



IGNORANTIA NOCET

# Trevicta<sup>®</sup> (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc

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](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 19.12.2018 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto: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"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis interwencji;</li> <li>⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych;</li> <li>⊗ Opis kierunków analiz.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis komparatorów.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis interwencji.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wyszukiwanie wytycznych;</li> <li>⊗ Opis komparatorów.</li> </ul>

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

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>14</b>
3.1. Wybór populacji docelowej.....	14
3.2. Definicja .....	14
3.3. Etiologia i patogenezę .....	16
3.4. Rozpoznawanie.....	18
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	22
3.5.2. Rokowanie i powikłania .....	27
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby .....	29
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	30
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	33
3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii .....	33
3.7.2. Polskie zalecenia w leczeniu schizofrenii .....	52
3.7.3. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych .....	60
3.7.4. Rekomendacje AOTMiT .....	61

---

---

3.7.5. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce....	68
<b>4. Interwencja – palmitynian paliperydonu podawany raz na 3 miesiące.....</b>	<b>70</b>
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania palmitynianu paliperydonu.....	73
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>75</b>
5.1. Palmitynian paliperydonu podawany raz na miesiąc .....	76
<b>6. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>80</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>82</b>
<b>8. Kierunki analiz .....</b>	<b>82</b>
8.1. Analiza kliniczna.....	82
8.2. Analiza ekonomiczna .....	85
<b>8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>86</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>88</b>
9.1. Skale i kwestionariusze .....	88
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiem opisany w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	101
<b>10. Spis tabel .....</b>	<b>102</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>103</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach 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 Towarzystwo Psychiatryczne
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BAP	ang. <i>British Association for Psychopharmacology</i> – Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologii
BARS	ang. <i>Barnes Akathisia Rating Scale</i> – skala oceny nasilenia akatyzi
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BNF	ang. <i>British national formulary</i> – brytyjski krajowy receptariusz
BPRS	ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> – krótka skala oceny psychiatrycznej
CGI	ang. <i>Clinical Global Impression</i> – skala ogólnego wrażenia klinicznego
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 nasilenia
CGI-SCH	ang. <i>Clinical Global Impression Scale</i> – Schizophrenia – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego w Schizofrenii
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DSM	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> – Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Zaburzeń Psychiczych, Klasyfikacja zaburzeń psychicznych
EEG	Elektroencefalografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPA	ang. <i>European Psychiatric Association</i> – Europejskie Stowarzyszenie Psychiatrów
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
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
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
IMPS	ang. <i>Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale</i> – Wielowymiarowa Skala Oceny Psychiatrycznej Chorego Hospitalizowanego

Skrót	Rozwinięcie
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
MCID	ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i> – najmniejsza istotna klinicznie różnica
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PANSS	ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> – skalę objawów pozytywnych i negatywnych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PSYRATS	ang. <i>psychotic symptom rating scales</i> – skale oceny objawów psychotycznych
PP1M	palmitynian paliperidonu podawany w schemacie co 1 miesiąc
PP3M	palmitynian paliperidonu podawany w schemacie co 3 miesiące
PSP	ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i> – skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego
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 Psychiatrów
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RR	<i>Riva – Rocci</i> – ciśnienie krwi zmierzone za pomocą sfigomanometru
SANS	ang. <i>Scale for Assessment Negative Symptoms</i> – skala do oceny objawów negatywnych
SAPS	ang. <i>Scale for Assessment Positive Symptoms</i> – skala do oceny objawów pozytywnych
SAS	ang. <i>Simpson-Angus Scale</i> – skala oceny Simpsona i Angusa
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – szkocka agencja tworząca wiarygodne wytyczne praktyki klinicznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
URPLWmiPB	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

---

## Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego dla leku Trevicta® (palmitynian paliperydonu), podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (PP1M) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono: opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych oraz opis technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

### WYNIKI

#### Problem zdrowotny

Schizofrenia uznawana jest za jedno z najcięższych zaburzeń psychicznych. W związku z mnogością objawów z nią związanych najbardziej prawidłowe jest posługiwanie się terminem „grupa schizofrenii”. Choroba ta charakteryzuje się występowaniem zniekształceń myślenia, percepcji, emocji, języka, poczucia samego siebie oraz zachowania. Dodatkowo ważnym i nieodłącznym elementem obrazu klinicznego schizofrenii są zaburzenia poznawcze. Objawem często towarzyszącym tej chorobie jest psychoza, przejawiająca się doświadczaniem halucynacji i urojeń.

Przebieg choroby ma często charakter przewlekły, z okresami poprawy i zaostrzeń, przy czym zaostrzenia choroby nie są wywoływane konkretnymi czynnikami wewnętrznymi czy zewnętrznymi. Skutkuje to brakiem poczucia pewności kontroli choroby w odbiorze chorego i jego otoczenia, natomiast negatywna społeczna opinia o schizofrenii przyczynia się do wyobcowania i stygmatyzacji chorych.

---

Nie sposób jednoznacznie określić, co jest przyczyną schizofrenii, jednak ustalono pewne czynniki, wpływające na ujawnienie się jej objawów, są to: czynniki „organiczne”, czynniki „infekcyjne”, czynniki genetyczne, biochemiczne.

W nowoczesnej koncepcji schizofrenii wyróżnia się dwie grupy objawów:

- ⊕ objawy wytwórcze (pozytywne) – niewystępujące u zdrowego człowieka przejawy życia psychicznego (omamy i urojenia);
- ⊕ objawy ubytkowe (negatywne) – zjawiska psychiczne występujące u każdego człowieka, jednak nieprawidłowo ukształtowane lub słabo przejawiane (zubożenie afektywne, brak możliwości przeżywania przyjemności).

Najczęściej w literaturze wyróżnia się 6 typów (postaci) schizofrenii: schizofrenię paranoidalną (najpowszechniej występujący typ), schizofrenię katatoniczną, hebefreniczną, nieźróznicowaną, prostą i rezydualną. Dodatkowo rozróżnia się także zaburzenia schizotypowe, które występują obok wymienionych postaci choroby, jednak stanowią osobną kategorię diagnostyczną.

Rokowanie w schizofrenii warunkowane jest wieloma czynnikami, zależnymi od chorego i od jego otoczenia. U chorych na schizofrenię zwiększone jest ryzyko wystąpienia niektórych schorzeń somatycznych (chorób układu krążenia, chorób układu oddechowego, cukrzycy) oraz zaburzeń nastroju (depresja, zaburzenia lękowe). Wśród chorych występuje także zjawisko zwiększonej śmiertelności w porównaniu z populacją ogółem.

Narzędzia służące do monitorowania postępów leczenia obejmują skale do oceny objawów pozytywnych i negatywnych w przebiegu schizofrenii, ogólnego funkcjonowania chorego oraz nasilenia objawów pozapiramidowych.

Według danych NFZ w 2017 roku w Polsce liczba chorych z rozpoznaniem schizofrenii wyniosła 181 716 osób. W 2014 roku współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 44,4. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności oszacowany na dzień 31.12.2014 r. wyniósł 735,2 [Gałązka-Sobotka 2018].



---

## Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu schizofrenii rekomendowane jest przede wszystkim zastosowanie leków przeciwpsychotycznych I lub II generacji. Dodatkowo niektóre wytyczne wskazują na konieczność wspomagania terapii lekami przeciwdepresyjnymi czy benzodiazepinami. Istotnym elementem w przygotowaniu do rozpoczęcia terapii jest omówienie z chorym planu leczenia oraz korzyści i ryzyka poszczególnych terapii.

Leczenie farmakologiczne schizofrenii powinno być połączone z odpowiednim oddziaływaniem psychospołecznym, takim jak interwencja rodzinna, działania wpływające na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych i psychoterapia. Po osiągnięciu poprawy stanu chorego, należy zastosować leczenie podtrzymujące, zgodne ze schematem terapii, która wywołała odpowiedź. W przypadku wystąpienia pierwszego epizodu schizofrenii terapię należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy. U chorych po kilku epizodach psychotycznych zaleca się zastosowanie 2-5-letniej terapii podtrzymującej.

Chorym na schizofrenię z trudnościami w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych zalecane jest stosowanie postaci długodziałających w iniekcjach. Takie postaci leków są także rekomendowane chorym, którzy wyrażą preferencję takiej formy przyjmowania leku lub u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leki doustne.

### .Wybór populacji docelowej

Wskazanie do stosowania palmitynianu paliperydonu rozpatrywane we wniosku refundacyjnym pokrywa się ze wskazaniem określonym na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Trevicta®* i obejmuje dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc.

Populację docelową dla leku Trevicta® stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana, tj. chorzy na schizofrenię ustabilizowani klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w oparciu o dane refundacyjne dla leku Xeplion® (PP1M). Biorąc pod uwagę powyższe, uznano, iż liczba chorych, u których może być zastosowany lek Trevicta® będzie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

---

## Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie palmitynian paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu, podawany w formie iniekcji raz na 3 miesiące. Mechanizm działania paliperydonu polega na silnym wiązaniu się z receptorami serotonergicznymi 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub> (antagonistyczne działanie względem receptorów D<sub>2</sub> łagodzące objawy wytwórcze schizofrenii).

Lek ten stanowi niezwykle istotną opcję terapeutyczną dla chorych dotychczas stosujących paliperydon podawany raz na miesiąc. Jego finansowanie ze środków publicznych może przyczynić się do poprawy komfortu chorych, w związku z koniecznością jego stosowania jedynie 4 razy do roku, a to powinno znaleźć odzwierciedlenie w zwiększeniu odsetka chorych stosujących się do zaleceń, a tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia nawrotu choroby oraz związanych z nim konsekwencji z powodu nie przyjmowania zaordynowanych leków.

## Komparatory

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. W wyniku analizy problemu decyzyjnego ustalono, iż potencjalnym komparatorem dla opiniowanej technologii medycznej jest:

- ⊕ **palmitynian paliperydonu** w postaci o przedłużonym działaniu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (PP1M; produkt leczniczy Xeplion®).

## Efekty zdrowotne

Na bazie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny częstości występowania nawrotów choroby, nasilenia objawów choroby, oceny ogólnego funkcjonowania chorego, oceny nasilenia objawów pozapiramidowych oraz oceny profilu bezpieczeństwa. 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 (np. w

---

---

zakresie wpływu na nasilenie objawów choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

### 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. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami określonymi przez The Cochrane Collaboration.*

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 umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

### Wnioski

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące względem palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię istnieje badanie randomizowane, podwójnie zaślepione (*Savitz 2016*), które umożliwi przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla badanej interwencji względem wybranego komparatora. Odnaleziono również badanie randomizowane, podwójnie zaślepione (*Berwaerts 2015*) oceniające PP3M względem placebo.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane

---

---

pochodzące ze źródeł zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Trevicta® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię, ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*. 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 Trevicta® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię, ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*. 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 Trevicta® w przedstawionym wskazaniu.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) 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, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Trevicta® (palmitynian paliperydonu), podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc 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* 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 (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- ⊕ 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

### 3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla preparatu Trevicta® (palmitynian paliperydonu), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Trevicta®* [ChPL Trevicta®], stanowią dorośli chorzy na schizofrenię ustabilizowani klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc.

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane refundacyjne dla leku Xeplion® (PP1M). Biorąc pod uwagę powyższe, uznano, iż liczba chorych, u których może być zastosowany lek Trevicta® będzie wynosiła około 1 983 chorych w I roku refundacji oraz około 5 092 chorych w II roku refundacji.

### 3.2. Definicja

Schizofrenia jest chorobą uznawaną za jedno z najcięższych zaburzeń psychicznych [Jarema 2016, WHO 2018]. Charakteryzuje ją występowanie zniekształceń myślenia, percepcji, emocji, języka, poczucia samego siebie oraz zachowania [WHO 2018]. Ze względu na różnorodność występujących objawów oraz odmienne funkcjonowanie chorych za właściwe uznaje się posługiwanie terminem „grupa schizofrenii” [Jarema 2016].

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) schizofrenię klasyfikuje się do grupy ICD-10: F20 [MKChiPZ].

Przebieg choroby ma często charakter przewlekły, z okresami poprawy i zaostrzeń, przy czym zaostrzenia choroby nie są wywoływane konkretnymi czynnikami wewnętrznymi czy zewnętrznymi. Skutkuje to brakiem pewności kontroli choroby w odbiorze chorego i jego otoczenia. Negatywna społeczna opinia o schizofrenii przyczynia się do wyobcowania

i stygmatyzacji 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 [Jarema 2016].

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].

Twórcą terminu schizofrenia, pochodzącego od greckiego słowa *schizo* oznaczającego *rozszerzyć*, jest szwajcarski psychiatra Eugen Bleuler. Zakładał on, że istotą choroby jest rozpad pomiędzy poszczególnymi sferami życia psychicznego człowieka. Przykładem tego rozdzwień między przejawami życia psychicznego chorego jest grupa objawów „ambi”, obejmująca ambiwalencję (współistnienie sprzecznych uczuć), ambisentencję (współistnienie sprzecznych sądów) i ambitendencję (współistnienie sprzecznych dążeń), a także występowanie autyzmu i rozkojarzenia [Jarema 2016].

W latach 80. XX wieku pojawiło się nowoczesne spojrzenie na koncepcję schizofrenii. Spostrzeżono, iż w obrazie choroby występują dwie odmienne grupy objawów: **objawy wytwórcze** (nazywane pozytywnymi) oraz **objawy ubytkowe** (negatywne). Objawy wytwórcze stanowią przejawy życia psychicznego, które nie występują u zdrowego człowieka, przede wszystkim omamy i urojenia. Objawy ubytkowe dotyczą zjawisk psychicznych naturalnie występujących u każdego, ale ukształtowanych nieprawidłowo lub o innej, najczęściej zubożonej reprezentacji. Do objawów negatywnych należy zubożenie afektywne, wycofanie z kontaktów społecznych, brak możliwości przeżywania przyjemności [Jarema 2016].

Klasyfikacja schizofrenii podlega stałym aktualizacjom, a sam podział nie jest do końca jasny i usystematyzowany. W literaturze najczęściej występuje 6 typów (postaci) schizofrenii:

- ⊕ **schizofrenia paranoidalna**: najczęściej występująca postać choroby, cechują ją:
  - ⊗ urojenia luźno powiązane (paranoidalne, najczęściej urojenia prześladowcze, ksobne (odnoszące), urojenia odsłonięcia lub oddziaływania);



- ⊛ omamy, głównie słuchowe (często o przykrym charakterze: wyzywające chorego, komentujące jego działania), somatyczne, węchowe, rzadko wzrokowe;
- ⊛ często występujące zaburzenia napędu (pobudzenie), postawy wielkościowe, niedostosowanie afektywne;
- ⊛ **schizofrenia katatoniczna:** jeden z najcięższych stanów zagrażający życiu chorego, obejmujący głównie zaburzenia napędu psychoruchowego (zahamowanie lub pobudzenie psychoruchowe). Występują zaburzenia poszczególnych popędów, np. odżywiania, negatywizm. Występuje utrudniony kontakt z chorym;
- ⊛ **schizofrenia hebefreniczna:** występują głównie objawy afektywne (wyraźne niedostosowanie afektywne, sztywność, zaburzenia myślenia). Zachowanie chorego cechuje m.in. bezład, niecelowość;
- ⊛ **schizofrenia niezróżnicowana:** choroba spełnia ogólne kryteria dla postawienia diagnozy schizofrenii, ale nie spełnia kryteriów powyżej opisanych postaci choroby;
- ⊛ **schizofrenia prosta:** obecność dominujących objawów negatywnych, regresja zawodowa, utrata kontaktów społecznych, brak omamów i urojeń (uznawana tylko przez część psychiatrów);
- ⊛ **schizofrenia 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;
- ⊛ **zaburzenia schizotypowe:** zaburzenia występujące obok wymienionych postaci choroby, stanowiące osobną kategorię diagnostyczną. Rozpoznawane są na podstawie występowania w ciągu ostatnich 2 lat objawów podobnych do objawów negatywnych, jednak w żadnym okresie chory nie spełnił kryteriów diagnostycznych schizofrenii [Jarema 2016].

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza schizofrenii nie są dokładnie poznane. Poszukiwania jednego czynnika etiologicznego zakończyły się niepowodzeniem, choć wiele obserwacji dokonanych przy tej okazji znajduje uzasadnienie w nowoczesnych poglądach na przyczynę schizofrenii. Część z tych spostrzeżeń może tłumaczyć pewne prawidłowości w zakresie występowania choroby.



---

Można wyłonić grupy czynników, które mogą mieć wpływ na ujawnienie się objawów choroby. Trudne jest jednak określenie, czy są one przyczyną schizofrenii (jedną z wielu). Można wyróżnić następujące grupy czynników:

- ⊕ czynniki „organiczne”, których 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;
  - ⊕ czynniki „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;
  - ⊕ czynniki genetyczne – poszukiwanie genetycznych przyczyn występowania schizofrenii wiąże się z ogromnym postęпом w zakresie badań genetycznych. Uzasadnieniem dla prowadzenia takich poszukiwań są obserwacje nad rodzinnym występowaniem schizofrenii. Im bliższe pokrewieństwo z chorym, tym większe ryzyko zachorowania;
  - ⊕ czynniki biochemiczne – wśród czynników biochemicznych, które mogą mieć wpływ na występowanie schizofrenii wymienia się nadaktywność układu dopaminergicznego, transmisję serotonergiczną, transmisję glutaminergiczną;
  - ⊕ teoria neurorozwojowa – zakłada, 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, że jeszcze przed wystąpieniem choroby różne czynniki kształtują nadmierną podatność danej osoby na stres;
-

- ⊗ teorie społeczno-psychologiczne – zakładają udział czynników pozabiologicznych w genezie schizofrenii (głównie niekorzystnych wydarzeń życiowych oraz niewłaściwego funkcjonowania rodziny chorego) [Jarema 2016].

### 3.4. Rozpoznawanie

Diagnozę schizofrenii stawia się na podstawie badania psychiatrycznego, obserwacji chorego przez lekarza oraz wywiadu od 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 Poradnik].

Według obecnie obowiązujących w psychiatrii zasad rozpoznanie choroby opiera się na dwóch głównych systemach klasyfikacji chorych:

- ⊗ *Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wydanie 10 – ICD<sup>1</sup>*, powszechnie stosowanej w Europie;
- ⊗ klasyfikacji DSM-5 (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition – Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Zaburzeń Psychiczych*, wydanie 5), stworzonej przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne, stosowanej w Stanach Zjednoczonych [Grohol DSM-5 Changes, Lundbeck Poradnik].

Klasyfikacje te zawierają kryteria, których spełnienie warunkuje rozpoznanie choroby. Postęp badań naukowych skutkuje koniecznością dostosowania kryteriów do obecnej wiedzy medycznej, dlatego kryteria diagnostyczne podlegają aktualizacji. Obecnie obowiązującą wersją klasyfikacji DSM jest wydanie 5. W literaturze jednak wciąż szeroko stosowana jest wersja wcześniejsza, DSM-IV. W związku z tym w niniejszym opracowaniu przedstawiono zarówno wersję 4 i 5. Podobnie jak klasyfikacja DSM, również klasyfikacja ICD stworzona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), podlega zmianom. 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 ICD-10 *Schizofrenia, zaburzenia schizotypowe i urojeniowe*, w ICD-11 *Schizofrenia i inne pierwotne zaburzenia psychiczne*) w ICD-11 pojawił się szereg zmian w porównaniu do

---

<sup>1</sup> ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*

poprzedniej wersji. W przypadku schizofrenii pominięto podtypy z 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 schizofrenii 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].

Rozpoznanie schizofrenii wg systemu klasyfikacji ICD-10 uwarunkowane jest spełnieniem następujących kryteriów:

- ⊕ obecność co najmniej jednego z poniższych objawów (utrzymującego się przez przynajmniej miesiąc):
  - ⊗ 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):
  - ⊗ 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).
- ⊗ wykluczenie epizodu manii, depresji;
- ⊗ wykluczenie choroby organicznej mózgu lub zatrucia, uzależnienia albo odstawienia substancji psychoaktywnej [Jarema 2016, Kiejna 2014].

Kryteriami diagnostycznymi DSM-IV-TR z kolei są:

- A. charakterystyczne objawy (minimum dwa w ciągu jednego miesiąca lub krócej, jeśli chory jest skutecznie leczony):
  - ⊗ urojenia;
  - ⊗ omamy;
  - ⊗ mowa zdezorganizowana;
  - ⊗ zachowanie rażąco zdezorganizowane lub katatoniczne;
  - ⊗ objawy negatywne;
- B. społeczna / zawodowa dysfunkcja;
- C. czas trwania – 6 miesięcy. w tym minimum jeden miesiąc (lub mniej, jeśli leczone) objawów z kryterium A, okres zwiastunowy lub rezydualny;
- D. wykluczenie zaburzenia schizoafektywnego i zaburzenia nastroju;
- E. wykluczenie substancji / stanu ogólnomedycznego;
- F. stosunek do całościowego zaburzenia rozwojowego (utrzymujące się przez minimum miesiąc urojenia lub omamy) [Kiejna 2014].

Kryteria diagnostyczne DSM-5:

- 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):
  1. urojenia;
  2. omamy;
  3. mowa zdezorganizowana;
  4. zachowanie rażąco zdezorganizowane lub katatoniczne;
  5. objawy negatywne;

- B. upośledzenie funkcjonowania zawodowego, społecznego (relacji międzyludzkich), samoopieki, trwające przez znaczący okres czasu od wystąpienia objawu;
- C. niektóre z objawów muszą występować przez ciągły okres min. 6 miesięcy, w tym objawy aktywnej fazy (punkt A) przez co najmniej miesiąc (lub mniej, jeśli leczone). W czasie tych 6 miesięcy mogą występować okresy rezydualne (w okresie rezydualnym mogą występować jedynie objawy negatywne);
- D. wykluczenie zaburzenia schizoafektywnego i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych lub depresyjnych;
  - 1. 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;
- E. wykluczenie substancji / stanu ogólnomedycznego;
- 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 [Frankenburg 2018b, Hurley Schizophrenia: DSM-5 Definition].

Czynniki powiązane (objawy przyczyniające się do rozpoznania schizofrenii wg DSM-5):

- ⊕ 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.

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) [Hurley Schizophrenia: DSM-5 Definition].

