

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



LURAZYDON (LATUDA®) W TERAPII SCHIZOFRENII U MŁODZIEŻY W WIEKU 13–17 LAT

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 kwietnia 2021 roku

W dniu 30 lipca 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4230.13.2021.KDe.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Aleje Jerozolimskie 181 B
02-222 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	6
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	6
1.2. Uzasadnienie celu analiz	6
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja i klasyfikacja	9
2.2. Epidemiologia.....	10
2.2.1. Świat	10
2.2.2. Polska	10
2.3. Etiologia choroby.....	12
2.4. Przebieg choroby	13
2.4.1. Objawy choroby	13
2.4.2. Rokowanie	17
2.4.3. Wpływ choroby na jakość życia i obciążenie społeczno-ekonomiczne	18
2.5. Diagnostyka	20
2.6. Leczenie	23
2.7. Wyzwania terapii schizofrenii u młodzieży.....	25
2.7.1. Ograniczenia w zakresie farmakoterapii	25
2.7.2. Ograniczenia systemowe	28
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	30
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	32
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	36
4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce	36
4.2. Rekomendacje finansowe	41
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	43
.....	
.....	
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	45
6.1. Populacja	48
6.2. Interwencja.....	48
6.3. Komparatory.....	48

6.4. Punkty końcowe	50
6.5. Metodyka badań.....	50
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	51
7.1. Lurazydon	51
7.2. Arypiprazol	54
7.3. Olanzapina	59
7.4. Rysperydon	65
7.5. Kwetiapina.....	70
8. BIBLIOGRAFIA	75
9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	79
ANEKS A. STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE	81
A.1. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny SGA w Polsce.....	82
A.2. Grupy limitowe	84
ANEKS B. KWESTIONARIUSZE OCENY SKUTECZNOŚCI TERAPII	86
B.1. Kwestionariusz skali PANSS [55]	86

Indeks skrótów

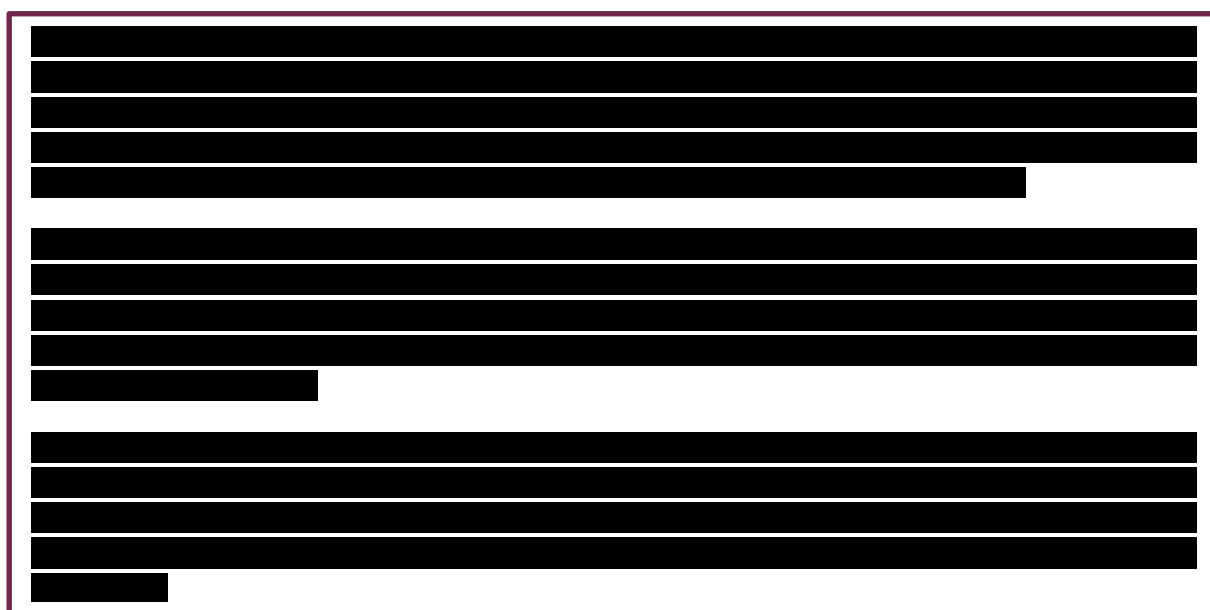
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CGAS	Skala ogólnej oceny dzieci (<i>Children's Global Assessment Scale</i>)
CGI	Skala ogólnej oceny klinicznej (<i>Clinical Global Impression</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FGA	Leki przeciwpsychotyczne I generacji (<i>First-generation antipsychotic medication</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
PANSS	Skala objawów pozytywnych i negatywnych (<i>Positive and negative syndrome scale</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
SGA	Leki przeciwpsychotyczne II generacji (<i>Second-generation antipsychotic medication</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych będących częścią wniosku o finansowanie lurazydonu (Latuda®) w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku 13–17 lat.

1.2. Uzasadnienie celu analiz



Schizofrenia jest jedną z najczęściej występujących ciężkich chorób psychicznych i dotyczy głównie osób młodych, pojawiając się między 15. a 25. rokiem życia. W przypadku, gdy pierwsze objawy choroby występują pomiędzy 13. a 15. rokiem życia, choroba jest klasyfikowana jako schizofrenia o wczesnym początku. [REDACTED]

Schizofrenia charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem, a jej leczenie trwa od kilku do kilkunastu lat, często nawet do końca życia. U większości pacjentów dochodzi do nawrotów choroby, które poprzedzone są okresem remisji, w którym objawy ustępują lub stają się łagodniejsze. Pomimo, że znaczna część terapii przebiega w domu chorego, niekiedy niezbędna jest hospitalizacja, zwłaszcza gdy chory stanowi zagrożenie dla życia swojego lub bliskich i odmawia leczenia. Objawy schizofrenii są zróżnicowane, aczkolwiek u młodzieży najczęściej są zbliżone do tych występujących u dorosłych. U młodzieży częściej niż u dorosłych występują jednak halucynacje wzrokowe.

Rokowanie u pacjentów w wieku 13–17 lat jest podobne do rokowania u osób dorosłych, jednakże im wcześniej wystąpią pierwsze objawy choroby tym jest ono gorsze. Około 50% wszystkich pacjentów ze schizofrenią może próbować popełnić samobójstwo podczas trwania choroby, a ryzyko popełnienia samobójstwa jest 3-krotnie wyższe u młodzieży i młodych dorosłych w porównaniu z populacją dorosłych. Dodać w tym miejscu trzeba, że samobójstwa są drugą przyczyną (po następstwach urazów) zgonów w populacji nastolatków.

Znaczną niezaspokojoną potrzebę w populacji pacjentów w wieku 13–17 lat ze schizofrenią stanowi dostęp do leków. Większość z zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej leków przeciwpsychotycznych nie posiada rejestracji w UE wśród młodzieży. Co więcej, z wyjątkiem aripiprazolu, leki te nie stanowiły oceny polskich i zagranicznych agencji HTA.

Aktualnie w Polsce jedynym refundowanym lekiem, który posiada rejestrację wśród młodzieży jest aripiprazol – jednak jest to rejestracja zawężona obejmująca wyłącznie osoby w wieku 15 lat i starszej. W związku z bardzo małą liczbą cząsteczek zarejestrowanych wśród młodzieży leczenie pacjentów w wieku 13–17 lat najczęściej opiera się na zasadach stosowanych w terapii dorosłych. W takiej sytuacji konieczne jest jednak uzyskanie pisemnej zgody rodzica lub pacjenta (jeżeli ukończył 16 lat) na zastosowanie w terapii leku poza jego wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Problem w Polsce stanowi także dostęp do lecznictwa psychiatrycznego dzieci i młodzieży, który aktualnie nie zaspokaja potrzeb tej populacji chorych. Dostępność oddziałów psychiatrycznych dla dzieci i młodzieży jest nierównomiernie rozmieszczona na terenie kraju, podobnie jak dostęp do lekarzy. Również liczba psychiatrów dzieci i młodzieży w Polsce jest niewystarczająca – szacuje się, że w Polsce

brakuje około 300 lekarzy w tej specjalizacji. Niedostateczny jest także poziom profilaktyki zaburzeń psychicznych.

W 2014 roku lurazydon (produkt leczniczy Latuda®) uzyskał rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA) w terapii schizofrenii u dorosłych, natomiast w lipcu 2020 roku wskazanie rejestracyjne zostało poszerzone o populację młodzieży w wieku od 13 lat [2]. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii lurazydonu u młodzieży zostały potwierdzone w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym terapii epizodu zaostrzenia choroby, przeprowadzonym wśród 327 pacjentów. W badaniu tym którym wykazano, że zmiana wyniku w skali objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS, ang. *Positive and negative syndrome scale*) była istotnie statystycznie wyższa wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z placebo. Co wymaga podkreślenia, w badaniu nie odnotowano znamiennej statystycznie zmiany masy ciała u młodzieży otrzymującej lurazydon w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo terapii lurazydonem zostały potwierdzone w badaniu dla terapii podtrzymującej trwającym 104 tygodnie. Wzrost masy ciała w badaniu dotyczącym terapii podtrzymującej lurazydonem wyniósł 4,9 kg i był zbliżony do wartości przewidywanej w oparciu o karty wzrostu dzieci i młodzieży (5,7 kg) [3, 4].

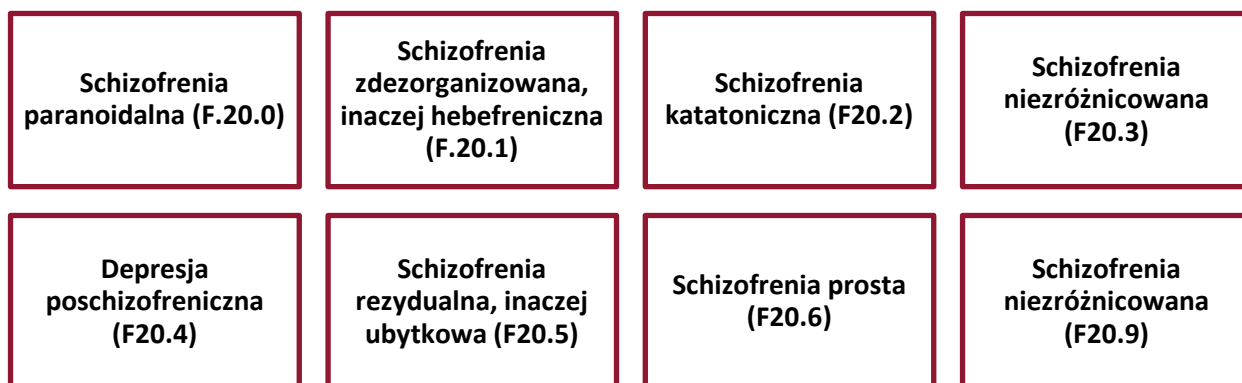


2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Schizofrenia (kod **F20** wg klasyfikacji ICD-10) to choroba lub grupa chorób endogennych zaliczana do chorób złożonych, którą można określić jako zespół kliniczny lub zbiór objawów występujących razem. Występowanie schizofrenii wiąże się z zakłóceniami ważnych procesów psychicznych, wpływających na zachowanie, procesy myślowe oraz postrzeganie otoczenia. Jest to jedna z najczęściej występujących ciężkich chorób psychicznych. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 wyróżnia się kilka typów schizofrenii [5–8].

Rysunek 2.
Typy schizofrenii (F.20) wg klasyfikacji ICD-10 [8]



Poza schizofrenią (F20) klasyfikacja ICD-10 wyróżnia także inne zaburzenia należące do spektrum schizofrenii:

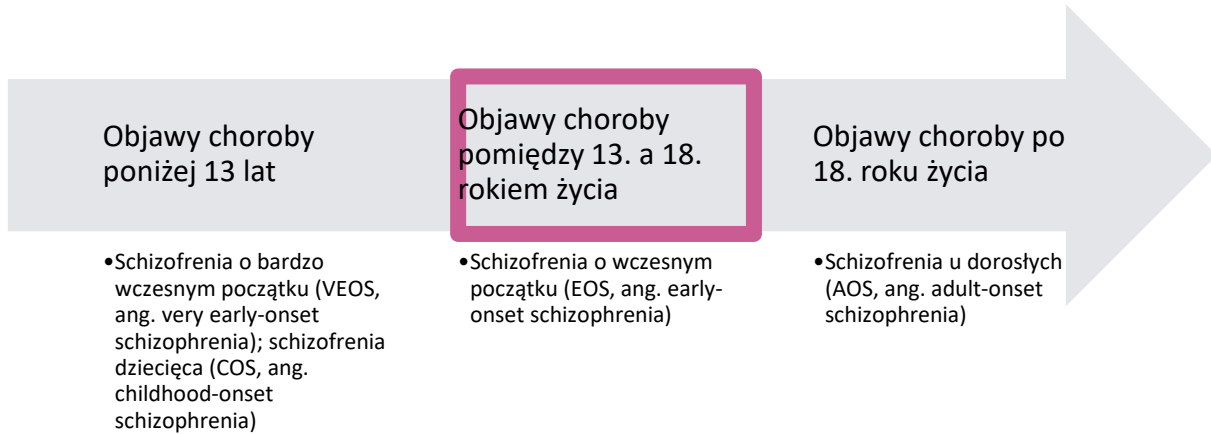
- F21 – zaburzenia schizotypowe,
- F22 – uporczywe zaburzenie urojeniowe,
- F23 – ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne,
- F24 – indukowane zaburzenie urojeniowe,
- F25 – zaburzenia schizoafektywne,
- F28 – inne zaburzenia psychotyczne,
- F29 – nieokreślona psychoza nieorganiczna [7].

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z rozpoznaniem F20.

Różnicowanie i diagnostyka zaburzeń ze spektrum schizofrenii w okresie dojrzewania często stanowi znaczny problem. Niekiedy do postawienia właściwej diagnozy konieczna jest dłuższa obserwacja chorego, w trakcie której może dojść do zmiany diagnozy [9].

W przypadku, gdy pierwsze objawy schizofrenii pojawiają się pomiędzy 13. a 18. rokiem życia, czyli w okresie dojrzewania, choroba określana jest jako schizofrenia o wczesnym początku (Rysunek 3) [10].

Rysunek 3.
Podział schizofrenii w zależności od momentu wystąpienia objawów choroby



2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) schizofrenia (niezależnie od typu) dotyka ponad 21 milionów ludzi na całym świecie. Chorobowość schizofrenii ogółem szacowana jest na 1% w skali świata, a zapadalność na 1,5 przypadków na 10 tys. osób rocznie. Z kolei chorobowość schizofrenii o wczesnym początku szacowana jest na 0,5% populacji światowej [11, 12].

Schizofrenia może pojawić się u osób w każdym wieku, ale najczęściej dotyczy osób młodych, między 15. a 25. rokiem życia. Występowanie pierwszych objawów choroby:

- przed ukończeniem 20. roku życia dotyczy 12–35 % pacjentów,
- przed ukończeniem 15. roku życia dotyczy 4% pacjentów,
- przed ukończeniem 10. roku życia dotyczy 1% pacjentów [10, 11].

2.2.2. Polska

W Polsce nie przeprowadzono dokładnych badań epidemiologicznych dotyczących schizofrenii. Nie istnieje również żaden rejestr pacjentów ze schizofrenią. Liczbę osób ze schizofrenią w Polsce, niezależnie od wieku, szacuje się na 350–500 tys. (dane z 2011 roku). Zapadalność szacowana jest na 0,15–0,30 przypadków na 1000 osób/rok. Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dla schizofrenii w populacji młodzieży [5, 13, 14].



Tabela 1.
Liczba dzieci i młodzieży ze schizofrenią w Polsce

- a) Pacjenci z rozpoznaniem ICD-10: F20.
- b) Pacjenci z zaburzeniem: Schizofrenia, brak przypisanego kodu ICD-10.

Tabela 2.
Pacjenci ze schizofrenią w wieku <18 lat leczeni w Polsce (opinia Konsultant Krajowej w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży) [16]

Forma opieki	2018
Publiczna poradnia zdrowia psychicznego	1390
Oddziały całodobowe	314

Tabela 3.

Dzieci i młodzież z zaburzeniami psychicznymi (bez uzależnień) leczone w psychiatrycznej opiece szpitalnej i pozaszpitalnej w latach 2011–2014 w podziale na formę opieki [14]

Forma opieki	2011 rok	2012 rok	2013 rok	2014 rok
Opieka ambulatoryjna	96 183	104 087	93 917	105 123
Oddziały dzienne	2 325	1 835	2 157	2 399
Oddziały całodobowe	7 697	7 478	7 184	7 311
Oddziały opiekuńcze	67	81	74	73

2.3. Etiologia choroby

W etiologii schizofrenii rolę odgrywają czynniki genetyczne (biologiczne), psychologiczne, a także środowiskowe. Okresy dzieciństwa oraz dojrzewania to kluczowe etapy rozwoju biopsychospołecznego. Wiele ciężkich zaburzeń psychicznych objawia się przed ukończeniem 18 roku życia. Wpływ czynników dziedzicznych na wystąpienie schizofrenii ma większe znaczenie w przypadku dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych. Jeżeli schizofrenia została rozpoznana u rodzica lub rodzeństwa to istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów w okresie dojrzewania lub dzieciństwa [10, 17, 18].

W przypadku schizofrenii o wczesnym początku podstawową hipotezą jest teoria neurorozwojowa, zgodnie z którą zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym powstają w okresie prenatalnym i okołoporodowym. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia schizofrenii należą także traumatyczne doświadczenia okresu dzieciństwa oraz stosowanie marihuany [16].

Przyjmuje się, iż czynniki genetyczne odpowiadają w 40% za powstawanie schizofrenii. Ryzyko zachorowania na schizofrenię wzrasta w przypadku obecności tego zaburzenia u osób spokrewnionych. W przypadku bliźniąt monozygotycznych jest ono największe (30%–50%), podczas gdy dla krewnych III stopnia wynosi 2%. Za powstawanie schizofrenii odpowiada dziedziczenie określonych wariantów genów, odpowiedzialnych za przycinanie synaps między komórkami nerwowymi. Wśród genów stanowiących potencjalny czynnik odpowiedzialny za pojawienie się objawów schizofrenii wymieniane są AKT1, BDNF, DTNBP1, GRM3, NOTCH4, PRODH, RGS4 i NRG1 [19, 20].

Wśród wielu istniejących teorii dotyczących patogenezy schizofrenii dominuje teoria dopaminergiczna według której objawy choroby są związane z nadmierną stymulacją dopaminą w obrębie struktur limbicznych. Teoria ta nie ujmuje zbyt szeroko samej etiologii schizofrenii, ale stanowi pewien standard we współczesnym myśleniu o schizofrenii [21].

Inną ważną teorią dotyczącą powstawania schizofrenii jest teoria immunologiczno-wirusowa, która zakłada występowanie w okresie kluczowym dla rozwoju mózgu (okres perinatalny i prenatalny) reakcji o charakterze autoimmunologicznym w obrębie komórek nerwowych. Za główny czynnik indukujący autoimmunologiczną odpowiedź organizmu przyjęto infekcje wirusową [21].

Kolejną próbą wyjaśnienia przyczyn powstawania schizofrenii jest teoria neurorozwojowa, według której w okresie życia płodowego oraz zaraz po urodzeniu zachodzi uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego spowodowanego działaniem czynnika uszkodzającego i predyspozycji genetycznej. W rezultacie dochodzi do nieprawidłowego rozwoju mózgu, czego jednym ze skutków jest ograniczona odporność na czynniki stresogenne i psychospołeczne [21].

