przez chorego, ale jest narzędziem wykorzystywanym przez lekarza w wywiadzie klinicznym. Zawiera domeny opisujące anhedonię, aspołeczność, awolicję, afekt błady oraz alogię. W przeciwieństwie do innych narzędzi, skala CAINS skupia się na aspektach objawów negatywnych, które uważa się za ich rdzeń koncepcyjny, jak deficyty emocjonalne, społeczne i motywacyjne. Uwzględnia ona także anhedonię, zachowania chorego oraz jego funkcjonowanie. Jest bardzo szczegółowym narzędziem, co zapewnia spójność i ułatwia jej rozpowszechnienie [Blanchard 2011].

10.2.6. Skala Calgary

Nasilenie objawów depresyjnych w schizofrenii ocenione jest za pomocą skali Calgary (CDSS). Skala ta składa się z dziewięciu pozycji ocenianych od 0 do 3 pkt., gdzie 0 oznacza brak danego objawu a 3 objaw o ciężkim stopniu nasilenia. W skali CDSS oceniane są następujące pozycje: depresja subiektywna, poczucie beznadziejności, autodeprecjacja, poczucie winy, wina patologiczna, poranna depresja, wczesne budzenie się, samobójstwo, depresja obserwowana [CDSS].

Sumie uzyskanych punktów odpowiada określony stopień swoistości i czułości w przewidywaniu obecności dużego epizodu depresyjnego:

- ⊗ 5 – swoistość 74% i czułość 100%;
- ⊗ 6 – swoistość 77% i czułość 92%;
- ⊗ 7 – swoistość 82% i czułość 85%;
- ⊗ 8 – swoistość 91% i czułość 85%;
- ⊗ 9 – swoistość 94% i czułość 69%;
- ⊗ 10 – swoistość 97% i czułość 69%;
- ⊗ 11 – swoistość 98% i czułość 62%;
- ⊗ 12 – swoistość 99% i czułość 54%;
- ⊗ 13 – swoistość 100% i czułość 54% [CDSS].

10.2.7. Skala CGI

Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI) składa się z 2 pozycji ocenianych przez badającego. W ramach tej skali ocenia się nasilenie objawów (ang. *Scale Severity*) oraz stopień poprawy (ang. *Scale Improvement*) u chorych.

W skali CGI-S badający odpowiada na 1 pytanie dotyczące aktualnego stopnia nasilenia choroby psychicznej u chorego. Stopień nasilenia oceniany jest w 7-punktowej skali:

- ⊗ 1 – prawidłowe funkcjonowanie, brak choroby;
- ⊗ 2 – chory jest na pograniczu choroby psychicznej;
- ⊗ 3 – choroba o łagodnym stopniu nasilenia;
- ⊗ 4 – choroba o umiarkowanym stopniu nasilenia;
- ⊗ 5 – choroba o znaczącym nasileniu;
- ⊗ 6 – choroba o ciężkim stopniu nasilenia;
- ⊗ 7 – wyjątkowo duży stopień nasilenia choroby [Busner 2007].

Ocena opiera się na zaobserwowanych i zgłoszonych objawach, zachowaniu chorego i jego funkcjonowaniu w ciągu ostatnich siedmiu dni. Jako że objawy i zachowanie mogą zmieniać się w przeciągu tygodnia, wynik powinien odzwierciedlać średni poziom nasilenia objawów choroby w tym okresie [Busner 2007].

Wartość MCID dla skali CGI-S określono na 1 punkt [CADTH 2017].

W skali CGI-I ocenia się aktualny stan chorego względem jego stanu przed rozpoczęciem leczenia. Ocena wykonywana jest w 7-punktowej skali:

- ⊗ 1 – bardzo duża poprawa;
- ⊗ 2 – znaczna poprawa;
- ⊗ 3 – niewielka poprawa;
- ⊗ 4 – brak zmian;
- ⊗ 5 – niewielkie pogorszenie;
- ⊗ 6 – znaczne pogorszenie;
- ⊗ 7 – bardzo duże pogorszenie [Busner 2007].

Stworzona na podstawie skali CGI Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego w Schizofrenii (CGI-SCH) w ramach obu opisanych podskal ocenia 5 kategorii: objawy pozytywne, objawy negatywne, objawy depresyjne, objawy poznawcze i objawy ogólne [Haro 2003].

10.2.8. Skala GAF

Skala Ogólnej Oceny Funkcjonowania (GAF) pozwala ocenić ciężkość nasilenia choroby psychicznej. Mierzy ona wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie chorego. Wynik mieści się w zakresie 0-100 punktów, a wyższy wynik świadczy o lepszym funkcjonowaniu chorego.