W poniższej tabeli przedstawiono typy schizofrenii wyszczególnione w kryteriach ICD-10, DSM-IV-TR oraz DSM-5.

**Tabela 1.**  
**Typy schizofrenii według ICD-10, DSM-IV-TR i DSM-5**

ICD-10		DSM-IV-TR		DSM-5	
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 niezróżnicowana	295.90	Postać niezróżnicowana	-	-
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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Schizofrenia. Perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce*, pod red.: Klejna A., Piotrowski P, Adamowski T., Polskie Towarzystwo Psychiatryczne oraz Porter D., *Schizophrenia Disorder DSM-5 295.90 (F20.9)*, [https://www.theravive.com/therapedia/schizophrenia-disorder-dsm--5-295.90-\(f20.9\)](https://www.theravive.com/therapedia/schizophrenia-disorder-dsm--5-295.90-(f20.9)) (data dostępu: 01.10.2018) [Kiejna 2014, Porter DSM-5]

## 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### 3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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 Poradnik].

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].

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].

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.

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].

We wspomnianym wcześniej nowoczesnym spojrzeniu na schizofrenię wyróżnia się dwie grupy objawów, objawy pozytywne i negatywne [Jarema 2016]. Szczegółową charakterystykę objawów pozytywnych i negatywnych przedstawiono poniżej, w osobnych podrozdziałach.

Poza objawami opisanymi powyżej, chorym na schizofrenię towarzyszą często silne emocje, takie jak lęk, niepokój, smutek czy złość. Natężenie tych emocji może być się tak duże, że one same stają się objawami choroby i wymagają leczenia [Szkoda-Nowicka Poradnik].

### **Objawy pozytywne**

Objawy pozytywne opisują zjawiska psychiczne, które nie występują u osób zdrowych. Można określić je jakoś coś dodatkowego, dodanego, czego nie przeżywają inni ludzie i czego nie doświadczał chory przed zachorowaniem [Jarema 2016, Szkoda-Nowicka Poradnik ]. Objawy pozytywne (wytwórcze) występują w przebiegu choroby w trakcie psychozy. Psychoza to stan o najczęściej gwałtownym charakterze, związany z przeżywaniem przez chorego silnych emocji. W trakcie psychozy chory w inny sposób przeżywa siebie i otaczający świat. Oprócz elementów postrzeganych przez osoby zdrowe, chory postrzega także jako realne inne zjawiska. Chory może np. odczuwać, że otaczający go ludzie patrzą na niego lub znają jego myśli. W wyniku choroby odbiera (słyszy, widzi, czuje) i traktuje jak rzeczywiste sygnały i zdarzenia, które nie są prawdziwe [Szkoda-Nowicka Poradnik].



Do objawów wytwórczych należą urojenia, omamy, a także niewielkie upośledzenie poznawcze, halucynacje, błędne skojarzenia i dziwaczne zachowania. Objawy wytwórcze cechują się gwałtownym początkiem i zmiennym przebiegiem [Bakuła ZP-Schizofrenia, Jarema 2016, Szkoda-Nowicka Poradnik].

Urojenia to przekonania nie mające potwierdzenia w rzeczywistości (fałszywe myśli i przekonania będące wynikiem choroby). Mogą występować:

- ⊕ urojenia odnoszące (ksobne) – chory wszystko co postrzega odnosi do siebie. Chory w stanie psychozy może przykładowo odczuwać, że wszystko co dzieje się wokół dotyczy jego osoby. Może wystąpić przekonanie o byciu obserwowanym, o byciu przedmiotem rozmów lub powodem śmiechu innych. Chory może odczuwać, że materiały nadawane w telewizji lub w radiu odnoszą się do niego. Występować może również przekonanie o specjalnym znaczeniu symboli dla chorego, cyfr czy liter obserwowanych np. na tablicach rejestracyjnych;
- ⊕ urojenia oddziaływania (kontroli) – chory może być przekonany, że oddziałuje na niego (np. poprzez prądy, pole magnetyczne, lasery) jakieś źródło lub że jest kontrolowany lub sterowany;
- ⊕ urojenia prześladowcze – przekonanie chorego o zagrożeniu, byciu prześladowanym, podsłuchiwanym filmowanym lub śledzonym;
- ⊕ urojenia depresyjne – chory może odczuwać nieuzasadnione poczucie winy, może być przekonany o popełnieniu czegoś strasznego i nieodwracalnego. Są to fałszywe przekonania, wraz z którymi zazwyczaj występuje smutek, rozpacz, a czasami również myśli samobójcze [Szkoda-Nowicka Poradnik].

Omamy (inaczej halucynacje) to określenie fałszywych spostrzeżeń z narządów zmysłów. Mogą przejawiać się jako słyszenie przez chorego głosów innych ludzi, chociaż nikogo nie ma w pobliżu. Często omamy słuchowe mają przykry charakter, głosy krytykują chorego, nakazują mu coś lub zabraniają. Niekiedy omamy mogą dotyczyć także innych zmysłów, nie tylko słuchu. Chory może np. wyczuwać zapachy, których tak naprawdę nie ma [Szkoda-Nowicka Poradnik].

### **Objawy negatywne**

Objawy negatywne (ubytkowe) opisują zjawiska psychiczne, które charakteryzują każdego człowieka, ale u chorych na schizofrenię są albo nieprawidłowo ukształtowane, albo mają

odmienną (najczęściej zubożoną) reprezentację [Jarema 2016]. Objawy negatywne cechują się stopniowym, podstępnyim rozwojem i mają charakter przewlekły [Bakuła ZP-Schizofrenia]. Mają znaczny wpływ na funkcjonowanie chorego i mogą prowadzić do pogłębiającej się izolacji [Szkoda-Nowicka Poradnik]. Występują pomiędzy aktywnymi okresami choroby (pomiędzy epizodami psychotycznymi) [Lundbeck Poradnik].

Do objawów ubytkowych należą:

- ⊗ apatia – kłopoty z podjęciem działania, brak własnej inicjatywy, utrata zainteresowań. Czasami występują trudności z zaangażowaniem chorego w codzienne czynności. Dodatkowo często występuje poczucie bezradności i rezygnacji;
- ⊗ trudności w podejmowaniu decyzji – powiązane z opisanym powyżej brakiem zaangażowania w różne aktywności i zainteresowania. Występują problemy z rozpoczęciem działania, np. z wyjściem z domu, wywołane następującą co chwilę zmianą zdania. Chory może zmienić zdanie w trakcie ubierania się do wyjścia, zacząć się rozbierać i ponownie zdecydować, że jednak wychodzi;
- ⊗ zubożenie uczuciowe – trudności w przeżywaniu i wyrażaniu uczuć, zubożenie i zmniejszenie spontaniczności komunikacji niewerbalnej (ton głosu, mimika i gesty). Trudność w wyrażaniu uczuć nie oznacza, że chory ich nie odczuwa;
- ⊗ anhedonia – niemożność przeżywania przyjemności;
- ⊗ wycofanie społeczne – unikanie towarzystwa innych ludzi, prowadzące do rezygnacji ze związków uczuciowych i relacji seksualnych;
- ⊗ zachowania katatoniczne – przyjmowanie niezwykłych postaw ciała, manieryzmy, sztywność ciała. Katatonia była kiedyś charakterystyczną cechą schizofrenii we wszystkich regionach świata, lecz obecnie spotykana jest głównie w krajach rozwijających się. Zachowania katatoniczne obejmują również negatywizm, polegający na odmowie wykonywania nawet uzasadnionych próśb;
- ⊗ zdawkowość wypowiedzi (alogia) – wypowiedzi chorego stają się krótkie i zdawkowe, chory rzadko zabiera głos spontanicznie [Lundbeck Poradnik, Szkoda-Nowicka Poradnik].

Zubożenie uczuciowe, a także zdawkowość wypowiedzi, poprzez ograniczenie komunikacji werbalnej i niewerbalnej może wpłynąć na osłabienie poczucia więzi i bliskości z chorą osobą. U chorego mogą występować trudności w komunikowaniu swoich przeżyć, trosk i potrzeb [Szkoda-Nowicka Poradnik].

---

## Zaburzenia poznawcze

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 niezwyklejmi 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 Poradnik].

## Stan somatyczny

W opiece nad chorymi na schizofrenię należy zwrócić uwagę również na ich stan somatyczny, który często w sposób istotny rzutuje na ich życie. 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, mało ruchu, 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;
- ⊕ nadużywanie substancji psychoaktywnych;
- ⊕ 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 zaburzeń somatycznych, np. metabolicznych [Jarema 2016].

---

---

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Rokowanie w schizofrenii warunkowane jest wieloma czynnikami, zależnymi od chorego i od jego otoczenia. Ogólnie można stwierdzić, że 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].

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].

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].

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].

U chorych na schizofrenię występuje zwiększone ryzyko zachorowania na niektóre schorzenia somatyczne w stosunku do średniej zachorowań w społeczeństwie. 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, ang. *human immunodeficiency virus*) [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 popełnieniem 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].

### **3.5.3. Monitorowanie postępów choroby**

W celu osiągnięcia skuteczności działań terapeutycznych niezbędne jest monitorowanie postępów leczenia. W poniższym podrozdziale przedstawiono narzędzia służące do oceny objawów pozytywnych i negatywnych w przebiegu schizofrenii, ogólnego funkcjonowania chorego oraz nasilenia objawów pozapiramidowych.

#### **Skale służące do oceny nasilenia choroby**

Do oceny nasilenia objawów schizofrenii najczęściej stosuje się następujące skale: krótką skalę oceny psychiatrycznej (BPRS, ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*), skalę objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS, ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*), skalę do oceny objawów negatywnych (SANS, ang. *Scale for Assessment Negative Symptoms*), skalę do oceny objawów pozytywnych (SAPS, ang. *Scale for Assessment Positive Symptoms*), skalę oceny objawów psychotycznych (PSYRATS, ang. *psychotic symptom rating scales*) oraz skalę ogólnego wrażenia klinicznego (CGI, ang. *Clinical Global Impression*). Pełną ich charakterystykę zaprezentowano w załączniku 9.1.

#### **Skale służące do oceny ogólnego funkcjonowania chorego**

Do oceny ogólnego funkcjonowania chorego stosuje się różnorodne skale i kwestionariusze. Spośród tych, które najczęściej mogą być wykorzystywane w odniesieniu do chorych na schizofrenię wymienić można: skalę ogólnej oceny funkcjonowania (GAF, ang. *Global Assessment of Functioning*) oraz skalę oceny funkcjonowania osobistego i społecznego

---

(PSP, ang. *Personal and Social Performance Scale*). Pełną ich charakterystykę zaprezentowano w załączniku 9.1.

### **Skale służące do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych**

Wśród chorych stosujących leki przeciwpsychotyczne powszechnie występują zaburzenia pozapiramidowe, wpływające na znaczne obniżenie jakości życia. Do monitorowania nasilenia tych objawów używane są specyficzne narzędzia, tj. skala oceny Simpsona i Angusa (SAS, ang. *Simpson-Angus Scale*), skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (AIMS, ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*) oraz skala oceny nasilenia akatyzji (BARS, ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*). Pełną ich charakterystykę zaprezentowano w załączniku 9.1.

### **Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych**

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- ⊗ ocena nasilenia objawów choroby (m.in. wyniki w skali PANSS, wyniki w skali BPRS, wyniki w skali SANS/SAPS, wyniki w skali PSYRATS, wyniki w skali CGI);
- ⊗ ocena ogólnego funkcjonowania chorego (np. wyniki w skali GAF, wyniki w skali PSP);
- ⊗ ocena nasilenia objawów pozapiramidowych (np. wyniki w skali SAS, wyniki w skali AIMS, wyniki w skali BARS);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane).

## **3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Schizofrenia uważana jest za jedną z najcięższych chorób psychicznych. Jej objawy często skutkują wykluczeniem chorego z normalnego funkcjonowania. Objawy choroby, a także występujące w następstwie upośledzenie życia zawodowego, społecznego i rodzinnego wpływa na alienację chorych. Ponadto, specyfika schizofrenii jako poważnej choroby psychicznej i funkcjonowanie w społeczeństwie krzywdzących stereotypów jeszcze bardziej przyczyniają się do wyobcowania chorego, a co za tym idzie do możliwego pogłębienia nierzadko występujących zaburzeń nastroju. Schizofrenia wiąże się także z większym ryzykiem występowania schorzeń somatycznych, takich jak np. otyłość czy cukrzyca, a także



---

z podwyższonym ryzykiem samobójstwa wśród chorych [Jarema 2016]. W ujęciu społecznym nieskutecznie leczona schizofrenia wiąże się także z 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 nerwicy [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 ZUS wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy wyniosły w 2016 r. 1 111 392,7 tys. zł i stanowiły ok. 20% wydatków poniesionych w związku z chorobami z grupy z zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania [Gałązka-Sobotka 2018].

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].

W publikacjach naukowych dotyczących leczenia schizofrenii podkreśla się rolę leków o przedłużonym uwalnianiu w terapii chorych, w szczególności tych niestosujących się do zaleceń. Produkt leczniczy Trevicta® jest jedynym dostępnym na rynku preparatem stosowanym raz na 3 miesiące. Długodziałająca postać leku ułatwia jego podawanie, jednocześnie zwiększając odsetek chorych przestrzegających zalecenia jego stosowania [DerSarkissian 2018, Joshi 2017]. Ponadto, czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu terapii jest istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania PP3M w porównaniu z PP1M. Ze względu na fakt, iż objawy schizofrenii bardzo często utrudniają lub uniemożliwiają chorym stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, niniejszy punkt końcowy ma zasadnicze znaczenie w praktyce klinicznej. Umożliwia bowiem lekarzowi prowadzącemu podjęcie odpowiednich działań w momencie podejrzenia niezastosowania

---

dawki leku przez chorego bez przerywania ciągłości terapii. Dodatkowo, dane pochodzące z badań rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na mniejsze ryzyko ponownej hospitalizacji, nieskuteczności terapii i zgonu u chorych stosujących w palmitynian paliperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu w porównaniu z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi [Taipale 2018, Tiihonen 2017].

Szacuje się, że schizofrenia występuje u ok. 1% chorych w populacji ogólnej [Jarema 2016]. W Polsce liczba chorych z rozpoznaniem schizofrenii leczonych w ramach umów z NFZ w 2017 roku wyniosła 181 716 osób. W 2016 roku liczba ta wynosiła 183 587 chorych, a w 2015 roku 185 651 osób. W Polsce współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 44,4 w 2014 roku. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności oszacowany na dzień 31.12.2014 r. wyniósł 735,2. W 2017 roku w ramach NFZ odnotowano 49 378 hospitalizacji związanych z leczeniem schizofrenii [Gałązka-Sobotka 2018]. Według danych GUS w 2017 roku w poradniach zdrowia psychicznego, odwykowych oraz profilaktyki i rehabilitacji osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych zarejestrowanych było 140 228 chorych ze schizofrenią [GUS]. Warto zwrócić uwagę, że część chorych nie jest leczonych ani zarejestrowanych w poradniach [GUS, Jarema 2016].

Populację docelową dla leku Trevicta<sup>®</sup> stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana, tj. chorzy na schizofrenię ustabilizowani klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w oparciu o dane refundacyjne dla leku Xeplion<sup>®</sup> (PP1M). Na podstawie szczegółowych wyliczeń przedstawionych w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia niniejszego raportu [AWSOZ] oszacowano, iż liczba chorych, u których może być zastosowany lek Trevicta<sup>®</sup> w pierwszym roku horyzontu czasowego będzie [REDACTED]



---

## 3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu schizofrenii przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 3.7.5), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również przeanalizowano ich sposób finansowania w Polsce.

### 3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii

W niniejszym rozdziale przedstawiono zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia schizofrenii. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów wydanych przez zagraniczne towarzystwa naukowe, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu schizofrenii. W celu uwzględnienia najnowszych doniesień naukowych w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane po 2009 roku.

W odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę na ocenę stanu psychicznego i fizycznego chorego przed rozpoczęciem leczenia (RANZCP 2016, NICE 2014, WFSBP 2012, BAP 2011, APA 2010). W leczeniu schizofrenii rekomendowane jest przede wszystkim zastosowanie leków przeciwpsychotycznych I lub II generacji (RANZCP 2016, EPA 2015, SIGN 2013, NICE 2014, WFSBP 2012, BAP 2011, APA 2010). Dodatkowo niektóre wytyczne wskazują na konieczność wspomagania terapii lekami przeciwdepresyjnymi czy benzodiazepinami (RANZCP 2016, WFSBP 2012, SIGN 2013, APA 2010). Na podstawie wytycznych można stwierdzić, że ważnym elementem przygotowania do rozpoczęcia terapii jest omówienie z chorym planu leczenia oraz korzyści i ryzyka poszczególnych terapii (RANZCP 2016, NICE 2014, BAP 2011, APA 2010). W wytycznych (RANZCP 2016, NICE 2014, SIGN 2013, WFSBP 2012, BAP 2011, APA 2010) wymienia się następujące czynniki, od których powinien być uzależniony wybór konkretnego leku:

- ⊕ indywidualne preferencje chorego;
  - ⊕ wcześniejsza odpowiedź chorego na leczenie;
  - ⊕ działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych;
  - ⊕ przeciwwskazania do stosowania danej terapii;
  - ⊕ stosowane leki i możliwe interakcje pomiędzy lekami.
-

---

Według wytycznych RANZCP 2016 oraz WFSBP 2012 lekami pierwszego wyboru w pierwszym epizodzie schizofrenii są doustne leki przeciwpsychotyczne II generacji. Leczenie farmakologiczne schizofrenii powinno być połączone z odpowiednim oddziaływaniem psychospołecznym, takim jak interwencja rodzinna, działania wpływające na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych i psychoterapia (RANZCP 2016, EPA 2015, NICE 2014, SIGN 2013).

Leczenie podtrzymujące (terapia lekami przeciwpsychotycznymi po uzyskaniu poprawy w fazie ostrej) również powinno obejmować leki przeciwpsychotyczne I lub II generacji. W wytycznych APA 2010 zaleca się zastosowanie schematu terapii, który wywołał odpowiedź w trakcie leczenia zaostrzenia schizofrenii. Według wytycznych terapia ta powinna trwać co najmniej 6 miesięcy (APA 2010).

W leczeniu chorych na oporną postać schizofrenii lekiem pierwszego wyboru jest klozapina (RANZCP 2016, NICE 2014, SIGN 2013, WFSBP 2012). Klozapina, pomimo wysokiej skuteczności, nie jest zalecana jako lek 1. linii leczenia w pierwszym epizodzie schizofrenii ze względu na profil działań niepożądanych.

**Chorym na schizofrenię z trudnością w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych zalecane jest stosowanie postaci długodziałających w iniekcjach. Takie postaci leków są także rekomendowane chorym, którzy wyrażą preferencję takiej formy przyjmowania leku (RANZCP 2016, NICE 2014, SIGN 2013, APA 2010) lub u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leki doustne (RANZCP 2016).**

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

---

**Tabela 2.**  
**Opracowanie wytycznych klinicznych leczenia schizofrenii**

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
RANZCP 2016	<p><u>Schemat terapii farmakologicznej w pierwszym, nieafektywnym epizodzie psychotycznych obejmuje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ocenę psychiatryczną i stanu fizycznego;</li> <li>⊗ zastosowanie benzodiazepin lub rozpoczęcie 1. linii terapii przeciwpsychotycznej (amisulpryd, aripiprazol, kwetiapina, rysperydon lub zyprazydon);</li> <li>⊗ jeśli po 3 tygodniach wystąpi brak odpowiedzi na leczenie, należy zwiększyć dawkę i zoptymalizować działania psychospołeczne;</li> <li>⊗ jeśli po 6-8 tygodniach wystąpi brak odpowiedzi na leczenie, należy rozpocząć terapię innym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji (w tym olanzapiną);</li> <li>⊗ 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).</li> </ul> <p><u>Zastosowanie terapii lekami przeciwpsychotycznymi w pierwszym epizodzie psychotycznym w schizofrenii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ należy omówić plan leczenia z chorym i jego rodziną zawsze, kiedy jest to możliwe. Należy omówić zalety i wady terapii lekowej w sposób nienarzucający choremu wyboru (Siła dowodów: II);</li> <li>⊗ stosowanie leków należy łączyć ze wsparciem psychospołecznym, w tym z działaniami, które zachęciłyby chorego do przestrzegania zaleceń lekarza (Siła dowodów: II);</li> <li>⊗ wybór leków przeciwpsychotycznych powinien być oparty na: indywidualnych preferencjach chorego po przedstawieniu mu potencjalnych korzyści i ryzyka każdej terapii, wcześniejszej odpowiedzi chorego na leczenie (jeśli jest znana); odpowiedzi chorego na odpowiednie leczenie; indywidualnej tolerancji chorego; potencjalnych długoterminowych działaniach niepożądanych terapii (Siła dowodów: I);</li> <li>⊗ należy zastosować najniższą skuteczną dawkę leku w celu określenia tolerancji na lek i minimalizacji działań niepożądanych (Siła dowodów: II);</li> </ul>