Poza teoriami biologicznymi istnieje także szereg teorii łączących powstawanie schizofrenii z czynnikami środowiskowymi, wśród których wymieniana się: mieszkanie na terenach zurbanizowanych (wpływ zanieczyszczenia powietrza), doświadczenie stresu w dzieciństwie, czy stosowanie kannabinoli w okresie młodości [22].

Schizofrenia występuje częściej u chłopców, ze szczególną przewagą w okresie dzieciństwa, natomiast w okresie dojrzewania ta przewaga stopniowo się zmniejsza [10].

2.4. Przebieg choroby

2.4.1. Objawy choroby

Schizofrenia jest chorobą przewlekłą przebiegającą fazami, a jej leczenie trwa od kilku do kilkunastu lat, a bardzo często terapia konieczna jest do końca życia pacjenta. Można w jej przebiegu wyróżnić **fazy**:

- zwiastunową (przedchorobową),
- fazę ostrą,
- fazę remisji.

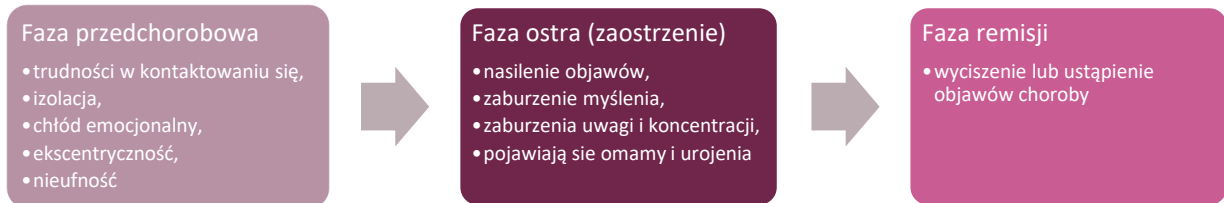
Okresy remisji i zaostrzenia występują naprzemiennie. Każda z tych faz przejawia zróżnicowaną charakterystykę dotyczącą konkretnych objawów (Rysunek 4) [23–25].

- U części chorych, przed wystąpieniem fazy ostrej obserwowane są zachowania, które można uznać za nieprawidłowe, takie jak trudności w kontaktowaniu się czy izolacja. Nie są to jednak objawy specyficzne i mogą występować także u osób, które nie chorują na schizofrenię.
- W **fazie ostrej** objawy choroby rozwijają się bardzo szybko. Pojawiają się urojenia, halucynacje, zaburzenia myślenia, dezorganizacja działań, pobudzenie lub osłabienie. W tym okresie istotną rolę odgrywa rodzina i najbliżsi, którzy powinni zwrócić uwagę na zmianę zachowania chorego. Długi czas pomiędzy wystąpieniem objawów, a właściwą diagnozą i rozpoczęciem leczenia może prowadzić do eskalacji objawów i konieczności hospitalizacji [23–25].
- W **fazie remisji** stan zdrowia pacjenta ulega poprawie, a objawy choroby są łagodniejsze lub ustępują.
- W większości przypadków dochodzi do **nawrotów choroby**, a zaostrzenia schizofrenii pojawiają się okresowo i są poprzedzone fazą remisji. Kolejne zaostrzenia choroby pojawiają się najczęściej co 2–4 lata, jednak przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany, a u niektórych pacjentów nawroty

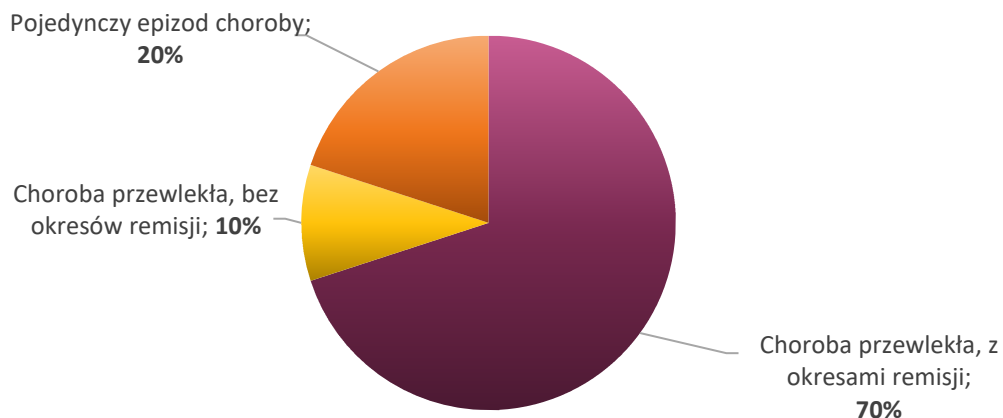
występują po kilkunastu lub kilkudziesięciu latach. W kolejnych zaostrzeniach choroby objawy często są zbliżone do tych występujących w trakcie pierwszego epizodu, jednak mogą się różnić nasileniem i czasem trwania. Z kolei niektórzy pacjenci mogą doświadczać nowych, nie pojawiających się wcześniej, objawy choroby.

- U części osób choroba przebiega w sposób postępujący, bez okresów remisji. Z kolei około 20% chorych doświadcza tylko jednego ostrego epizodu schizofrenii w ciągu życia [24–26].

Rysunek 4.
Fazy przebiegu schizofrenii (opracowanie własne na podstawie [23, 24])



Wykres 1.
Typy przebiegu schizofrenii [25, 26]



Czas trwania oraz przebieg poszczególnych faz choroby jest bardzo indywidualny i zależy od pacjenta, jego rodziny oraz nastawienia do leczenia. Brak świadomości choroby, nadmiernie krytyczne podejście do pacjenta oraz niestosowanie się do zaleceń lekarskich prowadzą do nawrotów choroby, pogorszenia stanu psychicznego pacjenta, a niejednokrotnie także do **prób samobójczych**. Do głównych czynników zwiększających ryzyko samobójstwa należą: depresja, hospitalizacje, poczucie beznadziejności (niska samoocena) [25].

Zazwyczaj znaczna część terapii przebiega w domu chorego, jednak czasami konieczna jest **hospitalizacja**, zwłaszcza w przypadku, gdy chory stanowi zagrożenie dla życia swojego oraz swoich bliskich (Rysunek 5). Analiza hospitalizacji młodzieży z rozpoznaniem schizofrenii, która przebywała w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży w latach 1998–2008 wykazała, że średnia długość hospitalizacji u

185 pacjentów wyniosła 52,65 dnia. Ponadto spośród 118 pacjentów ze schizofrenią, dla których dostępne były dane, 34% było hospitalizowanych więcej niż jeden raz [9, 27].

Rysunek 5.
Przyczyny hospitalizacji pacjentów ze schizofrenią [27]

KONIECZNOŚĆ HOSPITALIZACJI W PRZYPADKU ZAOSTRZENIA CHOROBY ORAZ W SYTUACJI, GDY WYSTĘPUJĄ:

- brak kontroli swoich zachowań przez chorego i obawa o życie pacjenta lub jego bliskich
- zaprzeczanie przez chorego pogorszenia stanu zdrowia i odmawianie przyjmowania leków
- zaprzestanie zaspokajania swoich potrzeb życiowych (np. chory nie je i nie pije)
- współistniejąca poważna choroba fizyczna wymagająca pobytu w szpitalu
- zdarzenia niepożądane wymagające pobytu w szpitalu

Charakterystyczne w przebiegu choroby jest występowanie **2 głównych rodzajów objawów schizofrenii**:

- **objawy pozytywne (wytwórcze)** – występują zwykle w aktywnych okresach choroby, w trakcie epizodów psychotycznych; wytwarzane przez proces chorobowy, ich pojawienie się jest najbardziej charakterystyczną oznaką choroby,
- **objawy negatywne (ubytkowe)** – tj. zanik cech prawidłowych; występują z różnym nasileniem i czasem trwania pomiędzy epizodami psychotycznymi (Rysunek 6) [5].

Do najczęstszych objawów pozytywnych w schizofrenii należą **urojenia** – sytuacje w których chory widzi rzeczy lub wydarzenia, które nie istnieją, oraz halucynacje polegające na realistycznym odczuwaniu nieistniejących doznań za pomocą zmysłu wzroku, słuchu, smaku, węchu czy dotyku. Pacjenci z halucynacjami słuchowymi słyszą różne głosy, które komentują ich postępowanie i wydają polecenia. **Szczególnie niebezpieczne są sytuacje, gdy chory słyszy głosy skłaniające go do samobójstwa.** Ryzyko popełnienia samobójstwa jest wyższe u osób z przewagą objawów pozytywnych. Znaczna część pacjentów doświadcza pseudohalucynacji, czyli stanu, w którym słyszą głosy wewnątrz własnej głowy, z którymi mogą rozmawiać [28].

Za pogorszenie funkcjonowania pacjentów w większym zakresie odpowiadają objawy negatywne niż pozytywne. Charakteryzują się one wycofywaniem z dotychczasowych aktywności, utratą zainteresowań oraz upośledzeniem zdolności do komunikacji [28].

Rysunek 6.
Objawy pozytywne i negatywne w schizofrenii [5, 10]

Objawy pozytywne (wytwórcze)	Objawy negatywne (ubytkowe)
<ul style="list-style-type: none"> • omamy (halucynacje) • urojenia - od 6-7 roku życia, • zaburzenia struktury myślenia, • drobiazgowość, • doznania omamowe 	<ul style="list-style-type: none"> • dysfunkcje w komunikacji, • spłycenie ekspresji emocji (afektu) • utrata zainteresowania relacjami społecznymi, • spadek motywacji, • ograniczenie przeżywania radości (anhedonia), • apatia

Poza przedstawionymi powyżej objawami pozytywnymi i negatywnymi w literaturze przedmiotu wymieniane są także pozostałe 2 rodzaje objawów schizofrenii:

- **afektywne** – głównie depresyjne, które nie różnią się znacznie od objawów depresji w innych zaburzeniach (przygnębiecie, ciągle odczuwanie zmęczenia, niskie poczucie swej wartości, podejmowania prób samobójczych),
- **kognitywne** (deficyty poznawcze) – zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia pamięci [29].

Wiele chorych cierpiących na schizofrenię doświadcza także **objawów depresyjnych**. Depresja to stan emocjonalny, któremu towarzyszy smutek, pesymizm, zniechęcenie i apatia, a także niska samoocena, obniżone poczucie własnej wartości czy myśli samobójcze. Objawy depresji u pacjentów ze schizofrenią mogą występować jako zwiastun choroby (depresja prepsychotyczna), część jej obrazu klinicznego lub pojawiać się w fazie remisji (depresja popsychotyczna) [30].

Objawy schizofrenii, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży, są różnorodne i mogą występować w różnym nasileniu i proporcjach. W trakcie okresu dojrzewania objawy schizofrenii są zbliżone do tych obserwowanych u dorosłych, a podobieństwo to zwiększa się wraz z wiekiem. W porównaniu z objawami schizofrenii dorosłych, u młodzieży rzadziej mogą występować urojenia, a częściej halucynacje wzrokowe (Tabela 4) [10, 12, 31].

Tabela 4.
Porównanie częstości występowania objawów schizofrenii o wczesnym początku i schizofrenii u dorosłych [31]

Objawy	Schizofrenia o wczesnym początku	Schizofrenia u dorosłych
Usystematyzowane urojenia	Rzadziej	Częściej
Omamy wzrokowe	Częściej	Rzadziej
Omamy słuchowe	Rzadziej	Częściej
Objawy katatoniczne	Częściej	Rzadziej
Zachowania „błazeńskie”	Częściej	Rzadziej
Uciekanie w świat fantazji	Częściej	Rzadziej
Stereotypie ruchowe	Częściej	Rzadziej
Objawy negatywne poprzedzające objawy pozytywne	Częściej	Rzadziej

Dzieci i młodzież, u których zdiagnozowano schizofrenię częściej niż ich zdrowi rówieśnicy wykazują przed wystąpieniem objawów choroby określone cechy osobowości takie jak:

- nieśmiałość, małomówność,
- skłonność do uciekania w „wewnętrzny świat” własnych myśli i przeżyć,
- tendencja do unikania innych osób i wycofywania się z grupy rówieśniczej,
- trudność w nawiązywaniu i podtrzymywaniu przyjaźni,
- kłopoty z relacjami w grupie rówieśniczej oraz w rodzinie,
- irracjonalne zachowania,
- zaburzenie rytmów dobowych [10, 31].

2.4.2. Rokowanie

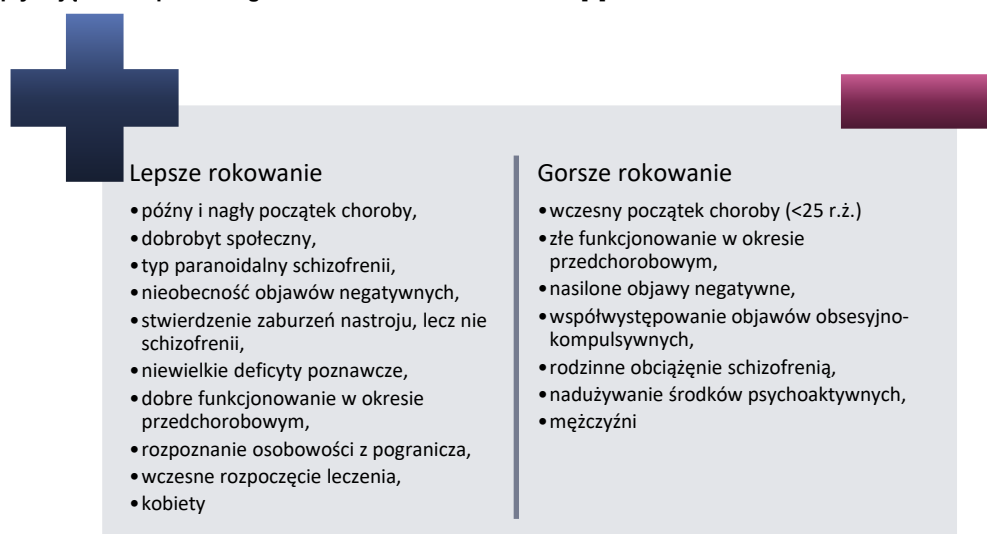
Istnieją pewne czynniki, które wpływają na lepsze bądź gorsze rokowanie wśród pacjentów ze schizofrenią (Rysunek 7). Rokowanie u pacjentów w wieku 13–18 lat jest zróżnicowane, u części z nich choroba przebiega podobnie jak u dorosłych, a u niektórych choroba charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem. Wczesny początek choroby charakteryzuje się gorszym rokowaniem, w szczególności w odniesieniu do ryzyka samobójstwa w przyszłości. Jest to związane z wpływem choroby na rozwój intelektualny, wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych oraz obniżeniem funkcjonowania społecznego [8, 16, 31].

Wystąpienie schizofrenii prowadzi do skrócenia długości życia nawet o 10–20 lat. Główną tego przyczyną jest zwiększone ryzyko samobójstwa oraz zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu krążenia i układu oddechowego. Samobójstwo jest przyczyną śmierci 5–10% pacjentów, u których zdiagnozowano schizofrenię. Należy podkreślić, że samobójstwa są drugą (po następstwach urazów) przyczyną zgonów w populacji nastolatków [25].

Ryzyko popełnienia samobójstwa przez osoby cierpiące na schizofrenię jest 3-krotnie wyższe u młodzieży i młodych dorosłych w porównaniu z populacją dorosłych. W przypadku młodzieży szczególnie niebezpieczne są pierwsze dwa lata choroby [32, 33].

Ważnym problemem w skutecznym leczeniu schizofrenii jest także problem nadużywania substancji psychoaktywnych. Szacuje się, iż ponad 50% osób cierpiących na schizofrenię nadużywa substancji psychoaktywnych, a to z kolei często współlistnieje ze zwiększoną opornością na działanie leków przeciwpsychotycznych. Co więcej, substancje psychoaktywne zwiększają przewodnictwo dopaminergiczne w mózgu, a więc działają przeciwstawnie do leków przeciwpsychotycznych, następstwem czego jest konieczność stosowania zwiększonych dawek leków przeciwpsychotycznych chorym na schizofrenię ze współlistniejącym uzależnieniem [8, 34].

Rysunek 7.
Czynniki wpływające na lepsze lub gorsze rokowanie w schizofrenii [8]



2.4.3. Wpływ choroby na jakość życia i obciążenie społeczno-ekonomiczne

Osoby ze schizofrenią mają duże problemy w relacjach społecznych, co jest związane z bezpośrednimi objawami choroby (deficyty w komunikacji, utrata zainteresowania, spłylenie emocji) oraz z nastawieniem pozostałej części społeczeństwa (osób zdrowych). Osoby chore na schizofrenię bardzo często podlegają procesowi stygmatyzacji. Występowanie schizofrenii wpływa także na członków rodziny chorego, co wynika z lęku przed nieprzewidywalnością osoby chorej jak również z obawy przed zachorowaniem [17].

Chorzy na schizofrenię charakteryzują się zwiększonym ryzykiem usiłowania i popełnienia samobójstw. Dane literaturowe wskazują, że około 50% wszystkich pacjentów ze schizofrenią może próbować popełnić samobójstwo, a ryzyko próby samobójczej kształtuje się na poziomie 80% w ciągu pierwszych lat od zdiagnozowania choroby. Co trzecia osoba ze schizofrenią podejmuje próbę samobójczą, a u około 10% chorych próba kończy się zgonem. Na podwyższenie ryzyka popełnienia samobójstwa wpływ ma uświadomienie istoty schorzenia, konieczność zmiany dotychczasowego życia, uzależnienie od rodziny i lekarzy oraz pojawianie się pełnoobjawowej depresji popsychotycznej. Nie bez znaczenia przy zwiększonym ryzyku popełnienia samobójstwa w przebiegu schizofrenii są także takie czynniki jak obecność urojeń prześladowczych, omamów imperatywnych, skłonność do agresji lub impulsywne zachowanie, wcześniejsze próby samobójcze oraz stosowanie środków psychoaktywnych [35, 36].

W porównaniu z populacją ogólną, osoby ze schizofrenią charakteryzują się znacznie wyższym ryzykiem wystąpienia schorzeń somatycznych, do których należą:

- choroby układu krążenia (2–4-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia),
- choroby układu oddechowego (2–4-krotnie większe ryzyko wystąpienia),
- cukrzyca (5-krotnie większe ryzyko wystąpienia),
- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (8-krotnie większe ryzyko wystąpienia),
- zakażenie wirusem HIV (15-krotnie większe ryzyko) [11].

Ponadto pacjenci ze schizofrenią są 4-krotnie częściej otyli w stosunku do populacji generalnej, a około połowa pacjentów jest uzależniona od alkoholu, nikotyny lub kanabinoidów [5].