Skala podzielona jest na 10 sekcji, które opisano w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Skala GAF

Sekcja	Opis
100-91	Doskonałe funkcjonowanie w szerokim zakresie aktywności, problemy w życiu codziennym nie wydają się być poza kontrolą chorego, towarzystwo chorego jest pożądane przez innych. Brak objawów.
90-81	Brak lub minimalna obecność objawów (np. łagodny lęk przed testem), dobre funkcjonowanie we wszystkich obszarach, zainteresowanie i zaangażowanie w szeroki zakres czynności, efektywność społeczna, ogólne zadowolenie z życia, obecność jedynie powszechnych problemów lub trudności.
80-71	Występowanie objawów przejściowo powiązanych z czynnikami stresowymi, niewielkie upośledzenie funkcjonowania społecznego, szkolnego lub zawodowego.
70-61	Występowanie łagodnych objawów lub pomniejszych trudności w funkcjonowaniu społecznym, szkolnym lub zawodowym. Ogólnie dobre funkcjonowanie.
60-51	Umiarkowane nasilenie objawów lub umiarkowane trudności w funkcjonowaniu społecznym, szkolnym lub zawodowym.
50-41	Objawy o ciężkim nasileniu (np. myśli samobójcze) lub jakiegokolwiek poważne trudności w funkcjonowaniu społecznym, szkolnym lub zawodowym.
40-31	Trudności w testowaniu rzeczywistości lub w zakresie komunikacji lub poważne upośledzenie w kilku obszarach, takich jak praca, szkoła, relacje rodzinne, osąd, myślenie lub nastrój.

Sekcja	Opis
30-21	Na zachowanie chorego znaczny wpływ mają urojenia lub omamy lub występuje poważne upośledzenie komunikacji lub osądu lub chory nie jest zdolny do funkcjonowania w prawie wszystkich obszarach.
20-11	Występuje ryzyko zranienia samego siebie lub innych lub chory okazjonalnie nie jest w stanie zachować minimalnej higieny osobistej lub występuje całkowite upośledzenie komunikacji.
10-1	Stale występujące ryzyko ciężkiego zranienia samego siebie lub innych lub stała niezdolność do zachowania minimalnej higieny osobistej lub poważna próba samobójcza z wyraźnym oczekiwaniem śmierci.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Aas 2010, GAF Scale

W wyniku kilku różnych metodologicznie analiz ustalono wartość MCID w przedziale 2,92 – 11,70 pkt. Najpowszechniej w celu ustalenia MCID dla danej skali używa się analizy z użyciem kotwicy (ang. *anchor*), można więc przyjąć MCID dla skali GAF jako wynoszącą 4 punkty [Amri 2014].

10.2.9. Skala KOSS

Kliniczna ocena syndromów schizofrenicznych, czyli polska skala KOSS, ocenia następujące objawy schizofrenii:

- ⊗ zniekształcenia rzeczywistości – treści urojeniowe, aktywność urojeniowa, omamy;
- ⊗ zaburzenia poczucia siebie – poczucie obcości siebie, poczucie niespójności siebie, poczucie nietożsamości siebie;
- ⊗ rozkojarzenie myślenia – dezorganizacja pojęciowa, dezorganizacja składniowa, dezorganizacja komunikacyjna;
- ⊗ zachowania katatoniczne – zastyganie, negatywizm, „automatyczna uległość”;
- ⊗ objawy deficytowe – zubożenie myślenia, afekt blady, zmniejszenie zainteresowań;
- ⊗ zaburzenia nastroju – nastrój depresyjny, nastrój dysforyczny, nastrój podwyższony;
- ⊗ zaburzenia aktywności – zahamowanie, pobudzenie;
- ⊗ niedostosowanie – niedostosowanie wypowiedzi, niedostosowanie emocjonalne, niedostosowanie zachowania;
- ⊗ brak wglądu chorobowego – brak krytycyzmu, brak poczucia choroby, brak gotowości do leczenia;
- ⊗ trudny kontakt;
- ⊗ autyzm;
- ⊗ lęk;
- ⊗ zaburzenia zagrażające – autoagresywne, agresywne [Wciórka 2002].

10.2.10. Skala MTSD

Skala MTSD została opracowana jako wywiad kliniczny, w którym chory samodzielnie dokonuje oceny dwóch domen:

- ⊕ domeny cech (ang. *trait*), czyli częstości występowania objawów depresyjnych występujących przez całe dorosłe życie chorego;
- ⊕ domeny stanu (ang. *state*), czyli specyficznych objawów depresyjnych, których chorych doświadczył w ciągu ostatniego tygodnia.

Objawy wyszczególnione w pierwszej domenie (domena cech) różnią się od objawów negatywnych zgłaszanych w trakcie tej samej wizyty. Zarówno objawy depresji, jak i objawy negatywne mogą mieć odzwierciedlenie w obserwowanych zachowaniach chorego np.: spowolnienie psychoruchowe. Objawy depresji wiążą się z tendencją do przeżywania negatywnych emocji i stresu, z kolei objawy negatywne charakteryzują się wyraźnym brakiem motywacji i nie są zależne od wewnętrznych przykrych doświadczeń chorego [Chiapelli 2014].

10.2.11. Skala PANSS

Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS) pozwala na ocenę pozytywnych i negatywnych objawów psychopatologicznych. Jest to rozbudowana, 30-punktowa skala służąca do badania dwuwymiarowego modelu zespołu schizofrenicznego [Wciórka 1998]. Skala ta oparta została na skali BPRS, zastosowano w niej jednak kilka dodatkowych pozycji odnoszących się do objawów pozytywnych i negatywnych oraz kilkanaście dotyczących objawów ogólnopsychiatrycznych [Wciórka 1998].