<sup>2</sup> RANZCP, ang. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* – Królewskie Australijsko-Nowozelandzkie Kolegium Psychiatrów; EPA, ang. *European Psychiatric Association* – Europejskie Stowarzyszenie Psychiatrów; NICE, ang. *The National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; WFSBP, ang. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* – Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej; SIGN, ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* – szkocka agencja tworząca wiarygodne wytyczne praktyki klinicznej; BAP, ang. *British Association for Psychopharmacology* – Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologii; APA, ang. *American Psychiatric Association* – Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ należy stosować tylko jeden lek przeciwpsychotyczny na raz, chyba że chory wyraźnie nie odpowiada na monoterapię (Siła dowodów: II);</li> <li>⊗ należy stosować leki przeciwpsychotyczne w dawkach zapobiegających nawrotom choroby, powodujących wyciszenie jej objawów i optymalizowanie subiektywnego samopoczucia chorego (Siła dowodów: II);</li> <li>⊗ należy zapewnić odpowiedni czas trwania terapii oraz odpowiednie monitorowanie leczenia i działań niepożądanych (Siła dowodów: II);</li> <li>⊗ w przypadku gdy chory preferuje długodziałające leki podawane we wstrzyknięciach, chory wykazuje słabe lub niepewne stosowanie się do zaleceń lekarza lub występuje niewystarczająca odpowiedź na leki doustne należy rozważyć zastosowanie długodziałających leków przeciwpsychotycznych we wstrzyknięciach (Siła dowodów: II);</li> <li>⊗ jeśli odpowiednie interwencje farmakologiczne okazały się nieskuteczne, należy rozważyć wczesne leczenie kłozapiną (Siła dowodów: I).</li> </ul> <p>Jako leki 1. i 2. wyboru w leczeniu pierwszego epizodu psychotycznego zaleca się doustne leki przeciwpsychotyczne II generacji.</p> <p>Wśród doustnych leków przeciwpsychotycznych wymienia się: amisulpryd, aripiprazol, asenapina, chlorpromazyna, kłozapina, haloperidol, lurasydol, olanzapina, paliperidon, perazylna, kwetiapina, rysperydon, trifluoperazyna, zyprazydon, chlorowodorek zyklopentyksolu.</p> <p>Wśród długodziałających leków przeciwpsychotycznych podawanych w iniekcjach wymienia się: aripiprazol, flupentyksol, flufenazylna, haloperidol, olanzapina, paliperidon, rysperydon, zyklopentyksol.</p> <p>U chorych stosujących leki przeciwpsychotyczne 2. generacji, które wiążą się z ryzykiem wzrostu wagi, należy rozważyć metformin w celu zapobiegania przybierania na wadze, jeżeli ryzyka tego nie można zminimalizować przez zmianę terapii lub stylu życia (Siła dowodów: II).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące długodziałających leków przeciwpsychotycznych podawanych we wstrzyknięciach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ należy proponować chorym we wczesnej fazie schizofrenii (Siła dowodów: II);</li> <li>⊗ zalecane w leczeniu schizofrenii i pierwszego epizodu psychozy, jeśli takie są preferencje chorego, jeśli są częścią schematu leczenia, w którym stosowanie się chorego do zaleceń lekarza jest słabe lub niepewne lub jako część algorytmu postępowania, jeśli odpowiedź chorego na doustne leki była słaba (Siła dowodów: II);</li> <li>⊗ powinny być promowane wśród chorych niestosujących się do zaleceń dotyczących doustnych leków przeciwpsychotycznych (Siła dowodów: III-I);</li> <li>⊗ olanzapinę w iniekcjach należy stosować tylko, jeśli możliwa jest obserwacja chorego przez lekarza do 2 godz. po wstrzyknięciu (Siła dowodów: IV).</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące zmiany przyjmowanych leków przeciwpsychotycznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jeśli po 2-3 tyg. właściwego leczenia nie osiąga się odpowiedzi, pomimo zastosowania odpowiedniej dawki leku i przestrzegania przez chorego zaleceń lekarskich, należy rozważyć zmianę na inny lek przeciwpsychotyczny (Siła dowodów: II);</li> <li>⊗ jeśli u chorego wystąpił związany z terapią przeciwpsychotyczną przyrost masy ciała, należy rozważyć włączenie metforminy lub zmianę na lek przeciwpsychotyczny, który nie powoduje wzrostu masy ciała (Siła dowodów: II).</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące stosowania kłozapiny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kłozapina stanowi lek 1. wyboru u chorych na oporną na leczenie schizofrenię;</li> <li>⊗ oporna na leczenie choroba powinna być rozpoznana w ciągu 6-12 miesięcy od rozpoczęcia potencjalnie skutecznej terapii przeciwpsychotycznej i potwierdzona tak szybko jak to możliwe (Siła dowodów: II);</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ próbę terapii klozapiną należy rozważyć u chorych z objawami psychotycznymi opornymi na inne substancje przeciwpsychotyczne i kontynuować przez 12 miesięcy, aby uzyskać odpowiedź na leczenie także, u chorych późno reagujących (Siła dowodów: I);</li> <li>⊗ protokoły monitorowania leczenia z wykorzystaniem klozapiny powinny być rygorystycznie przestrzegane (Siła dowodów: III-I);</li> <li>⊗ kluczowe jest monitorowanie metabolicznych działań niepożądanych klozapiny oraz ich właściwe leczenie (Siła dowodów: II);</li> <li>⊗ jeśli monoterapia klozapiną jest nieskuteczna, należy rozważyć terapię skojarzoną z innymi lekami lub elektrowstrząsami (Siła dowodów: III-I).</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące terapii skojarzonej lekami przeciwpsychotycznymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jeśli nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu monoterapii co najmniej 2 lekami przeciwpsychotycznymi podawanymi w dawkach terapeutycznych, uzasadnione może być wprowadzenie terapii skojarzonej, ale konieczne jest jej dokładne monitorowanie (Siła dowodów: II);</li> <li>⊗ jeśli chory otrzymuje 2 lub więcej leków przeciwpsychotycznych, schemat terapeutyczny należy regularnie weryfikować i w miarę możliwości upraszczać (Siła dowodów: III-3);</li> <li>⊗ należy dokonywać regularnej weryfikacji schematów dawkowania, aby upewnić się, że całkowita dzienna dawka leków nie przekracza maksymalnej rekomendowanej dawki (Siła dowodów: III-I).</li> </ul>
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><u>Leczenie pierwszego epizodu psychozy:</u></p> <p>Zaleca się doustne leki przeciwpsychotyczne w połączeniu z interwencjami psychologicznymi (terapia rodzinna oraz indywidualna terapia behawioralno-poznawcza). Chorym, którzy chcą skorzystać jedynie z interwencji psychologicznych należy doradzić, że są one skuteczniejsze w połączeniu z lekami przeciwpsychotycznymi.</p> <p>Wyboru leku przeciwpsychotycznego powinien dokonać lekarz wraz z chorym, biorąc pod uwagę korzyści i ryzyko wynikające z danej terapii, takie jak zaburzenia metaboliczne, objawy pozapiramidowe, zaburzenia sercowo-naczyniowe czy hormonalne.</p> <p>Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia przeciwpsychotycznego przeprowadzić następujące badania: pomiar masy ciała, obwodu w talii, tętna,</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<p>ciśnienia krwi, poziomu glikemii na czczo, poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), profil lipidowy krwi, poziom prolaktyny, ocena wszelkich zaburzeń ruchowych, ocena stanu odżywienia, diety i poziomu aktywności fizycznej. Zaleca się również zaproponowanie choremu elektrokardiografii, jeśli jest to wymagane w Charakterystyce Produktu Leczniczego, badanie przedmiotowe wykazało ryzyko sercowo-naczyniowe (takie jak wysokie ciśnienie krwi), chory ma w swojej historii choroby sercowo-naczyniowe lub chory jest hospitalizowany.</p> <p>Terapia lekami przeciwpsychotycznymi powinna mieć jasno określony, indywidualny charakter. Należy zawrzeć następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ omówienie z chorym i odnotowanie działań niepożądanych, które chory jest skłonny tolerować;</li> <li>⊗ należy udokumentować wskazania i oczekiwane korzyści oraz ryzyko związane z lekami przeciwpsychotycznymi, a także spodziewany czas do ustąpienia objawów i wystąpienia działań niepożądanych;</li> <li>⊗ rozpoczęcie terapii najniższymi dawkami z zalecanego przedziału i stopniowe zwiększanie ich w zakresie przedziałów dawkowania zgodnych z brytyjskim krajowym receptariuszem (BNF, ang. <i>British national formulary</i>) lub Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>⊗ udokumentowanie i uzasadnienie dawkowania niezgodnego z BNF lub ChPL;</li> <li>⊗ udokumentowanie powodów kontynuacji, zmiany lub zaprzestania terapii i skutków tych działań;</li> <li>⊗ próbę terapii danym lekiem w optymalnej dawce należy prowadzić przez 4-6 tygodni.</li> </ul> <p>W czasie trwania terapii, zwłaszcza na etapie zwiększania dawki, 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, tętno, ciśnienie, poziom glikemii na czczo, hemoglobinę glikowaną, poziom lipidów, stosowanie się chorego do zaleceń lekarza, ogólny stan zdrowia.</p> <p>Nie zaleca się stosowania wysycających dawek leków przeciwpsychotycznych, a także terapii skojarzonej kilkoma lekami przeciwpsychotycznymi (z wyjątkiem krótkich okresów przy zmianie jednej terapii na inną).</p> <p>Przepisując chloropromazynę należy ostrzec chorego o możliwym wystąpieniu nadwrażliwości na światło.</p> <p><u>Leczenie zaostrzeń i nawrotów choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ należy zastosować doustne leki przeciwpsychotyczne w połączeniu z postępowaniem psychologicznym (terapia rodzinna i indywidualna terapia behawioralno-poznawcza);</li> <li>⊗ wybierając konkretny lek przeciwpsychotyczny należy kierować się tymi samymi kryteriami co przy wyborze terapii w pierwszym epizodzie choroby.</li> </ul> <p>Należy monitorować stan somatyczny chorego i skutki działania terapii antypsychotycznej w warunkach opieki specjalistycznej przez co najmniej 12 miesięcy lub do ustabilizowania się stanu chorego.</p> <p>Zaleca się przedyskutowanie z chorym (i opiekunem) stosowania używek (np. alkoholu), leków na i bez recepty oraz ich potencjalnego wpływu na stosowaną terapię.</p> <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>Chorym z zaostrzeniem choroby lub nawrotem psychozy lub schizofrenii zaleca się przeciwpsychotyczne leki doustne w połączeniu z interwencjami</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<p>psychologicznymi.</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>
SIGN 2013	<p><u>Leczenie pierwszego epizodu psychotycznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozważenie korzyści i ryzyka poszczególnych terapii (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ 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);</li> <li>⊗ 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);</li> <li>⊗ w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach terapii, pomimo optymalizacji dawki, należy rozważyć zmianę leku przeciwpsychotycznego (Poziom rekomendacji: D);</li> <li>⊗ w przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie zmiana leku powinna być rozważona po 8 tygodniach, chyba że wystąpiły poważne działania niepożądane (Poziom rekomendacji: D);</li> <li>⊗ należy zastosować minimalną skuteczną dawkę leku przeciwpsychotycznego I-szej lub II-iej generacji (Poziom rekomendacji: D);</li> <li>⊗ po nastąpieniu remisji należy utrzymać terapię podtrzymującą lekami przeciwpsychotycznymi przez co najmniej 18 miesięcy (Poziom rekomendacji: D).</li> </ul> <p><u>Leczenie zaostrzenia lub nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zaleca się zastosowanie amisulprydu, olanzapiny lub rysperydonu, przy czym chloropromazyna lub inne leki I generacji o niskim potencjale również stanowią odpowiednią opcję terapeutyczną. Należy wziąć pod uwagę wcześniejszą odpowiedź chorego na poszczególne leki przeciwpsychotyczne i ich działania niepożądane (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ 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 leku (Poziom rekomendacji: D);</li> <li>⊗ jeśli po 4 tygodniach obserwuje się częściową odpowiedź, ocenę należy powtórzyć po ośmiu tygodniach leczenia, chyba że wystąpią poważne działania niepożądane (Poziom rekomendacji: D);</li> </ul> <p><u>Zapobieganie nawrotom choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie podtrzymujące lekami przeciwpsychotycznymi u chorych, u których wystąpiła remisja choroby (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ zaleca się zastosowanie amisulprydu, olanzapiny lub rysperydonu, przy czym chloropromazyna lub inne leki I generacji o niskim potencjale</li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<p>również stanowią odpowiednią opcję terapeutyczną (Poziom rekomendacji: B);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zalecane dawki w terapii podtrzymującej: ok. 300-400 mg chloropromazyny lub 4-6 mg rysperydonu na dzień lub ich ekwiwalent (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>⊗ terapia podtrzymująca chorych w remisji powinna trwać minimum 2 lata (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ chorzy preferujący długodziałające postaci leków przeciwpsychotycznych lub mający problemy z zastosowaniem się do zaleceń lekarskich powinni otrzymywać terapię podtrzymującą w postaci długodziałających leków w iniekcjach (Poziom rekomendacji: B).</li> </ul> <p><u>Leczenie schizofrenii lekoopornej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ u chorych z oporną postacią schizofrenii należy zastosować klozapinę (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ klozapinę zaleca się chorym, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 2 innymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>⊗ 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);</li> <li>⊗ terapię skojarzoną klozapiną i lamotryginą można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię klozapiną (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>⊗ zastosowanie wysokich dawek leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć jedynie, jeśli próby monoterapii i zwiększania dawek, w tym stosowanie klozapiny, zawiodło (Poziom rekomendacji: D);</li> <li>⊗ terapia elektrowstrząsami powinna być rozważana jedynie u chorych, u których zawiodły inne podejścia terapeutyczne (Poziom rekomendacji: C).</li> </ul> <p><u>Leczenie szczególnych objawów klinicznych:</u></p> <p>Przy wyborze leku stosowanego w terapii objawów takich jak drażliwość, wrogość i agresja, należy wziąć pod uwagę preferencje chorego, wcześniejsze leczenie przeciwpsychotyczne, występujące działania niepożądane i choroby współwystępujące. U chorych na lekooporną postać choroby zaleca się klozapinę (Poziom rekomendacji: D).</p> <p>W leczeniu poważnych zaburzeń poznawczych zaleca się rozważenie inhibitorów acetylocholinoesterazy jako terapii dodanej do leków przeciwpsychotycznych (Poziom rekomendacji: B).</p> <p>W leczeniu objawów negatywnych, nieustępujących pomimo przestrzegania zaleceń dotyczących leków przeciwpsychotycznych, należy rozważyć stosowanie leków przeciwdepresyjnych, lamotryginy lub sulpirydu (Poziom rekomendacji: B).</p> <p>U chorych na schizofrenię w okresie remisji i ze współwystępującymi objawami depresyjnymi należy rozważyć zastosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji (Poziom rekomendacji: B).</p> <p>Leczenie w przypadku szczególnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych:</p> <p>Jeżeli istnieje szczególne ryzyko wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji lub leków I generacji o niskim potencjale (Poziom rekomendacji: B).</p> <p>Jeżeli istnieje szczególne ryzyko wystąpienia późnej dyskinezy, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji (Poziom</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<p>rekomendacji: B).</p> <p>Jeżeli istnieje ryzyko wystąpienia działania sedatywnego, należy rozważyć zastosowanie haloperydolu lub aripiprazolu (Poziom rekomendacji: B).</p> <p>W przypadku chorych, którzy szczególnie obawiają się przybrania na wadze lub którzy są najbardziej narażeni na wzrost wagi, należy rozważyć zastosowanie haloperydolu, aripiprazolu lub amisulprydu (Poziom rekomendacji: A).</p> <p>W przypadku chorych, u których wystąpił wzrost wagi, należy rozważyć wprowadzenie zmian w stylu życia (włączenie aktywności fizycznej, zmiana diety lub zmiana nawyków) (Poziom rekomendacji: A).</p> <p>W przypadku chorych, u których wystąpił wzrost wagi spowodowany lekami przeciwpsychotycznymi, należy rozważyć zastosowanie metforminy (Poziom rekomendacji: B).</p> <p><u>Psychoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie zaleca się terapii zwiększenia zastosowania się do zaleceń oraz rutynowego stosowania grupowej terapii zajęciowej (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>⊗ 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 (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ indywidualna terapia behawioralno-poznawcza może być rozpoczęta w fazie wstępnej, ostrej lub w fazie poprawy, także w warunkach szpitalnych (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ minimalna liczba zajęć terapii behawioralno-poznawczej to 16 sesji (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>⊗ terapię zaburzeń poznawczych można rozważyć u chorych na schizofrenię z utrzymującymi się trudnościami poznawczymi (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>⊗ interwencję rodzinną należy zaoferować wszystkim chorym ze zdiagnozowaną schizofrenią, którzy utrzymują bliski kontakt lub mieszkają z członkami rodziny. Interwencja rodzinna powinna stanowić priorytet, jeśli u chorego występują utrzymujące się objawy lub wysokie ryzyko nawrotu. Za minimalną skuteczną dawkę należy uznać 10 spotkań w ciągu 3 miesięcy. Interwencja rodzinna powinna obejmować umiejętności komunikacji, rozwiązywanie problemów oraz psychoedukację (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ psychoedukacja nie powinna być jedyną metodą terapii u chorych ze zdiagnozowaną schizofrenią (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>⊗ trening umiejętności społecznych można rozważyć u chorych ze zdiagnozowaną schizofrenią, u których występują utrzymujące się problemy związane z umiejętnościami społecznymi (Poziom rekomendacji: B).</li> </ul>
WFSBP 2012	<p><u>Pierwszy epizod psychotyczny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zarówno leki przeciwpsychotyczne I i II generacji są skuteczne w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>⊗ zaleca się zastosowanie niższych dawek leków przeciwpsychotycznych niż u chorych na przewlekłą postać choroby (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>⊗ zaleca się wybór leków przeciwpsychotycznych II generacji w 1.linii leczenia, ze względu na niższe ryzyko powikłań neurologicznych (Poziom</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<p>rekomendacji: 4, siła dowodów: C3);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zaleca się zastosowanie następujących leków przeciwpsychotycznych:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• rysperydon (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>• olanzapina (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>• kwetiapina (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>• amisulpryd (Poziom rekomendacji: 2, siła dowodów: B);</li> <li>• zyprazydon (Poziom rekomendacji: 2, siła dowodów: B);</li> <li>• klozapina (wykazuje wysoką skuteczność w terapii chorych w pierwszym epizodzie schizofrenii, ale ze względu na profil bezpieczeństwa nie zaleca się jej w 1. linii leczenia) (Poziom rekomendacji: 2, siła dowodów: A);</li> <li>• haloperidol (Poziom rekomendacji: 2, siła dowodów: A) (haliperidol stanowi jedyny lek przeciwpsychotyczny I generacji zalecany w leczeniu pierwszego epizodu, gdyż dla pozostałych istnieją jedynie ograniczone dowody skuteczności u chorych doświadczających pierwszego epizodu schizofrenii (Poziom rekomendacji: 4/5, siła dowodów: C1/D1));</li> <li>• arypiprazol (Poziom rekomendacji: 2, siła dowodów: B);</li> </ul> </li> <li>⊗ leki przeciwpsychotyczne I i II generacji zaleca się w leczeniu objawów pozytywnych u chorych w pierwszym epizodzie schizofrenii (Poziom rekomendacji: 1/2, siła dowodów: A);</li> <li>⊗ istnieją ograniczone dowody na przewagę terapii lekami psychotycznymi II generacji w odniesieniu do przerywania leczenia przez chorych (Poziom rekomendacji: 3/4, siła dowodów: B/C3);</li> <li>⊗ zaleca się rozpoczęcie terapii niższymi z zakresu standardowych dawek leków przeciwpsychotycznych: dawka haloperidolu &lt;5 mg/dobę, dawka rysperydonu &lt;4 mg/dobę, dawka olanzapiny &lt;10 mg/dobę (Poziom rekomendacji: 3, siła dowodów: B). Istnieją nieliczne dowody wspierające tę rekomendację w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych (Poziom rekomendacji: 4/5, siła dowodów: C1/D).</li> </ul> <p><u>Leczenie zaostrzeń lub nawrotów schizofrenii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zarówno leki przeciwpsychotyczne I i II generacji są skuteczne w leczeniu zaostrzeń schizofrenii (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>⊗ na początkowym etapie leczenia ostrych epizodów schizofrenii zaleca się monoterapię lekiem przeciwpsychotycznym (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C3);</li> <li>⊗ istnieją dowody na przewagę terapii lekami psychotycznymi II generacji w odniesieniu do przerywania leczenia przez chorych, stosowania się do zaleceń lekarza oraz zapobieganie nawrotom u chorych na przewlekłą postać choroby (Poziom rekomendacji: 3/4, siła dowodów: B/C3);</li> <li>⊗ ryzyko wystąpienia późnej dyskinezy jest mniejsze przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych II generacji niż klasycznych neuroleptyków (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C3);</li> <li>⊗ w przypadku leków przeciwpsychotycznych II generacji istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia metabolicznych działań niepożądanych, które należy monitorować i uwzględnić przy wyborze opcji terapeutycznych (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C);</li> <li>⊗ zaleca się zastosowanie następujących leków przeciwpsychotycznych:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• rysperydon (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>• olanzapina (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>• kwetiapina (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>* amisulpryd (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>* aripiprazol (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>* zyprazydon (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>* asenapina, iloperydon, paliperidon (nie są dopuszczone we wszystkich krajach jako leki na schizofrenię, w tych krajach poziom rekomendacji 2) (Poziom rekomendacji: 1/2, siła dowodów: A);</li> <li>* klozapina (wykazuje wysoką skuteczność w terapii chorych z nawrotami, ale ze względu na profil bezpieczeństwa nie zaleca się jej w 1. linii leczenia) (Poziom rekomendacji: 1/2, siła dowodów: A);</li> <li>* haloperidol (Poziom rekomendacji: 2, siła dowodów: A);</li> <li>* sertindol (nie jest dopuszczony we wszystkich krajach jako lek na schizofrenię, w niektórych krajach zastosowanie jest ograniczone ze względu na ryzyko występowania działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, w tych krajach poziom rekomendacji 2) (Poziom rekomendacji: 1/2, siła dowodów: A);</li> <li>* lurazydon (Poziom rekomendacji: 3, siła dowodów: B);</li> <li>* zotapina (Poziom rekomendacji: 3, siła dowodów: B);</li> <li>* wybór leku przeciwpsychotycznego powinien opierać się na profilu bezpieczeństwa leku, odpowiedzi chorego na wcześniejsze terapie, doświadczeniu chorego względem poszczególnych działań niepożądanych (uwzględnić należy zwłaszcza zaburzenia ruchowe, metaboliczne i sercowo-naczyniowe) oraz potencjalnych interakcjach z innymi przyjmowanymi przez chorego lekami;</li> <li>* zaleca się stosowanie dawek leków przeciwpsychotycznych I generacji w zakresie 300-1000 mg równoważnika klozapiny (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>* zaleca się zastosowanie najniższej skutecznej dawki leku przeciwpsychotycznego w leczeniu zaostrzenia (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C);</li> <li>* ze względu na wyższe ryzyko neurologicznych działań niepożądanych, niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą stanowić lepszą opcję terapeutyczną niż leki I generacji (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C3);</li> <li>* zmiana terapii na inny lek przeciwpsychotyczny powinna nastąpić dopiero po 2-8 tygodniach leczenia optymalną dawką (chyba, że występuje nieakceptowalna nietolerancja leku lub przeciwwskazania do kontynuacji obecnej terapii) (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C);</li> <li>* jeżeli leki przeciwpsychotyczne I generacji są skuteczne i nie powodują nieakceptowalnych działań niepożądanych nie zaleca się zmiany terapii na doustne leki II generacji (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C).</li> </ul> <p><u>Leczenie schizofrenii lekoopornej:</u></p> <p>Schizofrenia lekooporna definiowana jest jako brak znaczącej poprawy objawów psychopatologicznych i/lub innych określonych objawów pomimo terapii dwoma różnymi lekami przeciwpsychotycznymi z co najmniej dwóch klas chemicznych (w tym przynajmniej jednym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym) w rekomendowanych dawkach przez co najmniej 2-8 tygodni na każdy lek. U chorych, u których pewne jest rozpoznanie lekoopornej schizofrenii lekiem pierwszego wyboru jest klozapina (Poziom rekomendacji: 3, siła dowodów: B). W przypadku nietolerancji klozapiny alternatywę mogą stanowić inne leki przeciwpsychotyczne II generacji: preferowane opcje to olanzapina lub rysperydon (Poziom rekomendacji: 3, siła dowodów: B), istnieją także dane potwierdzające skuteczność monoterapii amisulprydem, aripiprazolem i kwetiapiną (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C). Chorzy leczeni klozapiną powinni być monitorowani pod względem niepożądanych działań hematologicznych i obejmujących układ sercowy</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<p>oraz zmian w EEG, docelowa dawka leku powinna wynosić 100-900 mg lub stężenie we krwi powinno wynosić więcej niż 350 ng/ml (Poziom rekomendacji: 3/4, siła dowodów: B/C3). Brak jest dowodów potwierdzających skuteczność asenapiny, iloperydonu, lurazydonu i paliperidonu w leczeniu chorych na schizofrenię lekooporną (Siła dowodów: F). Istnieją ograniczone dowody świadczące o ogólnej skuteczności elektrowstrząsów w leczeniu lekoopornej schizofrenii (Poziom rekomendacji: 5, siła dowodów: D). W niektórych przypadkach odpowiednie jest zastosowanie elektrowstrząsów jako terapii dodanej do leczenia przeciwpsychotycznego (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C3), natomiast w katatonii elektrowstrząsy stanowią ważną opcję terapeutyczną (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C).</p> <p><u>Długoterminowe leczenie schizofrenii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leki przeciwpsychotyczne I i II generacji są skuteczne w zapobieganiu nawrotom choroby. Nie wykazują one ogólnych różnic w zakresie skuteczności w redukcji objawów w terapii długoterminowej (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>⊗ istnieją dowody świadczące o przewadze niektórych leków przeciwpsychotycznych II generacji ze względu na kontynuowanie terapii i zapobieganie nawrotom (Poziom rekomendacji: 3, siła dowodów: B), zmniejszone ryzyko polekowych zaburzeń ruchowych (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C) oraz w długoterminowej terapii w redukcji objawów negatywnych (w przypadkach, gdzie nastąpiło zmniejszenie natężenia wtórnych objawów negatywnych) (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C);</li> <li>⊗ należy monitorować chorego pod kątem występowania działań niepożądanych, takich jak dyskineza późna lub zaburzenia metaboliczne i w razie ich wystąpienia jak najszybciej zastosować leczenie (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C);</li> <li>⊗ wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być oparty o kryteria stosowane na początku leczenia. Terapia podtrzymująca powinna obejmować lek przeciwpsychotyczny, który wiązał się z najlepszą odpowiedzią na leczenie i który charakteryzował się najlepszym profilem działań niepożądanych w okresie zaostrzenia choroby (GCP);</li> <li>⊗ chorym po pierwszym epizodzie psychotycznym zaleca się co najmniej roczną terapię podtrzymującą lekiem przeciwpsychotycznym, u chorych po kilku epizodach psychotycznych należy rozważyć 2-5-letnią terapię podtrzymującą (w ciężkich przypadkach dożywną). Jednakże czas trwania leczenia powinien być dobrany indywidualnie, z uwzględnieniem motywacji chorego, sytuacji psychospołecznej oraz zapewnienia jest dodatkowej opieki. Nieokreślony czas terapii przeciwpsychotycznej zalecany jest chorym z historią poważnych prób samobójczych lub agresywnego zachowania i z częstymi nawrotami (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C);</li> <li>⊗ zaleca się stosowanie ciągłej strategii terapeutycznej (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>⊗ zastosowanie benzodiazepin może być pomocne w redukcji niepokoju i napięcia, często związanych z początkiem nawrotu (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C);</li> <li>⊗ zalecane leki przeciwpsychotyczne w terapii lekami w postaci zawiesiny do wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu:             <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leki przeciwpsychotyczne I generacji (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>⊗ rysperydon (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>⊗ paliperidon (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> <li>⊗ olanzapina (Poziom rekomendacji: 3, siła dowodów: B);</li> </ul> </li> <li>⊗ istnieją wysokiej jakości dowody przemawiające za stosowaniem leków przeciwpsychotycznych I generacji o przedłużonym uwalnianiu w zapobieganiu nawrotom w schizofrenii (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A), ale nie udowodniono wyraźnej różnicy w skuteczności pomiędzy postaciami doustnymi a postaciami o przedłużonym uwalnianiu (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A);</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ istnieją wysokiej jakości dowody przemawiające za zastosowaniem rysperydonu oraz paliperydonu o przedłużonym działaniu w postaci wstrzyknięcia w leczeniu schizofrenii. Oba te leki w postaci przedłużonej wydają się mieć taką samą skuteczność (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A). Istnieją dowody świadczące o przewadze rysperydonu w postaci o przedłużonym działaniu w porównaniu do postaci doustnej (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C). Brak jest dowodów świadczących o przewadze paliperydonu o przedłużonym działaniu w porównaniu z postacią doustną (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A). Istnieją dowody przemawiające za zastosowaniem rysperydonu w postaci o przedłużonym działaniu u chorych po pierwszym epizodzie psychiatrycznym i u starszych chorych (Poziom rekomendacji: 3, siła dowodów: B);</li> <li>⊗ brak jest dowodów potwierdzających skuteczność terapii skojarzonej galantaminą i rysperydonem w leczeniu zaburzeń poznawczych w schizofrenii (Siła dowodów: E);</li> <li>⊗ istnieją wysokiej jakości dowody przemawiające za zastosowaniem olanzapiny o przedłużonym działaniu w postaci wstrzyknięcia w leczeniu schizofrenii (Poziom rekomendacji: (2)/3, siła dowodów: (A)/B) (brak jest badania porównującego olanzapinę z innym lekiem przeciwpsychotycznym o przedłużonym działaniu). Przy każdym wstrzyknięciu należy brać pod uwagę potencjalne wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego, jakim jest zespół poiniekcyjny, tj. uspokojenie polekowe i/lub stan majaczeniowy. Każde wstrzyknięcie powinno być wykonywane zgodnie z procedurami opisanymi przez producenta, ponadto po każdym wykonanym wstrzyknięciu należy obserwować chorego przez 3 godziny (Poziom rekomendacji: 4, siła dowodów: C).</li> </ul>
BAP 2011	<p><u>Leczenie pierwszego epizodu schizofrenii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przy wyborze 1. linii leczenia przeciwpsychotycznego należy uwzględnić:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• możliwe działania niepożądane, w szczególności często występujące i poważne, takie jak objawy pozapiramidowe i zaburzenia metaboliczne (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>• indywidualne preferencje chorego (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>• indywidualne ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych u danego chorego (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>• historię medyczną chorego (Poziom rekomendacji: S);</li> </ul> </li> <li>⊗ terapię lekami przeciwpsychotycznymi należy rozpoczynać od najniższych dawek w zalecanym przedziale dawkowania (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ należy rozważyć i udokumentować wskazania do stosowania doustnych leków przeciwpsychotycznych, spodziewane korzyści i ryzyko, przewidywany okres do osiągnięcia poprawy objawów oraz pojawienia się działań niepożądanych (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ dawki należy zwiększać stopniowo w oparciu o odpowiedź chorego na leczenie, jego zachowanie oraz tolerancję działań niepożądanych, przy czym nie należy przekraczać dawek ustalonych przez BNF oraz wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ opis objawów oraz działań niepożądanych należy udokumentować wraz z powodem każdej zmiany w leczeniu lub kontynuacji leczenia (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ należy dążyć do uzyskania odpowiedniej terapii: optymalizacji dawki i utrzymania zaleceń terapeutycznych przez chorego przez 4 tygodnie (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ jeśli wybrany jest lek przeciwpsychotyczny I generacji, powinien to być lek o słabym lub umiarkowanym działaniu (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ należy szczegółowo monitorować i dokumentować występujące działania niepożądane, można rozważyć stosowanie formalnych list kontrolnych lub skal oceny działań niepożądanych (Poziom rekomendacji: B).</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<p><u>Ostry epizod psychiatryczny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wybór terapii – należy uwzględnić aspekty wymienione powyżej oraz:             <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wszelkie preferencje chorego odnośnie wyboru leku (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ wcześniejsze doświadczenie chorego z lekami przeciwpsychotycznymi w zakresie skuteczności i występowania działań niepożądanych (Poziom rekomendacji: S);</li> </ul> </li> <li>⊗ 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 (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ dawkę należy dostosować do działań niepożądanych i skuteczności. Jeśli przepisywany lek nie był wcześniej stosowany przez chorego, należy zaczynać od dolnej granicy przedziału dawkowania i zwiększać dawkę, nie należy przekraczać maksymalnej dawki zalecanej przez BNF oraz Charakterystykę Produktu Leczniczego (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ nie należy stosować wysokich dawek wysycających (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>⊗ dawkowanie poza schematem umieszczonym w BNF lub ChPL należy udokumentować i uzasadnić (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ nie należy rutynowo przepisywać skojarzonych terapii lekami przeciwpsychotycznymi, z wyjątkiem krótkich okresów podczas zmiany z jednego leku na inny (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>⊗ 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 działaniami niepożądanymi oraz ryzykiem antycholinergicznym działań niepożądanych;</li> <li>⊗ należy omówić z chorym i jego opiekunem wpływ stosowania innych substancji na powodzenie terapii i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ regularny przegląd stosowanych leków powinien zawierać:             <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przegląd skuteczności terapeutycznej leków pod względem zmian w objawach, zachowaniu, funkcjach poznawczych (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ przegląd działań niepożądanych (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ ocenę stosowania się chorego do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leków (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ ocenę ogólnego zdrowia fizycznego chorego (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ ocenę konieczności kontynuowania, przerwania lub zmiany terapii (Poziom rekomendacji: S).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Leczenie podtrzymujące i zapobiegające nawrotom choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ należy stosować podtrzymujące dawki leków przeciwpsychotycznych w rekomendowanych przedziałach dawkowania (Poziom rekomendacji: A);</li> <li>⊗ wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być zgodny z zaleceniami leczenia pierwszego epizodu schizofrenii oraz uwzględnić wcześniejszą odpowiedź chorego na leczenie, działania niepożądane, przestrzeganie przez chorego zaleceń lekarza, choroby współistniejące i długofalowy plan terapii (Poziom rekomendacji: S).</li> <li>⊗ każde przepisanie leku przeciwpsychotycznego powinno stanowić indywidualną próbę leczenia, wynikającą z odpowiedniego zalecenia dla pierwszego epizodu choroby (Poziom rekomendacji: S);</li> <li>⊗ przed zmianą terapii na inny lek przeciwpsychotyczny leczenie powinno być zoptymalizowane i powinna podjęta być odpowiednia próba leczenia</li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<p>ze względu na dawkę, czas trwania i stosowanie się do zaleceń lekarza (Poziom rekomendacji: B);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przy zmianie terapii przeciwpsychotycznej należy pamiętać o ryzyku destabilizacji choroby i wywołania działań niepożądanych, należy rozważyć zmianę leku poprzez zmniejszanie dawki obecnej terapii przy jednoczesnym wprowadzeniu nowego leku;</li> <li>⊗ plan leczenia powinien uwzględniać stałe czynniki ryzyka nawrotu (np. stosowanie innych substancji, niewystarczające przestrzeganie zaleceń lekarskich, warunki środowiskowe) (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>⊗ zmniejszenie dawki powinno być obserwowane i odnotowywane, ze względu na podwyższone ryzyko nawrotu (Poziom rekomendacji: C);</li> <li>⊗ nie zaleca się rutynowego podawania leków w większych odstępach czasu jako alternatywy dla ciągłej terapii podtrzymującej lekami przeciwpsychotycznymi (Poziom rekomendacji: B);</li> <li>⊗ stosowanie leków o przedłużonym działaniu należy rozważyć, w przypadku gdy priorytetem w planie terapii jest monitorowanie przestrzegania zaleceń lekarza przez chorego lub gdy chory preferuje taką terapię (Poziom rekomendacji: S).</li> </ul>
APA 2010	<p><u>Leczenie ostrej fazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zaleca się aby rozpocząć leczenie farmakologiczne jak szybko jest to możliwe, pod warunkiem, że nie będzie miało wpływu na diagnostykę chorego (Poziom rekomendacji: I);</li> <li>⊗ przed rozpoczęciem terapii lekarz prowadzący powinien omówić z chorym potencjalne korzyści i ryzyko wynikające z terapii (Poziom rekomendacji: I);</li> <li>⊗ wybór leku przeciwpsychotycznego należy uzależnić od wcześniejszych doświadczeń chorego z lekami przeciwpsychotycznymi, w tym poziomu odpowiedzi na leczenie, działań niepożądanych, preferowanej drogi podania, chorób współistniejących i interakcji lekowych (Poziom rekomendacji: I);</li> <li>⊗ należy rozważyć długodziałające leki przeciwpsychotyczne w iniekcjach u chorych preferujących tę drogę podania oraz chorych z nawrotami choroby wynikającymi z niestosowania się do zaleceń lekarskich (Poziom rekomendacji: II);</li> <li>⊗ zalecana dawka leku to taka, która jest jednocześnie skuteczna i jest mało prawdopodobne, że wywoła działania niepożądane subiektywnie trudne do zniesienia przez chorego (Poziom rekomendacji: I);</li> <li>⊗ szybkość zwiększania dawki leku jest zależna od tego jak jest to tolerowane przez chorego, należy w tym czasie monitorować stan chorego co 2-4 tygodnie w celu określenia odpowiedzi na leczenie, jeśli nie występują działania niepożądane (Poziom rekomendacji: II);</li> <li>⊗ nie należy przedwcześnie zwiększać dawki chorym, którzy wolno odpowiadają na leczenie (Poziom rekomendacji: I);</li> <li>⊗ w przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy ustalić, czy wynika ona z niestosowania się do zaleceń, szybkiego metabolizmu leków lub słabej absorpcji (Poziom rekomendacji: II);</li> <li>⊗ aby złagodzić współwystępujące objawy stosowane są leki wspomagające: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ benzodiazepiny w leczeniu katatonii, niepokoju i pobudzenia do czasu rozpoczęcia działania leków przeciwpsychotycznych (Poziom rekomendacji: II);</li> <li>⊗ leki przeciwdepresyjne: leczenie depresji i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych (Poziom rekomendacji: II);</li> <li>⊗ stabilizatory nastroju i beta-blokery: w celu złagodzenia nawracającej wrogości i agresji (Poziom rekomendacji: II);</li> </ul> </li> <li>⊗ należy zwrócić szczególną uwagę na potencjalne interakcje pomiędzy przyjmowanymi lekami, zwłaszcza te związane z metabolizmem leków</li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<p>przez cytochrom P450 (Poziom rekomendacji: I).</p> <p><u>Leczenie w fazie stabilizacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jeśli chory osiągnął poprawę należy kontynuować ten sam schemat terapeutyczny przez co najmniej 6 miesięcy (Poziom rekomendacji: I);</li> <li>⊗ przedwczesne obniżanie dawki lub przerywanie terapii w tej fazie może skutkować nawrotem choroby;</li> <li>⊗ należy monitorować występujące działania niepożądane i dokonywać ewentualnych dostosowań farmakoterapii w celu ich redukcji, w przeciwnym razie mogą spowodować nieprzestrzeganie zaleceń przez chorego i nawrót choroby (Poziom rekomendacji: I).</li> </ul> <p><u>Leczenie w fazie stabilnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zaleca się stosowanie leków przeciwpsychotycznych w stabilnej fazie choroby, gdyż znacząco zmniejszają ryzyko nawrotu (Poziom rekomendacji: I);</li> <li>⊗ większości chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi I generacji zaleca się dawkę około „progu wystąpienia objawów pozapiramidowych”, czyli dawki, która wywołuje objawy pozapiramidowe przy minimalnej sztywności mięśni wykrytej w badaniu fizykalnym. Wyższe dawki nie wykazują zwykle większej skuteczności, a wiążą się z wyższym ryzykiem nietolerowanych przez chorego działań niepożądanych (Poziom rekomendacji: II);</li> <li>⊗ niższe dawki leków przeciwpsychotycznych I generacji mogą być związane z lepszym przestrzeganiem zaleceń lekarza i lepszym subiektywnym stanem chorego;</li> <li>⊗ leki przeciwpsychotyczne II generacji mogą być stosowane w dawkach terapeutycznych znacznie poniżej “progu wystąpienia objawów pozapiramidowych”;</li> <li>⊗ stosowanie zmniejszonych dawek leków przeciwpsychotycznych ma wiele zalet, należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku nawrotu choroby i zaostrzenia objawów. Zazwyczaj ważniejsze jest zapobieganie nawrotom choroby i utrzymywanie chorego w stanie stabilnym (Poziom rekomendacji: III);</li> <li>⊗ w trakcie stabilnej fazy leczenia należy rutynowo monitorować wszystkich chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi pod kątem występowania objawów pozapiramidowych lub rozwoju późnej dyskinezy (Poziom rekomendacji: I);</li> <li>⊗ zaleca się regularne pomiary masy ciała oraz wskaźnika masy ciała (BMI, ang. <i>Body Mass Index</i>), ze względu na związane z wieloma lekami przeciwpsychotycznymi ryzyko przyrostu masy ciała (Poziom rekomendacji: I);</li> <li>⊗ rutynowe monitorowanie problemów zdrowotnych związanych z otyłością (np. wysokie ciśnienie krwi, nieprawidłowy poziom lipidów, kliniczne objawy cukrzycy) zaleca się zwłaszcza chorym z wskaźnikiem BMI wskazującym na nadwagę lub otyłość (Poziom rekomendacji: II);</li> <li>⊗ lekarz może rozważyć regularny pomiar stężenia glukozy na czczo lub poziomu hemoglobiny A1c w celu wykrycia rozwijającej się cukrzycy, ponieważ u chorych na schizofrenię, zwłaszcza otyłych, często występują liczne czynniki ryzyka cukrzycy (Poziom rekomendacji: I).</li> </ul>

