

Poprawa funkcjonalna – nowoczesny cel leczenia schizofrenii

Functional recovery – a modern objective for schizophrenia treatment

Adam Wysokiński

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Psychiatria Spersonalizowana 2022; 1(1): 11–15

Streszczenie

Tradycyjny model leczenia schizofrenii jest skoncentrowany na dwóch głównych domenach tej choroby – objawach psychopatologicznych (przede wszystkim są to urojenia, omamy, lęk, anhedonia, apatia) oraz deficytów neurokognitywnych (głównie w postaci zaburzeń uwagi, pamięci oraz funkcji wykonawczych). Wraz z rozwojem nowych opcji terapeutycznych (m.in. nowe leki przeciwpsychotyczne, nowe warianty psychoterapeutyczne, metody biologiczne stymulacji mózgu z użyciem pola magnetycznego lub prądu elektrycznego oraz szereg innych interwencji, np. rehabilitacja funkcji poznawczych) wzrasta zainteresowanie psychiatrów stworzeniem bardziej złożonego i kompletnego modelu zdrowienia, który będzie obejmował również poprawę funkcjonalną. Chociaż koncepcja poprawy funkcjonalnej wydaje się intuicyjnie prosta i zrozumiała, jej zoperacjonalizowanie napotyka szereg przeszkód, co powoduje, że nie dysponujemy obecnie precyzyjnymi kryteriami tego zjawiska.

Słowa kluczowe: schizofrenia, leczenie, poprawa funkcjonalna.

Abstract

The traditional model of the treatment of schizophrenia is focused on two main domains of this disease – psychopathological symptoms (mainly delusions, hallucinations, anxiety, anhedonia, apathy) and neurocognitive deficits (mainly in the form of attention, memory and executive function disorders). With the development of new therapeutic options (including new antipsychotics, psychotherapeutic options, biological methods of brain stimulation using magnetic fields or electric currents and a number of other interventions, e.g. rehabilitation of cognitive functions), there is growing interest among psychiatrists in developing a more complex and complete model of recovery that also includes functional improvement. Although the concept of functional improvement seems intuitively simple and comprehensible, its operationalisation faces a number of obstacles, with the result that currently we do not have precise criteria of this phenomenon.

Key words: schizophrenia, treatment, functional improvement.

Czym jest poprawa funkcjonalna?

Tradycyjny model leczenia schizofrenii jest skoncentrowany na dwóch głównych domenach tej choroby – objawach psychopatologicznych (przede wszystkim są to urojenia, omamy, lęk, anhedonia i apatia)

oraz deficytów neurokognitywnych (głównie w postaci zaburzeń uwagi, pamięci i funkcji wykonawczych). Wraz z rozwojem nowych opcji terapeutycznych (m.in. nowe leki przeciwpsychotyczne, nowe warianty psychoterapeutyczne, metody biologiczne stymulacji mózgu z użyciem pola magnetycznego lub prądu elektrycznego)

Autor do korespondencji:

dr hab. Adam Wysokiński, prof. UM w Łodzi, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: +48 42 675 73 72, e-mail: adam.wysokinski@umed.lodz.pl

oraz szereg innych interwencji, np. rehabilitacja funkcji poznawczych) wzrasta zainteresowanie psychiatrów stworzeniem bardziej złożonego i kompletnego modelu zdrowienia, który będzie obejmował również poprawę funkcjonalną. Chociaż koncepcja poprawy funkcjonalnej wydaje się intuicyjnie prosta i zrozumiała, jej zoperacjonalizowanie napotyka szereg przeszkód, co powoduje, że nie dysponujemy obecnie precyzyjnymi kryteriami tego zjawiska.