Zakres wartości dla ogólnego wyniku skali PANSS wynosi od 30 do 210. Za najmniejszą istotną klinicznie zmianę ogólnego wyniku w skali PANSS przyjmuje się zmianę w zakresie od 4,25 do 8,30 pkt [Leddy-Stacy 2016].

W ramach skali PANSS wyróżnia się podskalę służącą do oceny objawów pozytywnych, negatywnych i oceny psychopatologicznej.

Szczegółową charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Czynniki oceniane w poszczególnych podskalach skali PANSS

Skala PANSS		
Podskala służąca do oceny objawów pozytywnych	Podskala służąca do oceny objawów negatywnych	Podskala służąca do oceny ogólnej psychopatologii
<p>Podskala PANSS dotycząca oceny objawów pozytywnych obejmuje: P1 (urojenia), P2 (dezorganizację pojęciową), P3 (omamy), P4 (pobudzenie), P5 (postawę wielkościową), P6 (przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość), P7 (wrogość).</p> <p>Wynik mieści się w zakresie od 7 do 49 pkt. Niższy wynik jest korzystny.</p>	<p>Podskala PANSS dotycząca oceny objawów negatywnych obejmuje: N1 (afekt błady), N2 (wycofanie emocjonalne), N3 (słaby kontakt z otoczeniem), N4 (bierno-apatyczne wycofanie społeczne- brak energii i woli), N5 (zaburzenia myślenia abstrakcyjnego), N6 (brak spontaniczności/płynności w rozmowie), N7 (myślenie stereotypowe).</p> <p>Wynik mieści się w zakresie od 7 do 49 pkt. Niższy wynik jest korzystny.</p>	<p>Podskala PANSS dotycząca oceny psychopatologicznej obejmuje: G1 (troskę o zdrowie), G2 (lęk), G3 (poczucie winy), G4 (napięcie), G5 (manieryzm i przyjmowanie pozy), G6 (depresyjność), G7 (spowolnienie ruchowe), G8 (brak współpracy), G9 (niezwykłe treści myśli), G10 (dezorientację), G11 (zaburzenia uwagi), G12 (brak krytycyzmu), G13 (zaburzenia woli), G14 (osłabienie kontroli impulsów), G15 (zaabsorbowanie wewnętrzne), G16 (czynne unikanie kontaktów społecznych).</p> <p>Wynik mieści się w zakresie od 16 do 112 pkt. Niższy wynik jest korzystny.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Fleischhacker 2019* i *Németh 2017*

Istnieje zmodyfikowana wersja skali, umożliwiająca wielowymiarową ocenę chorego. Ocenę przeprowadza się na podstawie oceny 5 standaryzowanych czynników Mardera:

- ⊗ objawów negatywnych;
- ⊗ objawów pozytywnych;
- ⊗ dezorganizacja myśli;
- ⊗ niekontrolowana wrogość / pobudzenie;
- ⊗ lęk / depresja [Hopkins 2018, Marder 1997].

10.2.12. Skala PSP

Skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego (PSP) to 100-punktowa skala oceniająca czynności chorego w 4 głównych obszarach:

- ⊗ zajęcia użyteczne społecznie (np. praca);
- ⊗ relacje osobiste i społeczne;
- ⊗ dbanie o siebie;
- ⊗ zachowania zakłócające i agresywne.

Stopień nasilenia trudności w tych obszarach oceniany jest jako: brak trudności, łagodny, obecność nieznacznych trudności, znaczne trudności, ciężki, bardzo ciężki. Wyższa punktacja świadczy o lepszym funkcjonowaniu chorego. Skala ta została zwalidowana u chorych na schizofrenię, zarówno podczas zaostrzenia objawów, jak i w stabilnej fazie choroby. Wartość MCID dla skali PSP w odniesieniu do chorych na schizofrenię wynosi 10 punktów [Morosini 2000, CADTH 2017].

Wyniki przedstawione są w następujących przedziałach:

- ⊗ 100-91 – doskonałe funkcjonowanie we wszystkich 4 obszarach;
- ⊗ 90-81 – dobre funkcjonowanie w 4 głównych obszarach, obecność jedynie powszechnych problemów lub trudności;
- ⊗ 80-71 – łagodne trudności w co najmniej 1 obszarze a-c;
- ⊗ 70-61 – manifestacja trudności (nieznaczających) w co najmniej 1 obszarze a-c lub łagodne trudności w obszarze d;
- ⊗ 60-51 – znaczące trudności w 1 obszarze a-c lub manifestacja trudności w obszarze d;
- ⊗ 50-41 – znaczące trudności w co najmniej 2 obszarach lub trudności o ciężkim stopniu nasilenia w 1 obszarze a-c, z/bez trudności w obszarze d;
- ⊗ 40-31 – trudności o ciężkim stopniu nasilenia w 1 obszarze i znaczące trudności w co najmniej 1 obszarze a-c lub znaczące trudności w obszarze d;
- ⊗ 30-21 – trudności o ciężkim stopniu nasilenia w 2 obszarach a-c lub trudności o ciężkim stopniu nasilenia w obszarze d, z /bez trudności w obszarach a-c;
- ⊗ 20-11 – trudności o ciężkim stopniu nasilenia we wszystkich obszarach z/bez trudności w obszarze dotyczącym funkcjonowania ogólnego;
- ⊗ 10-1 – brak niezależności w zakresie podstawowego funkcjonowania, zachowania ekstremalne, brak zagrożenia dotyczącego przeżycia lub ryzyko zgonu z powodu niedożywienia, odwodnienia bądź zakażenia [Morosini 2000].