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia

**RANZCP 2016**

Siła dowodów:

I – przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *Randomised Controlled Trial*)

II – RCT

III-1 – pseudorandomizowane badanie kliniczne (np. naprzemienny przydział do badania lub inna metoda)

III-2 – badania obserwacyjne z równoczesową grupą kontrolną (nierandomizowane badanie eksperymentalne, badanie kohortowe, badanie kliniczno-kontrolne, badanie typu *interrupted case series* z grupą kontrolną)

III-3 – badania obserwacyjne bez równoczesowej grupy kontrolnej (np. z historyczną grupą kontrolną, 2 lub więcej badań jednoramiennych, badanie typu *interrupted case series* bez równoczesowej grupy kontrolnej)

IV – seria przypadków – badanie *posttest* lub badanie *pretest/posttest*

#### **EPA 2016**

##### Poziomy rekomendacji:

A – metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z bardzo 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 o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego

1+ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego

1 – metaanalizy, przeglądy systematyczne, RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego

2++ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego lub błędu spowodowanego przez czynnik zakłócający i wysokim prawdopodobieństwie zależności przyczynowej

2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku błędu systematycznego lub błędu spowodowanego przez czynnik zakłócający i umiarkowanym prawdopodobieństwie zależności przyczynowej

2 – badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku błędu systematycznego lub błędu spowodowanego przez czynnik zakłócający i znaczącym ryzyku braku zależności przyczynowej

3 – nieanalityczne badania np. opis przypadków, seria przypadków

4 – opinia eksperta

##### Poziomy rekomendacji:

A – rekomendacje oparta na co najmniej 1 metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub RCT o sile 1++, bezpośrednio odpowiadających populacji docelowej lub dowodach składający się w większości z dowodów o sile 1+, bezpośrednio odpowiadających populacji docelowej i przedstawiających spójne wyniki

B – rekomendacje oparta na dowodach o sile 2++, bezpośrednio odpowiadających populacji docelowej przedstawiających spójne wyniki lub na ekstrapolacji dowodów o sile 1++ lub 1+

C – rekomendacje oparta na dowodach o sile 2+, bezpośrednio odpowiadających populacji docelowej i przedstawiających spójne wyniki lub na ekstrapolacji dowodów o sile 2++

D – rekomendacje oparta na dowodach o sile 3 lub 4 lub na ekstrapolacji dowodów o sile 2+

#### **WFSBP 2012**

##### Siła dowodów:

A – dowody naukowe z kontrolowanych badań oparte o 2 lub więcej, podwójnie zaślepione, randomizowane badania kliniczne z równoległymi grupami wykazujące wyższość badanego leku nad placebo i 1 lub więcej randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższość lub jednakową skuteczność badanego leku w porównaniu do ustalonego komparatora w badaniu trójramiennym z grupą placebo lub w dobrze zaprojektowanym badaniu *non-inferiority*. Jeśli istnieją badania negatywne (wykazujące brak przewagi interwencji badanej nad placebo lub wykazujące, że interwencja badana jest gorsza niż komparator) muszą być przeważone przez co najmniej 2 pozytywne badania lub meta-analizę wszystkich dostępnych badań wykazujących przewagę ocenianej interwencji nad placebo i nie gorszą skuteczność niż ustalony komparator. Badania muszą spełniać określone standardy metodologiczne

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 otwartych badaniach obserwacyjnych lub porównanie z badanym lekiem z próbą badaną niewystarczającą do badania typu *non-inferiority*, przy braku negatywnych badań

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, podobna liczba pozytywnych wyników z randomizowanych badań klinicznych oraz wyników negatywnych

E – wyniki negatywne, większość badań RCT lub badań wyjaśniających pokazuje brak wyższości w stosunku do placebo lub mniejszą skuteczność w porównaniu do komparatora

F – brak dowodów, brak odpowiednich badań dowodzących skuteczności lub braku skuteczności

Poziomy rekomendacji:

1 – dowody o sile A oraz korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem

2 – dowody o sile A oraz bilans korzyści i ryzyka jest umiarkowany

3 – dowody o sile B

4 – dowody o sile C

5 – dowody o sile D

GCP (ang. *Good Clinical Practice*) – dobra praktyka kliniczna

**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, takich jak badania porównawcze bez próby kontrolnej, badania korelacji, badania kliniczno-kontrolne

IV. – dowody z oparte na opinii ekspertów klinicznych lub ich doświadczeniu klinicznym

Poziomy rekomendacji:

A – rekomendacje oparte wprost na dowodach o sile I

B – rekomendacje oparte wprost na dowodach o sile II lub ekstrapolacji z dowodów o sile I

C – rekomendacje oparte wprost na dowodach o sile III lub ekstrapolacji z dowodów o sile I, II

---

D – rekomendacje oparte wprost na dowodach o sile IV lub ekstrapolacji z dowodów o sile 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

---

### 3.7.2. Polskie zalecenia w leczeniu schizofrenii

W niniejszym rozdziale przedstawiono standardy postępowania w leczeniu schizofrenii na podstawie zaleceń prof. dr hab. n. med. Marka Jaremy, wieloletniego konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii [Jarema 2012]. Zalecenia te wydane zostały w 2012 roku, więc dodatkowo w niniejszym rozdziale uzupełniono opis leczenia farmakologicznego schizofrenii w Polsce o informacje z publikacji tego samego autora wydanej w 2015 roku [Jarema 2015a] oraz wskazówki dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu wydane również w 2015 roku [Jarema 2015b].