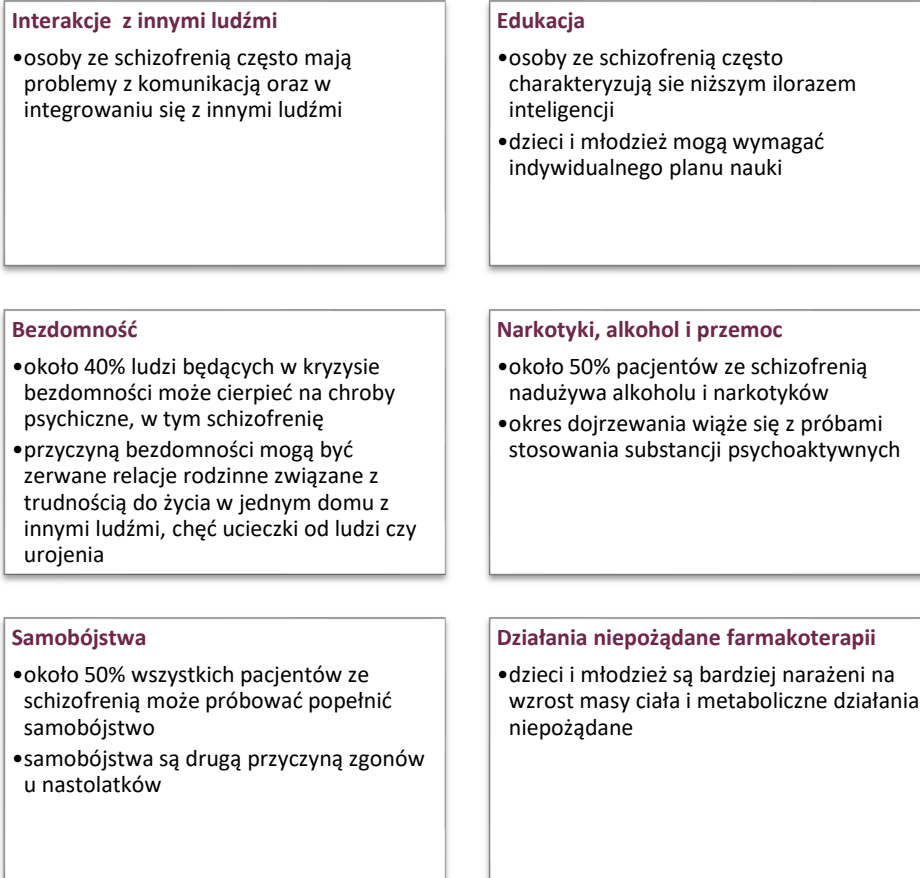
Wpływ na jakość życia pacjentów ma także rodzaj stosowanej farmakoterapii. Dzieci i młodzież są bardziej podatne na wzrost masy ciała i metaboliczne działania niepożądane spowodowane stosowaniem niektórych leków. Ponadto u młodzieży i młodych dorosłych terapia lekami przeciwpsychotycznymi powoduje zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [16].

Schizofrenia wpływa na jakość życia nie tylko pacjentów, ale także i ich rodzin. Szacuje się, że na każdego pacjenta ze schizofrenią przypada około 10 osób z najbliższego otoczenia bezpośrednio dotkniętych konsekwencjami choroby, które wiążą się z:

- koniecznością podporządkowania życia osobie chorej,
- konieczności przyjęcia dodatkowych obowiązków domowych,
- konfliktami wewnątrz rodziny,

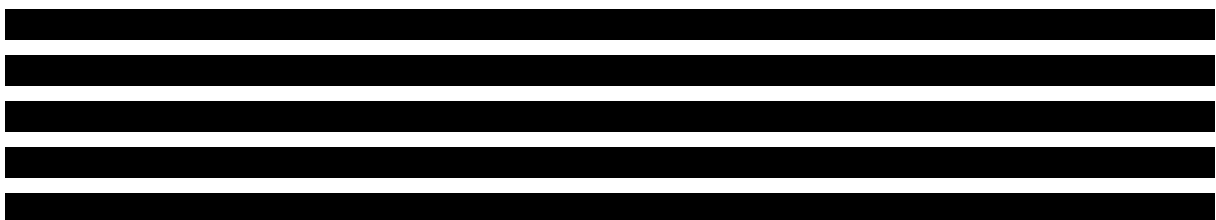
- wyobcowaniem, rozluźnieniem więzi z dalszą rodziną,
- wpływem choroby na sytuację materialną rodziny,
- nadmiernym obciążeniem opieką [6, 11].

Rysunek 8.
Obciążenie społeczne pacjentów ze schizofrenią [11, 31]



Koszt leczenia pacjenta ze schizofrenią wynosi ponad 100 tys. euro rocznie, jednak szacunki te odnoszą się w dużej mierze do populacji dorosłych pacjentów. Tylko 1% wszystkich kosztów opieki nad pacjentem stanowią koszty leków. Ponadto do kosztów bezpośrednio związanych z chorobą należą także długotrwałe i częste hospitalizacje. Z kolei do kosztów pośrednich należą te związane z niezdolnością do pracy chorego lub opiekuna osoby chorej, który z powodu konieczności sprawowania opieki musiał zrezygnować z pracy lub ograniczyć jej zakres [11].

W Polsce farmakoterapia dzieci i młodzieży ze schizofrenią stanowi jedynie niewielką część całkowitej kwoty refundacji leków wśród osób dotkniętych schizofrenią. W latach 2017 i 2018 całkowita kwota



[37, 38].

2.5. Diagnostyka

Schizofrenia jest złożonym zaburzeniem, dlatego jej rozpoznanie wymaga wielowymiarowego podejścia. W rozpoznaniu schizofrenii podstawowe znaczenie ma przeprowadzenie badania psychiatrycznego. Wywiad lekarski dotyczy samego pacjenta jak i jego bliskich, w szczególności w sytuacji, gdy pacjentami są dzieci i młodzież. Niekiedy przydatne okazują się także uwagi i obserwacje innych osób sprawujących opiekę nad diagnozowaną osobą, np. nauczycieli, wychowawców czy dziadków [10, 11, 39].

W ramach diagnostyki schizofrenii konieczna jest weryfikacja czy występujące objawy nie są spowodowane innymi czynnikami (np. nadużywaniem narkotyków, guzem mózgu, padaczką). W przypadku nastolatków szczególnie istotną kwestią jest wykluczenie używania substancji psychoaktywnych, takich jak narkotyki i substancje psychoaktywne, ponieważ mogą one wywoływać objawy psychotyczne. W tym celu powinny zostać zlecone odpowiednie badania z krwi lub moczu. Lekarz psychiatra może także skorzystać z konsultacji pediatry lub neurologa dziecięcego [10, 11, 39].

U dzieci i młodzieży schizofrenię należy różnicować z:

- ostrymi wielopostaciowymi zaburzeniami psychotycznymi
- zaburzeniem schizofrennym (objawy schizofrenii występują razem z wyraźnymi objawami depresji lub manii),
- zaburzeniami z kręgu autyzmu,
- zaburzeniami lękowymi lub depresyjnymi,
- chorobą afektywną dwubiegunową,
- zespołem stresu pourazowego,
- prawidłowym rozwojem młodego człowieka [10].

Pomimo że objawy schizofrenii u młodzieży są zbliżone do objawów występujących u dorosłych, w tej grupie pacjentów postawienie diagnozy może być utrudnione. Częściowo może to być spowodowane faktem, że niektóre objawy wczesnej schizofrenii są typowe dla prawidłowo rozwijającego się nastolatka. Dojrzewanie wiąże się z okresem buntu, nagłymi zmianami zachowania i wyglądu, a także wygłaszaniem niecodziennych poglądów. Ponadto objawy choroby narastają stopniowo, dzieci i młodzież sprawiają wrażenie nadwrażliwych, wycofanych z kontaktów społecznych, co powoduje, że rodzice często nie zauważają zaburzeń w ich rozwoju, które mogą być oznaką schizofrenii. Świadomość społeczna schizofrenii u dzieci i młodzieży jest bardzo ograniczona. Niejednokrotnie pierwsze objawy choroby mogą być postrzegane jako zmiana zachowania nastolatka, problemy wychowawcze lub podejrzenie stosowania substancji psychoaktywnych [10, 16].

W diagnostyce schizofrenii u dzieci i młodzieży wykorzystuje się te same kryteria diagnostyczne, co u dorosłych [10]. Istnieją dwa główne systemy klasyfikacji chorób psychicznych w oparciu, o które rozpoznaje się schizofrenię:

- Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10), która została opracowana przez WHO i jest stosowana w Polsce i w Europie,
- Klasyfikacja DSM (Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Zaburzeń Psychiczych) wydana przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne, stosowana w Stanach Zjednoczonych (Tabela 5, Tabela 6).

Warto podkreślić, że typy schizofrenii wyróżnia jedynie klasyfikacja ICD-10 (Tabela 6).

Rozwój badań nad zaburzeniami psychicznymi wpływa na dużą dynamikę zmian w przyjętych klasyfikacjach. Podlegają one ciągłym aktualizacjom. Od maja 2013 roku obowiązuje już klasyfikacja DSM w wydaniu V [5, 39]. W oparciu o powyższe klasyfikacje dokonuje się rozpoznania określonego typu schizofrenii (Tabela 6).

Tabela 5.
Klasyfikacje stosowane w rozpoznaniu schizofrenii (ICD-10, DSM-IV i DSM-V) [17, 39, 40]

Klasyfikacja WHO ICD-10	Klasyfikacja DSM-IV	Klasyfikacja DSM-V
<p>G1. Co najmniej jeden z zespołów wymienionych w punkcie 1. lub co najmniej dwa z objawów wymienionych w punkcie 2. – jeżeli występują przez większość czasu trwania epizodu psychotycznego, utrzymującego się co najmniej jeden miesiąc (lub okresowo w ciągu większości dni tego okresu)</p> <p>1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • a) echo, nasyłanie, zabieranie, rozgłaśnianie myśli, • b) urojenia oddziaływania, wpływu, owładnięcia, • c) omamy słuchowe komentujące, dyskutujące w 3. os. lub inne głosy omamowe pochodzące z jakiejś części ciała, • d) utrwalone urojenia innego rodzaju (niedostosowane kulturowo) <p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • e) utrwalone omamy z jakiegokolwiek zmysłu, jeżeli występują każdego dnia przez co najmniej miesiąc, • f) neologizmy, przerwy, wstawki w toku myślenia prowadzące do rozkojarzenia, • g) zachowania katatoniczne, • h) objawy ubytkowe. 	<p>Kryterium A.</p> <p>Występowanie ≥ 2 spośród wymienionych poniżej objawów, obecnych przez zdecydowaną większość w ciągu ≥ 1 miesiąca:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Urojeń 2. Omamów 3. Zaburzeń mowy, 4. Zaburzeń dezorganizowanych lub zachowań o charakterze katatonicznym 5. Objawów negatywnych 	<p>Kryterium A. Występowanie ≥ 2 spośród wymienionych poniżej objawów, obecnych przez zdecydowaną większość czasu w ciągu ≥ 1 miesiąca (lub krócej) – pod warunkiem zastosowania skutecznego leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Urojeń 2. Omamów 3. Zaburzeń mowy, 4. Zaburzeń behawioralnych (znacznie dezorganizowanego zachowania lub zachowań o charakterze katatonicznym) 5. Objawów negatywnych
<p>G2.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wykluczenie stanu maniakalnego, depresyjnego 2. Zaburzenie nie jest związane z chorobą mózgu, zatruciem, uzależnieniem lub odstawieniem substancji psychoaktywnej 	<p>Kryterium B. Dysfunkcja społeczno-zawodowa</p>	<p>Kryterium B. Występowanie istotnego upośledzenia czynnościowego, ujawniającego się w takich obszarach życia chorego jak praca, relacje międzyludzkie lub troska o siebie (<i>self-care</i>)</p>
X	<p>Kryterium C. Długość trwania (objawy utrzymują się co najmniej 6 miesięcy, a objawy A przez okres miesiąca)</p>	<p>Kryterium C. Opiswane zaburzenia wynikające z „objawów ostrej fazy”, a u niektórych osób także z objawów prodromalnych lub rezydualnych utrzymujące się przez ≥ 6 mies.</p>

Klasyfikacja WHO ICD-10	Klasyfikacja DSM-IV	Klasyfikacja DSM-V
X	Kryterium D: Wykluczenie zaburzeń schizoaaktywnych lub nastroju	Kryterium D. Nie można rozpoznać schizofrenii w przypadkach, gdy: 1) ostry epizod psychotyczny (kryterium A) współwystępował z epizodem MDD lub manii 2) w przebiegu ostrych epizodów psychotycznych (kryterium A) lub w okresach poprawy występowały krótkotrwałe epizody zaburzenia nastroju Podsumowując: nie można rozpoznać schizofrenii u osób z zaburzeniem schizoaafektywnym ani u chorych z chorobą dwubiegunową (doświadczających objawów psychotycznych w przebiegu epizodów zaburzeń afektywnych)
X	Kryterium E: Wykluczenie efektów działania substancji lub innych chorób	Kryterium E. Nie można rozpoznać schizofrenii u osoby, u której zespół objawów wymienionych w kryterium A rozwinął się w przebiegu choroby ogólnomedycznej lub w wyniku stosowania leków lub substancji psychoaktywnych
X	X	Kryterium F: Jeśli dane z wywiadu wskazują na występowanie zaburzeń ze spektrum autyzmu lub zaburzeń mowy z początkiem w dzieciństwie, to warunkiem rozpoznania schizofrenii jest występowanie nasilonych urojeń lub objawów (utrzymujących się przez ≥1 miesiąc lub krócej – o ile zastosowano skuteczne leczenie)

Tabela 6.
Typy schizofrenii wg klasyfikacji ICD-10 [8]

Typ schizofrenii (kod ICD-10)	Opis
Schizofrenia paranoidalna (F.20.0)	Najczęstszy rodzaj schizofrenii, w którym dominują omamy, pseudoomamy i urojenia; w tej postaci choroby najczęściej obserwuje się urojenia prześladowcze, odnoszące, wielkościowe, posłannicze, zmiany w ciele lub niewierności, pochodzenia; z omamów najczęstsze są omamy słuchowe groźące lub nakazujące
Schizofrenia zdeorganizowana, inaczej hebefreniczna (F.20.1)	Charakterystyczne cechy to stępienie lub dezorganizacja afektu, niedostosowane reakcje emocjonalne oraz chaotyczne, bezcelowe i niespójne zachowanie lub myślenie
Schizofrenia katatoniczna (F20.2)	Na pierwszy plan wysuwa się zmniejszenie lub brak kontaktu z otoczeniem i objawy katatoniczne (osłupienie, podniecenie katatoniczne, sztywność mięśniowa, negatywizm, zjawiska typu echolalii, echopraksji i echomimii, giętkość woskowa i automatyzm nakazowy); żeby rozpoznać ten typ, przynajmniej jeden z objawów katatonicznych musi utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni
Schizofrenia nieodróżniona (F20.3)	Rozpoznaje się ją, gdy obraz kliniczny zaburzenia schizofrenicznego zawiera cechy charakterystyczne dla kilku rodzajów zaburzeń schizofrenicznych
Depresja poschizofreniczna (F20.4)	Rodzaj schizofrenii, w której w ciągu roku po rozpoznaniu schizofrenii nadal utrzymują się jej pojedyncze objawy (w liczbie lub nasileniu niewystarczającym do rozpoznania pełnoobjawowej schizofrenii), a towarzyszą im objawy zespołu depresyjnego
Schizofrenia rezydualna, inaczej ubytkowa (F20.5)	Postać schizofrenii, w której dominują objawy negatywne schizofrenii, utrzymujące się co najmniej 1 rok
Schizofrenia prosta (F20.6)	Uznawana przez niektórych za podstawową formę schizofrenii; rozpoczyna się zwykle w dzieciństwie lub w okresie adolescencji; rzadko zdarzają się okresy poprawy, choroba postępuje wolno, ale stale; do jej objawów należy przewlekłe utrzymująca się, przez co najmniej 1 rok, utrata napędu i zainteresowań, bezcelowość, bezmyślność, zaabsorbowanie własną osobą i wycofanie społeczne (postawa autystyczna), ponadto objawy negatywne oraz znaczny spadek funkcjonowania społecznego, zawodowego i wyników w nauce; w schizofrenii prostej nie występują omamy, pseudoomamy i urojenia
Schizofrenia nieodróżniona (F20.9)	Rozpoznawana, gdy obraz kliniczny zaburzenia schizofrenicznego zawiera cechy charakterystyczne dla kilku rodzajów zaburzeń schizofrenicznych

2.6. Leczenie

Ze względu na złożoność i fazowość przebiegu schizofrenii samo leczenie tego zaburzenia również dzieli się na etapy, a każdy z nich charakteryzuje się innym celem terapeutycznym (Tabela 7). Większość pacjentów ze schizofrenią o wczesnym początku wymaga terapii stabilizującej oraz podtrzymującej, której celem jest poprawa funkcjonowania oraz zapobieganie nawrotom choroby. Pacjenci powinni być pod stałą opieką lekarza, który kontroluje przebieg choroby, zdarzenia niepożądane oraz stosowanie się do zaleceń. Kluczowe jest utrzymanie farmakoterapii na poziomie najniższych możliwych dawek, aby minimalizować ryzyko wystąpienia potencjalnych zdarzeń niepożądanych [41].

Tabela 7.
Poszczególne etapy terapii chorych na schizofrenię [39]

Etap	Definicja	Cele
Terapia ostrej fazy	Leczenie chorych w trakcie ostrego epizodu psychotycznego (czas trwania: od kilku tygodni do kilku miesięcy)	<ul style="list-style-type: none"> • nawiązanie sojuszu terapeutycznego między lekarzem a chorym i jego bliskimi • prowadzenie leczenia przeciwpsychotycznego, a także terapii ukierunkowanej na zmniejszenie nasilenia objawów towarzyszących psychozie (np. pobudzenia, agresji, objawów negatywnych lub objawów zaburzeń nastroju), • określenie czynników, które doprowadziły do wystąpienia epizodu psychotycznego i/lub czynników zakłócających proces zdrowienia • należy zwracać szczególnie baczność na występowanie myśli lub tendencji samobójczych bądź omamów imperatywnych, • najważniejszą rolę w tej fazie leczenia odgrywa farmakoterapia (lub inne rodzaje leczenia somatycznego)
Faza terapii stabilizującej	„Etap przejściowy” między terapią ostrej fazy a leczeniem podtrzymującym	<ul style="list-style-type: none"> • dalsze ograniczanie nasilenia objawów psychotycznych, • praca nad „utrwaleniem” remisji, • kontynuowanie procesu zdrowienia (<i>recovery</i>), • stosowanie leczenia skojarzonego (farmakoterapii wraz z interwencjami psychospołecznym)
Faza leczenia podtrzymującego	Terapia długoterminowa	<ul style="list-style-type: none"> • działania ukierunkowane na podtrzymanie dobrego stanu psychicznego lub remisji • uzyskanie poprawy stanu czynnościowego oraz jakości życia pacjenta • regularne przeprowadzanie oceny występowania oraz stopnia nasilenia objawów pozapiramidowych

Podstawowym elementem leczenia schizofrenii, także wśród młodzieży, jest farmakoterapia. Leczenie farmakologiczne schizofrenii polega przede wszystkim na stosowaniu leków przeciwpsychotycznych, nazywanych także lekami neuroleptycznymi, których głównym działaniem jest przywracanie równowagi pomiędzy neuroprzekaznikami w mózgu. **Leki przeciwpsychotyczne nie działają natychmiastowo, terapia ma charakter długoterminowy**, co oznacza, że pacjent musi przyjmować leki przez wiele lat lub nawet do końca życia [16, 42].

Ze względu na różnice w mechanizmie działania, efektywność w zakresie zwalczania poszczególnych objawów i profil bezpieczeństwa leki przeciwpsychotyczne dzielą się na 2 grupy:

- **leki przeciwpsychotyczne I generacji** (ang. *first-generation antipsychotic medication*, FGA), zwane także lekami typowymi lub klasycznymi – działają przede wszystkim na objawy pozytywne (wytwórcze), ich stosowanie wiąże się z większym ryzykiem objawów pozapiramidowych oraz wzrostu poziomu stężenia prolaktyny we krwi,
- **leki przeciwpsychotyczne II generacji**, zwane inaczej atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (ang. *second generation antipsychotic medication*, SGA) – leki te poza działaniem na objawy pozytywne schizofrenii, wykazują również aktywność w znoszeniu objawów negatywnych, afektywnych i poznawczych. W przeciwieństwie do leków I generacji, nie zwiększają ryzyka występowania objawów pozapiramidowych (Rysunek 9) [42].