Zaproponowane przez Libermana i współpracowników kryteria poprawy funkcjonalnej obejmują: 1) remisję objawów, 2) poprawę funkcjonowania zawodowego, 3) samodzielne, niezależne od opieki inne życie oraz 4) poprawę relacji społecznych [1]. Podkreśla się przy tym (zasadnie), że warunkiem koniecznym dla osiągnięcia tego stanu jest uzyskanie remisji lub przynajmniej znaczącego złagodzenia objawów psychopatologicznych, bez którego dalsze elementy tego procesu nie będą możliwe do osiągnięcia. Z wniosku takiego wynika, że będąc podstawą leczenia schizofrenii leczenie farmakologiczne stanowi bazę niezbędną (aczkolwiek niewystarczającą) do osiągnięcia poprawy funkcjonalnej. Szanse na jej osiągnięcie determinuje jednak w istotnym stopniu wybór leku przeciwpsychotycznego – nie tylko poprzez umożliwienie jej zaistnienia, ale również na sposób negatywny, mogąc potencjalnie zmniejszać jej prawdopodobieństwo.

W niniejszej pracy chciałbym przeanalizować na przykładzie aripiprazolu, jakie właściwości leku przeciwpsychotycznego mogą sprzyjać lub ograniczać możliwość osiągnięcia tego rezultatu terapeutycznego. Na potrzeby tej publikacji wybrałem następujące obszary: skuteczność przeciwpsychotyczna, wpływ na objawy negatywne, depresyjne, obsesyjno-kompulsyjne, tolerancja, możliwości zastosowania u pacjentów niewspółpracujących oraz wpływ na parametry metaboliczne. Celowo wybrałem szerokie spektrum objawów klinicznych, gdyż, zgadzając się ze zdaniem cytowanych powyżej autorów, nie można myśleć o uzyskaniu poprawy funkcjonalnej bez uprzedniego optymalnego leczenia objawów schizofrenii.

Skuteczność przeciwpsychotyczna

Redukcja nasilenia urojeń i omamów, najpowszechniejszych objawów schizofrenii, jest pierwszorzędowym celem leczenia farmakologicznego, bez osiągnięcia którego nie uda się zrealizować dalszych etapów zdrowienia. Skuteczność aripiprazolu w zakresie objawów psychotycznych została wykazana w licznych badaniach klinicznych, zarówno w odniesieniu

do placebo, jak i innych leków przeciwpsychotycznych [2]. W odniesieniu do leków przeciwpsychotycznych obserwuje się różnicowanie wskaźnika skuteczności wobec objawów pozytywnych (np. mniejsza w porównaniu z olanzapiną lub amisulprydem, porównywalna z lekami przeciwpsychotycznymi I generacji). W dużej analizie Cochrane [3] stwierdzono m.in. lepszą skuteczność w zakresie objawów pozytywnych w porównaniu z kwetiapiną oraz porównywalną z klopazpiną, olanzapiną, risperidonem lub zyprazydonem.

Skuteczność wobec objawów negatywnych

Zespół negatywny, szczególnie widoczny po ustąpieniu ostrych objawów psychotycznych, stanowi znacznie większe wyzwanie farmakoterapeutyczne niż objawy psychotyczne. Ostatecznie wszystkie leki przeciwpsychotyczne są z definicji w mniejszym lub większym stopniu skuteczne wobec tych objawów. Z drugiej strony, objawy negatywne (wraz z deficytami poznawczymi) ze względu na swoją specyfikę psychopatologiczną w znacznie większym stopniu będą stanowiły ograniczenie dla pacjenta w osiągnięciu poprawy funkcjonalnej. Okazuje się, co potwierdziły m.in. badania Yang i współpracowników, że to nasilenie objawów negatywnych stanowi jeden z kluczowych wyznaczników możliwości poprawy w zakresie codziennego funkcjonowania, w szczególności w zakresie możliwości podjęcia i utrzymania pracy [4]. Warto pamiętać, że dawki leków przeciwpsychotycznych stosowane w leczeniu ostrej psychozy są zwykle za wysokie w kontekście leczenia objawów negatywnych. Analiza większości dostępnych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że ich krzywa zależności między dawką i skutecznością wobec objawów negatywnych ma kształt odwróconej litery U, a optymalna w tym zakresie dawka (w przypadku aripiprazolu ok. 10 mg na dobę) jest zwykle poniżej pełnej dawki terapeutycznej. Ze względu na kluczowe znaczenie układu dopaminowego w procesach nagrody i odczuwaniu przyjemności związanej z podejmowanymi działaniami, częściowo agonistyczne działanie aripiprazolu wobec receptorów dopaminergicznych D_2 stanowi o jego przewadze nad innymi lekami przeciwpsychotycznymi, szczególnie klasycznymi. Potwierdzono, że dodanie aripiprazolu do innego leku przeciwpsychotycznego (w tym również do klopazyny) [5] zwiększa skuteczność wobec pierwotnych i wtórnych (częstszych, wynikających z innych objawów, np. psychotycznych, depresyjnych, pozapiramidowych lub poznawczych) objawów negatywnych.

