

# Farmakoterapia kobiet chorujących na schizofrenię

## Pharmacotherapy in women with schizophrenia

Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Psychiatria Spersonalizowana 2023; 2(1): 26–29

### Streszczenie

Od dawna wiadomo, że kobiety i mężczyźni chorują odmiennie na zaburzenia psychiczne – różne są częstotliwości zachorowania, dane epidemiologiczne, przebieg i rokowanie. Dotyczy to oczywiście nie tylko schizofrenii. Wiąże się to zarówno z biologią, jak i zjawiskami społecznymi oraz stereotypami.

Istnieje wiele dowodów na to, że większość leków jest zaprojektowana pod kątem leczenia mężczyzn – dawki leków są obliczane z reguły dla nich, w badaniach klinicznych dotyczących leczenia schizofrenii widzimy ich nadreprezentację. To ostatnie wiąże się także z nadreprezentacją mężczyzn w opiece psychiatrycznej (związanej z terapią schizofrenii właśnie), szczególnie w leczeniu szpitalnym. Warto zauważyć problemy kobiece i zaplanować kompleksową i celowaną terapię we współpracy z pacjentką chorującą na schizofrenię już od pierwszego epizodu choroby.

**Słowa kluczowe:** kobiety, farmakoterapia, schizofrenia.

### Abstract

We have known for a long time that women and men suffer from mental disorders differently, the incidence and epidemiological data are different, the course and prognosis are different, this of course applies not only to schizophrenia. This is obviously related to biology, but also to social phenomena and stereotypes.

There is a lot of evidence that most drugs are designed to treat men, drug doses are generally calculated for men, we see an overrepresentation of men in clinical trials for schizophrenia treatment. The latter is also related to the overrepresentation of men in psychiatric care (related to the treatment of schizophrenia precisely), especially in the psychiatric hospital. It's worth noting women's issues and planning comprehensive and targeted therapy in cooperation with the schizophrenic patient from the first episode of the disease.

**Key words:** women, pharmacotherapy, schizophrenia.

Chociaż wiadomo, że leczenie farmakologiczne kobiet i mężczyzn różni się zarówno w przypadku zaburzeń somatycznych, jak i psychicznych, w przypadku schizofrenii ta różnica jest bardzo wyraźna. Istotną rolę odgrywają tu estrogeny, które działają przede wszystkim neuroprotekcynie, ale mają też wiele innych funkcji.

Z funkcjami hormonów u kobiet (nie tylko funkcją neuroprotekcją) łączy się m.in. lepsza odpowiedź na leki przeciwpsychotyczne – po podaniu niższych dawek niż u mężczyzn. Obecność estrogenów w miejscu receptora dopaminergicznego pomaga spowolnić transmisję dopaminową, co może wiązać się ze zmniejszeniem nasilenia objawów psychozy [1].

### Autor do korespondencji:

Agata Szulc, Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, e-mail: Agata.szulc@wum.edu.pl

Ponadto leki przeciwpsychotyczne są lipofilne, a rezerwy tkanki tłuszczowej u kobiet – średnio większe niż u mężczyzn, co umożliwia przechowywanie leków przez dłuższy czas, w konsekwencji czego można się spodziewać późniejszego nawrotu choroby po zaprzestaniu przyjmowania leków [1].

Z drugiej strony objawy uboczne związane z działaniem leków przeciwpsychotycznych mogą być u kobiet bardziej nasilone. Należy w tym miejscu zauważyć, że maksymalne dawki leków ustalane są często dla mężczyzny o masie ciała średnio 70 kg, czyli większej niż w przypadku średniej wagi kobiety. Dlatego poziom niektórych leków przeciwpsychotycznych, m.in. **risperidonu, kwetiapiny, olanzapiny i klopzapiny**, jest przy użyciu tej samej dawki leku wyższy u kobiet niż u mężczyzn. Może to generować większą podatność kobiet na objawy uboczne. Inne czynniki wpływające na tę podatność to czynniki genetyczne i hormonalne [1, 2].

W związku z wieloma zmiennymi hormonalnymi i innymi związanymi z funkcjonowaniem organizmu kobiety w leczeniu należy koncentrować się na monoterapii, co jest niestety rzadkim zjawiskiem w codziennej praktyce.