Rysunek 9.
Przykłady leków przeciwpsychotycznych I i II generacji

Leki przeciwpsychotyczne I generacji (FGA)	Leki przeciwpsychotyczne II generacji (SGA)
<ul style="list-style-type: none"> • haloperydol, • flupentiksol, • zuclopenthiksol, • perfenazyna, • promazyna, • chloropromazyna, • lewomepromazyna. 	<ul style="list-style-type: none"> • amisulpryd • aripiprazol, • asenapina, • brekspiprazol, • kariprazyna, • kwetiapina, • kłozapina • lurazydon, • olanzapina, • rysperydon, • paliperydon, • zyprazydon, • sertindol.

Poza lekami przeciwpsychotycznymi w leczeniu schizofrenii wykorzystuje się także dodatkowe, uzupełniające leki, takie jak:

- leki przeciwdepresyjne (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, SSRI, ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*),
- leki uspokajające (benzodiazepiny),
- leki nasenne,
- stabilizatory nastroju [42].

Poza farmakoterapią w leczeniu schizofrenii stosuje się także psychoterapię, psychoedukację, terapię zajęciową oraz inne, rzadko stosowane formy terapii takie jak elektrowstrząsy. W przypadku dzieci i młodzieży zaleca się zarówno psychoterapię indywidualną, jak i rodzinną. Istotna jest także współpraca

ze szkołą oraz ewentualne wdrożenie zindywidualizowanej ścieżki kształcenia. Zalecane jest jednak, aby pacjenci jak najdłużej funkcjonowali w środowisku rówieśników [16, 28, 43].

2.7. Wyzwania terapii schizofrenii u młodzieży

2.7.1. Ograniczenia w zakresie farmakoterapii

Wybór odpowiedniego leku dla pacjenta w wieku poniżej 18 lat stanowi wyzwanie dla specjalistów, ponieważ większość stosowanych leków nie posiada rejestracji w populacji pediatrycznej, a dane kliniczne dotyczące skuteczności terapii w tej grupie wiekowej są ograniczone (Rysunek 10). Najczęściej leczenie opiera się na zasadach stosowanych w terapii dorosłych, jednak z zastosowaniem niższych dawek. W takiej sytuacji konieczne jest jednak uzyskanie pisemnej zgody rodzica lub pacjenta (jeżeli ukończył 16 lat) na zastosowanie leku poza jego wskazaniem rejestracyjnym [16, 42].

Spośród preferowanych w terapii schizofrenii leków II generacji (SGA), w populacji pediatrycznej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym mogą być stosowane jedynie arypiprazol, niektóre preparaty paliperydonu oraz lurazydon, jednakże dwa ostatnie (arypiprazol i paliperydon) tylko w grupie wiek 15-17 lat.

Rysunek 10.
SGA posiadające rejestrację w populacji młodzieży* [2, 44–46]

Arypiprazol	Paliperydon (wyłącznie preparaty Invega®, Parnido®)	Lurazydon
u pacjent w w wie u 15- 7 lat	• u pacjentów w wieku 15-17 lat	• u pacjentów w wieku 13-17 lat

Aktualnie w Polsce refundację w populacji młodzieży posiada wyłącznie arypiprazol. Preparatu paliperydonu Invega® i Parnido® nie są refundowane w Polsce, natomiast preparat lurazydonu posiada refundację wyłącznie u pacjentów dorosłych.

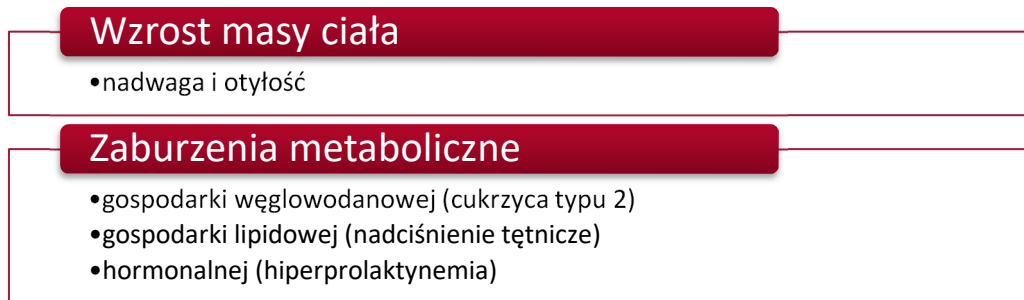
Pacjenci pediatryczni są bardziej narażeni na wzrost masy ciała i metaboliczne zdarzenia niepożądane spowodowane farmakoterapią niż dorośli pacjenci (Rysunek 11). Nadwaga i otyłość w wieku rozwojowym skutkuje problemami z utrzymaniem masy ciała w wieku dorosłym, a także wiąże się z ryzykiem wstępowania powikłań (Rysunek 12).

Ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 jest 10-krotnie wyższe u dzieci i młodzieży z otyłością w porównaniu z osobami szczupłymi. U osób otyłych zaburzenia gospodarki lipidowej, w tym cholesterolu, prowadzą do powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze. Wraz ze wzrostem masy ciała u dzieci i młodzieży, wzrasta też ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego. Warto także podkreślić, że nadwaga i otyłość może powodować problemy w kontaktach z rówieśnikami oraz niskie poczucie

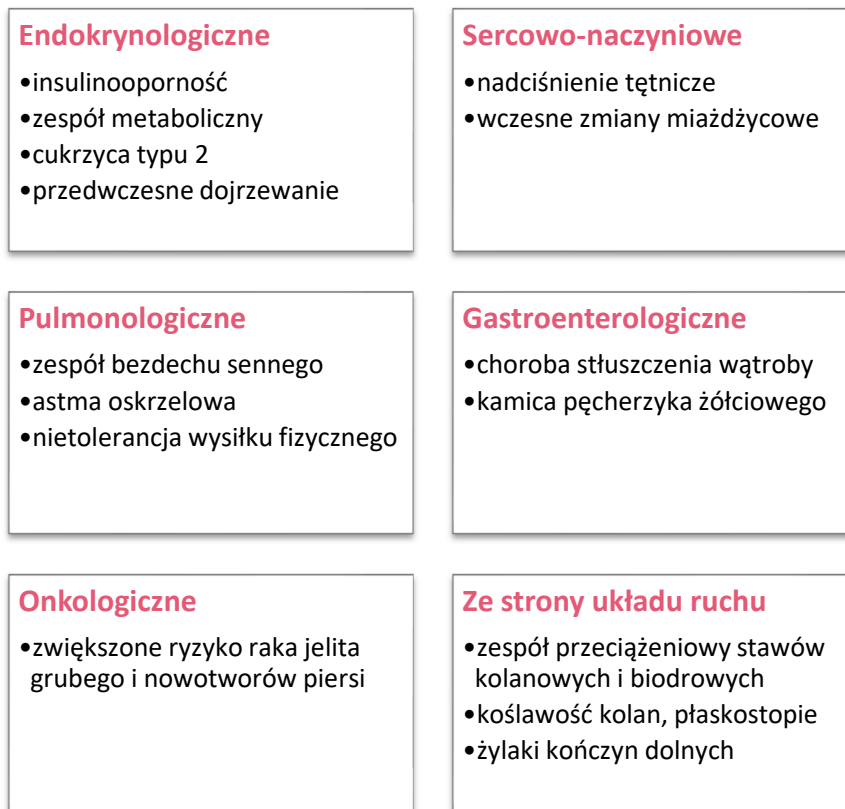
własnej wartości, co jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów ze schizofrenią, których samopoczucie jest już wystarczająco obniżone [16, 47, 48].

Poza zaburzeniami gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej leki przeciwpsychotyczne mogą prowadzić także do zaburzeń gospodarki hormonalnej, najczęściej wzrostu stężenia prolaktyny. Hiperprolaktynemia może prowadzić do zaburzeń miesiączkowania, zaburzeń funkcji seksualnych oraz mlekotoku [49].

Rysunek 11.
Zdarzenia niepożądane związane z farmakoterapią schizofrenii [16, 47, 48]



Rysunek 12.
Powikłania nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży [48]



Dobór odpowiedniego leku oraz monitorowanie stanu chorego jest kluczowe, podobnie jak poinformowanie rodziców i pacjentów o możliwych zdarzeniach niepożądanych, a także omówienie zasad zdrowego trybu życia oraz prawidłowego odżywiania. Lekiem charakteryzującym się zwiększonym ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości metabolicznych oraz wzrostem masy ciała jest olanzapina. Z kolei zwiększone ryzyko wzrostu stężenia cholesterolu i/lub triglicerydów oraz hiperglikemii związane jest z terapią olanzapiną, kwetiapiną oraz rysperydonem. Podwyższone stężenie prolaktyny obserwowano u osób leczonych rysperydonem, klozapiną, olanzapiną oraz aripiprazolem. Ponadto aripiprazol związany jest z częstszym występowaniem sedacji. U pacjentów, których masa ciała jest powodem do niepokoju można zastosować lurazydon [16, 47, 49, 50]. Porównanie profilu bezpieczeństwa SGA przedstawiono poniżej (Tabela 8) [41].

Tabela 8.
Porównanie profilu bezpieczeństwa SGA [51]

Zdarzenie niepożądane	SGA
Wzrost masy ciała	Olanzapina > Klozapina > Rysperydon > Kwetiapina > Aripiprazol
Hiperprolaktynemia	Rysperydon > Olanzapina; Klozapina (neutralna); Aripiprazol (zwiększony poziom prolaktyny)
Hiperglikemia	Rysperydon > Olanzapina
Zwiększenie stężenia cholesterolu	Kwetiapina > Olanzapina
Zwiększenie stężenia triglicerydów	Olanzapina > Kwetiapina
Hiperprolaktynemia	Rysperydon > Olanzapina > Zyprazydon
Objawy pozapiramidowe	Zyprazydon > Olanzapina > Aripiprazol > Rysperydon

Skuteczność leczenia farmakoterapeutycznego schizofrenii w ogromnej mierze zależy od **współpracy pacjenta (*compliance*) w zakresie przestrzegania zaleceń lekarza**. Wśród czynników ryzyka niestosowania się do zaleceń lekarza w przebiegu schizofrenii należą:

- młody wiek pacjenta,
- płeć męska,
- wycofanie się z relacji społecznych.

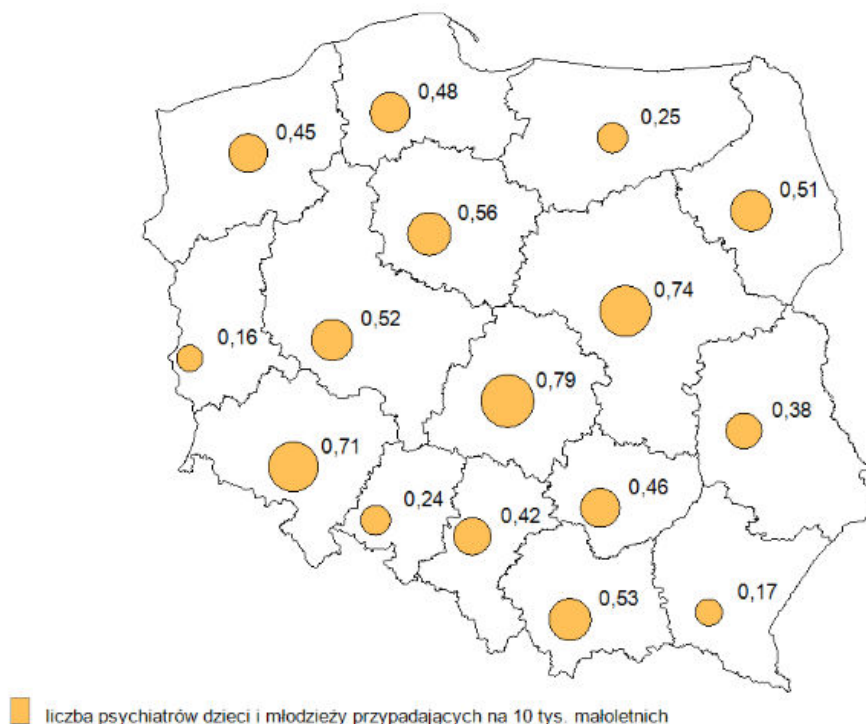
Czynnikiem wpływającym na stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*) pacjentów ze schizofrenią jest także rodzaj stosowanego neuroleptyku, a konkretniej obecność i nasilenie zdarzeń niepożądanych związanych z tym neuroleptykiem jak i sposób jego przyjmowania i wielkość stosowanej dawki. Najczęściej wymienianymi konsekwencjami niestosowania się do zaleceń lekarza w schizofrenii jest zwiększone ryzyko występowania zachowań agresywnych, hospitalizacji w trybie nagłym, gorsze rokowanie pacjenta oraz większe koszty związane z dalszym leczeniem [52].

2.7.2. Ograniczenia systemowe

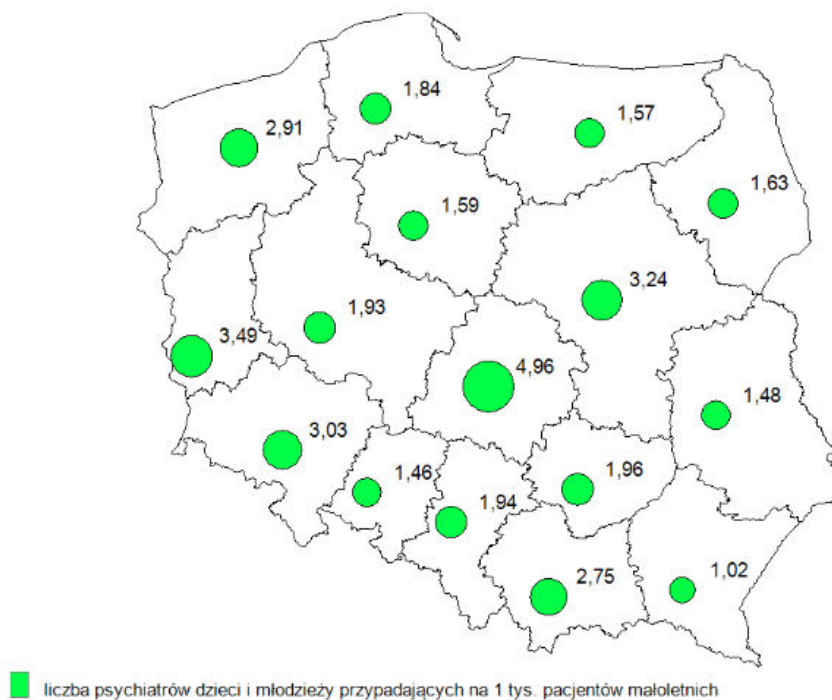
W 2019 roku ukazał się raport Najwyższej Izby Kontroli (NIK) dotyczący oceny dostępności leczenia psychiatrycznego dla dzieci i młodzieży w latach 2017–2019. Wykazał on, że system polskiego leczenia psychiatrycznego dzieci i młodzieży nie zaspokaja potrzeb tej populacji chorych (Rysunek 13, Rysunek 17). Według stanu na 31 grudnia 2018 roku średnia liczba psychiatrów dzieci i młodzieży na 10 tys. małoletnich wynosiła 0,51, podczas gdy zgodnie ze standardami WHO z 2005 roku dla krajów o średnim poziomie dochodów wskaźnik ten powinien osiągać wartość 1. Ponadto dostęp do leczenia psychiatrycznego dzieci i młodzieży jest nierównomierny na terenie kraju i waha się od 0,16 w województwie lubuskim do 0,79 w województwie łódzkim (Rysunek 13, Rysunek 14, Rysunek 15) [53].

W styczniu 2021 roku Prezes Rady Ministrów Mateusz Morawiecki zapowiedział wdrożenie programu wsparcia psychiatrii dzieci i młodzieży, na który przeznaczone będzie 220 mln zł. Trzeba jednak wskazać, że nawet po uwzględnieniu tych dodatkowych kwot, całkowite finansowanie psychiatrii dzieci i dorosłych w 2021 roku nie przekroczy 3,5% budżetu NFZ, co wciąż jest niewystarczające do poprawy aktualnego stanu psychiatrii w Polsce. Zdaniem ekspertów w dziedzinie psychiatrii w Polsce na poprawę stanu psychiatrii potrzeba nakładów w wysokości minimum 5–6% budżetu NFZ na zdrowie [38].

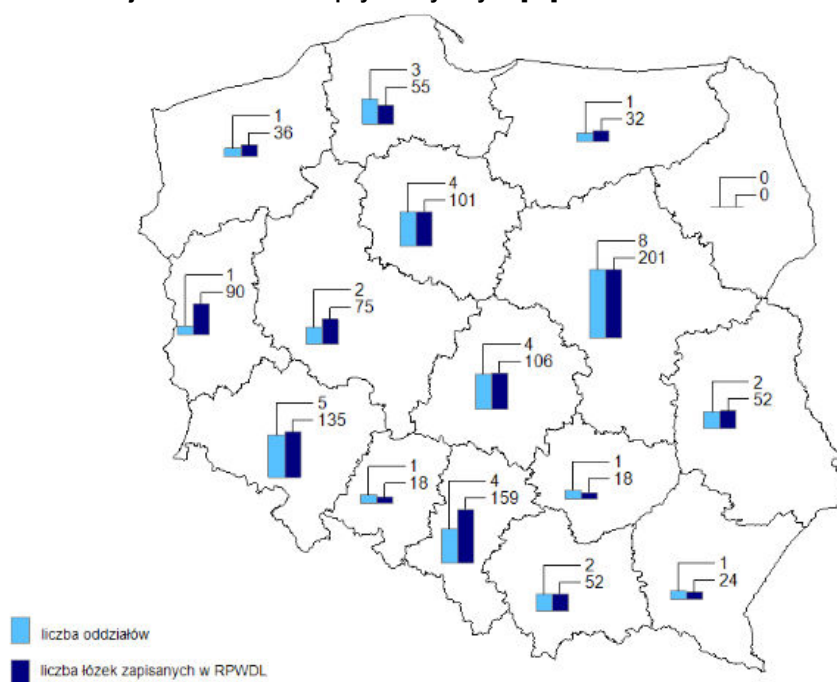
Rysunek 13.
Rozmieszczenie lekarzy psychiatrów dzieci i młodzieży w poszczególnych województwach [53]



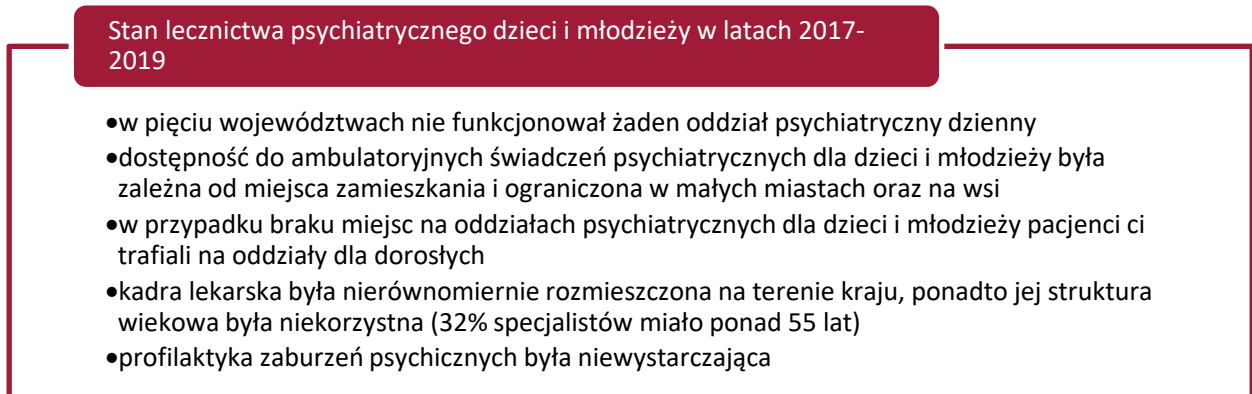
Rysunek 14.
Lekarze psychiatrii dzieci i młodzieży w poszczególnych województwach [53]



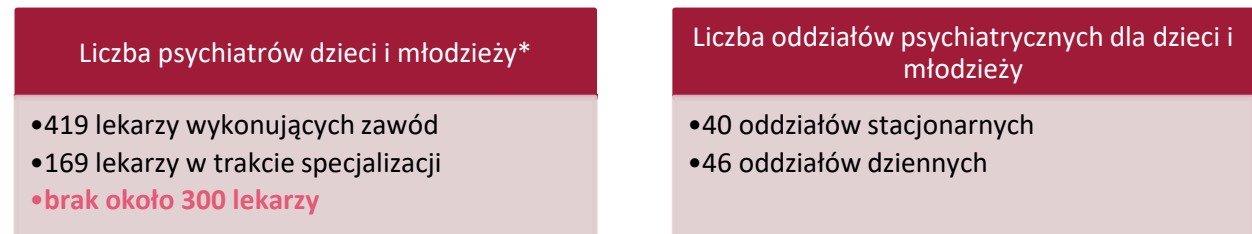
Rysunek 15.
Rozmieszczenie na terenie kraju oddziałów i łóżek psychiatrycznych [53]



Rysunek 16.
Wyniki kontroli NIK dotyczące dostępności leczenia psychiatrycznego dzieci i młodzieży w latach 2017–2019 [53]



Rysunek 17.
Dostępność leczenia psychiatrycznego dzieci i młodzieży w Polsce w latach 2017–2019 [53]



*Stan na 31 marca 2019 roku.