Wpływ na objawy depresyjne

Wspomniano wcześniej o korzystnym mechanizmie działania aripiprazolu na układ dopaminowy. Częściowe pobudzenie receptorów D_2 , szczególnie wyraźne podczas stosowania niskich dawek aripiprazolu, przekłada się na jego działanie przeciwdepresyjne, szczególnie w przypadku depresji z zahamowaniem i apatią. Aripiprazol jest również częściowym agonistą receptorów serotoninowych $5-HT_{1A}$, co stanowi dodatkowy mechanizm przeciwdepresyjny tego leku. O bardzo dobrym profilu działania przeciwdepresyjnego aripiprazolu świadczy to, że lek ten okazał się skuteczny w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego w depresji opornej na leczenie [6]. Z jednej więc strony (w odróżnieniu od klasycznych leków przeciwpsychotycznych) aripiprazol nie nasila objawów depresyjnych, a z drugiej – skutecznie je łagodzi.

Działanie przeciw objawom obsesyjno-kompulsyjnym

Objawy obsesyjno-kompulsyjne występują u około 1/3 pacjentów ze schizofrenią [7]. Na ich wystąpienie szczególnie narażeni są pacjenci przyjmujący klozapinę, która znacząco częściej w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi indukuje obsesyjne myśli i kompulsje. Prowadzi to zwykle do szczególnie trudnej dla psychiatry sytuacji terapeutycznej, w której z powodu objawów obsesyjno-kompulsyjnych zmuszony jest on do redukcji dawki klozapiny u pacjenta z lekooporną schizofrenią. Ryzyko nasilenia objawów psychotycznych jest w takiej sytuacji bardzo duże. Decyzja o utrzymaniu leczenia jest konieczna, jednak wiąże się z utrzymywaniem bardzo uciążliwych dla pacjenta objawów obsesyjno-kompulsyjnych. Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) jest w wielu takich sytuacjach niewskazane ze względu na potencjalne ryzyko nasilenia objawów psychozy przez te leki. W takich sytuacjach skuteczną i znacznie bezpieczniejszą opcją może być potencjalizacja leczenia przy użyciu aripiprazolu, który nie tylko ułatwi bezpieczną redukcję dawki klozapiny, lecz także jest skutecznym lekiem przeciwko natręctwom [8].

Tolerancja

Żadne, nawet najskuteczniejsze leczenie nie ma szans na długotrwale i systematyczne stosowanie przez pacjenta, jeśli towarzyszyć mu będą działania niepożądane. Leki przeciwpsychotyczne mogą powo-

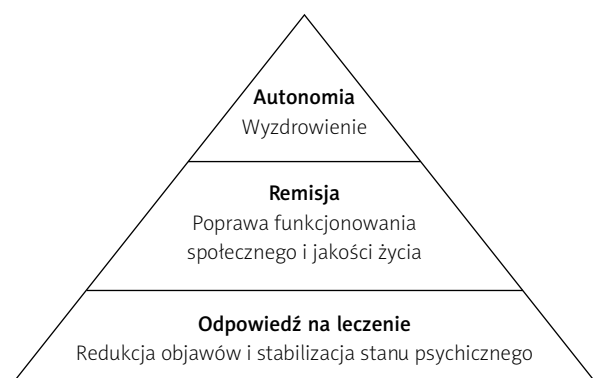
dować cały szereg istotnych klinicznych działań niepożądanych: 1) działanie antycholinergiczne (zaburzenia świadomości, pamięci, akomodacji, perystaltyki, suchość w ustach), 2) objawy pozapiramidowe, 3) akatyzję, 4) późne dyskinezy, 5) wzrost apetytu i masy ciała, zaburzenia metaboliczne, 6) ślinotok, 7) neutropenię, 8) hipotonię ortostatyczną, 9) hiperprolaktynemię, 10) wydłużenie odstępu QTc, 11) sedację, 12) drgawki.

W porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi, aripiprazol jest jedynym z najlepiej tolerowanych leków z tej grupy [9]. Aripiprazol jest pozbawiony działania antycholinergicznego, nie powoduje sedacji, ma jeden z najlepszych profili metabolicznych, nie wpływa na poziom prolaktyny (jako jedyny lek przeciwpsychotyczny może go wręcz obniżyć), nie wydłuża QTc, nie wpływa na ciśnienie ortostatyczne, ślinotok lub produkcję białych krwinek. Spośród wszystkich wymienionych stanów jedynie akatyzja jest zjawiskiem, które znacząco częściej występuje w przypadku jego stosowania, choć i w tym zakresie są leki, które dają te działania częściej (np. haloperydol).

Taki profil bezpieczeństwa leku gwarantuje większą chęć pacjentów do systematycznego jego przyjmowania. W celu uzyskania (i utrzymania!) poprawy funkcjonalnej zwykle niezbędne jest utrzymywanie stałego efektu terapeutycznego. Uporczywe, nieprzyjemne lub groźne kliniczne działania niepożądane będą stanowiły istotną przeszkodę.

Zastosowanie u pacjentów niewspółpracujących

Dobry profil tolerancji ma też kluczowe znaczenie w kontekście bardzo licznej grupy pacjentów niewspółpracujących w leczeniu schizofrenii. Stosując formalną definicję niestosowania się do zaleceń jako pomijanie co najmniej 1/4 zalecanych dawek, odsetek pacjentów ze schizofrenią spełniających to kryterium wynosi ok. 50% [10]. Przyjmując bardziej „miękkie” kryteria, wartość ta wzrasta nawet do 75%. Jak już kilkakrotnie podkreślałem powyżej, bez systematycznego leczenia nie da się osiągnąć remisji objawowej, a tym bardziej funkcjonalnej, dla zbudowania której potrzeba długiego okresu utrzymywania się trwałej remisji objawów. Jednym z czynników wpływających na niechęć do przyjmowania leków przeciwpsychotycznych są omówione powyżej działania niepożądane. Drugi aspekt wynika z właściwości samej schizofrenii i jest pochodną braku wglądu, urojeniowej interpretacji działań personelu medycznego oraz zaburzeń poznawczych i objawów negatywnych powodujących trudności w regularnym przyjmowaniu leków.



Rycina 1. Trzy poziomy leczenia schizofrenii

Najsukuteczniejszą interwencją przeciwdziałającą negatywnym skutkom przerywania leczenia jest podawanie leku przeciwpsychotycznego w postaci długo działających iniekcji (*long-acting injection* – LAI) [11]. Aripiprazol jest dostępny w takiej formulacji, co więcej – postać ta ma szereg zalet w porównaniu z innymi preparatami LAI (m.in. długi odstęp pomiędzy iniekcjami, brak konieczności monitorowania stanu pacjenta po podaniu iniekcji).

Wpływ na parametry metaboliczne

Aspekt bezpieczeństwa metabolicznego jest od kilku lat jednym z ważniejszych parametrów oceny leczenia przeciwpsychotycznego. Ostatecznie nie bez powodu tak dużą uwagę zwraca się na ryzyko rozwoju otyłości, cukrzycy, dyslipidemii i nadciśnienia w trakcie stosowania leku przeciwpsychotycznego – coś przyjdzie pacjentowi z odzyskania zdrowia psychicznego, kiedy plany powrotu do pracy, założenia rodziny czy rozwoju własnych zainteresowań pokrzyżuje udar lub przedwczesny zgon sercowy. Problem ten jest bardzo poważny – z powodu bardzo niehigienicznej trybu życia (wysokokaloryczna i wysokotłuszczowa dieta, brak aktywności fizycznej) oraz powikłań metabolicznych leczenia przeciwpsychotycznego średnia długość życia pacjentów ze schizofrenią ulega skróceniu o niemal 20 lat [12]. Jest to taki aspekt leczenia, który musimy brać pod uwagę, wybierając lek i inicjując leczenie,