Cykle hormonalne w życiu kobiety wiążą się ewidentnie z koniecznością modyfikacji leczenia przeciwpsychotycznego, a jednym z najważniejszych problemów jest ciąża.

## Farmakoterapia w ciąży

Jednym z ważniejszych dylematów farmakoterapii kobiet chorujących na schizofrenię jest problem ciąży. Macierzyństwo jest częstym, naturalnym zjawiskiem, dlatego lekarze niejednokrotnie spotykają się z pytaniami o to, czy pacjentka może zająć w ciążę i czy może opiekować się dzieckiem. Farmakoterapia w ciąży jest również często problemem, nad którym zastanawiają się lekarze i pacjentki z rodzinami.

Dla kobiet cierpiących na schizofrenię ciąża i pierwsze sześć miesięcy po porodzie to okres, w którym można się spodziewać nawrotu lub pogorszenia obrazu klinicznego choroby. Zawsze należy ocenić możliwe negatywne efekty stosowania leków psychotropowych w odniesieniu do również negatywnych skutków nieleczonej psychozy dla zdrowia matki i noworodka. Jest to dylemat znany psychiatrom pracującym na co dzień z pacjentkami i ich rodzinami. Oprócz pytania o to, czy można zająć w ciążę, słyszymy pytania: czy mogę (czy muszę?) odstawić leki?, jak to zrobić?, czy muszę o tym wszystkim rozmawiać z mężem, partnerem? itd. [3, 4]. Zasady leczenia w ciąży nie są elemen-

tem tego artykułu, jednak zasadniczy punkt, na który zwracają uwagę eksperci, to kontynuowanie dotychczasowej skutecznej terapii [3].

## Farmakoterapia kobiet w innych okresach cyklu hormonalnego

### Okres pomenopauzalny

W okresie pomenopauzalnym stężenie estrogenów zmniejsza się, co powoduje z kolei zmniejszenie poziomu neuroprotekcji, który wcześniej zapewniały. U wielu kobiet trzeba w tym okresie zmodyfikować leczenie farmakologiczne ze względu na częste pogorszenie stanu psychicznego i zaostrzenie objawów, a także większą wrażliwość na objawy uboczne.

Modulatory receptorów estrogenowych (agoniści), stosowane m.in. jako hormonalna terapia zastępcza pod kontrolą ginekologa, mogą być pomocne w leczeniu objawów typowych dla menopauzy, jednak nie mają zastosowania bezpośrednio w leczeniu objawów schizofrenii. W wyniku ich stosowania jako augmentacji leczenia podstawowego niektóre objawy, np. zaburzenia poznawcze, zaburzenia snu czy objawy uboczne leczenia antypsychotycznego, mogą jednak ulec redukcji [5, 6].

### Cykl menstruacyjny

W trakcie cyklu menstruacyjnego obserwuje się zmiany w retencji i dynamice kapilarnej przenikania płynów, a także zmiany w aktywności enzymów wątrobowych i czynników genetycznych.

Zmiany hormonalne w trakcie cyklu miesięczkowego również mogą wskazywać, szczególnie w okresie obniżonego poziomu estrogenów, na konieczność modyfikacji (najczęściej zwiększenia) dawki leku przeciwpsychotycznego, podobnie jak ma to miejsce w okresie poporodowym, podczas laktacji, przyjmowania leków antyestrogenowych, a także w momencie odstawienia leku estrogenowego [7].

## Objawy uboczne leczenia farmakologicznego

Kobiety zasadniczo częściej skarżą się na następujące objawy uboczne stosowania leków przeciwpsychotycznych [1, 2]:

- trudności w koncentracji,
- nadmierną sedację,
- zaburzenia widzenia,
- nudności,
- zaparcia,

- zawroty głowy,
- kołatanie serca,
- wysypkę,
- zmiany masy ciała,
- mlekotok,
- bóle głowy.