10.2.13. Skale PSYRATS

Skale oceny objawów psychotycznych (PSYRATS) zostały stworzone w celu wielowymiarowej oceny urojeń i halucynacji. Skale oceny objawów psychotycznych pozwalają na ocenę urojeń w sześciu oraz omamów słuchowych w jedenastu wymiarach. Dzięki całościowej ocenie objawów psychotycznych, przy jednocześnie stosunkowo krótkim czasie potrzebnym na przeprowadzenie badania, skala PSYRATS jest obecnie najczęściej stosowaną skalą w

ocenie skuteczności terapii poznawczo-behawioralnej, w badaniach fenomenologicznych objawów psychotycznych oraz w badaniach neuroobrazowych poświęconych poznawczym mechanizmom leżącym u ich podłoża. PSYRATS obejmuje 2 skale (oceniającą urojenia i halucynacje), które mogą być wykorzystywane niezależnie. Każda z pozycji w 11-punktowej skali halucynacji i w 6-punktowej skali urojeń oceniana jest w 5-stopniowej skali (0-4), z których każdy odpowiada innemu nasileniu określonego czynnika. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów psychotycznych. Do poszczególnych pozycji zawartych w obu skalach dołączono ocenę kilku dodatkowych cech halucynacji (okres trwania halucynacji, modalność, liczba halucynacji (lub głosów, jeśli modalność słuchowa), rodzaj głosów (1 os., 2 os., 3 os.) oraz zapis treści głosów oraz urojeń (okres trwania urojeń oraz indywidualne przekonania urojeniowe). Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów.

Szczegółowo skale PSYRATS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Skale Oceny Objawów Psychotycznych PSYRATS

Skale Oceny Objawów Psychotycznych PSYRATS	
Podskala halucynacje	Podskala urojenia
Oceniane parametry	
Częstotliwość, czas trwania, głośność, lokalizacja, przekonania na temat źródła głosów, suma nieprzyjemnych treści głosów, poziom negatywnych treści, stres, intensywność dystresu, zakłócenia w życiu spowodowane przez głosy, możliwość kontrolowania głosów.	Częstotliwość rozmyślenia o urojeniach, czas poświęcony na rozmyślenie o urojeniach, pewność (oceniana w momencie wywiadu), stres, nasilenie stresu, zakłócenia w życiu spowodowane przez przekonania.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Gawęda 2012

10.2.14. Skala SANS

Skala SANS jest uważana za złoty standard w badaniach nad objawami negatywnymi. Stan kliniczny chorego oceniany jest na podstawie wszystkich dostępnych danych klinicznych pochodzących z ostatniego miesiąca oraz z bieżącej obserwacji. Skala SANS ma jednak ograniczone możliwość wykrycia objawów, które podlegają szybkim zmianom. Ponadto, niektóre objawy / pozycje skali, takie jak uwaga, niedostosowanie afektywne i zubożenie treści wypowiedzi nie są już przez część ekspertów uznawane za objawy negatywne.

Objawy negatywne zespołów schizofrenicznych według SANS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Objawy negatywne zespołów schizofrenicznych według SANS

Objawy negatywne zespołów schizofrenicznych według SANS				
Splycenie afektywne	Alogia	Awolucja / apatia	Anhedonia / nieuspołecznienie (aspołeczność)	Zaburzenia uwagi
Zubożenie ekspresji mimicznej, zubożenie ruchów spontanicznych, zubożenie gestów, zubożenie kontaktu wzrokowego, zubożenie odpowiedzi afektywnej, niedostosowanie afektywne, zubożenie modulacji głosu.	Zubożenie wypowiedzi (ilościowe), zubożenie treści wypowiedzi, zablokowanie wypowiedzi, przedłużenie czasu oczekiwania na odpowiedź.	Zaniedbania dbałości o siebie i higieny, niewytrwałość w pracy/ nauce, anergia fizyczna.	Ograniczenie zainteresowań / aktywności w czasie wolnym, zainteresowań / aktywności seksualnych, zdolności odczuwania intymności i bliskości, kontaktów z przyjaciółmi i rówieśnikami	Brak uwagi w sytuacjach społecznych, brak uwagi w czasie badania stanu psychicznego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Wciórka 1998*

10.2.15. Skala SAPS

Skala SAPS stanowi dopełnienie skali SANS i znajduje zastosowanie w badaniach nad objawami pozytywnymi. Analogicznie jak w przypadku opisanej wyżej skali SANS, stan kliniczny chorego oceniany jest na podstawie wszystkich dostępnych danych klinicznych pochodzących z ostatniego miesiąca oraz z bieżącej obserwacji.