2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Pomiar efektów leczenia schizofrenii dokonuje się za pomocą skal oceniających zmiany nasilenia objawów choroby. Do często stosowanych skal oceny nasilenia objawów schizofrenii, także wśród dzieci i młodzieży, należy opracowana w latach 80-tych skala objawów pozytywnych i negatywnych (**PANSS**, ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*). Składa się ona z 3 podskal obejmujących objawy pozytywne (P), objawy negatywne (N) oraz ogólną symptomatykę (G) schizofrenii. Każdy z objawów oceniany w zakresie 1 do 7 punktów, przy czym 1 punkt oznacza, że dany objaw jest nieobecny, a 7 punktów oznacza, że dany objaw jest krańcowy. Ocena efektów leczenia opiera się na pomiarze zmian w skali PANSS, przy czym zmniejszenie wyniku oznacza poprawę stanu pacjenta [54, 55]. W badaniach klinicznych wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy wynikami w skali PANSS a oceną jakości życia pacjentów [56]. Pełną wersję kwestionariusza w skali PANSS przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

W ocenie skuteczności leczenia schizofrenii u dzieci i młodzieży wykorzystuje się również skalę ogólnej oceny klinicznej (**CGI**, ang. *Clinical Global Impression*), która składa się z 3 części (podskal):

- CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (wynik w zakresie 0–7 punktów),
- CGI-I – skala mierząca poprawę stanu zdrowia pacjenta (wynik w zakresie 0–7 punktów),
- CGI-C – skala oceniająca efekty zdrowotne i bezpieczeństwo terapii [57].

Podobnie jak w przypadku skali PANSS zmniejszenie wyniku odpowiada poprawie stanu pacjenta [57].

Przykładem skali służącej do oceny zdrowia psychicznego dostosowanej do pacjentów poniżej 18. roku życia jest skala ogólnej oceny dzieci (**CGAS**, ang. *Children's Global Assessment Scale*). Wynik zawiera się w przedziale od 1 do 100, a wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia psychicznego [58].

Równie istotna jak ocena nasilenia objawów choroby jest także ocena jakości życia pacjentów ze schizofrenią. W tym celu wykorzystuje się kwestionariusze oceny jakości życia, szczególnie te dostosowane do dzieci i młodzieży np. kwestionariusz jakości życia dla dzieci (**PQ-LES-Q**, ang. *pediatric quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire*), który składa się z 15 pytań dotyczących ogólnego samopoczucia (wyższy wynik odzwierciedla lepszy stan pacjenta) [59].

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo-skutkowego z otrzymywanym leczeniem;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje: zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszkodzenie na zdrowiu, wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe [60].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, dawniej *Common Toxicity Criteria*; CTC lub NCI-CTC), które pozwalają na odpowiednią klasyfikację oraz stosowanie prawidłowych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 5.0 została opracowana w 2017 roku [61].

Ponadto w ocenie terapii istotne jest także monitorowanie masy ciała pacjenta oraz wyników badań laboratoryjnych, ponieważ stosowanie leków antypsychotycznych często wpływa na te parametry. Dzieci i młodzież są bardziej podatne na wzrost masy ciała oraz metaboliczne zdarzenia niepożądane spowodowane farmakoterapią. Wśród wyników badań laboratoryjnych szczególnie ważne są te związane z gospodarką hormonalną oraz układem sercowo-naczyniowym: cholesterol i triglicerydy, glukoza, insulina i HbA1C, prolaktyna [3].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeszukania literatury zidentyfikowano łącznie 8 dokumentów wydanych przez 7 towarzystw naukowych lub organizacji, w których przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania w leczeniu schizofrenii u dzieci i młodzieży lub bez ograniczeń wiekowych (Tabela 9).

Tabela 9.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu schizofrenii u młodzieży

Towarzystwo / organizacja	Dokument	Populacja	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w schizofrenii z objawami negatywnymi	Bez ograniczeń wiekowych	2019	[62, 63]
Krajowy Konsultant (KK) w Dziedzinie Psychiatrii	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schizofrenii dotyczące stosowania SGA	Bez ograniczeń wiekowych	2012	[64]
Grover 2019 (Departament Psychiatrii w Indiach)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schizofrenii u dzieci i młodzieży	Dzieci i młodzież	2019	[51]
British Association for Psychopharmacology (BAP)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schizofrenii	Bez ograniczeń wiekowych	2019	[65]
American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schizofrenii u dzieci i młodzieży	Dzieci i młodzież	2013	[41]
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u dzieci i młodych ludzi z psychozami i schizofrenią	Dzieci i młodzi ludzie	2013 (2016)	[66]
	Ocena skuteczności aripiprazolu w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku 15–17 lat	Młodzież w wieku 15–17 lat	2011	[67]
Światowa Organizacja Zdrowia (WHO)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w zaburzeniach psychicznych, neurologicznych oraz związanych z nadużywaniem substancji*	Bez ograniczeń wiekowych	2015	[68]

* Dokument zawiera m.in. zalecenia dotyczące terapii zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii.

W ramach analizy poszczególnych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- najnowsze dostępne wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2019 roku przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP 2019) odnoszą się wyłącznie do schizofrenii z objawami negatywnymi dla populacji pacjentów bez ograniczenia do wieku pacjenta,
- zalecenia (także bez ograniczeń wiekowych pacjentów) wydane przez Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Psychiatrii zostały opublikowane 9 lat temu (w 2012 roku),
- wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do populacji dzieci i młodzieży Grover 2019, AACAP 2013, NICE 2011 i NICE 2013/2016 zostały opublikowane przed rejestracją lurazydonu w populacji dzieci i młodzieży, która miała miejsce w 2020 roku [41, 62–64, 66, 67].

Zgodnie z wytycznymi przy wyborze leku antypsychotycznego należy uwzględnić:

- status rejestracyjny,
- profil bezpieczeństwa:
 - metaboliczny (w tym wzrost masy ciała, cukrzyca),
 - pozapiramidowy (w tym akatyzyja – pobudzenie ruchowe),
 - sercowo-naczyniowy (w tym wydłużenie odcinka QT),
 - hormonalny (w tym wzrost stężenie prolaktyny),
- preferencje pacjenta i rodziny,
- doświadczenie klinicysty,
- koszty terapii,
- choroby współtowarzyszące (w tych psychiczne),
- inne stosowane leki,
- odpowiedź lub brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie / oporność na terapię [51, 66].

W terapii młodzieży ze schizofrenią rekomendowane jest stosowanie leków antypsychotycznych, przy czym w pierwszej kolejności preferowane są **leki drugiej generacji (SGA)**, z wyjątkiem kłozapiny. Autorzy wytycznych praktyki klinicznej podkreślają jednak, że dostępność danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych w tej populacji jest ograniczona, w przeciwieństwie do pacjentów dorosłych. Według wytycznych praktyki klinicznej WHO 2015 żaden z SGA nie wykazuje istotnej klinicznie przewagi nad pozostałymi. W wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania u pacjentów ze schizofrenią niezależnie od wieku (PTP 2019, KK 2012, WHO 2015) jako rekomendowane SGA wymienia się: **amisulpryd, arypiprazol, asenapinę, kariprazynę, kwetiapinę, lurazydon, olanzapinę, paliperydon, rysperydon, sertindol oraz zyprazydon**. Ponadto wytyczne WHO w terapii młodzieży z zaburzeniami psychicznymi (w tym schizofrenią) rekomendują możliwość stosowania pod nadzorem specjalisty wybranych SGA, tj. arypiprazolu, olanzapiny, kwetiapiny, rysperydonu lub zyprazydonu. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się wyłącznie do populacji dzieci i młodzieży Grover 2019 i AACAP 2013 nie obejmują lurazydonu, gdyż zostały opublikowane przed rejestracją lurazydonu w populacji dzieci i młodzieży [41, 51, 62–64, 68].

Wytyczne praktyki klinicznej opublikowane przez NICE w latach 2011 oraz 2013 (z aktualizacją w 2016 roku) rekomendują **arypiprazol** jako opcję terapeutyczną u młodzieży w wieku 15–17 lat, w przypadku gdy:

- występuje brak tolerancji na rysperydon lub
- terapia rysperydonem jest przeciwwskazana lub
- schizofrenia nie jest wystarczająco kontrolowana pomimo stosowania rysperydonu [67].

Kłozapina natomiast może być stosowana u dzieci i młodych dorosłych, którzy nie odpowiedzieli odpowiednio na leczenie farmakologiczne pomimo sekwencyjnego zastosowania co najmniej 2 różnych leków antypsychotycznych, a każdy z nich był stosowany przez 6–8 tygodni [41, 51, 66]. Politerapię w postaci kłozapiny i innego leku antypsychotycznego w populacji młodzieży można rozważyć u

pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię klozapiną. Rekomendacja ta powstała w oparciu o dowody dotyczące populacji dorosłych. Przed włączeniem drugiego leku należy jednak rozważyć multidyscyplinarną ocenę pacjenta [51, 66].

Stosowanie leków antypsychotycznych w postaci iniekcji depot (lek podawany jest w postaci wstrzyknięcia, a następnie powoli uwalnia się przez kilka tygodni) nie jest rekomendowane u dzieci i młodzieży, zalecane są natomiast preparaty podawane doustnie. Iniekcje depot można rozważyć wyłącznie u młodzieży z udokumentowanymi przewlekłymi objawami psychotycznymi i historią niedostatecznego przestrzegania zaleceń lekarskich [41, 51].

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia schizofrenii u młodzieży przedstawiono poniżej (Rysunek 18).

Rysunek 18.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia schizofrenii u młodzieży

Leki II generacji (SGA), z wyjątkiem klozapiny

- mogą być stosowane u dzieci i młodzieży jako pierwsza linia leczenia, jednak dostępność danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w tej populacji jest ograniczona (WHO 2015, AACAP 2013, Grover 2019)
- SGA rekomendowane w populacji młodzieży: aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon (WHO 2015, AACAP 2013^a, Grover 2019^a), asenapina, paliperydon (AACAP 2013^a, Grover 2019^a)
- SGA rekomendowane bez ograniczeń wiekowych: amisulpryd, aripiprazol, asenapina, kariprazyna, kwetiapina, **lurazydon**, olanzapina, paliperydon, rysperydon, sertindol, zyprazydon (PTP 2019, KK 2012, WHO 2015)

Aripiprazol

- rekomendowany jako opcja terapeutyczna u młodzieży w wieku 15-17 lat, u której występuje brak tolerancji na rysperydon lub terapia rysperydonem jest przeciwwskazana lub schizofrenia nie jest wystarczająco kontrolowana pomimo stosowania rysperydonu (NICE 2011, NICE 2013/2016)

Klozapina

- może być stosowana u dzieci i młodych dorosłych, którzy nie odpowiedzieli odpowiednio na leczenie farmakologiczne pomimo sekwencyjnego zastosowania co najmniej 2 różnych leków antypsychotycznych, a każdy z nich był stosowany przez 6-8 tygodni (AACAP 2013, NICE 2013/2016, Grover 2019)

Dodanie drugiego leku antypsychotycznego (politerapia)

- w oparciu o dowody dotyczące populacji dorosłych połączenie klozapiny i innego leku antypsychotycznego można rozważyć u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię klozapiną (Grover 2019)
- u dzieci i młodych osób, którzy nie odpowiedzieli na terapię klozapiną należy rozważyć multidyscyplinarną ocenę przed włączeniem drugiego leku antypsychotycznego (NICE 2013/2016)

Leki antypsychotyczne w postaci iniekcji depot^b

- nie rekomendowane u dzieci i młodzieży (AACAP 2013, Grover 2019)

a) SGA dla których przeprowadzono przynajmniej 1 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne w populacji młodzieży.

b) Lek podawany jest w postaci wstrzyknięcia, a następnie powoli uwalnia się przez kilka tygodni.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu schizofrenii u młodzieży preferowane są następujące SGA: **amisulpryd, aripiprazol, asenapina, kariprazyna, kwetiapina, lurazydon, olanzapina, paliperydon, rysperydon, sertindol, zyprazydon**, których status rejestracyjny oraz refundacyjny przedstawiono poniżej [41, 51, 62–64].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku leki we wskazaniu schizofrenia refundowane są w ramach katalogu A [69].

Zdecydowana większość preparatów SGA nie posiada wskazania rejestracyjnego w schizofrenii, które obejmowałoby pacjentów w wieku <18 lat (Rysunek 19). Spośród SGA wskazanie rejestracyjne w populacji młodzieży posiadają jedynie:

- **lurazydon** (młodzież w wieku ≥ 13 lat),
- **aripiprazol** (młodzież w wieku ≥ 15 lat),
- wybrane preparaty **paliperydonu** – tabletki o przedłużonym uwalnianiu (PRT, ang. *prolonged release tablets*, młodzież w wieku ≥ 15 lat) [2, 45, 46, 70].

Wskazanie rejestracyjne oraz szczegółowe zapisy w charakterystyce produktów leczniczych zawierających **klozapinę** wskazują, że prawdopodobnie u części pacjentów ze schizofrenią w wieku <18 lat także te leki mogą być stosowane (Rysunek 19) [71–74]. Dodać jednak trzeba, że klozapina nie jest opcją leczenia I rzutu, stosuje się ją w wybranych przypadkach choroby odpornej na inne leki.

Rysunek 19.
Status rejestracyjny i refundacyjny SGA w Polsce

Lurazydon	<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie rejestracyjne u młodzieży w wieku ≥ 13 lat • brak refundacji u młodzieży
Arypiprazol	<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie rejestracyjne u młodzieży w wieku ≥ 15 lat • refundacja u młodzieży
Kłozapina	<ul style="list-style-type: none"> • nie posiada ograniczeń wiekowych, nie jest rekomendowana u pacjentów w wieku < 16 lat • refundacja u młodzieży
Kwetiapina, rysperydon, sertindol	<ul style="list-style-type: none"> • nie posiadają ograniczeń wiekowych, jednak nie są rekomendowane u pacjentów w wieku < 18 lat • refundacja u młodzieży (<i>off-label</i>)
Olanzapina, zyprazydon	<ul style="list-style-type: none"> • zarejestrowane wyłącznie u dorosłych • refundacja u młodzieży (<i>off-label</i>)
Amisulpryd	<ul style="list-style-type: none"> • nie posiada ograniczeń wiekowych, jednak nie jest rekomendowany u pacjentów w wieku 15–18 lat / od okresu dojrzewania do 18 lat • refundacja u młodzieży (<i>off-label</i>)
Paliperydon (wybrane preparaty Invega®, Parnido®)	<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie rejestracyjne u młodzieży w wieku ≥ 15 lat • brak refundacji u młodzieży
Asenapina, kariprazyna	<ul style="list-style-type: none"> • zarejestrowane wyłącznie u dorosłych • brak refundacji u młodzieży

Spośród leków zarejestrowanych do stosowania u młodzieży (lurazydon, arypiprazol, paliperydon PRT, kłozapina), w Polsce refundowane w terapii młodzieży są wyłącznie:

- **arypiprazol,**
- **kłozapina,**

Ponadto pomimo braku wskazania rejestracyjnego obejmującego młodzież, w tej populacji aktualnie refundowane (*off-label*) są także:

- **amisulpryd,**
- **olanzapina,**
- **kwetiapina** (w tym preparaty PRT),

- **risperyd** (w tym postać o przedłużonym uwalnianiu (ERF, ang. *extended release formulation*)),
- **sertindol**,
- **zyprazydon**.

Podsumowanie statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego analizowanych SGA w populacji młodzieży przedstawiono poniżej (Tabela 10, Tabela 11), natomiast szczegółowe informacje dostępne są w Aneksie (A.1).