W zaleceniach prof. dr hab. n. med. Marka Jaremy z 2012 r. rekomenduje się terapię następującymi lekami przeciwpsychotycznymi:

- ⊕ amisulprydem;
- ⊕ aripiprazolem;
- ⊕ asenapiną;
- ⊕ kwetiapiną;
- ⊕ olanzapiną (podawaną doustnie, we wstrzyknięciu domięśniowym i w postaci o przedłużonym uwalnianiu);
- ⊕ rysperydonem (doustnym oraz przedłużonym działaniu);
- ⊕ sertyndolem;
- ⊕ zyprazydon (doustnym i we wstrzyknięciu domięśniowym);
- ⊕ klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi.

W publikacji z 2015 roku leki przeciwpsychotyczne II generacji określono jako leki 1. wyboru w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii. Jedynym klasycznym lekiem przeciwpsychotycznym zaliczonym do grupy leków 1. wyboru był haloperidol.

W zaleceniach z 2015 r. zwrócono szczególną uwagę na znaczenie decyzji o zmianie terapii. Zmiana leku przeciwpsychotycznego musi być dobrze uzasadniona klinicznie, gdyż wiąże się z ryzykiem wystąpienia nawrotu i działań niepożądanych.

Zarówno w zaleceniach z 2012 r., jak i w publikacji z 2015 r. opisano konieczność utrzymania odpowiednio długiego okresu terapii podtrzymującej. W leczeniu podtrzymującym powinno stosować się lek przeciwpsychotyczny, który wywołał odpowiednią odpowiedź na leczenie w fazie ostrej.

W przypadku braku odpowiedzi lub w przypadku niepełnej odpowiedzi na leczenie zaleca się weryfikację rozpoznania, doboru leku, dawki, współpracy chorego z lekarzem. Jeśli brak poprawy się utrzymuje, rekomendowane opcje terapeutyczne obejmują w pierwszej kolejności zmianę terapii na inny lek przeciwpsychotyczny, następnie zmianę terapii na leczenie klozapiną, rozszerzenie leczenia o dodatkowy lek przeciwpsychotyczny, lek normotymiczny, przeciwdepresyjny lub inny, bądź zastosowanie elektrowstrząsów.

**W wydanych w 2015 roku *Wskazówkach do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu* wymienione i opisane są 4 dostępne w Polsce leki przeciwpsychotyczne w postaci o przedłużonym działaniu:**

- ⊕ risperidon;
- ⊕ aripiprazol;
- ⊕ olanzapina;
- ⊕ paliperidon.

**Terapię lekami przeciwpsychotycznymi o przedłużonym działaniu należy rozważyć u chorych spełniających następujące warunki:**

- ⊕ konieczność stosowania leczenia przeciwpsychotycznego;
- ⊕ przewidywany długi okres leczenia;
- ⊕ konieczność poprawy współpracy chorego w leczeniu.

Szczegółowy opis zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3.**  
**Opis polskich zaleceń dotyczących postępowania w leczeniu schizofrenii**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
<p>Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii z roku 2012 [Jarema 2012]</p>	<p>Zastosowanie każdego leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub II generacji) powinno być uzasadnione klinicznie. Zmiana leku przeciwpsychotycznego musi być uzasadniona klinicznie. <b>Nie należy zmieniać leczenia u chorego, którego stan psychiczny jest zadowalający przy dotychczasowym leczeniu.</b></p> <p>Podstawą do stosowania leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub atypowego) w leczeniu danego zaburzenia psychicznego jest Charakterystyka Produktu Leczniczego. Jednakże, biorąc pod uwagę wiedzę medyczną i doświadczenie, dopuszczalne jest stosowanie leku przeciwpsychotycznego także poza wskazaniami zawartymi w ChPL. W takim przypadku lekarz musi dokonać odpowiedniego wpisu w dokumentację medyczną chorego, uzasadniającego zastosowanie danego leku.</p> <p>Leczenie lekami przeciwpsychotycznymi, tak jak każde leczenie przeciwpsychotyczne, <b>powinno być prowadzone długo, aż do uzyskania satysfakcjonującej wielowymiarowej (objawowej, funkcjonalnej i subiektywnej) poprawy</b>, a często także poprawy współpracy chorego w leczeniu. Sam fakt uzyskania poprawy stanu chorego nie jest wystarczającym argumentem dla</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>zaprzestania leczenia, gdyż ryzyko pogorszenia wpisane jest w naturę psychoz. <b>Dlatego zaleca się kontynuowanie odpowiednio długo leczenia lekiem przeciwpsychotycznym, który przyniósł poprawę stanu chorego.</b></p> <p><u>Zalecane leki przeciwpsychotyczne II generacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>amisulpryd</b> (w dawce 100-800 mg (w I epizodzie 100-400 mg)). Wskazania szczególne: objawy negatywne, objawy afektywne, aktywizacja chorych;</li> <li>⊗ <b>arypiprazol</b> (w dawce 10-30 mg (w I epizodzie 10-20 mg)). Wskazania szczególne: objawy negatywne, uprzednia zła tolerancja innych leków;</li> <li>⊗ <b>asenapina</b> (w dawce 5-20 mg) Wskazania szczególne: epizod maniakalny w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I;</li> <li>⊗ <b>kwetiapina</b> (w dawce 100-750 mg (w I epizodzie 100-600 mg)). Wskazania szczególne: objawy negatywne, średnie nasilenie objawów, objawy afektywne, nasilone objawy pozapiramidowe;</li> <li>⊗ <b>olanzapina</b> (w dawce 5-20 mg). Wskazania szczególne: objawy pozytywne, objawy negatywne, niepokój, pobudzenie, bezsenność;</li> <li>⊗ <b>olanzapina iniekcje domięśniowe</b> (w dawce 5-20 mg). Wskazania szczególne: opanowanie pobudzenia i zaburzeń zachowania u chorych na schizofrenię lub z epizodem manii;</li> <li>⊗ <b>olanzapina o przedłużonym uwalnianiu</b> (w dawce 210-405 mg). Należy stosować wyłącznie u chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej. Leczenie wymaga zapewnienia możliwości obserwacji chorego przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny, ze względu na niskie ryzyko (ok. 0,1% wstrzyknięć) wystąpienia zespołu poiniekcyjnego, który charakteryzuje się objawami przedawkowania leku (nadmiernego uspokojenia i/lub stanu majaczeniowego);</li> <li>⊗ <b>rysperydon</b> (w dawce 1-6 mg (przy I epizodzie w dawce 1-5 mg) Wskazania szczególne: objawy negatywne, objawy pozytywne, aktywizacja chorych;</li> <li>⊗ <b>rysperydon o przedłużonym działaniu</b> (w dawce 25-50 mg co 2 tyg. (przy I epizodzie 25-37,5 co 2 tyg.)). Wskazania szczególne: nawrót objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego podczas terapii neuroleptykami. Udokumentowany uporczywy brak współpracy rozumie się jako długotrwałe (trwające co najmniej 4 tygodnie) i utrzymujące się mimo prób zmiany postępowania chorego, co najmniej jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niestosowanie się chorego do zaleceń lekarza w przedmiocie przyjmowania leku w zaleconej dawce i w zalecony sposób; przez zalecenia lekarza rozumie się poinformowanie chorego o konieczności i sposobie leczenia (czyli wyboru leku, jego dawkowania i formy podawania leku);</li> <li>⊗ stosowanie leków i ich dawek niezgodnie z zaleceniem lekarza;</li> <li>⊗ dokonywanie niezaleconych przez lekarza i nieuzasadnionych medycznie przerw w przyjmowaniu leków;</li> <li>⊗ niezgłaszanie się na kolejne wizyty do lekarza, w sytuacji gdy powoduje to niezalecane zmiany w przyjmowaniu leków;</li> </ul> </li> <li>⊗ <b>sertyndol</b> (w dawce 12-20 mg). Wskazania szczególne: przy niemożliwości osiągnięcia skutecznego efektu leczenia (objawy negatywne, objawy pozytywne) innymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym przynajmniej jednym lekiem II generacji;</li> <li>⊗ <b>zyprazydon</b> (w dawce 40-160 mg (w I epizodzie 20-120 mg)). Wskazania szczególne: objawy pozytywne, objawy negatywne;</li> <li>⊗ <b>zyprazydon iniekcje domięśniowe</b> – (w dawce 40-160 mg (w I epizodzie 20-120 mg)). Wskazania szczególne: szybkie opanowanie pobudzenia u chorych na schizofrenię.</li> </ul> <p>Klasyczne leki przeciwpsychotyczne mogą z powodzeniem być stosowane u różnych chorych i nie jest zalecane zmienianie leków klasycznych na leki II generacji bez uzasadnienia.</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
<p>Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii z roku 2015 [Jarema 2015a]</p>	<p><u>Pierwszy epizod schizofrenii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinna być podjęta po całościowej ocenie sytuacji chorego, w porozumieniu z nim i jego rodziną;</li> <li>⊗ leki z wyboru stanowią leki przeciwpsychotyczne II generacji;</li> <li>⊗ leki rekomendowane w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1. wyboru:</b> rysperydon, olanzapina, kwetiapina, haloperidol, amisulpryd, aripiprazol, zyprazydon;</li> <li>• <b>2. wyboru:</b> paliperydon, sertyndol, pozostałe klasyczne leki przeciwpsychotyczne: asenapina, iloperidon, lurazydon, zotepina, klozapina;</li> </ul> </li> <li>⊗ zalecane jest stosowanie niskich dawek leków przeciwpsychotycznych;</li> <li>⊗ wybór konkretnej terapii opiera się o czynniki takie jak: obraz kliniczny, konieczność podania leku w iniekcjach, oceny współpracy chorego w leczeniu farmakologicznym, stan somatyczny, ewentualne doświadczenie w dotychczasowej terapii chorego;</li> <li>⊗ decyzja o podjęciu leczenia klozapiną powinna być podejmowana po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych i ze świadomością ryzyka uciążliwych działań niepożądanych, jakim obarczona jest ta terapia.</li> </ul> <p>Jeśli u chorego występuje konieczność podania leku przeciwpsychotycznego należy zastosować lek z grupy przeciwpsychotyczny II generacji. W przypadku odnotowania poprawy, leczenie należy kontynuować, przez co najmniej 6 miesięcy. <b>Czas trwania leczenia podtrzymującego wynosi 1-2 lata.</b> W przypadku braku lub niepełnej poprawy należy dokonać weryfikacji rozpoznania, doboru leku, dawki, współpracy. Utrzymujący się brak poprawy jest wskazaniem do zmiany terapii na inny lek II generacji lub klasyczny. Jeśli wciąż utrzymuje się brak lub niepełna poprawa, należy ponownie zmienić terapię (na inny lek przeciwpsychotyczny I lub II generacji lub na klozapinę). W przypadku braku skuteczności po tej zmianie, należy zmienić lek na klozapinę, zastosować potencjalizację lekiem normotymicznym, przeciwdepresyjnym lub innym lub zastosować elektrowstrząsy. Przy wciąż utrzymującym się braku poprawy kolejne opcje stanowią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ weryfikacja rozpoznania, doboru leku, dawki, współpracy;</li> <li>⊗ monoterapia dotychczas niezastosowanym lekiem przeciwpsychotycznym;</li> <li>⊗ leczenie skojarzone dwoma lub więcej lekami przeciwpsychotycznymi lub lekiem przeciwpsychotycznym i lekiem normotymicznym (lub przeciwdepresyjnym);</li> <li>⊗ elektrowstrząsy (o ile nie były stosowane wcześniej);</li> <li>⊗ potencjalizacja innym lekiem.</li> </ul> <p><u>Dobowe dawki leków przeciwpsychotycznych:</u></p> <p>a) <u>Leki klasyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chlorpromazyna 100-800 mg;</li> <li>⊗ chlorprotiksen 50-600 mg;</li> <li>⊗ flufenazyna 5-30 mg;</li> <li>⊗ flupentyksol 3-30 mg;</li> <li>⊗ haloperidol 5-20 mg;</li> <li>⊗ lewomepromazyna 50-300 mg;</li> <li>⊗ perazylna 200-1000 mg;</li> <li>⊗ perfenazyna 4-64 mg;</li> <li>⊗ promazyna 200-1000 mg;</li> <li>⊗ sulpiryd 200-1200 mg;</li> <li>⊗ trifluoperazylna 10-60 mg;</li> <li>⊗ zyklopentiksol 25-100 mg.</li> </ul> <p>b) <u>Leki II generacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ amisulpryd 100-800 mg;</li> <li>⊗ aripiprazol 7,5-30 mg;</li> <li>⊗ kwetiapina 200-750 mg;</li> <li>⊗ olanzapina 5-25 mg;</li> <li>⊗ rysperydon 1-8 mg;</li> <li>⊗ sertyndol 8-24 mg;</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zyprazydon 80-160 mg;</li> <li>⊗ klozapina 100-800 mg.</li> </ul> <p><u>Leczenie kolejnego epizodu schizofrenii (w sytuacji, gdy chory momencie wystąpienia objawów nie przyjmował leków przeciwpsychotycznych):</u></p> <p>Jeśli u chorego występuje konieczność podania leku przeciwpsychotycznego należy zastosować lek z grupy leków przeciwpsychotycznych klasycznych lub II generacji. W przypadku odnotowania poprawy, leczenie należy kontynuować, przez co najmniej 6 miesięcy. <b>Czas trwania leczenia podtrzymującego wynosi 1-2 lata.</b> W przypadku braku poprawy kolejne kroki są podobne do postępowania w pierwszym epizodzie schizofrenii, jedynie w kolejnym epizodzie u chorych można wcześniej rozważyć włączenie terapii klozapiną.</p> <p>Zaleca się monoterapię, jednak w przypadku braku poprawy lub niepełnej poprawy jedną z opcji terapeutycznych jest potencjalizacja terapii przez dodanie leku normotymicznego lub przeciwdepresyjnego. Spośród leków normotymicznych najczęściej wybiera się pochodne kwasu walproinowego, rzadziej karbamazepinę, lamotryginę lub sole litu.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>Celem leczenia podtrzymującego, czyli kontynuacji terapii przeciwpsychotycznej prowadzonej w okresie ostrych zaburzeń psychotycznych, jest <b>utrzymanie dobrego stanu chorego, zmniejszenie ryzyka nawrotu, optymalizacja jakości życia chorego i przywrócenie w miarę dobrego funkcjonowania chorego.</b></p> <p>Terapia podtrzymująca opiera się na farmakoterapii i oddziaływaniu psychospołecznym. <b>Stosuje się ten lek, który w terapii zaostrzenia pozwolił uzyskać poprawę stanu chorego.</b> Przez pierwsze 6 miesięcy stosuje się go w podobnej dawce. Zalecane jest leczenie ciągle, a nie przerywane (interwencyjne). <b>Okres leczenia podtrzymującego powinien wynosić 1-2 lata po pierwszym epizodzie i co najmniej 5 lat po przebytych 2 lub więcej epizodach, przy czym często zachodzi konieczność przedłużenia tego okresu.</b> Nie zaleca się przerywania terapii chorym z zachowaniami agresywnymi lub po próbach samobójczych. Jeśli decyzja o przerwaniu terapii zostanie podjęta, należy lek odstawić stopniowo.</p> <p><u>Leczenie zaostrzenia schizofrenii u chorego, który przyjmuje leki przeciwpsychotyczne:</u></p> <p>Należy zweryfikować rozpoznanie, dobór leku i jego dawkowanie. Jeśli nie wystąpi poprawa lub wystąpi niepełna poprawa należy rozważyć czy obecnie stosowany lek jest jedynym właściwym dla tego chorego. Jeśli tak to należy dodać inny lek przeciwpsychotyczny, normotymiczny lub przeciwdepresyjny. Jeśli nie jest jedynym właściwym lekiem lub gdy dodanie innego leku nie skutkuje uzyskaniem poprawy, bądź poprawa jest niepełna to należy zmienić terapię na inny lek przeciwpsychotyczny klasyczny lub II generacji. W przypadku ponownego braku poprawy należy zmienić lek na klozapinę lub na inny lek przeciwpsychotyczny.</p> <p>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>Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu z roku 2015 [Jarema</p>	<p>Terapię lekami przeciwpsychotycznymi o przedłużonym działaniu należy rozważyć u chorych spełniających następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ konieczność stosowania leczenia przeciwpsychotycznego;</li> <li>⊗ przewidywany długi okres leczenia;</li> <li>⊗ konieczność poprawy współpracy chorego w leczeniu.</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
2015b]	<p><u>Leki przeciwpsychotyczne II generacji o przedłużonym działaniu stosowane w leczeniu schizofrenii:</u></p> <p><b>Rysperydon o przedłużonym działaniu</b> – zastosowanie w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u chorych aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.</p> <p><u>Rozpoczynanie leczenia:</u> Zaleca się, aby przed podaniem rysperydonu o przedłużonym działaniu chory był leczony lekiem przeciwpsychotycznym (preferowany jest rysperydon, jeśli jest to inny lek, należy zmienić terapię na rysperydon i sprawdzić, czy chory odnosi korzyść z leczenia i czy nie ma przeciwwskazań do jego stosowania).</p> <p><u>Prowadzenie leczenia:</u> Lek stosuje się w najniższej możliwej dawce podawanej zwykle co 2 tygodnie. Odstęp między kolejnymi iniekcjami można wydłużać, jeżeli skuteczność leczenia jest dobra, a ewentualne działania niepożądane wymagają albo obniżenia dawki (co jest możliwe w przypadku dawek wyższych niż 25 mg) albo stosowania leków korygujących. Nie zaleca się podawania leku rzadziej niż co 4 tygodnie. W przypadku zaistnienia potrzeby zwiększenia dawki, nie należy tego robić częściej niż co 4 tygodnie (przy czym należy odczekać 3 tygodnie od ostatniej iniekcji, aby sprawdzić czy jest to konieczne). Nie należy zwiększać dawki leku powyżej 50 mg co 2 tygodnie. U osób starszych zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki leku, z reguły 25 mg co 2 tygodnie. Dawkę maksymalną (50 mg co 2 tygodnie) można stosować wyjątkowo i ostrożnie. Nie zaleca się stosowania leku u osób poniżej 18. r.ż.</p> <p><u>Tolerancja:</u> Jeżeli u chorego leczonego rysperydonem o przedłużonym działaniu wystąpią objawy niepożądane, należy w pierwszej kolejności rozważyć zmniejszenie dawki leku, następnie zwiększenie odstępów między iniekcjami. W dalszej kolejności należy rozważyć podawanie leków korygujących objawy niepożądane. Ostrożności wymaga stosowanie leku u chorych z otępieniem oraz z chorobami naczyniowymi mózgu. Ryzyko zdarzeń niepożądanych, a nawet zgonu w takich przypadkach jest większe, ale mechanizm tego działania nie jest znany.</p> <p><b>Arypiprazol o przedłużonym działaniu</b> – stosowany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u chorych, u których uzyskano stabilny stan za pomocą leków przeciwpsychotycznych podawanych doustnie. Nie należy stosować go u osób starszych z otępieniem. Ze stosowaniem arypirazolu o przedłużonym działaniu wiąże się zwiększone ryzyko zgonu, przede wszystkim z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie rekomenduje się stosowania go u chorych poniżej 18. r.ż.</p> <p><u>Rozpoczynanie leczenia:</u> Chorym wcześniej nie przyjmującym arypirazolu należy podawać doustną postać leku przed rozpoczęciem terapii o przedłużonym działaniu, w celu oceny tolerancji. U chorych uprzednio stosujących doustny arypirazol należy podać iniekcję w dawce 400 mg, równocześnie kontynuując lek doustny przez 14 dni, aby utrzymać stabilny poziom leku we krwi. Zasada kontynuowania leczenia doustnego przez dwa tygodnie od podania pierwszej iniekcji dotyczy również chorych w przeszłości dobrze tolerujących arypirazol, u których aktualnie stosowany jest inny lek przeciwpsychotyczny. Po tym czasie można wycofać formę doustną, kontynuując iniekcje 400 mg arypirazolu co 4 tygodnie.</p> <p><u>Prowadzenie leczenia:</u> Zaleca się podawanie 400 mg arypirazolu o przedłużonym działaniu co 4 tygodnie. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych można zmniejszyć dawkę do 300 mg co 4 tygodnie. Jeśli iniekcja została pominięta (czas od ostatniej iniekcji &gt;6 tygodni), należy podać arypirazol o przedłużonym działaniu i równocześnie arypirazol w formie doustnej przez 14 dni. Po zaprzestaniu podawania iniekcji należy pamiętać o utrzymywaniu się poziomu arypirazolu w organizmie; okres półtrwania leku wynosi 47 dni dla dawki 400 mg i 30 dni dla dawki 300 mg. Nie ustalono skutecznej i bezpiecznej dawki dla chorych powyżej 65. r.ż., jednak doświadczenie kliniczne wskazuje na zasadność rozpoczynania leczenia od niższej dawki (300 mg).</p> <p><b>Olanzapina o przedłużonym działaniu</b> – w Polsce stosowana w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej. Ze względu na brak badań nie zaleca się stosowania leku u chorych w wieku powyżej 65 lat oraz u dzieci</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>i młodzieży. Stosowanie leku nie jest również zalecane u osób z zaburzeniami czynności nerek i/lub wątroby.</p> <p><b>Rozpoczynanie leczenia:</b> Po uzyskaniu stabilizacji stanu chorego podczas leczenia olanzapiną doustną, należy rozpocząć podawanie olanzapiny o przedłużonym działaniu od najmniejszej możliwej dawki (zwykle w odstępie 4 tygodni). Lek należy podawać głęboko w mięsień pośladkowy. Jego podanie powinno odbywać się w warunkach pozwalających na obserwację chorego po wstrzyknięciu, zapewniających właściwą opiekę medyczną w razie wystąpienia zespołu poiniekcyjnego.</p> <p><b>Prowadzenie leczenia:</b> Zwykle stosuje się lek w najniższej możliwej dawce podawanej zwykle co 4 tygodnie. Jeśli lekarz ze względów klinicznych zdecyduje o krótkotrwałym stosowaniu olanzapiny w obu postaciach (doustnej i przedłużonej), przeliczona dawka łączna olanzapiny nie powinna być większa od jej maksymalnej zarejestrowanej dawki (20 mg/dobę). Należy rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu olanzapiny (np. płeć żeńska, podeszły wiek, chory niepalący tytoniu, politerapia).</p> <p><b>Tolerancja:</b> Każdy chory przed rozpoczęciem i okresowo w trakcie leczenia olanzapiną o przedłużonym działaniu powinien być starannie monitorowany w celu uniknięcia zaburzeń metabolicznych. Obserwacja ta powinna obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ dokładny wywiad (w tym obciążenie rodzinne);</li> <li>⊛ kontrolę parametrów metabolicznych:</li> <li>⊛ przed leczeniem: obwód pasa, wskaźnik BMI, glikemia (na czczo), lipidogram, ciśnienie krwi (RR);</li> <li>⊛ po 4 tygodniach: BMI, RR;</li> <li>⊛ po 8 tygodniach: BMI;</li> <li>⊛ po 12 tygodniach: BMI, RR, glikemia, lipidogram;</li> <li>⊛ kwartalnie: BMI, obwód pasa;</li> <li>⊛ w razie stwierdzenia odchyleń od normy należy powtórzyć badania i zweryfikować leczenie przeciwpsychotyczne;</li> <li>⊛ w razie utrzymywania się odchyleń od normy w badaniach laboratoryjnych lub wzrostu BMI albo obwodu pasa: kontrola diety i stylu życia, wykluczenie choroby somatycznej, zmniejszenie dawki leku przeciwpsychotycznego, zmiana na lek o mniejszym ryzyku zaburzeń metabolicznych (arypirazol, zyprazydon, sertindol).</li> </ul> <p>Po każdym wstrzyknięciu leku należy obserwować chorego przez co najmniej 3 godziny w warunkach placówki służby zdrowia, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu poiniekcyjnego. Bezpośrednio przed opuszczeniem placówki przez chorego należy upewnić się, że jest on świadomy, zorientowany i nie występują u niego żadne objawy przedawkowania leku. Jeśli istnieje podejrzenie przedawkowania olanzapiny, należy zapewnić ścisły nadzór medyczny i obserwować chorego do czasu ustąpienia objawów zespołu poiniekcyjnego. Nie jest zalecane podejmowanie działań mających na celu przyspieszenie eliminacji leku.</p> <p><b>Paliperidon o przedłużonym działaniu</b> – stosowany w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych na schizofrenię, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie risperidonem lub paliperidonem w formie doustnej.</p> <p><b>Rozpoczynanie leczenia:</b> U części chorych na schizofrenię, którzy wcześniej dobrze reagowali na leczenie doustnym paliperidonem lub risperidonem, można stosować paliperidon o przedłużonym działaniu bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji. Jeżeli chory był wcześniej leczony innym lekiem, powinien najpierw otrzymać doustnie risperidon lub paliperidon, a dopiero paliperidon o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>Dawkowanie:</b> Zaleca się rozpoczęcie stosowania leku od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (8. dzień). W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 75 mg co miesiąc, przy czym</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>u niektórych chorych korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i/lub skuteczności. Chorzy z nadwagą lub otyli mogą wymagać większych dawek. Po podaniu drugiej dawki, kolejne comiesięczne dawki podtrzymujące można wstrzykiwać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Dostosowanie dawki podtrzymującej można przeprowadzać co miesiąc. Podczas dobierania dawki należy uwzględnić charakterystykę przedłużonego uwalniania leku, ponieważ całkowity skutek leczniczy jego podawania może uwidocznic się dopiero po kilku miesiącach. W wyjątkowych sytuacjach można zastosować tolerancję 1–2 dni przy podawaniu kolejnych dawek paliperydonu o przedłużonym działaniu. W stanie stabilnym kolejną comiesięczną dawkę można podać z tolerancją do kilku dni.</p> <p><b>Prowadzenie leczenia:</b> Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania doustnego rysperydonu lub paliperydonu z postacią paliperydonu o przedłużonym działaniu. W momencie rozpoczęcia leczenia paliperydonem o przedłużonym działaniu można przerwać terapię stosowanym wcześniej preparatem doustnym. Przesuwając chorego z leczenia rysperydonem w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu na leczenie paliperydonem o przedłużonym działaniu, należy ten ostatni lek podać zamiast kolejnej iniekcji rysperydonu. Następnie należy kontynuować stosowanie paliperydonu w odstępach miesięcznych. W takim przypadku nie jest wymagane podanie kolejnej iniekcji leku w 8 dni po pierwszej iniekcji. U chorych, których stan ustabilizowano wcześniej za pomocą różnych dawek rysperydonu o przedłużonym działaniu, przy zmianie na paliperydon o przedłużonym działaniu sugeruje się podwojenie wielkości dawki przy jednoczesnym zwiększeniu odstępu pomiędzy iniekcjami (co miesiąc zamiast co 2 tygodnie).</p> <p>W przypadku decyzji o zaprzestaniu leczenia należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter uwalniania paliperidonu. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków przeciwpsychotycznych należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe. Nie należy stosować paliperydonu u chorych w ostrej psychozie i/lub pobudzonych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.</p> <p><b>Tolerancja:</b> Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon podawany jest chorym z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT. Jeśli wystąpią objawy późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu. Paliperydon należy stosować ostrożnie u chorych, u których w trakcie jego stosowania poziom prolaktyny ulega podwyższeniu. Paliperydon może wywoływać u niektórych chorych hipotonię ortostatyczną.</p> <p>Należy również zachować ostrożność stosując lek u chorych, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżyć próg drgawkowy. Nie zaleca się stosowania leku u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;50 ml/min) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha). Również u chorych w podeszłym wieku z otępieniem, u których występuje ryzyko udaru mózgu, należy zachować ostrożność podczas stosowania leku.</p>