Objawy pozytywne zespołów schizofrenicznych według SAPS zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Objawy pozytywne zespołów schizofrenicznych według SAPS

Objawy pozytywne zespołów schizofrenicznych według SAPS			
Omamy	Urojenia	Zachowania dziwaczne	Pozytywne zaburzenia myślenia
Omamy słuchowe, głosy komentujące, głosy dyskutujące, omamy cenestetyczne / dotykowe, omamy węchowe, omamy wzrokowe.	Urojenia prześladowcze, urojenia niewiary, urojenia grzeszności / winy, urojenia wielkościowe, urojenia religijne, urojenia somatyczne, myśli / urojenia odnoszące, urojenia wpływu, urojenia czytania myśli, rozgłaszanie (odstąpienie) / ugięcie myśli, nakładanie myśli, wykradanie myśli.	Ubiór i wygląd, zachowania społeczne i seksualne, zachowania agresywne / pobudzone, zachowania powtarzające się / stereotypowe.	Kojarzenie bez związku, odpowiedzi odbiegające od tematu, rozkojarzenie, nielogiczność, nadmierna szczegółowość, nadmiar wypowiedzi, rozpraszalność wypowiedzi, mowa oparta na związkach fonetycznych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Wciórka 1988*

10.2.16. Skala SAS

Skala oceny Simpсона i Angusa została stworzona w celu oceny poneuroleptycznych objawów pozapiramidowych. Skala może być stosowana zarówno w praktyce klinicznej, jak i w ramach badań klinicznych. Skala obejmuje następujące elementy:

- ⊗ chód;
- ⊗ opuszczanie ramion;
- ⊗ wstrząsanie ramionami;
- ⊗ sztywność łokcia;
- ⊗ sztywność nadgarstka;
- ⊗ ruch wahadłowy nóg;
- ⊗ opuszczanie głowy;
- ⊗ objaw opukiwania gładziny (ang. *glabella tap*);
- ⊗ drżenie;
- ⊗ ślinienie.

Każdy element oceniany jest w 5-punktowej skali (0 – brak objawu, 4 – natężona obecność nieprawidłowości). Wynik średni uzyskiwany jest przez zsumowanie punktów dla poszczególnych elementów i podzielenie przez 10. Niższy wynik wskazuje na lepszy stan chorego [Simpson 1970].

10.2.17. Kwestionariusz NSA-16

Kwestionariusz NSA-16, czyli kwestionariusz do oceny objawów negatywnych, został stworzony do wielowymiarowej oceny objawów negatywnych. Uwzględnia współlistnienie innych objawów u chorego i reakcję badanego na leki. Zastosowanie tej skali ma pewne ograniczenia, ale niedawno ponownie wykorzystywano ją w badaniach nad leczeniem objawów negatywnych schizofrenii [Hanson 2010].

10.2.18. Lista SDS

Lista ta służy raczej do wykrywania pierwotnych, stałych objawów negatywnych niż do ilościowej oceny zmian nasilenia objawów negatywnych w czasie [Hanson 2010]. Jest to półstrukturyzowany wywiad kliniczny zawierający specyficzne kryteria, pozwalające na ocenę obecności i czasu trwania objawów negatywnych, a także czy objawy te są pierwotne czy wtórne. Lista ta nie została jednak zaprojektowana w celu oceny zmian objawów ubytkowych w czasie [Hanson 2010].

10.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 21.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6

11. Spis tabel

Tabela 1. Typy schizofrenii najczęściej występujące w literaturze	23
Tabela 2. Rodzaje negatywnych objawów schizofrenii	27
Tabela 3. Czynniki potencjalnie wpływające na ujawnienie się objawów schizofrenii ..	30
Tabela 4. Kryteria diagnostyczne warunkujące rozpoznanie schizofrenii i typy schizofrenii według klasyfikacji ICD-10, DSM-IV-TR i DSM-5.....	32
Tabela 5. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	44
Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	45
Tabela 7. Opis zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia schizofrenii.....	50
Tabela 8. Opis polskich zaleceń dotyczących postępowania w leczeniu schizofrenii ..	66
Tabela 9. Ogólna charakterystyka profilu receptorowego kariprazyny	80
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Reagila®	82
Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje	86
Tabela 12. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce leków przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii schizofrenii.....	88
Tabela 13 Charakterystyka komparatorów	94
Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	106
Tabela 15 Skala BARS.....	115
Tabela 16. Skala GAF	120

Tabela 17. Czynniki oceniane w poszczególnych podskalach skali PANSS	123
Tabela 18. Skale Oceny Objawów Psychotycznych PSYRATS	125
Tabela 19. Objawy negatywne zespołów schizofrenicznych według SANS	126
Tabela 20. Objawy pozytywne zespołów schizofrenicznych według SAPS	127
Tabela 21. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	129