Tabela 10.
Podsumowanie statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego u dzieci i młodzieży

Terapia	Rejestracja u młodzieży	Refundacja u młodzieży
Amisulpryd	Nie rekomendowany (15–18 lat / od okresu dojrzewania do 18 lat)	TAK (<i>off-label</i>)
Arypiprazol	TAK (15–17 lat)	TAK
Arypiprazol ERF	NIE	NIE
Asenapina	NIE	Brak refundacji
Kariprazyna	NIE	Brak refundacji
Klozapina	Nie rekomendowana dla <16 lat	TAK
Lurazydon	TAK (13–17 lat)	NIE
Olanzapina	NIE	TAK (<i>off-label</i>)
Olanzapina ERF	NIE	NIE
Paliperydon	PRT: Invega®, Parnido®	TAK (15–17 lat)
	ERF: Xeplion®, Trevicta®	NIE
Kwetiapina	Nie rekomendowana <18 lat	TAK (<i>off-label</i>)
Kwetiapina PRT	Nie rekomendowana <18 lat	TAK (<i>off-label</i>)
Risperyd	Nie rekomendowany <18 lat	TAK (<i>off-label</i>)
Risperyd ERF	Nie rekomendowany <18 lat	TAK (<i>off-label</i>)
Sertindol	Nie rekomendowany <18 lat	TAK (<i>off-label</i>)
Zyprazydon	NIE	TAK (<i>off-label</i>)

ERF – postać o przedłużonym uwalnianiu, iniekcja depot (ang. *extended release formulation*); PRT – tabletki o przedłużonym uwalnianiu (ang. *prolonged release tablets*)

Tabela 11.
SGA ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu schizofrenia [69]

Terapia	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu schizofrenia	Kat. dost.	Odpłatność	Kwota dopłaty pacjenta [zł]*
Amisulpryd	Amipryd®	Rp.	Ryczałt	5,71; 5,19; 3,20
	Amisan®	Rp.	Ryczałt	3,20; 6,40; 6,15
	ApoSuprid®	Rp.	Ryczałt	5,30; 3,20
	Solian®	Rp.	Ryczałt	6,15; 6,10; 3,53

Terapia	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu schizofrenia	Kat. dost.	Odpłatność	Kwota dopłaty pacjenta [zł]*
Arypiprazol	Symamis®	Rp.	Ryczałt	5,25; 3,20
	Abilify®	Rp.	Ryczałt	9,02; 5,97; 11,95
	Apiprax®	Rp.	Ryczałt	3,20
	Apra®	Rp.	Ryczałt	9,48; 10,84; 12,86; 9,22; 11,59; 17,62; 9,03
	Apra-swift®	Rp.	Ryczałt	9,48; 10,84; 12,86; 9,22; 11,59; 17,62; 9,03
	Aribit®	Rp.	Ryczałt	10,50; 9,24; 11,30; 14,64
	Aribit ODT®	Rp.	Ryczałt	9,24
	Aricogan®	Rp.	Ryczałt	3,20
	Aripilek®	Rp.	Ryczałt	9,37; 9,19; 7,32; 11,53; 12,03; 9,60; 10,50;
	Aripiprazole +pharma®	Rp.	Ryczałt	6,87
	Aripiprazole Apotex®	Rp.	Ryczałt	7,72
	Aripiprazole Mylan Pharma®	Rp.	Ryczałt	23,60; 36,96
	Aripiprazole NeuroPharma®	Rp.	Ryczałt	3,20; 5,97; 3,98
	Aripiprazole Orion®	Rp.	Ryczałt	3,20
	Aripiprazole Sandoz®	Rp.	Ryczałt	10,68; 18,44; 14,18; 27,18
	Aripiprazole Stada®	Rp.	Ryczałt	3,20
	Aripiprazole SymPhar®	Rp.	Ryczałt	11,92
	Aripiprazole Zentiva®	Rp.	Ryczałt	11,35
	Aripsan®	Rp.	Ryczałt	11,99; 16,59
	Arypiprazol Glenmark®	Rp.	Ryczałt	11,35
Aryzalera®	Rp.	Ryczałt	11,41; 19,57; 3,20; 9,63; 8,99	
Asduter®	Rp.	Ryczałt	10,28; 9,08	
Explemed®	Rp.	Ryczałt	8,11; 5,97	
Explemed rapid®	Rp.	Ryczałt	11,92	
Arypiprazol ERF	Abilify Maintena®	Rp.	Bezpłatny do limitu	0,00
Klozapina	Clopizam®	Rp.	Bezpłatny do limitu	6,59; 4,73; 1,54
	Klozapol®	Rp.	Bezpłatny do limitu	11,52; 6,67
	Symcloza®	Rp.	Bezpłatny do limitu	4,24; 1,42
Lurazydon	Latuda®	Rp.	Bezpłatny do limitu	0,00
Olanzapina	Anzarin®	Rp.	Ryczałt	3,20; 4,48; 5,97
	Egolanza®	Rp.	Ryczałt	5,86; 5,97; 6,74; 4,50
	Olanzapin Actavis®	Rp.	Ryczałt	3,20; 4,48; 5,97

Terapia	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu schizofrenia	Kat. dost.	Odpłatność	Kwota dopłaty pacjenta [zł]*
	Olanzapina Mylan®	Rp.	Ryczałt	3,20; 4,48; 5,97;
	Olanzapina Stada®	Rp.	Ryczałt	3,20
	Olanzapine +pharma®	Rp.	Ryczałt	3,20
	Olanzapine Apotex®	Rp.	Ryczałt	5,35; 10,45; 5,97; 4,56; 7,70; 5,23
	Olanzapine Bluefish®	Rp.	Ryczałt	3,20; 4,48
	Olanzapine Lekam®	Rp.	Ryczałt	9,83; 10,25; 10,91; 8,44
	Olanzapine Mylan®	Rp.	Ryczałt	3,20; 10,45
	Olanzaran®	Rp.	Ryczałt	3,20
	Olanzin®	Rp.	Ryczałt	3,20
	Olazax®	Rp.	Ryczałt	3,20
	Olazax Disperzi®	Rp.	Ryczałt	3,20; 4,48; 5,97
	Olpinat®	Rp.	Ryczałt	3,20
	Olzapin®	Rp.	Ryczałt	11,95; 7,59; 7,51; 7,05; 6,40; 14,09; 5,97; 7,60; 7,70; 7,91; 7,51; 11,93
	Ranofren®	Rp.	Ryczałt	11,08
	Zalasta®	Rp.	Ryczałt	3,20; 4,57; 10,34; 4,48; 11,20; 5,97; 14,93; 6,09; 9,87
	Zolafren®	Rp.	Ryczałt	12,80; 11,13; 14,09; 4,80; 14,40; 6,40; 19,20; 7,04; 5,58; 9,52; 12,44; 4,51
	Zolafren-swift®	Rp.	Ryczałt	11,95; 3,20; 10,13; 8,96; 17,92; 10,75; 13,44; 23,89; 11,49; 17,92; 7,30; 8,87; 8,31
	Zolaxa®	Rp.	Ryczałt	3,20; 9,60; 8,36; 14,40; 13,57; 19,20; 4,74; 4,80
	Zolaxa Rapid®	Rp.	Ryczałt	6,95; 7,05; 9,32; 11,49; 11,95; 5,21; 6,00
	Zopridoxin®	Rp.	Ryczałt	3,20; 4,48; 5,97;
Olanzapina ERF	Zypadhera®	Rp.	Ryczałt	3,20; 4,32
Paliperidon ERF	Trevicta®	Rp.	Bezpłatny do limitu	0,00
	Xepilon®	Rp.	Bezpłatny do limitu	0,03; 0,05; 0,02
	ApoTiapina®	Rp.	Ryczałt	9,50; 11,36; 5,75
	Bonogren®	Rp.	Ryczałt	3,20; 5,42; 4,80
	Etiagen®	Rp.	Ryczałt	5,65; 3,65; 5,87;
Kwetiapina	Kefrenex®	Rp.	Ryczałt	6,90; 6,14; 5,02
	Ketilept®	Rp.	Ryczałt	8,03; 7,27; 5,78; 6,39;
	Ketipinor®	Rp.	Ryczałt	8,29; 6,63; 8,83; 8,41; 6,90; 7,84; 10,58; 4,80
	Ketrel®	Rp.	Ryczałt	10,30; 12,94; 5,87

Terapia	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu schizofrenia	Kat. dost.	Odpłatność	Kwota dopłaty pacjenta [zł]*
	Kventiax®	Rp.	Ryczałt	8,31; 8,98; 5,18; 6,72
	Kwetaplex®	Rp.	Ryczałt	10,30; 11,63; 12,94; 5,87; 15,23;
	Pinexet®	Rp.	Ryczałt	9,16; 9,53; 5,52; 9,66
	Quetiapin NeuroPharma®	Rp.	Ryczałt	9,05; 10,45; 5,01; 11,49
	Setinin®	Rp.	Ryczałt	6,33; 5,01; 4,80
	Bonogren SR®	Rp.	Ryczałt	3,20; 4,80; 6,40
	Etiagen XR®	Rp.	Ryczałt	4,18; 3,20; 4,80
	Ketilept Retard®	Rp.	Ryczałt	6,41; 5,99; 4,80; 6,40; 6,25;
	Kvelux SR®	Rp.	Ryczałt	5,24; 4,80; 6,40; 5,37
	Kventiax SR®	Rp.	Ryczałt	6,36; 5,91; 4,80; 4,80; 6,40; 6,05
Kwetiapina PRT	Kwetaplex XR®	Rp.	Ryczałt	6,44; 6,14; 5,02; 6,40
	Questax XR®	Rp.	Ryczałt	6,34; 3,20; 4,80; 6,40; 4,78
	Symquel XR®	Rp.	Ryczałt	3,20; 4,80; 6,40; 5,15
	Orizon®	Rp.	Ryczałt	5,05; 3,67; 7,11; 3,20; 3,84; 5,12
	Ranperidon®	Rp.	Ryczałt	5,28; 6,16; 6,63; 6,94;
	Risperidon Vipharm®	Rp.	Ryczałt	5,33; 6,86; 8,49; 10,46
	Risperon®	Rp.	Ryczałt	5,94; 9,73; 8,45; 15,24; 9,74; 18,36; 11,29; 22,98
	Rispolept®	Rp.	Ryczałt	5,79; 11,92; 8,13; 7,02; 3,20
	Ryspolit®	Rp.	Ryczałt	5,78; 12,91; 6,75; 8,46; 10,02; 12,27
	Torendo Q-Tab®	Rp.	Ryczałt	4,49; 3,74; 5,27; 3,20
Rysperydon ERF	Rispolept Consta®	Rp.	Ryczałt	3,20
Sertindol	Serdolect®	Rp.	Ryczałt	3,20
Zyprazydon	Zypsila®	Rp.	Ryczałt	5,97

ERF – postać o przedłużonym uwalnianiu, iniekcja depot (ang. *extended release formulation*); PRT – tabletki o przedłużonym uwalnianiu (ang. *prolonged release tablets*); Rp – wydawane z przepisu lekarza.

* Różne kwoty dotyczą różnych preparatów.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku.

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania lurazydonu oraz wszystkich SGA aktualnie posiadających refundację w Polsce w leczeniu schizofrenii u młodzieży (arypiprazol, amisulpryd, klozapina, olanzapina, rysperydon, kwetiapina, sertindol, zyprazydon). W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, CADTH, PBAC, HAS oraz IQWiG). Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Lurazydon

Lurazydon we wskazaniu leczenia schizofrenii u młodzieży w wieku od 13 lat nie był do tej pory oceniany przez żadną z analizowanych agencji HTA.

Arypiprazol

NICE i SMC pozytywnie odniosły się do finansowania ze środków publicznych arypiprazolu w leczeniu schizofrenii u młodzieży. Rekomendacja NICE dotyczy pacjentów w wieku od 15 do 17 lat, u których:

- wystąpiła nietolerancja na rysperydon lub
- terapia rysperydonem jest przeciwwskazana lub
- schizofrenia jest niedostatecznie kontrolowana pomimo terapii rysperydonem [67, 75].

Z kolei rekomendacja SMC odnosi się do pacjentów w wieku ≥ 15 lat [75].

Nie odnaleziono rekomendacji agencji HTA odnoszących się do finansowania u młodzieży ze schizofrenią terapii amisulprydem, klozapiną, olanzapiną, rysperydonem, kwetiapiną, sertindolem oraz zyprazydonem.

Tabela 12.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Terapia	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	IQWiG
Lurazydon	x	x	x	x	x	x	x
Amisulpryd	x	x	x	x	x	x	x
Arypiprazol	x	PR: 15-17 lat [67] ^a	PR: ≥ 15 lat [75]	x	x	x	x
Klozapina	x	x	x	x	x	x	x
Olanzapina	x	x	x	x	x	x	x
Rysperydon	x	x	x	x	x	x	x
Kwetiapina	x	x	x	x	x	x	x
Sertindol	x	x	x	x	x	x	x
Zyprazydon	x	x	x	x	x	x	x

a) Dotyczy pacjentów, u których wystąpiła nietolerancja na rysperydon lub terapia rysperydonem jest przeciwwskazana lub schizofrenia jest niedostatecznie kontrolowana pomimo terapii rysperydonem.

5. Aktualna praktyka kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

- Schizofrenia u młodzieży w wieku 13–17 lat.

Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Latuda [2]. [REDACTED]

6.2. Interwencja

- Lurazydon.

W 2014 roku lurazydon (produkt leczniczy Latuda®) uzyskał rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA) w terapii schizofrenii u dorosłych, natomiast w lipcu 2020 roku wskazanie rejestracyjne zostało poszerzone o populację młodzieży w wieku od 13 lat [2]. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii lurazydonu u młodzieży zostały potwierdzone w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym terapii epizodu zaostrzenia choroby, przeprowadzonym wśród 327 pacjentów. W badaniu tym wykazano, że poprawa mierzona w skali objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS, ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych lurazydonem niż w grupie placebo, przy braku różnic pomiędzy grupami odnośnie do wpływu na masę ciała. Ponadto, korzyści z leczenia utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji, co zostało potwierdzone w badaniu dla terapii podtrzymującej, które trwało 104 tygodnie. Wzrost masy ciała w badaniu dotyczącym terapii podtrzymującej lurazydonem wynosił 4,9 kg i był zbliżony do wartości przewidywanej w oparciu o karty wzrostu dzieci i młodzieży (5,7 kg) [3, 4].

6.3. Komparatory

- Arypiprazol,
- kwetiapina,
- olanzapina,
- rysperydon.

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – tj. opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję.

Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku 13–17 lat preferują stosowanie leków II generacji (SGA)², spośród których w Polsce refundacją w tej grupie wiekowej objętych jest 8 preparatów:

- aripiprazol,
- amisulpryd,
- klozapina,
- olanzapina,
- rysperydon,
- kwetiapina,
- sertindol,
- zyprazydon.

Spośród ww. aktualnie substancji tylko aripiprazol i klozapina są zarejestrowane w populacji częściowo zgodnej z populacją docelową analiz (arypiprazol i klozapina są zarejestrowane do stosowania u pacjentów w wieku 15 lat i więcej), natomiast ich refundacja obejmuje wszystkich pacjentów będących przedmiotem tej analizy (13–17 lat). Natomiast pozostałe leki (amisulpryd, olanzapina, rysperydon, kwetiapina, sertindol, zyprazydon) refundowane są w Polsce w populacji docelowej pacjentów w wieku 13–17 lat poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*, Rozdz. 4.1).

Klozapina jest lekiem umiejscawianym dalej w ścieżce terapii schizofrenii – po niepowodzeniu bądź oporności na pozostałe SGA. [REDACTED]

² Lekiem II generacji jest też oceniana interwencja – lurazydon.

6.4. Punkty końcowe

- Skuteczność terapii
 - ocena w skali PANSS,
 - ocena w skali CGI-S,
 - ocena w skali CGAS,
 - odpowiedź na leczenie,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia.

Charakterystykę ww. punktów końcowych przedstawiono w Rozdz. 2.8.

6.5. Metodyka badań

- Badania dotyczące terapii epizodu zaostrzenia choroby:
 - badania kliniczne z randomizacją,
 - badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- badania dotyczące terapii podtrzymujące:
 - badania kliniczne z randomizacją lub bez randomizacji, w tym przedłużenia badań randomizowanych dla fazy ostrej,
 - badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

Zakres analizy klinicznej

W toku prac nad niniejszą analizą zidentyfikowano 2 badania kliniczne dla lurazydonu stosowanego w populacji młodzieży, w tym:

- 1 badanie kliniczne z randomizacją dla porównania lurazydon vs placebo w fazie ostrej choroby,
- 1 badanie kliniczne jednoramienne dla długoterminowego stosowania lurazydonu [3, 4].

Ze względu na metodykę ww. badań w ramach analizy klinicznej porównanie terapii lurazydonem z komparatorami będzie mieć formę:

- porównania pośredniego z dostosowaniem (dla fazy ostrej choroby) oraz
- porównania jakościowego w postaci tabelarycznego zestawienia wyników badań oceniających długoterminowe stosowanie interwencji i komparatorów.

W toku prac nad niniejszą analizą zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową porównujący skuteczność interwencji stosowanej w fazie ostrej z m.in. komparatorami stanowiącymi przedmiot raportu HTA ([77]). W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena możliwości oparcia analizy klinicznej o to opracowanie oraz przeprowadzenie jego aktualizacji.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

7.1. Lurazydon

Grupa farmakoterapeutyczna

Środki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne (kod ATC: N 05 AE 05) [2].

Mechanizm działania

Lurazydon jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Lurazydon silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotonergicznymi receptorami 5-HT2A i 5-HT7 z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 0,994; 0,47 i 0,495 nM. Blokuje także receptory adrenergiczne α_2c i α_2a , wiążąc się z nimi z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 10,8 i 40,7 nM. Lurazydon wykazuje także częściowe działanie agonistyczne na receptor 5HT-1A, wiążąc się z nim z powinowactwem wynoszącym 6,38 nM. Lurazydon nie wiąże się z receptorami histaminergicznymi ani muskarynowymi [2].

Mechanizm działania mniej istotnego metabolitu lurazydonu, ID-14283, jest podobny do mechanizmu działania lurazydonu [2].

Obrazowanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej wykazało, że lurazydon podawany zdrowym ochotnikom w zakresie dawek od 9 do 74 mg (10–80 mg chlorowodoru lurazydonu) powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania 11C-raklopridu, ligandu receptora D2/D3, w obrębie jądra ogoniastego, skorupy i prążkowiec brzusznych [2].

Postać farmaceutyczna

Lurazydon (produkt leczniczy Latuda®) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Latuda® 18,5 mg tabletki powlekane. Okrągłe tabletki powlekane w kolorze białym do białawego o średnicy 6 mm, z wytłoczonym napisem „LA”. Każda tabletki powlekana zawiera chlorowodrek lurazydonu odpowiadający 18,6 mg lurazydonu [2].
- Latuda® 37 mg tabletki powlekane. Okrągłe tabletki powlekane w kolorze białym do białawego o średnicy 8 mm, z wytłoczonym napisem „LB”. Każda tabletki powlekana zawiera chlorowodrek lurazydonu odpowiadający 37,2 mg lurazydonu [2].
- Latuda® 74 mg tabletki powlekane. Owalne tabletki powlekane w kolorze bladezielonym o wielkości 12 mm x 7 mm, z wytłoczonym napisem „LD”. Każda tabletki powlekana zawiera chlorowodrek lurazydonu odpowiadający 74,5 mg lurazydonu [2].

Wskazania do stosowania

Produkt Latuda® jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku od 13. roku życia [2].

Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zalecana dawka początkowa lurazydonu wynosi 37 mg raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 148 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 148 mg [2].

Pacjenci stosujący dawki większe niż 111 mg raz na dobę, którzy przzerwali leczenie na dłużej niż 3 dni, powinni wznowiać leczenie od dawki 111 mg raz na dobę, stopniowo zwiększając ją do uzyskania dawki optymalnej. W przypadku pozostałych dawek, pacjenci mogą wznowić leczenie w dotychczas stosowanej dawce bez konieczności stopniowego dochodzenia do wcześniejszej dawki [2].

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg lurazydonu raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 74 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 74 mg. Lurazydon u dzieci powinien być przepisywany przez eksperta psychiatrii dziecięcej.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Latuda stosuje się doustnie, raz na dobę razem z posiłkiem. Ocenia się, że w razie przyjęcia leku bez posiłku ekspozycja na lurazydon będzie istotnie mniejsza niż po przyjęciu z posiłkiem [2].

Tabletki Latuda należy połykać w całości, aby uniknąć gorzkiego smaku. Tabletki Latuda® powinny być przyjmowane zawsze o tej samej porze dnia, co ułatwia przestrzeganie schematu leczenia [2].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego.

Przeciwwskazania

Lurazydon (produkt leczniczy Latuda®) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,

- jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycyna, kobicystat, indynawir, itakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worykonazol) i silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, zieldziurawca [*Hypericum perforatum*]) [2].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych lurazydonem przedstawiono poniżej (Tabela 18) [2].