---

### 3.7.3. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

W wytycznych zagranicznych i polskich zaleceniach terapeutycznych chorym w fazie stabilnej choroby zaleca się leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu w przypadku kiedy preferują taką formę podania leku lub w sytuacji, kiedy chory ma trudności ze stosowaniem się do zaleceń lekarza i regularnym przyjmowaniem leków.

Zaburzona współpraca chorego w leczeniu stanowi jedną z poważniejszych trudności w prowadzeniu leczenia farmakologicznego. Poprzez współpracę rozumie się stosowanie chorego do zaleceń lekarza dotyczących przyjmowania leków, a także współdziałanie chorego w procesie leczenia, czyli przestrzeganie innych zaleceń (zmiany trybu życia, diety, niestosowania używek). Zła współpraca przy leczeniu farmakologicznym przyjmuje różne formy, jak np. zupełne nieprzyjmowanie leków, przyjmowanie innych dawek niż zalecane, nieregularne przyjmowanie leków, przerwy w terapii czy samowolna zamiana leków [Jarema 2016].

W schizofrenii, jako chorobie psychicznej o przeważnie przewlekłym charakterze, cechującej się występującymi fazami zaostrzeń choroby i okresami remisji, szczególne znaczenie ma stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich, nie tylko w fazie psychotycznej, ale także w fazie stabilnej choroby. Według informacji zawartych w wytycznych NICE 2014 przerwanie leczenia powoduje wysokie ryzyko wystąpienia nawrotu w ciągu 1-2 lat [NICE 2014].

Główną przyczyną zaostrzeń w schizofrenii 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].

Zastosowanie leku przeciwpsychotycznego o przedłużonym działaniu podawanego we wstrzyknięcia zamiast wyboru postaci doustnej leku wyklucza możliwość manipulowania dawką przez chorego czy przerwy w codziennym przyjmowaniu leku.

W porównaniu do komparatora (Xeplion®, palmitynian paliperidonu podawany we wstrzyknięciu co miesiąc) produkt leczniczy Trevicta® podaje się w większych odstępach

---

czasu, co wiąże się ze zwiększonym komfortem chorego, ze względu na zmniejszoną liczbę wykonywanych wstrzyknięć.

Dane pochodzące z badań rzeczywistej praktyki klinicznej [Taipale 2018, Tiihonen 2017] wskazują na lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, mniejsze ryzyko ponownej hospitalizacji, nieskuteczności terapii i śmierci u chorych stosujących w palmitynian paliperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu w porównaniu z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

### 3.7.4. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>3</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leków przeciwpsychotycznych w leczeniu chorych na schizofrenię. Łącznie odnaleziono 13 dokumentów.

AOTMiT wydał 13 dokumentów dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na schizofrenię, w tym 10 rekomendacji Prezesa AOTMiT i 3 stanowiska Rady Konsultacyjnej. Prezes AOTMiT wydał siedem pozytywnych rekomendacji (w roku 2010 dla amisulprydu, aripiprazolu, sertindoulu, w roku 2011 dla rysperydonu, w 2013 i 2015 roku dla palmitynianu paliperydonu i w 2018 roku dla lurazydonu) oraz 3 negatywne (w roku 2010 dla zyprazydonu, w 2014 dla chlorowodoru flufenazyny i dekanianu flufenazyny, w 2015 roku dla aripiprazolu). Rada Konsultacyjna wydała dwa stanowiska pozytywne (w roku 2009 dla paliperidonu i w roku 2010 dla olanzapiny) oraz jedno negatywne (w roku 2007 dla kwetiapiny).

Przyczyną rekomendacji dotyczącej usunięcia zyprazydonu (Zeldox®) we wskazaniu schizofrenia z wykazu świadczeń gwarantowanych było zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii i nagłej śmierci z powodu ustania krążenia przy skuteczności zyprazydonu podobnej jak leków przeciwpsychotycznych I generacji.

W dokumencie z 2014 roku Prezes AOTMiT nie rekomendował finansowania chlorowodoru flufenazyny oraz dekanianu flufenazyny ze środków publicznych. Przyczyną była przynależność leku do leków przeciwpsychotycznych I generacji, stosowanych w polskiej praktyce jedynie w przypadku przeciwwskazań dla stosowania leków II generacji, przy

---

<sup>3</sup> W tym również stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)



---

jednoczesnym braku wyróżniającej się skuteczności lub profilu bezpieczeństwa ocenianych substancji. Ponadto wskazano, iż na wykazie refundowanych leków dostępnych jest wiele produktów leczniczych stanowiących alternatywę dla chlorowodorku flufenazyny oraz dekanian flufenazyny.

Powodem negatywnej rekomendacji dotyczącej objęcia refundacją aripiprazolu we wskazaniu schizofrenia u dorosłych chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego jest brak uzasadnienia zawężenia wskazania oraz brak w dowodach dostarczonych przez wnioskodawcę wyczerpującego porównania pod względem ekonomicznym i finansowym względem aripiprazolu w postaci doustnej, który w warunkach polskich stanowi istotny komparator. W dokumencie rekomendowano jednak ewentualne objęcie refundacją ocenianej terapii, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który będzie zapewniać obniżenie kosztów terapii aripiprazolem do kosztu terapii aripiprazolem w postaci doustnej.

Wydane w 2007 roku negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej odnośnie kwetiapiny uzasadniono dużą niezgodnością opracowania przedstawionego przez wnioskodawcę z wytycznymi AOTMiT dotyczącymi opracowania oceny technologii medycznych, co tym samym oznaczało brak wystarczającego poziomu wiarygodności.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Lurazydon (Latuda®)	Rekomendacja Prezesa 2018 [RP Latuda 2018]	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (schizofrenia)	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej.
Arypiprazol (Abilify Maintena®)	Rekomendacja Prezesa 2015 [RP Abilify Maintena 2015]	Negatywna	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	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją produktu leczniczego Abilify Maintena® we wnioskowanym wskazaniu z proponowaną ceną zbytu netto. Przedstawione dowody wskazują na porównywalność terapii względem innych produktów leczniczych, w tym terapii o przedłużonym uwalnianiu, nie uzasadniają jednak zawężenia wskazania i nie zawierają wyczerpującego porównania pod względem ekonomicznym i finansowym względem istotnego w warunkach polskich komparatora, jakim jest arypiprazol w postaci doustnej (dostępne dowody naukowe wskazują na pewno na nie gorszą skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii wobec terapii z zastosowaniem doustnej formy leku, lecz zabrakło porównania kosztów terapii oraz oszacowania wpływu decyzji o objęciu refundacją arypiprazolu o przedłużonym uwalnianiu na budżet płatnika publicznego w przypadku zastępowania doustnego arypiprazolu. Porównanie kosztów miesięcznych obu terapii pozwala domniemywać o istotnym wzroście refundacji.  Biorąc pod uwagę istotność problemu zdrowotnego oraz możliwość zapewnienia adekwatnej terapii chorym ze schizofrenią, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją ocenianej terapii pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				ryzyka, który będzie zapewniać obniżenie kosztów terapii aripiprazolem o przedłużonym uwalnianiu do kosztu terapii aripiprazolem w postaci doustnej.
Palmitynian paliperydonu (Xeplion®)	Rekomendacja Prezesa 2015 [RP Xeplion 2015]	Pozytywna	Schizofrenia 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	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe wskazują, że palmitynian paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa w odniesieniu do rysperydonu. Wobec powyższego stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego również wydaje się być porównywalny między ocenianymi technologiami lekowymi. Wyniki analizy wpływu na budżet oraz ekonomicznej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego, jednakże dzięki zaproponowanemu przez wnioskodawcę instrumentowi podziału ryzyka prawdopodobne jest zmniejszenie kosztów.
Chlorowodorek flufenazyny (Lyogen®), dekonian flufenazyny (Lyogen Depot®)	Rekomendacja Prezesa 2014 [RP Lyogen 2014]	Negatywna	Schizofrenia paranoidalna	Dostępne dowody naukowe wskazują na podobną skuteczność i bezpieczeństwo flufenazyny w leczeniu schizofrenii paranoidalnej do pozostałych leków neuroleptycznych I generacji. Obecnie w polskiej praktyce klinicznej w pierwszej kolejności stosuje się leki II generacji, zaś leki I generacji jedynie w przypadku występowania przeciwwskazań. Na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych jest wiele produktów leczniczych stanowiących alternatywę dla flufenazyny.
Palmitynian paliperydonu (Xeplion®)	Rekomendacja Prezesa 2013 [RP Xeplion 2013]	Pozytywna	Schizofrenia u dorosłych chorych po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem	Palmitynian paliperydonu (Xeplion®) wykazuje podobną skuteczność i ma podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak długodziałająca postać rysperydonu podawana w iniekcji, którą należy podawać co dwa tygodnie. Przewagą Xeplionu® jest stosowanie go raz na miesiąc, co ułatwia chorym

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem	stosowanie się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji.
Rysperydon (Rispolept Consta <sup>®</sup> )	Rekomendacja Prezesa 2011 [RP Rispolept 2011]	Pozytywna	Schizofrenia u chorych, u których wystąpił nawrót objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	Prezes Agencji, uwzględniając stanowisko Rady Konsultacyjnej, stwierdza za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Rispolept Consta <sup>®</sup> ”. Dostępność leków antypsychotycznych występujących w postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu ma podstawowe znaczenie w terapii, szczególnie wobec braku współpracy chorego. Dostępne opublikowane dane oparte na wynikach badań klinicznych pozwalają wnioskować, że stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu pozwala na poprawę stanu psychicznego i funkcjonowania chorych na schizofrenię oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji. Stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii może działać bardziej korzystnie na procesy mielinizacji mózgu w porównaniu z rysperydonem podawanym doustnie.
Amisulpryd (Solian <sup>®</sup> )	Rekomendacja Prezesa 2010 [RP Solian 2010]	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (schizofrenia)	Amisulpryd jest skutecznym lekiem przeciypsychotycznym II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciypsychotycznych II generacji.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Arypiprazol (Abilify <sup>®</sup> )	Rekomendacja Prezesa 2010 [RP Abilify 2010]	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (schizofrenia)	Arypiprazol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.
Olanzapina (ZypAdhera <sup>®</sup> )	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2010 [RK ZypAdhera 2010]	Pozytywna	Schizofrenia u chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	Forma domięśniowa olanzapiny, uznanego i skutecznego leku przeciwpsychotycznego, nie ustępuje formie doustnej w zakresie efektywności klinicznej, posiada zadowalający profil bezpieczeństwa oraz jest wygodniejsza w stosowaniu u niektórych chorych, stąd powinna być finansowana ze środków publicznych.
Sertindol (Serdolect <sup>®</sup> )	Rekomendacja Prezesa 2010 [RP Serdolect 2010]	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (schizofrenia)	Sertindol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa stosowania, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.
Zyprazydon (Zeldox <sup>®</sup> )	Rekomendacja Prezesa 2010 [RP Zeldox 2010]	Negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (schizofrenia)	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie produktu leczniczego Zeldox <sup>®</sup> z wykazu świadczeń gwarantowanych we wskazaniu schizofrenia ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii i nagłej śmierci z powodu ustania krążenia przy skuteczności zyprazydonu podobnej do leków przeciwpsychotycznych I generacji oraz ze względu na brak akceptacji Rady Konsultacyjnej dla finansowania zyprazydonu ze środków publicznych we wspomnianym wskazaniu.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Paliperidon (Invega <sup>®</sup> )	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2009 [RK Invega 2009]	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (schizofrenia)	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie paliperidonu ze środków publicznych pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do poziomu kosztów rysperydonu.</p> <p>Paliperidon wykazuje skuteczność kliniczną, podobną do innych leków stosowanych w leczeniu schizofrenii. Przewagą paliperidonu jest możliwość podawania leku raz na dobę, co może poprawiać stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich. Ponieważ można przypuszczać, że paliperidon, który jest aktywnym metabolitem rysperydonu, zastąpi w praktyce rysperydon, celowe jest finansowanie paliperidonu ze środków publicznych na takich samych zasadach jak rysperydonu.</p>
Kwetiapina (Ketrel <sup>®</sup> )	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2007 [RK Ketrel 2007]	Negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (schizofrenia)	<p>Z uwagi na dużą niezgodność opracowania przedstawionego przez wnioskodawcę z wytycznymi Agencji dotyczącymi przeprowadzenia oceny technologii medycznych Rada uznała, iż zawarte w opracowaniu dane nie prezentują wystarczającego poziomu wiarygodności, a przez to nie mogą stanowić podstawy dla rekomendowania Ministrowi Zdrowia finansowania ocenianej technologii.</p>

### 3.7.5. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Obecnie w Polsce jest wiele opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu schizofrenia. W tabeli poniżej na podstawie odnalezionych wytycznych oraz polskich zaleceń przedstawiono leki przeciwpsychotyczne rekomendowane w leczeniu schizofrenii wraz z opisem finansowania tych leków w Polsce.

**Tabela 5.**  
**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	Bezpłatna do limitu	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
	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
	Trifluoperazyna	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce	
	Zuklopentyksol	Bezpłatny do limitu	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe



Lek przeciwpsychotyczny		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	
		Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
Leki II generacji (atypowe)	Amisulpryd	Ryczałt	Schizofrenia
	Arypiprazol	Ryczałt	Schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa
		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
	Asenapina	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce	
	Kłozapina	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 (pozarejestryczne)
	Lurazydon	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce	
	Olanzapina	Ryczałt	Schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa Choroba Huntingtona (pozarejestryczne)
			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
	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	
		Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	
Sertindol	Ryczałt	Schizofrenia	

Lek przeciwpsychotyczny		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	
		Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
	Zotapina	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce	
	Zyprazydon	Ryczałt	Schizofrenia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Wykaz leków refundowanych*

## 4. Interwencja – palmitynian paliperydonu podawany raz na 3 miesiące

Charakterystyka palmitynianu paliperydonu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Trevicta®* oraz na podstawie danych z Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [EMA 2018].