Spośród objawów niepożądanych jednymi z najważniejszych i wartych szerszego opisanie są [8–10]:

- zwiększenie masy ciała – ze wszystkimi konsekwencjami dla zdrowia somatycznego (cukrzyca, zaburzenia układu sercowo-krażeniowego, zespół metaboliczny), ale też dla samooceny związanej z wyglądem; wzrost masy ciała po lekach może też być czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi i innych nowotworów (m.in. raka jelita grubego); według niektórych badań kobiety są bardziej narażone na wzrost masy ciała niż mężczyźni,
- zaburzenia krzepnięcia – szczególne podczas przyjmowania leków antykoncepcyjnych i w ciąży,
- hiperprolaktynemia – wpływa m.in. na funkcje reprodukcyjne kobiet i pogarsza funkcjonowanie seksualne; objawia się m.in. hipogonadyzmem, mlekotokiem, zaburzeniami cyklu, skróceniem fazy lutealnej, spadkiem libido, spadkiem płodności, ginekomastią i osteoporozą; długofalowo hiperprolaktynemia może powodować choroby naczyń wieńcowych oraz nowotwory, w tym rak piersi i guzy przysadki,
- większe ryzyko agranulocytozy po klozapinie,
- częstsze występowanie zaburzeń rytmu serca (wydłużenie odcinka QTc, *torsade de pointes*).

Objawy parkinsonowskie są częściej obserwowane u kobiet, natomiast u starszych kobiet częściej niż u mężczyzn obserwuje się też występowanie późnych dyskinez [1, 2].

U kobiet często występuje również schizofrenia lekooporna. Definicje lekooporności opisywane w piśmiennictwie mogą być różne, co niekiedy prowadzi do niejasności i niejednorodności wyników badań naukowych i klinicznych. Jedna z najczęściej używanych definicji podaje, że lekooporność można rozpoznać wtedy, kiedy nie uzyskano odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu przynajmniej dwóch prób leczenia różnymi lekami przeciwpsychotycznymi w odpowiedniej dawce (ekwiwalent 600 mg chlorpromazyny dziennie) przez odpowiedni czas (przynajmniej 6 tygodni), z zachowaniem współczynnika współpracy w leczeniu na poziomie co najmniej 80%. Ponadto należy stosować ustrukturyzowane narzędzia oceny klinicznej. Ta definicja także może być kontrowersyjna, ponieważ trudno jest jednoznacznie określić „odpowiedź kliniczną”.

W praktyce można stosować tę definicję przy założeniu jednorodnych praktycznych kryteriów bra-

ku odpowiedzi czy też braku poprawy klinicznej, co dla każdego praktyka jest oczywiste. Należy pamiętać o odpowiednio wczesnej decyzji o włączeniu klozapiny, w praktyce niestety następuje to za późno. Około 30% pacjentów wykazuje cechy lekooporności, a połowa z nich również może być oporna na leczenie klozapiną. Szczególnie ważne jest wczesne włączanie klozapiny, ponieważ u większości pacjentów z lekooporną formą schizofrenii zjawisko to można zaobserwować od początku choroby [11–13].

Czynniki, które wiążą się ze zjawiskiem lekooporności w schizofrenii, to:

- wczesny początek,
- dłuższy czas nieleczonej psychozy,
- nasilone objawy negatywne,
- poważne pogorszenie funkcji poznawczych,
- gorsze funkcjonowanie przedchorobowe,
- występowanie tzw. miękkich objawów neurologicznych,
- rodzinne występowanie schizofrenii.

W zjawisko lekooporności zaangażowane są również systemy neurotransmiterów – obserwuje się niedostateczne zajęcie receptorów dopaminergicznych przez leki klasyczne i atypowe, a także zaburzenia układu glutaminergicznego. Może to wyjaśniać skuteczność klozapiny, która słabiej wpływa na receptory dopaminergiczne, a jej działanie jest mediowane przez układ glutaminergiczny i serotoninergiczny.

W praktyce klozapina jest włączana do leczenia zbyt późno, co pogarsza przebieg choroby i nasila zjawisko lekooporności – średnie opóźnienie to ok. 5 lat. Badania wykazują, że odpowiedź na klozapinę jest lepsza właśnie u młodych pacjentów, a także u pacjentów z mniejszym nasileniem objawów negatywnych i schizofrenią paranoidalną.

Przed rozpoznaniem schizofrenii lekoopornej należy:

- zweryfikować diagnozę,
- sprawdzić współpracę w leczeniu,
- ocenić stan somatyczny (neurologiczny),
- wziąć pod uwagę objawy uboczne leków przeciwpsychotycznych,
- ocenić wpływ innych leków,
- ocenić sytuację społeczną, brak bodźców itp.,
- przeanalizować dawkowanie leku i czas trwania kuracji.