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Aas 2010	Aas M. I. H., Global Assessment of Functioning (GAF): properties and frontier of current knowledge, <i>Ann Gen Psychiatry</i> 2010, 9: 20
AIMS Overview	Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) - Overview, http://www.cqaimh.org/pdf/tool_aims.pdf (data dostępu: 9.09.2019 r.)
Amri 2014	Amri I., Millier A., Toumi M., Minimum Clinically Important Difference in The Global Assessment Functioning in Patients with schizophrenia, <i>Value in Health</i> 2014, 17 (A)
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
APA 2013	American Psychiatric Association, Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders Fifth Edition, 2013, 1-970
Bakuła	Bakuła A., Zaburzenia psychiczne – schizofrenia, http://brok.edu.pl/wp-content/uploads/sites/4/2013/09/Schizofrenia.pdf (data dostępu: 08.09.2019 r.)
Barnes 1989	Barnes T. R. E., A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia, <i>British Journal of Psychiatry</i> 1989, 154: 672-676
Barnes 2003	Barnes T. R. E., The Barnes Akathisia Rating Scale – Revisited, <i>Journal of Psychopharmacology</i> 2003, 17 (4): 365-370
Blanchard 2011	Blanchard J. J., Kring A. M., Horan W. P., Gur R., Toward the Next Generation of Negative Symptom Assessments: The Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment in Schizophrenia, <i>Schizophrenia Bulletin</i> 2011, 37 (2): 291–299
Bogdańska 2016	Bogdańska E., Rysiak E., Czajkowski P., Zaręba I., Schizofrenia - problem społeczny i ekonomiczny, <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> 2016, 4 (49)
Buchnan 1998	Buchnan R. W., Breier W., Kirckpatrick B. i in., Positive and Negative Symptom Response to Clozapine in Schizophrenic Patients With and Without the Deficit Syndrome, <i>Am J Psychiatry</i> 1998, 155: 751–760
Busner 2007	Busner J., Targum S. D., The Clinical Global Impressions Scale Applying a Research Tool in Clinical Practice, <i>Psychiatry (Edgmont)</i> . 2007 Jul; 4 (7): 28-37
CADTH 2017	CADTH, Aripiprazole Prolonged Release Suspension for Injection (Abilify Maintena) (300 mg and 400 mg Vial). APPENDIX 5. Validity of outcome measures 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447744/ (data dostępu: 9.09.2019 r.)
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia, http://www.ucalgary.ca/cdss/node/9 (data dostępu: 07.09.2019 r.)
Chiapelli 2014	Chiapelli J., Kochunov P., DeRiso K. i in., Testing trait depression as a potential clinical domain in schizophrenia, <i>Schizophrenia Research</i> 2014, 159: 243–248
ChPL Abilify®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 24.08.2019 r.)
ChPL Olanzin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olanzin®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Olanzin_tab_pow_5_10.pdf (data dostępu: 24.08.2019 r.)
ChPL Reagila®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reagila®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 29.08.2019 r.)
ChPL Rispolept®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rispolept®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Rispolept_tablpowl_4dawki.pdf (data dostępu: 7.09.2019 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Cyrkot 2016	Cyrkot T., Gawęda Ł., Szczepanowski R., Wywiad ustrukturyzowany w ocenie zaburzeń psychotycznych na przykładzie kwestionariusza sans i saps, Psychologiczne zeszyty naukowe, Półrocznik Instytutu Psychologii Uniwersytetu Zielonogórskiego 2016, 2
Czernek-Malik 2015	Czernek-Malik M., Psychoterapia poznawczo behawioralna schizofrenii, GROWTH Gabinet Rozwoju Dziecka i Rodzin 2015, http://doczz.pl/doc/1390366/magdalena-czernek-malik-growth-gabinet-rozwoju-dziecka-i (data dostępu: 07.09.2019 r.)
Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego	Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego, będące uzupełnieniem opracowania <i>Wróbel 2019</i> o dane niezawarte w przytoczonej publikacji
EMA 2012	European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia, 20 September 2012, 1-24
EMA 2017	European Medicines Agency, Assessment report Reagila, International non-proprietary name: cariprazine, Procedure No. EMEA/H/C/002770/0000, 18 May 2017, 1-162
Fleischhacker 2019	Fleischhacker W., Galderisi S., Laszlovszky I. i in., The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors, Eur Psychiatry. 2019 May; 58:1-9
Frankenburg 2018	Frankenburg F. R., Schizofrenia, Medscape 2018, https://emedicine.medscape.com/article/288259-overview (data dostępu: 29.08.2019 r.)
Frankenburg 2018b	Frankenburg F. R., What are the DSM-5 criteria for schizophrenia, Medscape 2018, https://www.medscape.com/answers/288259-13968/what-are-the-dsm-5-criteria-for-schizophrenia (data dostępu: 29.08.2019 r.)
Gaebel 2017	Gaebel W., Zielasek J., Reed G. M., Zaburzenia psychiczne i behawioralne w ICD-11: koncepcje, metodologie oraz obecny status, Psychiatr. Pol. 2017; 51(2): 169–195
GAF Scale	Global Assessment of Functioning (GAF) Scale, https://www.albany.edu/counseling_center/docs/GAF.pdf (data dostępu: 11.09.2019 r.)
Gałązka-Sobotka 2018	Gałązka-Sobotka M., Gryglewicz J., Sielicki P. i in., Schizofrenia – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych w kontekście zmiany modelu organizacji opieki psychiatrycznej, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Uczelnia Łazarskiego 2018
Gawęda 2012	Gawęda Ł., Polska wersja Skali Oceny Objawów Psychotycznych (PSYRATS), Psychiatria 2012; 9 (3): 100-107
Grohol DSM-5 Changes	Grohol J. M., DSM-5 Changes: Schizophrenia & Psychotic Disorders, https://pro.psychcentral.com/dsm-5-changes-schizophrenia-psychotic-disorders/ (data dostępu: 7.09.2019 r.)
Hanson 2010	Hanson E., Healey K., Wolf D., Kohler C., Przegląd badań na temat farmakoterapii objawów negatywnych schizofrenii, Curr Psychiatry Rep 2010, 12: 563–571
Haro 2003	Haro J. M., Kamath S. A., Ochoa S. i in., The Clinical Global Impression - Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia, Acta Psychiatr Scand 2003, 107 (Suppl. 416): 16-23
Hermes 2012	Hermes E. D. A., Sokoloff D. M., Stroup, T. S. i in., Minimum Clinically Important Difference In The Positive And Negative Syndrome Scale Using Data From The CATIE Schizophrenia Trial, J Clin Psychiatry 2012, 73 (4): 526-532
Higgins 2011	Higgins J.P.T., Green S. (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011, https://training.cochrane.org/handbook (data dostępu 8.09.2019 r.)
Hopkins 2018	Hopkins S. C., Ogirala A., Loebel A. i in., Transformed PANSS Factors Intended to Reduce Pseudospecificity Among Symptom Domains and Enhance Understanding of