Produkt leczniczy Trevicta® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 5 grudnia 2014 roku jako Paliperidone Janssen. Obecna nazwa produktu leczniczego została przyjęta 26 maja 2016 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV. Produkt Trevicta® dostępny jest w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w 4 dawkach:

- ⊕ Trevicta 175 mg®: każda ampułkostrzykawka zawiera 273 mg palmitynianu paliperydonu stanowiącego równoważnik 175 mg paliperydonu;
- ⊕ Trevicta 263 mg®: każda ampułkostrzykawka zawiera 410 mg palmitynianu paliperydonu stanowiącego równoważnik 263 mg paliperydonu;
- ⊕ Trevicta 350 mg®: każda ampułkostrzykawka zawiera 546 mg palmitynianu paliperydonu stanowiącego równoważnik 350 mg paliperydonu;
- ⊕ Trevicta 525 mg®: każda ampułkostrzykawka zawiera 819 mg palmitynianu paliperydonu stanowiącego równoważnik 525 mg paliperydonu;

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Trevicta®**

<p><b>Kod ATC<sup>4</sup></b></p>	<p>N05AX13 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne.</p>
<p><b>Działanie leku</b></p>	<p>Produkt leczniczy Trevicta® zawiera mieszaninę racemiczną (+)- i (-)-paliperidonu.</p> <p>Paliperidon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości klasycznych neuroleptyków. Paliperidon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperidonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym. Paliperidon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperidon jest silnym antagonistą receptorów D<sub>2</sub>, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, to rzadziej powoduje stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoninowy może zmniejszać tendencję paliperidonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.</p>
<p><b>Zarejestrowane wskazanie</b></p>	<p>Produkt leczniczy Trevicta® we wstrzyknięciach podawanych co 3 miesiące jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych chorych ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b></p>	<p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>U chorych ustabilizowanych klinicznie palmitynianem paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (preferowany okres leczenia co najmniej cztery miesiące) i nie wymagających dostosowania dawki, można zmienić terapię na produkt leczniczy Trevicta®. Rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Trevicta® należy zastąpić nim następną zaplanowaną dawkę palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (± 7 dni). Dawka produktu leczniczego Trevicta® powinna być 3,5 razy większa od wcześniej stosowanej dawki palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. Po dawce inicjującej produkt leczniczy Trevicta® należy podawać domięśniowo co 3 miesiące (± 2 tygodnie).</p> <p>W razie potrzeby dostosowanie dawki produktu leczniczego Trevicta® można przeprowadzać co 3 miesiące w zakresie dawek 175 mg do 525 mg, opierając się na indywidualnej tolerancji chorego i skuteczności. Z powodu przedłużonego uwalniania produktu leczniczego Trevicta® reakcja chorego na zmienioną dawkę może uwidocznic się dopiero po kilku miesiącach. Jeśli objawy nadal występują, należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.</p> <p><u>Sposób podawania:</u></p> <p>Produkt leczniczy Trevicta® jest przeznaczony wyłącznie do stosowania domięśniowego. Nie wolno go podawać w żaden inny sposób. Lek należy wstrzykiwać powoli, głęboko do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. W razie dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, należy rozważyć zamianę miejsca następnej iniekcji ze wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego na wstrzyknięcie do mięśnia pośladkowego (i odwrotnie).</p> <p>Produkt leczniczy można podawać wyłącznie za pomocą cienkościennych igieł dostarczonych w opakowaniu tego leku. Do podawania produktu leczniczego Trevicta® nie wolno stosować igieł z opakowania palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc ani innych dostępnych na rynku</p>

<sup>4</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>igieł.</p> <p>Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu leczniczego Trevicta<sup>®</sup> do naczynia krwionośnego.</p> <p>Przed podaniem należy sprawdzić zawartość ampułkostrzykawki pod kątem obecności ciał obcych lub zmian zabarwienia. Ważne, aby przez co najmniej 15 sekund wstrząsać intensywnie luźnym nadgarstkiem ampułkostrzykawkę z końcem zwróconym do góry, aby zapewnić jednorodność zawiesiny. Produkt leczniczy Trevicta<sup>®</sup> należy podać w ciągu 5 minut od wymieszania. Jeśli upływie więcej niż 5 minut, należy ponownie intensywnie wstrząsać przez co najmniej 15 sekund, aby odtworzyć zawiesinę.</p>
<b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b>	Lek Trevicta <sup>®</sup> ma być dostępny w ramach wykazu leków refundowanych
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b>	<p>Produkt leczniczy wydawany wyłącznie na receptę.</p> <p>Lek Trevicta<sup>®</sup> musi być podawany przez fachowego pracownika personelu medycznego.</p>
<b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b>	<p>Podczas stosowania produktu Trevicta<sup>®</sup> zgłaszano znaczne zwiększenie masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.</p> <p>Należy poinformować chorych aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli wystąpi priapizm i jego objawy nie ustąpią w ciągu 4 godzin.</p> <p>Ponieważ paliperidon był wykrywany w osoczu do 18 miesięcy od podania pojedynczej dawki produktu leczniczego Trevicta<sup>®</sup>, należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu, gdyż ekspozycja matki na produkt leczniczy przed i w czasie ciąży może prowadzić do działań niepożądanych u noworodka. Nie należy stosować produktu Trevicta<sup>®</sup> podczas karmienia piersią.</p>
<b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b>	<p>Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej pod kątem możliwości wystąpienia hiperglikemii, cukrzycy lub zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy, zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. Chorych leczonych produktem leczniczym Trevicta<sup>®</sup> należy obserwować w kierunku wystąpienia objawów hiperglikemii (takich jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a chorych z cukrzycą należy regularnie badać w kierunku pogorszenia kontroli glikemii. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u <math>\geq 5\%</math> chorych w dwóch podwójnie zaślepionych kontrolowanych badaniach klinicznych produktu leczniczego Trevicta<sup>®</sup> były: zwiększenie masy ciała (ICD-10: R63.5), infekcje górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06.9), lęk (ICD-10: F41.9), ból głowy (ICD-10: R51), bezsenność (ICD-10: G47.0), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10: T80).</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>
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	Produkt leczniczy Trevicta <sup>®</sup> nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Trevicta<sup>®</sup>*.

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania palmitynianu paliperydonu

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>5</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 3 rekomendacje.

W trakcie wyszukiwania rekomendacji dla palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące odnaleziono także rekomendację dla innego produktu leczniczego<sup>6</sup> również podawanego w schemacie co 3 miesiące. Ta rekomendacja (wydana przez PBAC w 2016 roku) także została przedstawiona w niniejszym rozdziale. Zidentyfikowane rekomendacje dotyczyły finansowania palmitynianu paliperydonu o przedłużonym działaniu podawanego co 3 miesiące w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. Wszystkie rekomendacje były pozytywne (SMC 2016, HAS 2016, PBAC 2016).

Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja <sup>7</sup> , rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Palmitynian paliperydonu	HAS 2016	Pozytywna	Dorośli chorzy na schizofrenię, którzy zostali ustabilizowani na palmitynianie paliperydonu podawanym w schemacie co 1 miesiąc (PP1M) we wstrzyknięciach.	Trevicta® jest alternatywą dla palmitynianu paliperydonu podawanego co miesiąc (Xeplion®), w sytuacjach gdy wydłużone odstępy między wstrzyknięciami nie wpływają negatywnie na regularne monitorowanie chorego, które zakłada przynajmniej 1 wizytę w miesiącu, która nie ogranicza się jedynie do podania produktu leczniczego i obejmuje również np. ocenę

<sup>5</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

<sup>6</sup> Palmitynian paliperydonu podawany w schemacie co 3 miesiące zarejestrowany jest w Austrii pod nazwą Invega Trinza®

<sup>7</sup> HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; SMC, ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków; PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych

Terapia	Organizacja <sup>7</sup> , rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				psychoterapeutyczną, psychoedukację, rehabilitację społeczną.
	SMC 2016	Pozytywna	Dorośli chorzy na schizofrenię, którzy zostali ustabilizowani na PP1M we wstrzyknięciach.	Oceniana postać leku jest podawana w dłuższych odstępach czasu (co 3 miesiące) w stosunku do palmitynianu paliperydonu podawanego co 1 miesiąc, przy proporcjonalnym koszcie obu terapii.
	PBAC 2016	Pozytywna	Dorośli chorzy na schizofrenię, którzy zostali ustabilizowani na PP1M we wstrzyknięciach. Leczenie PP1M trwało co najmniej 4 miesiące.	Palmitynian paliperydonu podawany w schemacie co 3 miesiące (PP3M) wykazuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo do PP1M. Pozytywna rekomendacja wydana została w oparciu o minimalizację kosztów leczenia PP3M w porównaniu z równoważnymi dawkami PP1M. Ponadto PP3M może przyczynić się do poprawy komfortu chorego, zmniejszenia obciążenia opiekunów i zwiększenia dostępu do leczenia dla chorych na obszarach wiejskich i odległych.

---

## 5. Komparatory

W *Wytycznych AOTMiT* zaleca się, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c *Ustawy o refundacji* 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.

W wytycznych zagranicznych organizacji oraz polskich zaleceniach terapeutycznych w odniesieniu do leczenia podtrzymującego chorych na schizofrenię rekomenduje się szeroki wybór leków przeciwpsychotycznych. W warunkach polskich we wskazaniu schizofrenia wiele opcji terapeutycznych finansowanych jest ze środków publicznych. Należy jednak zauważyć, że w przypadku wyboru leczenia podtrzymującego zaleca się zastosowanie leku, który podawano choremu w trakcie zaostrzenia choroby i który wywołał odpowiedni efekt leczniczy. W takim przypadku rekomenduje się kontynuowanie danej terapii w okresie stabilizacji.

W polskich wskazówkach dotyczących stosowania leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu podawanych we wstrzyknięciach zwraca się uwagę na konieczność wcześniejszej stabilizacji chorego za pomocą tej samej substancji w postaci doustnej. Paliperydon podawany w postaci o przedłużonym działaniu stosuje się u chorych, którzy odpowiadają na leczenie paliperydonem lub rysperydonem (paliperydon stanowi aktywny metabolit rysperydonu). Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Trevicta®* jest on wskazany w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię, ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (preferowany okres leczenia co najmniej cztery miesiące) i nie wymagających dostosowania dawki.

Na podstawie informacji zawartych w rozdziale opisującym zalecane opcje terapeutyczne oraz na podstawie wskazania dla produktu leczniczego Trevicta® określonego w ChPL,

---



stwierdzono, że zgodnie z aktualną praktyką kliniczną potencjalnym komparatorem dla palmitynianu paliperydonu w postaci o przedłużonym działaniu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące w leczeniu podtrzymującym chorych na schizofrenię jest:

- ⊕ **palmitynian paliperydonu** w postaci o przedłużonym działaniu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (produkt leczniczy Xeplion®).

## 5.1. Palmitynian paliperydonu podawany raz na miesiąc

Produkt leczniczy Xeplion® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 4 marca 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV. Produkt leczniczy Xeplion® dostępny jest w postaci zawiesiny do wstrzykiwań (o kolorze białym do białawego (kolor złamanej bieli)) o przedłużonym uwalnianiu w ampułkostrzykawce w następujących dawkach:

- ⊕ Xeplion 25 mg®: każda ampułkostrzykawka zawiera 39 mg palmitynianu paliperydonu, co stanowi równoważnik 25 mg paliperydonu;
- ⊕ Xeplion 50 mg®: każda ampułkostrzykawka zawiera 78 mg palmitynianu paliperydonu, co stanowi równoważnik 50 mg paliperydonu;
- ⊕ Xeplion 75 mg®: każda ampułkostrzykawka zawiera 117 mg palmitynianu paliperydonu, co stanowi równoważnik 75 mg paliperydonu;
- ⊕ Xeplion 100 mg®: każda ampułkostrzykawka zawiera 156 mg palmitynianu paliperydonu, co stanowi równoważnik 100 mg paliperydonu;
- ⊕ Xeplion 150 mg®: każda ampułkostrzykawka zawiera 234 mg palmitynianu paliperydonu, co stanowi równoważnik 150 mg paliperydonu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Xeplion®**

Komparator	Palmitynian paliperydonu
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne kod ATC: N05AX13

Komparator	Palmitynian paliperydonu
<p><b>Działanie leku</b></p>	<p>Xeplion® zawiera mieszaninę racemiczną (+)- i (-)-paliperydonu.</p> <p>Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości neuroleptyków klasycznych. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.</p> <p>Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptorów D<sub>2</sub>, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, powoduje rzadziej stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.</p>
<p><b>Zarejestrowane wskazanie</b></p>	<p>Produkt leczniczy Xeplion® wskazany jest w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych chorych leczonych paliperydonem lub rysperydonem.</p> <p>U wybranych dorosłych chorych ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion® bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci iniekcji o długim działaniu.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania*</b></p>	<p><u>Sposób podania:</u></p> <p>Produkt leczniczy Xeplion® jest przeznaczony wyłącznie do stosowania domięśniowego. Należy go wstrzykiwać powoli, głęboko do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Każde wstrzyknięcie powinien wykonać pracownik personelu medycznego. Dawkę należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie należy jej podawać w podzielonych wstrzyknięciach. Dawki nie wolno podawać dożylnie ani podskórnym. Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu leczniczego Xeplion® do naczynia krwionośnego.</p> <p>Dawki początkowe w dniach: 1. i 8. należy podawać do mięśnia naramiennego w celu szybkiego uzyskania stężenia terapeutycznego. Po podaniu drugiej dawki comiesięczne dawki podtrzymujące można podawać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. W razie bólu w miejscu wstrzyknięcia, jeśli chory źle znosi związany z tym dyskomfort, należy rozważyć zamianę z wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego na wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego i odwrotnie. Zaleca się także zmiany strony lewej i prawej.</p> <p>Leki przeciwpsychotyczne należy odstawić zgodnie z odpowiednimi informacjami dotyczącymi przepisywania produktu. Przerwywając stosowanie produktu leczniczego Xeplion®, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe.</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Xeplion® od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (dzień 8.). Trzecią dawkę należy podać miesiąc po podaniu drugiej dawki inicjującej.</p> <p>Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca wynosi 75 mg. U niektórych chorych korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i/lub skuteczności. Chorzy z nadwagą lub otyli mogą wymagać dawek z górnego zakresu.</p> <p><u>Dostosowanie dawki podtrzymującej:</u></p> <p>Dostosowanie można przeprowadzać co miesiąc. Podczas dostosowywania dawki należy uwzględnić charakterystykę przedłużonego uwalniania produktu leczniczego Xeplion®, ponieważ całkowity skutek leczniczy podawania dawek podtrzymujących może uwidocznic się dopiero po kilku miesiącach.</p> <p><u>Zamiana z doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu lub rysperydonu:</u></p> <p>U chorych uprzednio ustabilizowanych przy użyciu różnych dawek paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, można uzyskać podobną ekspozycję</p>

Komparator	Palmitynian paliperydonu
	<p>na paliperydon w stanie stacjonarnym stosując terapię podtrzymującą produktem leczniczym Xeplion® podawanym co miesiąc w postaci wstrzyknięć. Dawki podtrzymujące produktu leczniczego Xeplion® konieczne do uzyskania podobnych ekspozycji w stanie stacjonarnym dla chorych uprzednio przyjmujących paliperydon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 3 mg/dobę, 6 mg/dobę, 9 mg/dobę i 12 mg/dobę wynoszą odpowiednio 25-50 mg, 75 mg, 100 mg i 150 mg podawane co miesiąc. W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Xeplion® można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperydonu lub rysperydonu. Niektórzy chorzy przestawieni z większych doustnych dawek paliperydonu (np. 9-12 mg/dobę) na produkt leczniczy Xeplion® wstrzykiwany do mięśnia pośladkowego, mogą przez pierwsze 6 miesięcy po zmianie wykazywać mniejszą ekspozycję na paliperydon w osoczu. Dlatego przez pierwsze 6 miesięcy można, alternatywnie, rozważyć wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego.</p> <p><u>Zamiana z rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu:</u></p> <p>Przestawiając chorego z leczenia rysperydonem w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu na leczenie produktem leczniczym Xeplion®, należy zastąpić nim następne zaplanowane wstrzyknięcie. Następnie należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Xeplion® w odstępach miesięcznych. Nie jest wymagany rozpoczynający schemat dawkowania, obejmujący wstrzyknięcia domięśniowe (odpowiednio w dniu 1. i dniu 8.). Chorzy, których stan ustabilizowano wcześniej za pomocą różnych dawek rysperydonu (25 mg, 37,5 mg lub 50 mg podawane co 2 tygodnie) w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu, mogą osiągnąć podobną ekspozycję na paliperydon w stanie stacjonarnym podczas leczenia podtrzymującego dawkami produktu leczniczego Xeplion®, stosując odpowiednio następujące dawki podawane comiesięcznie: 50 mg, 75 mg, 100 mg.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Należy poinformować chorych, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 3-4 godzin.</p> <p>Należy regularnie kontrolować masę ciała.</p> <p>Rysperydon podawany doustnie lub domięśniowo będzie w różnym stopniu metabolizowany do paliperydonu. Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania doustnego rysperydonu lub paliperydonu z produktem leczniczym Xeplion®.</p> <p>Paliperydon przenika do mleka ludzkiego w takiej ilości, że może wpływać na organizm dziecka karmionego piersią, jeśli kobieta karmiąca przyjmuje dawki terapeutyczne leku. Produkt Xeplion® nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.</p> <p>Paliperydon może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na potencjalne działanie na układ nerwowy i wzrok, wiążące się z objawami takimi jak sedacja, senność, omdlenia, niewyraźne widzenie. Dlatego należy poinformować chorych, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali maszyn, aż do ustalenia indywidualnej podatności na działanie produktu leczniczego Xeplion®.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność (ICD-10: F51.0), ból głowy (ICD-10: R51), lęk (ICD-10: F41.1), parkinsonizm (ICD-10: G21.1), zwiększenie masy ciała (ICD-10: R63.5), reakcje w miejscu wstrzyknięć (ICD-10: T80), pobudzenie (ICD-10: R45.1), sedacja/senność (ICD-10: R40.0), akatyzia (ICD-10: G21.1), nudności (ICD-10: R11), zaparcia (ICD-10: K59.0), zawroty głowy (ICD-10: R42), drżenie (ICD-10: G25.1), wymioty (ICD-10: R11), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10: J00-J06), biegunka (ICD-10: K59.1), ból mięśniowo-szkieletowy (ICD-10: 79.1), ból w jamie brzusznej (ICD-10: R10), zmęczenie (ICD-10: R53), dystonia (ICD-10: G24.0) i częstoskurcz (ICD-10: I47). Akatyzia i sedacja/senność były zależne od wielkości dawki.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Lek podaje lekarz lub inny pracownik personelu medycznego.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w</p>	<p>Poziom odpłatności: bezpłatnie do limitu.</p>

Komparator	Palmitynian paliperydonu
Polsce	Finansowany we wskazaniu: Leczenie schizofrenii u dorosłych chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

\*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Xeplion®* oraz *Wykaz leków refundowanych*

---

## 6. 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).

W ramach analizy klinicznej dla palmitynianu paliperidonu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ ocena częstości występowania/czas do wystąpienia nawrotu choroby;
- ⊕ ocena nasilenia objawów choroby (m.in. wyniki w skali PANSS, wyniki w skali CGI);
- ⊕ ocena ogólnego funkcjonowania chorego (np. wyniki w skali PSP);
- ⊕ ocena nasilenia objawów pozapiramidowych (np. wyniki w skali BARS);
- ⊕ compliance/adherence/persistence
- ⊕ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane).

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 (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W kontekście specyfiki ocenianej interwencji niezwykle istotna będzie ocena częstości występowania nawrotu choroby, z uwagi na fakt, iż populacja obejmuje chorych ustabilizowanych, którzy zmieniają terapię. Oprócz aspektów związanych z nasileniem objawów choroby, uwagę należy również zwrócić na kwestie dotyczące stosowania się

---

---

chorych do zaleceń, ponieważ w analizowanej populacji chorych niezwykle istotnym jest monitorowanie tych parametrów i weryfikacja na ile nowy schemat terapeutyczny przyczynił się do zwiększenia odsetka chorych przyjmujących lek regularnie.

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 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 dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

---

---

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

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. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

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.

## 8. Kierunki analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011].

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

---



**Tabela 9.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIa – bazy główne</b>		
Populacja	Chorzy na schizofrenię $\geq 18$ . r.ż., ustabilizowani klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (preferowany okres leczenia co najmniej cztery miesiące) i nie wymagający dostosowania dawki.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	Palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach domięśniowych co 3 miesiące, zgodnie z ChPL Trevicta®.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach domięśniowych co 1 miesiąc, zgodnie z ChPL Xeplion® (komparator główny)	Inna niż wymieniona.
	Placebo <sup>8</sup> (komparator dodatkowy)	n/d (nie dotyczy)
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia;</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ przerwanie leczenia z powodu nieskuteczności terapii;</li> <li>⊗ częstość występowania / czas do wystąpienia nawrotu choroby;</li> <li>⊗ ocena objawów schizofrenii;</li> <li>⊗ ocena funkcjonowania chorych;</li> <li>⊗ compliance/adherence/persistence;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	

<sup>8</sup> Na podstawie ChPL Trevicta® stwierdzono, iż dostępne jest badanie dotyczące bezpośredniego porównania PP1M względem PP3M, w związku z czym wykluczono potrzebę włączenia badań z dowolnym komparatorem w celu przeprowadzenia porównania pośredniego. Na podstawie ChPL Trevicta® stwierdzono, iż istnieje badanie RCT porównujące PP3M z placebo i zdecydowano się je przedstawić w celu poszerzenia zakresu analizy oraz przedstawienia dostępnych dowodów dla skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>9</sup> ).	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc z palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 3 miesiące.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące istnieje badanie *Savitz 2016* [Savitz 2016]. Jest to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, prowadzone z udziałem chorych na schizofrenię. Badanie to umożliwia przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji względem palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. Dodatkowo odnaleziono również randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *Berwaerts 2015* [Berwaerts 2015] porównujące PP3M z placebo.

Jak wspomniano powyżej, podczas wstępnego etapu przeszukiwania baz, odnaleziono badanie umożliwiające bezpośrednie porównanie PP3M względem jednej z refundowanych opcjonalnych technologii medycznych, tj. PP1M. Dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną uznawane są za dowody o najwyższej jakości, w związku z czym wszelkie inne próby porównań PP3M względem komparatora, będą stanowiły źródła danych o znacząco niższej jakości, a możliwość wnioskowania na ich podstawie będzie ograniczona.

<sup>9</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

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 baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>10</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

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.

## 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Trevicta® (palmitynian paliperydonu) u chorych na schizofrenię, ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Trevicta® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

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

---

<sup>10</sup> 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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. 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).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

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).

### **8.3. 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 Trevicta® (palmitynian paliperydonu) u chorych na schizofrenię, ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*. 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 Trevicta® 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.