## Proponowane strategie leczenia

Leczenie klozapiną powinno trwać co najmniej 8 tygodni, przy czym preferowany czas to 12 tygodni, w dawce co najmniej 400 mg/dobę, przy utrzymaniu stężenia leku we krwi w dawce terapeutycznej.

Augmentacja klozapiny innymi lekami:

- przeciwpsychotycznymi (risperidon, aripiprazol, amisulpryd), lekami o przedłużonym działaniu,
- stabilizatorami nastroju (lamotrygina, topiramata),
- lekami przeciwdepresyjnymi (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny – SSRI),
- solami litu,
- memantyną.

Terapia elektrowstrząsowa – jako dodatek do standardowej terapii, w tym klozapiną **w dawce nie większej niż 200–300 mg**.

Powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS) – jako dodatek do standardowej terapii.

Strategie augmentacyjne są obciążone częstszym występowaniem objawów ubocznych, a badania naukowe nie dają dowodów na przewagę polifarmakoterapii nad monoterapią. Jednak politerapia (nie tylko łączenie klozapiny z innymi lekami przeciwpsychotycznymi czy innymi) i dodatkowo łączenie dwóch

lub więcej różnych leków przeciwpsychotycznych jest rutynowo stosowana w terapii schizofrenii [11–13].

## Podsumowanie

Farmakoterapia kobiet chorujących na schizofrenię wymaga dużej uwagi. Często nie dostrzega się problemów, które się z nią wiążą. Psychiatrzy koncentrują się zazwyczaj na uzyskaniu szybkiej poprawy, zwracając mniejszą uwagę na objawy uboczne leczenia i ich implikacje na przyszłość i dalszą współpracę. Warto mieć na uwadze problemy związane z ewentualną ciążą, macierzyństwem czy zmianami hormonalnymi, w tym menopauzą. Należy analizować objawy uboczne, szczególnie przyrost masy ciała (zwłaszcza młodych kobiet), w późniejszym okresie np. późne dyskinezy i rozwój lekooporności. Jednym z kluczowych celów leczenia schizofrenii jest poprawa funkcjonalna chorych, co jest możliwe tylko dzięki odpowiednio dobranej kompleksowej terapii [14].

## Piśmiennictwo

1. Seeman MV. Women who suffer from schizophrenia: critical issues. *World J Psychiatry* 2018; 8: 125-136.
2. Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophr Bull* 2009; 35: 937-948.
3. Hasan A, Falkai P, Wobrock T i wsp. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 3: Update 2015 management of special circumstances: depression, suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16: 142-170.
4. Bredon C, Kulkarni J. An update on medication management of women with schizophrenia in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 1365-1376.
5. Gonzalez-Rodriguez A, Seeman MV. Pharmacotherapy for schizophrenia in postmenopausal women. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 809-821.
6. Brzezinski A, Brzezinski-Sinai NA, Seeman MV. Treating schizophrenia during menopause. *Menopause* 2017; 24: 582-588.
7. Gurvich C, Gavrilidis E, Worsley R i wsp. Menstrual cycle irregularity and menopause status influence cognition in women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 96: 173-178.
8. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia – key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther* 2018; 7: 233-248.
9. Gałeczki P, Szulc A. *Psychiatria*. Edra Urban & Partner, Wrocław 2018.
10. Wichniak A, Dudek D, Heitzman J i wsp. Redukcja ryzyka metabolicznego u chorych na schizofrenię przyjmujących leki przeciwpsychotyczne – zalecenia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. *Psychiatr Pol* 2019; 53: 1187-1188.
11. Remington G, Addington D, Honer W i wsp. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry* 2017; 62: 604-616.
12. Leung CC, Gadelrab R, Ntephe CU i wsp. Clinical course, neurobiology and therapeutic approaches to treatment resistant schizophrenia. Toward an integrated view. *Front Psychiatry* 2019; 10: 601.
13. Potkin SG, Kane JM, Correll CU i wsp. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophr* 2020; 6: 1; doi <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>.
14. Wysokiński A. Poprawa funkcjonalna – nowoczesny cel leczenia schizofrenii. *Psychiatria Spersonalizowana* 2022; 1: 11-15.