Referencja	Opis bibliograficzny
	Symptom Change in Antipsychotic-Treated Patients With Schizophrenia, Schizophrenia Bulletin 2018, 44 (3): 593-602
Hurley	Hurley K., Schizophrenia: DSM-5 Definition, https://www.psychom.net/schizophrenia-dsm-5-definition/ (data dostępu: 8.09.2019 r.)
Jarema 2016	Jarema M., de Barbaro B., Czernikiewicz A. i in., Psychiatria, Rozdział: Schizofrenia, wydanie II, wydawnictwo PZWL Warszawa 2016, ISBN 978-83-200-5022-6
Kiejna	Kiejna A., Piotrowski P., Adamowski T., Schizofrenia. Perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce, Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, https://www.janssen.com/poland/sites/www_janssen_com_poland/files/raport_schizofrenia_perspektywa_spoleczna_sytuacja_w_polsce.pdf (data dostępu: 8.09.2019 r.)
Kring 2013	Kring A. M., Gur R. E., Blanchard J. J. i in., The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final Development and Validation, Am J Psychiatry 2013, 170: 165–172
Kulik 2015	Kulik M., Małowicka M., Mucha E. i in., Schizofrenia. Rola opiekunów w kreowaniu współpracy, https://www.janssen.com/poland/sites/www_janssen_com_poland/files/raport_schizofrenia_rola_opiekunow_w_kreowaniu_wspolpracy.pdf (data dostępu: 9.09.2019 r.)
Laughren 2011	Laughren T., Levin R., Food and Drug Administration commentary on methodological issues in negative symptom trials, Schizophr Bull 2011; 37: 255–56
Leddy-Stacy 2016	Leddy-Stacy M.A., Rosenheck R., Obtaining employment as an anchor for estimating the minimum clinically important difference on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia., Psychiatry Res. 2016 Apr 30; 238: 304-309
Lundbeck Poradnik	Lundbeck, Schizofrenia. Poradnik, https://www.lundbeck.com/upload/pl/files/pdf/Poradniki/schizofreiniaporadnik.pdf (data dostępu: 7.09.2019 r.)
Marder 1997	Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G., The Effects of Risperidone on the Five Dimensions of Schizophrenia Derived by Factor Analysis: Combined Results of the North American Trials, J Clin Psychiatry 1997, 58 (12): 538-546
Misiak 2018	Misiak B., Bieńkowski P., Samochowiec J., Kariprazyna – nowy lek przeciwpsychotyczny i jego miejsce w leczeniu schizofrenii, Psychiatr. Pol. 2018; 52(6): 971–981
MKChiPZ	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F20 (data dostępu: 7.09.2019 r.)
Morosini 2000	Morosini P. L., Magliano L., Brambilla L. i in., Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning, Acta Psychiatr. Scand. 2000; 101: 323-329
Mucci 2015	Mucci A., Galderisi S., Merlotti E. i in., The Brief Negative Symptom Scale (BNSS): Independent validation in a large sample of Italian patients with schizophrenia, European Psychiatry 2015, 30: 641–647
Mucci 2017	Mucci A., Merlotti E., Üçök A. i in., Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases, Schizophrenia Research 2017, 186: 19–28
Narodowy Program Ochrony Zdrowia Psychicznego	Ministerstwo Zdrowia, Narodowy Program Ochrony Zdrowia Psychicznego na lata 2017 – 2022, https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-ochrony-zdrowia-psychicznego1 (data dostępu: 18.10.2019 r.)
Németh 2017	Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. i in., Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial, Lancet 2017; 389: 1103–13