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 produktu leczniczego Trevicta<sup>®</sup> ze środków publicznych w przedstawionym wskazaniu.

---

## 9. Załączniki

### 9.1. Skale i kwestionariusze

#### Skale służące do oceny nasilenia choroby

##### Krótką skalę oceny psychiatrycznej

Krótką skalę oceny psychiatrycznej (BPRS, ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*) to uproszczona wersja Wielowymiarowej Skali Oceny Psychiatrycznej Chorego Hospitalizowanego (IMPS, ang. *Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale*). Skala BPRS obejmuje 18 pozycji przedstawiających podstawowe objawy psychotyczne, które oceniane są za pomocą siedmiopunktowych skal porządkowych (0–6).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe objawy oceniane w skali BPRS.

**Tabela 10.**  
**Objawy zespołów psychotycznych według BPRS**

Objawy zespołów psychotycznych według BPRS
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.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Wciórka J., *Współczesna diagnostyka schizofrenii*, Postępy Psychiatrii i Neurologii 1998, 7: 117-134 [Wciórka 1998]

##### Skala oceny objawów pozytywnych i negatywnych

Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS, ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) 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].

Najmniejsza istotna klinicznie różnica (MCID, ang. *Minimal Clinically Important Difference*) dla skali PANSS określona została na poziomie 15,3 punkta lub 34% wartości wyniku początkowego [Hermes 2012].

**Tabela 11.**  
**Objawy zespołów schizofrenicznych według PANSS**

Objawy zespołów schizofrenicznych wg PANSS		
Objawy pozytywne	Objawy negatywne	Objawy ogólne
Urojenia, dezorganizacja pojęciowa, zachowania omamowe, pobudzenie, postawa wielkościowa, podejrzliwość, postawa wroga (wrogość).	Zblednięcie afektywne, emocjonalne wycofanie się, słaby kontakt, bierność / apatia, społeczne wycofanie się, trudności myślenia abstrakcyjnego, brak spontaniczności / płynności w rozmowie, myślenie stereotypowe.	Koncentracja na stanie (zdrowiu) somatycznym, lęk, poczucie winy, napięcie, manieryzmy i zastyganie, depresja, zahamowanie ruchowe, brak współpracy, niezwykle treści myślenia, dezorientacja, słabość uwagi, brak rozeznania i wglądu, zaburzenia woli, słabość panowania nad impulsami, zaabsorbowanie przeżyciami wewnętrznymi, czynne unikanie kontaktów społecznych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Wciórka J., *Współczesna diagnostyka schizofrenii*, Postępy Psychiatrii i Neurologii 1998, 7: 117-134 [Wciórka 1998]

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].

### Skale oceny objawów pozytywnych lub negatywnych SANS/SAPS

Dwie skale, stanowiące pewną całość, są wykorzystywane w wielu badaniach nad dwuwymiarowym modelem schizofrenii. Skala do oceny objawów negatywnych (SANS, ang. *Scale for Assessment Negative Symptoms*) składa się z czterech, a skala do oceny objawów pozytywnych (SAPS, ang. *Scale for Assessment Positive Symptoms*) z pięciu grup objawów, dalej rozbijanych na różnie liczne składowe, służące na ogół do bliższej charakterystyki danej grupy. Najczęściej analizowane są wyniki ogólnych ocen wspomnianych 9 grup objawów. Wykorzystywana jest tu sześciostopniowa skala przedziałowa (0-5), przy czym przedziały zdefiniowane są szczegółowo. Opracowany jest też wywiad standaryzowany (typ wywiadu, w którym pytania są opracowane wcześniej i są zadawane respondentowi z góry w ustalonej kolejności), podnoszący rzetelność stosowania skali do oceny zaburzeń psychotycznych [Cyrkot 2016, Wciórka 1998].



Obydwie skale mają szerokie uznanie międzynarodowe z powodu dobrych właściwości psychometrycznych.

### Skala SANS

Objawy negatywne zespołów schizofrenicznych według SANS przedstawiono w poniższej tabelce.

**Tabela 12.**  
**Objawy negatywne zespołów schizofrenicznych według SANS**

Objawy negatywne zespołów schizofrenicznych według SANS				
Spływanie / zblednięcie afektywne	Alogia	Awolucja / apatia	Anhedonia / nieuspołecznienie (asocjalność)	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 Wciórka J., *Współczesna diagnostyka schizofrenii*, Postępy Psychiatrii i Neurologii 1998, 7: 117-134 [Wciórka 1998]

### Skala SAPS

Skala SAPS stanowi dopełnienie skali SANS i znajduje zastosowanie w badaniach nad objawami pozytywnymi. Objawy pozytywne zespołów schizofrenicznych według SAPS zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Objawy pozytywne zespołów schizofrenicznych według SAPS**

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 (odsłonięcie) / ugiętnienie 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 Wciórka J., *Współczesna diagnostyka schizofrenii*, Postępy Psychiatrii i Neurologii 1998, 7: 117-134 [Wciórka 1998]

### Skale oceny objawów psychotycznych PSYRATS

Skale oceny objawów psychotycznych (PSYRATS, ang. *psychotic symptom rating scales*) 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 14.**  
**Skale Oceny Objawów Psychotycznych PSYRATS**

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Gawęda Ł., *Polska wersja Skali Oceny Objawów Psychotycznych (PSYRATS)*, *Psychiatria* 2012; 9 (3): 100-107 [Gawęda 2012]

### Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego

Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI, ang. *Clinical Global Impression*) 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<sup>11</sup> 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].

<sup>11</sup> ang. *Clinical Global Impression Scale Severity* – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotycząca nasilenia

---

W skali CGI-I<sup>12</sup> 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, ang. *Clinical Global Impression Scale – Schizophrenia*) w ramach obu opisanych podskal ocenia 5 kategorii: objawy pozytywne, objawy negatywne, objawy depresyjne, objawy poznawcze i objawy ogólne [Haro 2003].

### **Skale służące do oceny ogólnego funkcjonowania chorego**

#### **Skala Ogólnej Oceny Funkcjonowania**

Skala Ogólnej Oceny Funkcjonowania (GAF, ang. *Global Assessment of Functioning*) 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:

- ⊗ 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;

---

<sup>12</sup> ang. *Clinical Global Impression Scale Improvement* – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotycząca poprawy

---

- ⊗ 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;
- ⊗ 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 [Aas 2010, GAF Scale].

W wyniku kilku różnych metodologicznie analiz ustalono wartość MCID w przedziale 2,92 – 11,70. 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].

### **Skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego**

Skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego (PSP, ang. *Personal and Social Performance Scale*) to 100-punktowa skala oceniająca czynności chorego w 4 głównych obszarach:

- a. zajęcia użyteczne społecznie (np. praca);
- b. relacje osobiste i społeczne;
- c. dbanie o siebie;

d. 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].

---

## **Skale służące do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych**

### **Skala oceny objawów pozapiramidowych**

Skala oceny Simpsona i Angusa (SAS, ang. *Simpson-Angus Scale*) 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 gładzizny (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].

### **Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych**

Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (AIMS, ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*) pozwala na ocenę występowania późnych dyskinez u chorych przyjmujących leki neuroleptyczne [AIMS Overview].

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:

- ⊕ pozycje 1-4: ruchy twarzy i ust;
  - ⊕ pozycje 5-7: dyskinezy kończyn i tułowia;
-



- ⊗ pozycje 8-10: ogólne nasilenie objawów oceniane przez lekarza oraz świadomość chorego w odniesieniu do występowania ruchów i wywołany nimi stres;
- ⊗ pozycje 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].

### **Skala oceny nasilenia akatyzzji**

Skala oceny nasilenia akatyzzji (BARS, ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*) służy do oceny chorych w celu rozpoznania akatyzzji, oceny jej nasilenia oraz monitorowania zmian w objawach.

Akatyzzję prawdopodobnie najczęściej obserwuje się w warunkach psychiatrycznych. Jest ona także przypuszczalnie najpowszechniej występującym i wywołującym największe cierpienie chorego zaburzeniem motorycznym powiązaniem ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. Może występować także jako działanie niepożądane spowodowane przyjmowaniem inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny. Należy jednak zauważyć, że akatyzzja wywołana 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 akatyzi, w tym dyskomfortu i dokuczliwości objawów. Dzięki uzyskanym w ten sposób informacjom, można określić ogólną ciężkość nasilenia akatyzi 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 akatyzi [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 akatyzi [Barnes 1989].

Globalna ocena kliniczna akatyzi 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 wewnątrz 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 Barnes T. R. E. *A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia*, British Journal of Psychiatry 1989, 154, 672-676 oraz Barnes T. R. E. *The Barnes Akathisia Rating Scale – Revisited*, Journal of Psychopharmacology 2003, 17 (4): 365–370 [Barnes 1989, Barnes 2003]

## 9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

**Tabela 16.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ***

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> 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 5

## 10. Spis tabel

<b>Tabela 1. Typy schizofrenii według ICD-10, DSM-IV-TR i DSM-5.....</b>	<b>22</b>
<b>Tabela 2. Opracowanie wytycznych klinicznych leczenia schizofrenii.....</b>	<b>35</b>
Tabela 3. Opis polskich zaleceń dotyczących postępowania w leczeniu schizofrenii.....	53
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....	63
Tabela 5. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce leków przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii schizofrenii .....	68
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Trevicta® .....	71
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje .....	73
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Xeplion® .....	76
<b>Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych .....</b>	<b>83</b>
<b>Tabela 10. Objawy zespołów psychotycznych według BPRS .....</b>	<b>88</b>
<b>Tabela 11. Objawy zespołów schizofrenicznych według PANSS.....</b>	<b>89</b>
<b>Tabela 12. Objawy negatywne zespołów schizofrenicznych według SANS.....</b>	<b>90</b>
<b>Tabela 13. Objawy pozytywne zespołów schizofrenicznych według SAPS .....</b>	<b>91</b>
<b>Tabela 14. Skale Oceny Objawów Psychotycznych PSYRATS .....</b>	<b>92</b>
Tabela 15 Skala BARS.....	99
Tabela 16. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> .....	101

## 11. Bibliografia

Odwołanie	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, <a href="http://www.cqaimh.org/pdf/tool_aims.pdf">http://www.cqaimh.org/pdf/tool_aims.pdf</a> (data dostępu: 19.10.2018 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): 719-813
AWSOZ	[redacted], Trevicta® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, 2018 r.
Bakuła ZP-Schizofrenia	Bakuła A., Zaburzenia psychiczne – schizofrenia, <a href="http://brok.edu.pl/wp-content/uploads/sites/4/2013/09/Schizofrenia.pdf">http://brok.edu.pl/wp-content/uploads/sites/4/2013/09/Schizofrenia.pdf</a> (data dostępu: 01.10.2018 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
Berwaerts 2015	Berwaerts J., Liu Y., Gopal S. i in., Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia. A randomized Clinical Trial, <i>JAMA Psychiatry</i> 2015
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)
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, <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447744/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447744/</a> (data dostępu: 19.10.2018 r.)
ChPL Trevicta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trevicta®, <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trevicta-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trevicta-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu 15.10.2018 r.)
Cyrkot 2016	Cyrkot T., Gawęda Ł., Szczepanowski R., Wywiad ustrukturyzowany w ocenie zaburzeń psychotycznych na przykładzie kwestionariusza sans i saps, <i>Psychologiczne zeszyty naukowe, Półrocznik Instytutu Psychologii Uniwersytetu Zielonogórskiego</i> 2016, 2
DerSarkissian 2018	DerSarkissian M., Lefebvre P., Joshi K. i in., Health Care Resource Utilization and Costs Associated with Transitioning to 3-month Paliperidone Palmitate Among US Veterans, <i>Clin Ther.</i> 2018, 18: 1-13
EMA 2018	EMA, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/overview/trevicta-previously-paliperidone-janssen-epar-summary-public_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/overview/trevicta-previously-paliperidone-janssen-epar-summary-public_pl.pdf</a> (data dostępu: 15.10.2018 r.)
Frankenburg 2018	Frankenburg F. R., Schizofrenia, <i>Medscape</i> 2018, <a href="https://emedicine.medscape.com/article/288259-overview">https://emedicine.medscape.com/article/288259-overview</a> (data dostępu: 01.10.2018 r.)
Frankenburg 2018b	Frankenburg F. R., What are the DSM-5 criteria for schizophrenia, <i>Medscape</i> 2018, <a href="https://www.medscape.com/answers/288259-13968/what-are-the-dsm-5-criteria-for-schizophrenia">https://www.medscape.com/answers/288259-13968/what-are-the-dsm-5-criteria-for-schizophrenia</a> (data dostępu: 01.10.2018 r.)
Gaebel 2017	Gaebel W., Zielasek J., Reed G. M., Zaburzenia psychiczne i behawioralne w ICD-11: koncepcje, metodologie oraz obecny status, <i>Psychiatr. Pol.</i> 2017; 51(2): 169–195



Odwołanie	Opis bibliograficzny
GAF Scale	Global Assessment of Functioning (GAF) Scale, <a href="https://www.albany.edu/counseling_center/docs/GAF.pdf">https://www.albany.edu/counseling_center/docs/GAF.pdf</a> (data dostępu: 01.10.2018 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, <a href="https://pro.psychcentral.com/dsm-5-changes-schizophrenia-psychotic-disorders/">https://pro.psychcentral.com/dsm-5-changes-schizophrenia-psychotic-disorders/</a> (data dostępu: 01.10.2018 r.)
GUS	Główny Urząd Statystyczny; <a href="http://stat.gov.pl/">http://stat.gov.pl/</a> (data dostępu: 01.10.2018 r.)
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, <a href="http://www.cochrane-handbook.org">www.cochrane-handbook.org</a> (data dostępu: 22.10.2018 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 Symptom Change in Antipsychotic-Treated Patients With Schizophrenia, Schizophrenia Bulletin 2018, 44 (3): 593-602
Hurley Schizophrenia: DSM-5 Definition	Hurley K., Schizophrenia: DSM-5 Definition, <a href="https://www.psychom.net/schizophrenia-dsm-5-definition/">https://www.psychom.net/schizophrenia-dsm-5-definition/</a> (data dostępu: 01.10.2018 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
Joshi 2017	Joshi K., Lafeuille M. H., Brown B. i in., Baseline characteristics and treatment patterns of patients with schizophrenia initiated on once-every-three-months paliperidone palmitate in a real-world setting, Curr Med Res Opin. 2017, 33 (10):1763-1772
Kiejna 1996	Kiejna A., Koszty schizofrenii, <a href="http://old.ipin.edu.pl/fpn/archiwum/1996/03/FwPiN_3-1996-03.pdf">http://old.ipin.edu.pl/fpn/archiwum/1996/03/FwPiN_3-1996-03.pdf</a> (data dostępu: 01.10.2018 r.)
Kiejna 2014	Schizofrenia. Perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce, pod red. Kiejna A., Piotrowski P., Adamowski T, <a href="http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf">http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf</a> (data dostępu: 01.10.2018 r.)
Kulik 2015	Kulik M., Małowicka M., Mucha E. i in., Schizofrenia. Rola opiekunów w kreowaniu współpracy, <a href="https://www.janssen.com/poland/sites/www_janssen_com_poland/files/raport_schizofrenia_rola_opiekunow_w_kreowaniu_wspolpracy.pdf">https://www.janssen.com/poland/sites/www_janssen_com_poland/files/raport_schizofrenia_rola_opiekunow_w_kreowaniu_wspolpracy.pdf</a> (data dostępu: 19.11.2018 r.)
Lundbeck Poradnik	Lundbeck, Schizofrenia. Poradnik, <a href="https://www.lundbeck.com/upload/pl/files/pdf/Poradniki/schizofreiniaporadnik.pdf">https://www.lundbeck.com/upload/pl/files/pdf/Poradniki/schizofreiniaporadnik.pdf</a> (data dostępu: 01.10.2018 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
MKChiPZ	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F20">http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F20</a> (data dostępu: 01.10.2018 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	25.10.2018 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
Porter DSM-5	Porter D., Schizophrenia Disorder DSM-5 295.90 (F20.9), <a href="https://www.theravive.com/therapedia/schizophrenia-disorder-dsm-5-295.90-(f20.9)">https://www.theravive.com/therapedia/schizophrenia-disorder-dsm-5-295.90-(f20.9)</a> (data dostępu: 01.10.2018)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Savitz 2016	Savitz A. J., Xu H., Gopal S. i in., Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study, International Journal of Neuropsychopharmacology 2016, 1-14
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 Poradnik	Szkoda-Nowicka D., Poradnik dla osób chorych na schizofrenię i ich bliskich, <a href="http://www.dobra4.waw.pl/TXT/PORADNIK.pdf">http://www.dobra4.waw.pl/TXT/PORADNIK.pdf</a> (data dostępu: 01.10.2018 r.)
Taipale 2017	Taipale H., Mittendorfer-Rutz E., Alexanderson K. i in., <i>Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia</i> , Schizophr. Res. 2017, <a href="https://www.schres-journal.com/article/S0920-9964(17)30762-4/fulltext">https://www.schres-journal.com/article/S0920-9964(17)30762-4/fulltext</a> (data dostępu: 25.10.2018 r.)
Telichowska-Leśna 2007	Telichowska-Leśna A., Zastosowanie i skuteczność terapii behawioralnej w leczeniu schizofrenii, Psychiatria 2007, 4 (2): 60-68
Tiihonen 2017	Tiihonen J., Mittendorfer-Rutz E., Majak M. i in., <i>Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia</i> , JAMA Psychiatry 2017, 1-8
Ustawa o refundacji	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
WHO 2018	World Health Organization, Schizophrenia. Key facts, <a href="http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia">http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia</a> (data dostępu: 01.10.2018 r.)
Wójciak 2016	Wójciak P., Remlinger-Molenda A., Rybakowski J., Etapy przebiegu schizofrenii - koncepcja stagingu, Psychiatr. Pol. 2016, 50 (4): 717-730
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
<b>Wytoczne i rekomendacje</b>	
APA 2010	APA, American Psychiatric Association, <i>Practice guideline for the treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition</i> , American psychiatric association steering committee on practice guidelines 2010, <a href="https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizo">https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizo</a>

	phrenia.pdf (data dostępu: 04.10.2018 r.)
BAP 2011	BAP, British Association for Psychopharmacology, <i>Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology</i> , Journal of Psychopharmacology 2011, <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292923">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292923</a> (data dostępu: 04.10.2018 r.)
EPA 2015	EPA, European Psychiatric Association, <i>EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses</i> , European Psychiatry 2015, 30: 388-404
HAS 2016	HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee, <i>Brief Summary of The Transparency Committee Opinion of 05 October 2016. TREVICTA (paliperidone), antipsychotic</i> , 2016, 1-2
Jarema 2015a	Jarema M., Bieńkowski P., Cierpialkowska L. i in., <i>Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych</i> , Via Medica 2015, 1-319
Jarema 2015b	Jarema M., Wichniak A., Dudek D. i in., <i>Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu</i> , Psychiatr. Pol. 2015; 49 (2): 225-241
Jarema 2012	Jarema M., <i>Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji</i> , 2012, 1-12
NICE 2014	NICE, The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management</i> , 2014, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133">https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133</a> (data dostępu: 04.10.2018 r.)
PBAC 2016	PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <i>Public Summary Document, Paliperidon, Injection, 175, 263, 350, 525 mg, Invega® Trinza, Janssen-Cilag Pty Ltd</i> , November 2016, 1-12
RANZCP 2016	RANZCP, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, <i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders</i> , Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2016, 50 (5): 1-117
RP Latuda 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 30/2018 z dnia 10 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Latuda® (lurasidone) we wskazaniu: schizofrenia</i> , 2018
RP Abilify Maintena 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 31/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Abilify Maintena®, aripiprazol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 1 fiol., we wskazaniu schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego</i> , 2015
RP Xeplion 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 70/2015 z dnia 4 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xeplion®, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko - strzykawka; Xeplion®, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko - strzykawka; Xeplion®, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko - strzykawka; Xeplion®, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko – strzykawka w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego</i> , 2015
RP Lyogen 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 48/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie</i>

	zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lyogen® (fluphenazini hydrochloridum), tabletki a 1 mg oraz Lyogen Depot® (fluphenazine decanoate), ampułki a 0,1 g, we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna, 2014
RP Xeplion 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 105/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeplion®, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułkostrzykawka; Xeplion®, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułkostrzykawka; Xeplion®, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułkostrzykawka; Xeplion®, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułkostrzykawka, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem, 2013
RP Risperlept 2011	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 65/2011 z dnia 19 września 2011 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta® (risperidonum)”, 2011
RP Solian 2010	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 41/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Solian® (amisulpridum) - wskazanie schizofrenia”, 2010
RP Abilify 2010	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 39/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Abilify® (aripirazolum) wskazanie: schizofrenia”, 2010
RP Serdolect 2010	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 40/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „sertindol (Serdolect®) we wskazaniu schizofrenia”, 2010
RP Zeldox 2010	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 11/2010 z dnia 1 marca 2010 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „ziprasidonum (Zeldox®) we wskazaniu schizofrenia”, jako świadczenia gwarantowanego, 2010
RK ZypAdhera 2010	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku olanzapina (ZypAdhera®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, jako świadczenia gwarantowanego, 2010
RK Invega 2009	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 5/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania paliperidonu (Invega®) w leczeniu schizofrenii, 2009
RK Ketrel 2007	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Uchwała 3/2007 Rady Konsultacyjnej z dnia 6 września 2007 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia schizofrenii lekiem kwetiapina (Ketrel®), 2007
SIGN 2013	SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of schizophrenia, 2013, <a href="http://www.sign.ac.uk/assets/sign131.pdf">http://www.sign.ac.uk/assets/sign131.pdf</a> (data dostępu: 04.10.2018 r.)

SMC 2016	SMC, Scottish Medicines Consortium, <i>Paliperidone palmitate 175mg, 263mg, 350mg, 525mg prolonged release suspension for injection (Trevicta®)</i> , SMC No. (1181/16), 2016, 1
WFSBP 2012a	WFSBP ,World Federation of Societies of Biological Psychiatry, <i>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</i> , The World Journal of Biological Psychiatry 2012, 13: 318-378
WFSBP 2012b	WFSBP ,World Federation of Societies of Biological Psychiatry, <i>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</i> , The World Journal of Biological Psychiatry 2013, 14: 2-44