gdyż skutki metaboliczne pojawią się dopiero po kilku miesiącach (czasem latach) leczenia, ale wówczas będą już bardzo trudne do wyeliminowania i spowodują szereg nieodwracalnych konsekwencji zdrowotnych. A zatem, jeśli to tylko możliwe, dobierając lek przeciwpsychotyczny, miejmy na uwadze jego profil metaboliczny. Większość leków atypowych (szczególnie klozapina i olanzapina) charakteryzuje się szczególnie dużym wpływem na: wzrost łaknienia, wzrost masy ciała, zwiększoną glikemię na czczo i upośledzoną tolerancję glukozy, zwiększenie stężenia lipoprotein LDL i trójglicerydów, spadek frakcji HDL cholesterolu. Do najbezpieczniejszych metabolicznie leków zalicza się aripiprazol, zyprazydon i luraszodon [13].

Podsumowanie

Na rycinie 1 przedstawiono koncepcję trzech etapów leczenia schizofrenii. Koncepcja ta zakłada, że przejście na etap wyższy jest możliwe jedynie przy uzyskaniu i utrzymaniu przez odpowiednio długi czas stanu z poziomów niższych. Ostatecznym celem procesu leczenia schizofrenii jest osiągnięcie maksymalnej autonomii pacjenta, co oznacza możliwość podjęcia i utrzymania pracy, założenia rodziny, w pełni samodzielnego lub minimalnie wspomaganego życia, zaakceptowania choroby i konieczności jej leczenia. Tylko dobrze dobrane (skuteczne i dobrze tolerowane) leczenie farmakologiczne na początku tego procesu oraz dobra relacja terapeutyczna z prowadzącym to leczenie psychiatrą umożliwią osiągnięcie celu.

Niestety, obecnie zbyt często zadowalamy się jedynie osiągnięciem pierwszego z tych trzech etapów. Nierzadko dramatyczna sytuacja na przepętnionych (szczególnie teraz, w okresie pandemii COVID-19) oddziałach psychiatrycznych i bardzo ograniczony dostęp do opieki środowiskowej sprawiają, że leczenie schizofrenii sprowadza się zazwyczaj do powtarzanej przy każdej kolejnej hospitalizacji anglojęzycznego akronimu EMV (*evaluate, medicate and vacate* – zbadać, zalekować i wypisać).

Piśmiennictwo

1. Liberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2002; 14: 256-272.
2. Ribeiro ELA, de Mendonça Lima T, Vieira MEB i wsp. Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 1215-1233.
3. Khanna P, Suo T, Komossa K i wsp. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD006569.

4. Yang Z, Lee SH, Abdul Rashid NA i wsp. Predicting real-world functioning in schizophrenia: the relative contributions of neurocognition, functional capacity, and negative symptoms. *Front Psychiatry* 2021; 12: 639536.
5. Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haan L. Treatment for negative symptoms in schizophrenia: a comprehensive review. *Drugs* 2017; 77: 1423-1459.
6. Cantù F, Ciappolino V, Enrico P i wsp. Augmentation with atypical antipsychotics for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2021; 280: 45-53.
7. Tezenas du Montcel C, Pelissolo A, Schürhoff F, Pignon B. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: an up-to-date review of literature. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21: 64.
8. Zhou DD, Zhou XX, Li Y i wsp. Augmentation agents to serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a network meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 90: 277-287.
9. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 2018; 17: 341-356.
10. Haddad P, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas* 2014; 5: 43-62.
11. Meyer JM. Converting oral to long-acting injectable antipsychotics: a guide for the perplexed. *CNS Spectr* 2017; 22 (Suppl 1): 14-28.
12. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150: 1115-1121.
13. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L i wsp. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 64-77.