Referencja	Opis bibliograficzny
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
Porter DSM-5	Porter D., Schizophrenia Disorder DSM-5 295.90 (F20.9), https://www.theravive.com/therapedia/schizophrenia-disorder-dsm--5-295.90-(f20.9) (data dostępu: 7.09.2019 r.)
Potkin 2013	Potkin S., Bera R., Zubek D., Lau G., Patient and prescriber perspectives on long-acting injectable (LAI) antipsychotics and analysis of in-office discussion regarding LAI treatment for schizophrenia, BMC Psychiatry 2013, 13:261
PTP 2019a	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego część 1, Psychiatr. Pol. Online First Nr 128: 1–28
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sajatovic 2017	Sajatovic M., Cutler A.J., Farahmand K. i in., Estimation of an MCID for AIMS Total Score Change in Tardive Dyskinesia, 2017 Psych Congress, September 2017, New Orleans, LA
Simpson 1970	Simpson G. M., Angus J. W., A rating scale for extrapyramidal side effects, Acta Psychiatr Scand Suppl. 1970; 212: 11-9
Szkoda-Nowicka	Szkoda-Nowicka D., Poradnik dla osób chorych na schizofrenię i ich bliskich, http://www.dobra4.waw.pl/TXT/PORADNIK.pdf (data dostępu: 8.09.2019 r.)
Telichowska-Leśna 2007	Telichowska-Leśna A., Zastosowanie i skuteczność terapii behawioralnej w leczeniu schizofrenii, Psychiatria 2007, 4 (2): 60-68
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wciórka 1998	Wciórka J., Współczesna diagnostyka schizofrenii, Postępy Psychiatrii i Neurologii 1998, 7: 117-134
Wciórka 2002	Wciórka J. KOSS . Kliniczna ocena syndromów schizofrenii. Wersja 6. Warszawa: IPiN; 2002
Wichowicz 2010	Wichowicz H. M., Cudała W. J., Postaci somatopsychiczna i cenestetyczna schizofrenii: podobieństwa i różnice, Psychiatria Polska 2010, XLIV (2): 163–172
Wójciak 2016	Wójciak P., Remlinger-Molenda A., Rybakowski J., Etapy przebiegu schizofrenii - koncepcja stagingu, Psychiatr. Pol. 2016, 50 (4): 717-730
Wróbel 2019	Wróbel K., Szulc A., Schizofrenia z przeważającymi objawami negatywnymi 2019 — badanie epidemiologiczno-społeczne w Polsce, Psychiatria 2019;16 (3): 107-113
ZUS 2017	ZUS, Wydatki na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z niezdolnością do pracy w 2017 r., https://www.zus.pl/documents/10182/39540/Wydatki+na+C5%9Bwiadczenia+z+ubezpiecze+C5%84+spo+C5%82ecznych+zwi%C4%85zane+z+niezdolno%C5%9Bci%C4%85+do+pracy+w+2017+r.pdf/943ee692-aa15-b09f-55ea-e263ebf9200a (data dostępu: 10.09.2019 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
APA 2010	Lehman A. F., Lieberman J. A., Dixon L. B. i in., Practice guideline for the treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition, American psychiatric association steering committee on practice guidelines 2010,

Referencja	Opis bibliograficzny
	https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf (data dostępu: 09.09.2019 r.)
AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group, Cariprazine (Reagila®) hard capsule Gideon Richter, November 2017, 1
BAP 2011	Barnes T. R., Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology, Journal of Psychopharmacology 1–54; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292923 (data dostępu: 09.09.2019 r.)
EPA 2015	Schmid S. J., Schultze-Lutte F., Schimmelmann B. G., EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses, European Psychiatry 2015, 30: 388–404
HAS 2019	Haute Autorité de Santé, Cariprazine, Février 2019, 1-32
NICE 2014	NICE, Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management, 2014, https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133 (data dostępu: 09.09.2019 r.)
PTP 2019b	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego część 2, Psychiatr. Pol. Online First Nr 129: 1–16
RANZCP 2016	Galletly C., Castle D., Dark F. i in., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2016, 50 (5): 1-117
SIGN 2013	SIGN, Management of schizophrenia, 2013, http://www.sign.ac.uk/assets/sign131.pdf (data dostępu: 09.09.2019 r.)
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium, Cariprazine (Reagila), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4379/cariprazine-reagila-final-april-2019-for-website.pdf (data dostępu: 22.08.2019 r.)
Standardy 2015	Jarema M., Bieńkowski P., Cierpiatkowska L. i in., Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych, Via Medica 2015, 1-319
WFSBP 2012	Hasan A., Falkai P., Wobrock T., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects Part 1, The World Journal of Biological Psychiatry 2012, 13: 318–378
WFSBP 2013	Hasan A., Falkai P., Wobrock T., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects, The World Journal of Biological Psychiatry 2013, 14: 2–44
Zalecenia KK 2012	Jarema M., Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji, 2012, 1-12