Tabela 18.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lurazydonu (produkt leczniczy Latuda®) [2]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
Dorośli	
akatyzyja, senność ^a	zwiększenie masy ciała, bezsenność, pobudzenie, lęk, niepokój psychoruchowy, parkinsonizm ^b , zawroty głowy, dystonia ^c , dyskinezy, nudności, wymioty, niestrawność, nadmierne wydzielanie śliny, suchość w ustach, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w żołądku, wysypka, świąd, sztywność mięśniowo-szkieletowa, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, zmęczenie
Młodzież	
akatyzyja, bóle głowy, senność ^a , nudności	Hiperprolaktynemia (w tym zwiększone stężenie prolaktyny we krwi), zmniejszenie apetytu, zwiększenie apetytu, nietypowe sny, pobudzenie, lęk, depresja, bezsenność, zaburzenia psychotyczne, schizofrenia, napięcie, zaburzenia uwagi, zawroty głowy, dyskineza, dystonia ^c , parkinsonizm ^b , częstoskurcz, zaparcia, suchość ust, nadmierne wydzielanie śliny, wymioty, nadmierna potliwość, sztywność mięśni, zaburzenia erekcji, astenia, zmęczenie, drażliwość, podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi, podwyższony poziom białka C-reaktywnego, obniżenie masy ciała, podwyższenie masy ciała

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

a) Senność obejmuje następujące objawy: nadmierne zapotrzebowanie na normalny sen, zbyt długi okres snu, działanie uspokajające oraz senność.

b) Parkinsonizm obejmuje następujące objawy: bradykinezya – spowolnienie ruchowe, sztywność o charakterze koła zębatego, ślinienie się, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezya – zmniejszenie aktywności ruchowej, sztywność mięśni, parkinsonizm, zahamowanie psychoruchowe oraz drżenie mięśni.

c) Dystonia obejmuje następujące objawy: dystonia, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, dystonia ustno-żuchwowa, skurcz języka, kręcz szyi oraz szczękocisk.

Status rejestracyjny

Lurazydon (produkt leczniczy Latuda®, podmiot odpowiedzialny Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco) otrzymał w dniu 21 marca 2014 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które ostatnio zostało przedłużone 14 listopada 2018 roku [2].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku produkt leczniczy Latuda® jest refundowany w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji [69].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym w Polsce preparatem lurazydonu jest Latuda®, którego wytwórcą podmiotem odpowiedzialnym jest Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A., a wytwórcą: AndersonBrecon Ltd., Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA i Millmount Healthcare Ltd. [78].

7.2. Arypiprazol

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL Apra® [44] oraz ChPL Aripiprazole Apotex® [70], które aktualnie są refundowane w Polsce. Ponadto w Polsce refundowane są także inne preparaty arypiprazolu wskazane w dalszej części rozdziału, których ChPL dostępne są na stronie URPL [78].

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX12 [44, 70].

Mechanizm działania

Skuteczność leczenia aprypriprazolem w schizofrenii jest związana z działaniem agonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego 4HT1a i dopaminowego D2 oraz antagonistycznym względem receptora serotoninowego 5HT2a. Aprypriprazol wykazuje umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych arypiprazolu. Arypiprazol w dawkach od 0,5 do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego ¹¹C, ligandu receptora D2/D3, w jądrze ogoniastym skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej [44, 70].

Postać farmaceutyczna

Aprypriprazol (produkt leczniczy Aripiprazole Apotex®) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Aripiprazole Apotex® 5 mg. Tabletka niebieska, prostokątna, obustronnie wypukła i gładka po obu stronach, wymiary 7,6 x 4,3 mm ± 0.1 mm [70],
- Aripiprazole Apotex® 10 mg. Tabletka różowa, prostokątna, obustronnie wypukła i gładka po obu stronach, wymiary 9,3 x 5,2 mm ± 0.1 mm [70],
- Aripiprazole Apotex® 15 mg. Tabletka żółta, okrągła, płaska i gładka po obu stronach, wymiary 9,0 mm ± 0,1 mm [70],

- Aripiprazole Apotex® 30 mg. Tabletki różowe, okrągłe, płaskie i gładkie po obu stronach, wymiary 10,0 mm ± 0,1 mm [70].

Apryprirazol (produkt leczniczy Apra®) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Apra® 5 mg. Prostokątna, obustronnie wypukła i niebieska, o wymiarach 7,6 mm x 4,3 mm, gładka po obu stronach [44],
- Apra® 10 mg. Prostokątna, obustronnie wypukła i różowa, o wymiarach 9,3 mm x 5,2 mm, gładka po obu stronach [44],
- Apra® 15 mg. Okrągła, płaska i żółta, o średnicy 9,0 mm, gładka po obu stronach [44],
- Apra® 30 mg. Okrągła, płaska i różowa, o średnicy 10,0 mm, gładka po obu stronach [44].

Wskazania do stosowania

Apryprirazol wskazany jest w leczeniu schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej [44, 70].

Apryprirazol wskazany jest w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie arypiprazolem [44, 70].

Apryprirazol wskazany jest w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni [44, 70].

Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zalecana dawka początkowa apyprirazolu to 10 mg na dobę lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę przyjmowaną niezależnie od posiłków [44, 70].

Młodzież w wieku 15 lat i starsza

Zalecana dawka apyprirazolu to 10 mg na dobę podawane w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując arypiprazol 1 mg/ml roztwór doustny) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadkach, w których zwiększenie dawki jest właściwe, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg. Aryprirazol jest skuteczny w przedziale dawek 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności przy zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż indywidualni pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek. Apryprirazol jest

zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności [44, 70].

Apriprazol jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub roztwór doustny mogą być stosowane alternatywnie do tabletek u pacjentów, którzy mają trudności w połykaniu tabletek [44, 70].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [44, 70].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych apriprazolem przedstawiono poniżej (Tabela 19) [44, 70].

Tabela 19.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem apriprazolu (produkt leczniczy Aripriprazole Apotex®, Apra®) [44, 79]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
-	Cukrzyca, bezsenność, lęk, niepokój, niepokój ruchowy, akatyzya, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, bóle głowy, sedacja, senność, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zaparcia, niestrawność, nudności, nadmierne wydzielanie śliny, wymioty, zmęczenie, uspokojenie.

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

Status rejestracyjny

Apriprazol (produkt leczniczy Abilify®, podmiot odpowiedzialny Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.) otrzymał w dniu 4 czerwca 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które ostatnio zostało przedłużone 4 czerwca 2009 roku [80].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku produkt leczniczy Apra®, Abilify®, Apiprax®, Apra-swift®, Aribit®, Aribit ODT®, Ariphek®, Aripriprazole pharma®, Aripriprazole Apotex®, Aripriprazole Mylan Pharma®, Aripriprazole NeuroPharma®, Aripriprazole Orion®, Aripriprazole Sandoz®, Aripriprazole STADA®, Aripriprazole SymPhar®, Aripriprazole Zentiva®, Aripsan®, Aripriprazol Glenmark®, Aryzalera®, Asduter®, Explemed®, Explemed Rapid® są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do

obwieszczenia) w leczeniu schizofrenii. Ponadto, produkt leczniczy Abilify Maintena® refundowany jest w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, 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 [69]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 20.
Preparaty aripiprazolu dostępne w Polsce [78]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca
Apra®	AdamedPharma S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A. • Genepharm S.A. • Adamed Pharma S.A.
Aripiprazole Accord®	Accord Healthcare S.L.U.	<ul style="list-style-type: none"> • Accord Healthcare Limited • Wessling Hungary Kft. • Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Abilium	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Pofa" S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Pofa" S.A.
Abilify®	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	<ul style="list-style-type: none"> • Zambon S.p.A. • Elaiapharm
Abilify Maintena®	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	<ul style="list-style-type: none"> • Elaiapharm • H. Lundbeck A/S
Apiprax®	Aristo PharmaSp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmadox Healthcare, Ltd.
Apra-swift®	Adamed Pharma S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A. • Genepharm S.A. • Adamed Pharma S.A.
Aribit®	Medana Pharma S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Aribit ODT®	Medana Pharma S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A. • Genepharm S.A. • Pharmadox Healthcare Ltd.
Aricogan®	G.L. Pharma GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • GE Pharmaceuticals Ltd • G.L. Pharma GmbH
Aripilek®	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
Aripiprazole +pharma®	+pharma arzneimittel GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Synthon Hispania S.L. • Synthon s.r.o. • Genericon Pharma • Gesellschaft m.b.H.

Aripiprazole Accord Healthcare®	Accord Healthcare Polska Sp. Z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Balkanpharma-Dupnitsa AD • Actavis Ltd. • Actavis ehf. • Actavis Group PTC ehf. • Manufacturing Packaging • Farmaca (MPF) B.V. • Manufacturing Packaging • Farmaca (MPF) B.V.
Aripiprazole Apotex®	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Genepharma S.A. • Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A.
Aripiprazole Eignapharma®	neuraxpharm Arzneimittel GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorios Lesvi S.L.
Aripiprazole Mylan Pharma®	Mylan S.A.S.	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmathen International S.A. • Pharmaten S.A.
Aripiprazole NeuroPharma®	neuraxpharm Arzneimittel GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Genepharma S.A. neuraxpharm Arzneimittel GmbH • Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A.
Aripiprazole Orion®	Orion Corporation	<ul style="list-style-type: none"> • Orion Corporation • Orion Pharma
Aripiprazole Sandoz®	Sandoz GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Genepharma S.A. • Salutas Pharma GmbH • Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A. • Lek Pharmaceuticals d.d. • LEK S.A. • S.C. Sandoz S.R.L.
Aripiprazole STADA®	STADA Arzneimittel AG	<ul style="list-style-type: none"> • STADA Arzneimittel AG • Stada Nordic ApS • Balkanpharma-Troyan AD
Aripiprazole SymPhar®	Symphar Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Atlantic Pharma - Producoes Farmaceuticas SA • Symphar Sp. z o.o.
Aripiprazole Glenmark®	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Synthon Hispania S.L. • Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. • Hälsa Pharma GmbH
Aripiprazole Zentiva®	Zentiva, k.s.	<ul style="list-style-type: none"> • Zentiva SA
Aripsan®	PRO.MED.CS Praha a.s.	<ul style="list-style-type: none"> • PRO.MED.CS Praha a.s.
Aryzalera®	Krka, d.d., Novo mesto	<ul style="list-style-type: none"> • Krka, d.d., Novo mesto • TAD Pharma GmbH
Asduter®	Vipharm S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Vipharm S.A.
Explemed®	Proterapia Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Egis Pharmaceuticals PLC
Explemed Rapid®	Proterapia Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Egis Pharmaceuticals PLC-
Ripizol®	Polfarmex S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A. • Genepharma S.A.

7.3. Olanzapina

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL Olanzin [81] oraz ChPL Olanzapine apotex [82], które aktualnie są refundowane w Polsce. Ponadto w Polsce refundowane są także inne preparaty olanzapiny wskazane w dalszej części rozdziału, których ChPL dostępne są na stronie URPL [78].

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki psycholeptyczne/przeciwpowrotne: diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny, kod ATC: N05AH03 [81, 82].

Mechanizm działania

Olanzapina jest lekiem przeciwpowrotnym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych [81, 82].

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo ($K_i < 100$ nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅, α_1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowie (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpowrotnej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpowrotnych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym” [81, 82].

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT_{2A} niż receptorów dopaminergicznym D₂. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowie receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie rysperydonem oraz innymi lekami przeciwpowrotnymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną [81, 82].

Postać farmaceutyczna

Olanzapina (produkt leczniczy Olanzin®) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Olanzin®, 5 mg, tabletki powlekane. Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane o średnicy 8 mm, z oznakowaniem „O1” po jednej stronie [81].
- Olanzin®, 10 mg, tabletki powlekane. Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane o średnicy 10 mm, z oznakowaniem „O3” po jednej stronie [81].

Olanzapina (produkt leczniczy Olanzapine Apotex®) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Olanzapine Apotex® 2,5 mg tabletki powlekane. Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie oraz „OLA” nad „2,5” po drugiej stronie [82].
- Olanzapine Apotex® 2,5 mg tabletki powlekane. Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie oraz „OLA” nad „5” po drugiej stronie [82].
- Olanzapine Apotex® 7,5 mg tabletki powlekane. Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie oraz „OLA” nad „7.5” po drugiej stronie [82].
- Olanzapine Apotex® 10 mg tabletki powlekane. Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie oraz „OLA” nad „10” po drugiej stronie [82].
- Olanzapine Apotex® 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Żółte, okrągłe, obustronnie płaskie tabletki z promienistymi krawędziami z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie oraz „OL” nad „5” po drugiej stronie [82].
- Olanzapine Apotex® 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Żółte, okrągłe, obustronnie płaskie tabletki z promienistymi krawędziami z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie oraz „OL” nad „10” po drugiej stronie [82].
- Olanzapine Apotex® 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Żółte, okrągłe, obustronnie płaskie tabletki z promienistymi krawędziami z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie oraz „OL” nad „15” po drugiej stronie [82].
- Olanzapine Apotex® 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Żółte, okrągłe, obustronnie płaskie tabletki z promienistymi krawędziami z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie oraz „OL” nad „20” po drugiej stronie [82].

Wskazania do stosowania

Dorośli

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii [81, 82].

Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym leczeniu podtrzymującym u pacjentów, którzy wykazali dobrą odpowiedź terapeutyczną w początkowej fazie leczenia [81, 82].

Olanzapina jest wskazana w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii [81].

U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina wskazana jest w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową [81, 82].

Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg na dobę [81, 82].

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową jest zalecane tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny [81, 82].

Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapiną należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku [81, 82].

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania olanzapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. Znacznie większy przyrost masy ciała oraz większe zmiany stężenia lipidów i prolaktyny zgłaszano podczas krótkotrwałych badań z udziałem młodzieży, niż w badaniach z udziałem dorosłych [81, 82].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego.

Przeciwwskazania

Olanzapina (produkt leczniczy Olanzin®) przeciwwskazana jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne lub soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania [81].

Olanzapina (produkt leczniczy Olanzapine apotex®) przeciwwskazana jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,

- pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączenia [82].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych olanzapiną przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ leku na młodzież i na dorosłych. Jednak porównano dane z badań z udziałem młodzieży z wynikami badań z udziałem dorosłych. Poniższa tabela (Tabela 21) zawiera działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane zgłaszane tylko podczas krótkotrwałych badań klinicznych z udziałem młodzieży. Istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) występuje znacznie częściej w populacji młodzieży niż u pacjentów dorosłych, podczas podobnej ekspozycji. Wielkość wzrostu masy ciała i odsetek pacjentów w wieku młodzieńczym, u których wystąpiło istotne klinicznie zwiększenie masy ciała, były większe podczas długotrwałego stosowania olanzapiny (co najmniej 24 tygodnie) w porównaniu z obserwowanymi podczas krótkotrwałego leczenia [81, 82].

Tabela 21.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olanzapiny (produkty lecznicze Olanzin®, Olanzapine Apotex® [81, 82])

Bardzo często ($\geq 10\%$)	Często ($\geq 1\%$ do $< 10\%$)
Dorośli	
zwiększenie masy ciała, senność, niedociśnienie ortostatyczne, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu	eozynofilia, leukopenia, neutropenia, zwiększenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie stężenia triglicerydów, cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm, dyskineza, łagodna, przemijająca działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) zwłaszcza w początkowej fazie leczenia, wysypka, ból stawu, zaburzenia erekcji u mężczyzn, zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet, astenia, zmęczenie, obrzęk, gorączka, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność fosfatazy kreatyninowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego
Dzieci i młodzież^a	
zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia triglicerydów, zwiększenie apetytu, uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność), zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu	zwiększenie stężenia cholesterolu, suchość błony śluzowej jamy ustnej

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL). Ponadto liczne komentarze do bardzo częstych i częstych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem olanzapiny także dostępne są w ChPL.

Status rejestracyjny

Olanzapina (produkt leczniczy Zyprexa®, podmiot odpowiedzialny Eli Lilly Nederland B.V.) otrzymał w dniu 27 września 1996 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które ostatnio zostało przedłużone 12 września 2006 roku [83].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku produkty lecznicze Anzolin®, Egolanza®, Olanzapin Actavis®, Olanzapina Mylan®, Olanzapina STADA®, Olanzapine +pharma®, Olanzapine Apotex®, Olanzapine Bluefish®, Olanzapine Lekam®, Olanzapine Mylan®, Olanzaran®, Olanzin®, Olazax®, Olazax Disperzi®, Olpinat®, Olzapin®, Ranofren®, Zalasta®, Zolafren®, Zolafren-swift®, Zolaxa®, Zolaxa Rapid®, Zopridoxin® są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Produkt leczniczy ZypAdhera® jest natomiast refundowany w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku dokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego [69].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 22.
Preparaty olanzapiny dostępne w Polsce [78]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca
Anzolin®	Orion Corporation	• Orion Corporation
Egolanza®	Egis Pharmaceuticals PLC	• Egis Pharmaceuticals PLC
Olanzapin Actavis®	Actavis Group PTC ehf.	• Actavis ehf. • Actavis Ltd.
Olanzapin Krka®	Krka, d.d., Novo mesto	• Krka, d.d., Novo mesto • Krka Polska Sp. z o.o.
Olanzapina Aurobindo®	Aurobindo Pharma (Malta) Limited	• APL Swift Services (Malta) Ltd.
Olanzapina Mylan®	Mylan S.A.S.	• McDermott Laboratories Ltd. T/A Gerard Laboratories Mylan Hungary Kft. • McDermott Laboratories Limited (t.a. Gerard Laboratories) Mylan Hungary Kft.

Olanzapina Stada®	STADA Arzneimittel AG	<ul style="list-style-type: none"> • Centrafarm Services B.V. • Clonmel Healthcare Ltd. • Lamp San Prospero S.p.A • PharmaCoDane ApS, • Stada Production Ireland Ltd • STADA Arzneimittel AG • Eurogenerics NV • Actavis Ltd. • STADA Arzneimittel AG • Actavis ehf. • Sanico N.V.
Olanzapine +pharma®	+pharma arzneimittel GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • IASIS PHARMA • Adamed Sp. z o.o • Adamed Pharma S.A.
Olanzapine Bluefish®	Bluefish Pharmaceuticals AB	<ul style="list-style-type: none"> • Bluefish Pharmaceuticals AB • Genepharm S.A.
Olanzapine Lekam®	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Ranbaxy Ireland Limited • Cemelog BRS Kft. • Terapia S.A. • Basics GmbH
Olanzapine Passauer®	Passauer Pharma GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorios Lesvi S.L.
Olanzaran®	AXXON Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Cemelog BRS Ltd. • Terapia S.A. • Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Olanzin®	Actavis Group PTC ehf.	<ul style="list-style-type: none"> • Actavis ehf • Actavis Ltd. • Actavis Group PTC ehf • Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V. • Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Olpinat®	Vipharm S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Vipharm S.A.
Olzapin®	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
Ranofren®	Adamed Pharma S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Adamed Pharma S.A.
Synza®	+pharma arzneimittel GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Synthon B.V. • Synthon Hispania S.L.
Zolafren®	Adamed Pharma S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. • Adamed Pharma S.A.
Zolafren-Swift®	Adamed Pharma S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Adamed Pharma S.A.
Zolaxa®	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Zolaxa Rapid®	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Zopridoxin®	PharmaSwiss Česká republika s.r.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Genepharm S.A. • Valeant Pharma • Poland Sp. z o.o.
Olanzapine Apotex®	Apotex Europe B.V.	<ul style="list-style-type: none"> • Apotex Nederland B.V.

Olanzapine Glenmark®	Glenmark Arzneimittel GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. • Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited
Olanzapine Glenmark Europe®	Glenmark Arzneimittel GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. • Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited
Olanzapine Mylan®	Mylan S.A.S.	<ul style="list-style-type: none"> • McDermott Laboratories t/a • Gerard Laboratories Generics [UK] Limited
Olanzapine Teva®	Teva B.V.	<ul style="list-style-type: none"> • Teva Pharmaceutical Works Co. Ltd • Teva UK Ltd. • Teva Pharma B.V. • Teva Pharma S.L.U. • Merckle GmbH
Olazax®	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Olazax Disperzi®	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Zalasta®	Krka, d.d., Novo mesto	<ul style="list-style-type: none"> • Krka, d.d., Novo mesto • TAD Pharma GmbH • Krka Polska Sp. z o.o.
Zypadhera®	Eli Lilly Nederland B.V.	<ul style="list-style-type: none"> • Lilly S.A.
Zyprexa®	Eli Lilly Nederland B.V.	<ul style="list-style-type: none"> • Lilly S.A.
Zyprexa Velotab®	Eli Lilly Nederland B.V.	<ul style="list-style-type: none"> • Lilly S.A.

7.4. Risperidon

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL Rispolept® [84, 85] oraz ChPL Orizon® [86, 87], które aktualnie są refundowane w Polsce. Ponadto w Polsce refundowane są także inne preparaty risperidonu wskazane w dalszej części rozdziału, których ChPL dostępne są na stronie URPL [78].

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05A X08 [84, 86].

Mechanizm działania

Risperidon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotonergicznym 5-HT₂ i dopaminergicznym D₂. Risperidon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami α-2-adrenergicznymi. Risperidon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznym. Chociaż risperidon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory

serotonergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii [84, 86].

Postać farmaceutyczna

Risperidon (produkt leczniczy Rispolept®) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Rispolept®, 1 mg, tabletki powlekane. Biała, podłużna tabletka z linią podziału zawierająca 1 mg risperidonu [84].
- Rispolept®, 2 mg, tabletki powlekane. Pomarańczowa, podłużna tabletka z linią podziału zawierająca 2 mg risperidonu [84].
- Rispolept®, 3 mg, tabletki powlekane. Żółta, podłużna tabletka z linią podziału zawierająca 3 mg risperidonu [84].
- Rispolept®, 4 mg, tabletki powlekane. Zielona, podłużna tabletka z linią podziału zawierająca 4 mg risperidonu [84].
- Rispolept®, 1 mg/ml, roztwór doustny. Roztwór doustny jest przezroczysty i bezbarwny [85].

Linia podziału na tabletkach ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki. Tabletki powlekane mają po jednej stronie wytłoczony napis, odpowiednio RIS 1, RIS 2, RIS 3, RIS 4 [84].

Risperidon (produkt leczniczy Orizon®) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Orizon®, 0,5 mg, tabletki powlekane. Brązowawoczerwona, okrągła tabletka powlekana [86].
- Orizon®, 1 mg, tabletki powlekane. Biała, obustronnie wypukła, podłużna tabletka powlekana z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można dzielić na równe dawki [86].
- Orizon®, 2 mg, tabletki powlekane. Bładopomarańczowa, obustronnie wypukła, podłużna tabletka powlekana z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można dzielić na równe dawki [86].
- Orizon®, 3 mg, tabletki powlekane. Jasnożółta, obustronnie wypukła, podłużna tabletka powlekana z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można dzielić na równe dawki [86].
- Orizon®, 4 mg, tabletki powlekane. Zielona, obustronnie wypukła, podłużna tabletka powlekana z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można dzielić na równe dawki [86].
- Orizon®, 1 mg/ml, roztwór doustny. Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny [87].

Wskazania do stosowania

Produkty lecznicze Rispolept® i Orizon® są wskazane w leczeniu schizofrenii [84, 86].

Produkty lecznicze Rispolept® i Orizon® są wskazane w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych [84, 86].

Produkty lecznicze Rispolept® i Orizon® są wskazane w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego w stopniu umiarkowanym do

ciężkiego, nie reagujących na metody nefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób [84, 86].

Produkty lecznicze Rispolept® i Orizon® są wskazane w krótkotrwałym objawowym (do 6 tygodni) leczeniu uporczywej agresji w przebiegu zaburzeń zachowania u dzieci w wieku od 5 lat i młodzieży ze sprawnością intelektualną poniżej przeciętnej bądź upośledzonych umysłowo, zdiagnozowanych według kryteriów DSM – IV, u których nasilenie agresji i innych zachowań destrukcyjnych wymaga leczenia farmakologicznego. Farmakoterapia powinna stanowić integralną część wszechstronnego programu terapeutycznego, obejmującego działania psychospołeczne i edukacyjne. Zaleca się, aby rysperydon był przepisywany przez lekarza specjalistę w dziedzinie neurologii dziecięcej oraz psychiatrii dziecięcej i młodzieżowej lub lekarza specjalizującego się w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży [84, 86].

Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Produkty lecznicze Rispolept® oraz Orizon® mogą być podawane raz lub dwa razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg rysperydonu na dobę. Dawka może być zwiększona drugiego dnia do 4 mg na dobę. Od tego momentu dawka może pozostać niezmienną albo, jeśli zaistnieje taka konieczność, indywidualnie dostosowywana. Przeciętna, optymalna dawka terapeutyczna wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane wolniejsze dostosowywanie dawki oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca.

Dawki większe niż 10 mg na dobę nie wykazują większej skuteczności niż mniejsze dawki, mogą natomiast powodować zwiększenie częstości występowania objawów pozapiramidowych. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg na dobę, a zatem nie należy ich stosować [84, 86].

Dzieci i młodzież

Rispolept® oraz Orizon® nie są zalecane do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze schizofrenią, ze względu na brak danych dotyczących skuteczności.

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Orizon® i Rispolept® przeznaczone są do stosowania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie rysperydonu [84, 86].

Przeciwwskazania

Rysperydon (produkt leczniczy Rispolept®) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [84].

Rysperydon (produkt leczniczy Orizon®) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [86]

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rysperydonem przedstawiono poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rysperydonu (produkty lecznicze Rispolept®, Orizon® [84, 86]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
Dorośli	
bezsenna ^a , sedacja/senna ^a , parkinsonizm ^a , ból głowy	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych, zakażenie ucha, grypa, hiperprolaktynemia ^b , zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu, zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, lęk, akatyzyza ^a , dystonia ^a , zawroty głowy, dyskineza ^a , drżenie, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, tachykardia, nadciśnienie, duszność, ból gardła i krtani, kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból w jamie brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba, wysypka, rumień, skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból stawów, nietrzymanie moczu, obrzęk ^a , gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie (astenia), zmęczenie, ból, upadek
Dzieci i młodzież	
zasadniczo, u dzieci i młodzieży spodziewane są podobne działania niepożądane jak u dorosłych. U dzieci (w wieku od 5 do 17 lat) opisywano następujące działania niepożądane występujące z częstością ≥5% i co najmniej dwa razy częściej niż w badaniach klinicznych u osób dorosłych: senność i (lub) uspokojenie, zmęczenie, ból głowy, wzmożone łaknienie, wymioty, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk błony śluzowej nosa, ból brzucha, zawroty głowy, kaszel, gorączkę, drżenie, biegunkę i mimowolne oddawanie moczu. Nie ma wystarczających badań dotyczących wpływu długotrwałego leczenia rysperydonem na dojrzewanie płciowe i wzrost	

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL);

a) Zespół pozapiramidowy może się objawiać: parkinsonizmem (zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinotok, objaw koła zębatego, bradykinezyja, hipokinezyja, maskowata twarz, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch gładzisznowy, parkinsonowskie drżenie spoczynkowe), akatyzyją (akatyzyja, niepokój ruchowy, hiperkinezyja i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, dyskinezą (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetozą, atetozą i drgawki kloniczne mięśni), dystonią. Dystonia obejmuje tu dystonię, zwiększone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus (zespół Piza), skurcz języka, szczękocisk. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe. Bezsenna^a obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenna^a śródnocną; Obrzęk^a obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty;

b) Hiperprolaktynemia może w niektórych przypadkach prowadzić do ginekomastii, zaburzeń menstruacji, braku miesiączki, braku owulacji, mlekotoku, zaburzeń płodności, zmniejszonego libido, zaburzeń wzroku.

Status rejestracyjny

Rysperydon (produkt leczniczy Rispolept®, podmiot odpowiedzialny Janssen-Cilag International NV) otrzymał w dniu 29 maja 1996 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Rzeczypospolitej Polskiej, które ostatnio zostało przedłużone 23 lipca 2018 roku [84].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku produkty lecznicze Orizon®, Ranperidon®, Risperidon Vipfarm®, Risperon®, Rispolept®, Ryspolipt®, Torendo Q-Tab® są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Produkt leczniczy Rispolept Consta® jest natomiast refundowany w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego [69].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 24.
Preparaty rysperydonu dostępne w Polsce [78]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca
Orizon®	Orion Corporation	• Orion Corporation
Ranperidon®	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.	• Terapia S.A. • Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Rileptid®	Egis Pharmaceuticals PLC	• Egis Pharmaceuticals PLC • EGIS Pharmaceuticals PLC
Risperidon Vipfarm®	Vipfarm S.A.	• Specifar S.A.
Risperidone Farmax®	SVUS Pharma a.s.	• SVUS Pharma a.s.
Risperon®	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	• Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
Rispolept®	Janssen-Cilag International N.V.	• Janssen Pharmaceutica N.V.
Rispolept®	Janssen-Cilag International N.V.	• Janssen-Cilag S.p.A.
Rispolept Consta®	Janssen-Cilag International N.V.	• Janssen Pharmaceutica N.V. • CAP Pharmacy Line
Ryspolipt®	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	• Chanelle Medical
Ryspolipt®	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	• Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. • Actavis Ltd.
Torendo Q-Tab®	Krka, d.d., Novo mesto	• Krka, d.d., Novo mesto

7.5. Kwetiapina

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL Ketrel® [88] oraz ChPL Ketilept® [89], które aktualnie są refundowane w Polsce. Ponadto w Polsce refundowane są także inne preparaty kwetiapiny wskazane w dalszej części rozdziału, których ChPL dostępne są na stronie URPL [78].

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwpsychotyczne/psycholeptyczne, kod ATC: N05 AH 04 [88, 89].

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotonergicznym (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminergicznym (D₁ i D₂). Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych produktu zawierającego kwetiapinę, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptorów 5HT₂ niż na receptory D₂. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym oraz α ₁-adrenergicznym, umiarkowane powinowactwo do receptorów α ₂-adrenergicznym oraz umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu receptorów muskarynowych. Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT_{1A} może przyczynić się do skuteczności terapeutycznej produktu zawierającego kwetiapinę, jako leku przeciwdepresyjnego [88, 89].

Postać farmaceutyczna

Kwetiapina (produkt leczniczy Ketrel®) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Ketrel®, 25 mg, tabletki powlekane. Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o barwie pomarańczowej [88].
- Ketrel®, 100 mg, tabletki powlekane. Okrągłe, obustronnie wypukłe powlekane o barwie żółtej [88].
- Ketrel®, 200 mg, tabletki powlekane. Okrągłe, obustronnie wypukłe powlekane o barwie białej [88]

Kwetiapina (produkt leczniczy Ketilept®) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Ketilept® 25 mg, tabletki powlekane. Białe lub białawe, bezwonne lub prawie bezwonne, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wygrawerowanym napisem „201” po jednej stronie i stylizowaną literą „E” po drugiej stronie [89].
- Ketilept® 100 mg, tabletki powlekane. Białe lub białawe, bezwonne lub prawie bezwonne, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wygrawerowanym napisem „E202” po jednej stronie [89].

- Ketilept® 200 mg, tabletki powlekane. Różowe, bezwonne lub prawie bezwonne, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wygrawerowanym napisem „E204” po jednej stronie [89].
- Ketilept® 300 mg, tabletki powlekane. Białe lub białawe, bezwonne lub prawie bezwonne, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wygrawerowanym napisem „E205” po jednej stronie [89].

Wskazania do stosowania

Ketrel® oraz Ketilept® są wskazane w leczeniu schizofrenii, w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych: w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej, w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych i depresji u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, którzy odpowiadali na leczenie kwetiapiną [88, 89].

Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Ketrel®/ Ketilept® należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg - dzień 1., 100 mg - dzień 2., 200 mg - dzień 3. i 300 mg dzień 4. Od 4. dnia dawka powinna wynosić od 300 do 450 mg na dobę (dawka zwykle skuteczna). Dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta [88, 89].

Dzieci i młodzież

Ketrel®/ Ketilept® nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej [88, 89].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego.

Sposób podawania

Ketrel®/ Ketilept® może być podawany z pokarmem lub bez pokarmu [88, 89].

Przeciwwskazania

Kwetiapina (produkt leczniczy Ketrel®) przeciwwskazana jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy wirusa HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane [88].

Kwetiapina (produkt leczniczy Ketilept®) przeciwwskazana jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednoczesne podawanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe produkty przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane [89].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych kwetiapiną przedstawiono poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kwetiapiną (produkty lecznicze Ketrel®, Ketilept® [88, 89])

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
Dorośli	
Zmniejszona zawartość hemoglobiny, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, zwiększenie masy ciała, zawroty głowy, senność, ból głowy, objawy pozapiramidowe, suchość w jamie ustnej, objawy odstawienia.	Leukopenia, zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofiliów, nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne), hiperprolaktynemia, zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ , zmniejszenie stężenia wolnej T ₄ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₃ , zwiększenie stężenia TSH, zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii, dziwaczne sny i koszmary senne, wyobrażenia samobójcze i zachowania samobójcze, dyzartria, częstoskurcz, kołatanie serca, niewyraźne widzenie, niedociśnienie ortostatyczne, duszność, zaparcie, niestrawność, wymioty, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, zwiększenie stężenia gamma-GT w surowicy, łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka.
Dzieci i młodzież^a	
Zwiększenie stężenia prolaktyny, zwiększenie łaknienia, objawy pozapiramidowe, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, wymioty.	Omdlenie, zapalenie błony śluzowej nosa, drażliwość.

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL). Ponadto liczne komentarze do bardzo częstych i częstych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem olanzapiny także dostępne są w ChPL.

a) U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej u dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

Status rejestracyjny

Kwetiapina (produkt leczniczy Ketilept®, podmiot odpowiedzialny PROTERAPIA Spółka z o.o.) otrzymał w dniu 21 czerwca 2007 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Rzeczypospolitej Polskiej, które ostatnio zostało przedłużone 21 czerwca 2007 / 18 listopada 2011 roku [89].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku produkty lecznicze ApoTiapina®, Bonogren®, Bonogren SR®,

Kefrenex®, Ketilept®, Ketilept Retard®, Ketipinor®, Ketrel®, Kvelux SR®, Kventiax®, Kventiax SR®, Kwetaplex®, Kwetaplex XR®, Pinexet®, Questax XR®, Quetiapin NeuroPharma®, Setinin®, Symquel XR® są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Produkt leczniczy Etiagen® jest natomiast refundowany wyłącznie w leczeniu schizofrenii [69].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 26.
Preparaty kwetiapiny dostępne w Polsce [78]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca
Alcreno®	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Accord Healthcare Limited • Laboratori Fundació Dau • ACCORD-UK LIMITED • Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ApoTiapina®	Apotex Europe B.V.	<ul style="list-style-type: none"> • Apotex Nederland B.V. • Genepharma S.A.
Atrolak®	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Arrow Generiques - Lyon • GAP S.A. • Accord Healthcare Limited • ACCORD-UK LIMITED • Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Bonogren®	Vipharm S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Genepharma S.A.
Bonogren SR®	Vipharm S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmathen International S.A. • Pharmathen S.A.
Etiagen®	Mylan Ireland Limited	<ul style="list-style-type: none"> • McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
Etiagen XR®	Mylan Ireland Limited	<ul style="list-style-type: none"> • Merckle GmbH • Teva UK Ltd. • Teva Pharma S.L.U. • Mylan Hungary Kft.
Kefrenex®	AXXON Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Genepharma S.A.
Ketilept®	Proterapia Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Egis Pharmaceuticals PLC
Ketilept retard®	Egis Pharmaceuticals PLC	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmaten International S.A. • Pharmaten S.A. • Egis Pharmaceuticals PLC
Ketipinor®	Orion Corporation	<ul style="list-style-type: none"> • Orion Corporation Orion Pharma
Ketrel®	Celon Pharma S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Celon Pharma S.A.
Kvelux SR®	Sandoz GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmaten International S.A. • Pharmaten S.A. • Salutas Pharma GmbH
Kventiax®	Krka, d.d., Novo mesto	<ul style="list-style-type: none"> • Krka, d.d., Novo mesto • KRKA-FARMA d.o.o.
Kventiax SR®	Krka, d.d., Novo mesto	<ul style="list-style-type: none"> • Krka, d.d., Novo mesto • TAD Pharma GmbH

Kwetaplex®	Adamed Pharma S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Genepharma S.A. • Adamed Pharma S.A.
Kwetaplex XR®	Adamed Pharma S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company • Teva UK Ltd. • Pharmachemie B.V. • Teva Czech Industries s.r.o. • Teva Czech Industries s.r.o. • Teva Pharma, S.L.U. • Merckle GmbH • Adamed Pharma S.A.
Pinexet®	Medana Pharma S.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Questax XR®	neuraxpharm Arzneimittel GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmathen S.A. • Pharmathen International S.A.
Quetiapin NeuroPharma®	neuraxpharm Arzneimittel GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • neuraxpharm Arzneimittel GmbH • Genepharma S.A.
Quetiapine Fair-Med®	Fair-Med Healthcare GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Genepharma S.A.
Quetiapine Krka®	Krka, d.d., Novo mesto	<ul style="list-style-type: none"> • Krka, d.d., Novo mesto • Tad Pharma GmbH • KRKA-FARMA d.o.o.
Quetiapine Orion®	Orion Corporation	<ul style="list-style-type: none"> • Orion Corporation Orion Pharma
Quetiapine Passauer®	neuraxpharm Arzneimittel GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorios Lesvi S.L.
Setinin®	+pharma arzneimittel GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • Actavis Ltd.
Symquel XR®	Symphar Sp. z o.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Astron Healthcare Limited • Symphar Sp. z o.o. • Terapia S.A. • ELPEN Pharmaceutical Co.Inc. • Laboratori Fundació Dau

8. Bibliografia

1. NFZ. (2021) Informacje o liczbie, wartości refundacji świadczeń związanych z rozpoznaniem schizofrenii Dane za lata 2014-2019. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/downloadFile/5528>
<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/informacje-o-liczbie-wartosci-refundacji-swiadczen-zwiazanych-z-rozpoznaniem-schizofrenii>.
2. EMA. (2020) ChPL Latuda (Lurazydon) 18,5mg, 37mg, 74mg. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information_pl.pdf.
3. Goldman R, Loebel A, Cucchiaro J, Deng L, Findling RL. (2017) Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 27(6):516–525.
4. Correll CU, Findling RL, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Goldman R. (2020) Safety and effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: results of a 2-year, open-label extension study. *CNS Spectrums* 20:1–11.
5. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne. (2014) Schizofrenia. Perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce. Dostęp: http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf.
6. Szulc A, Samochowiec J. (2019) Schizofrenia z objawami negatywnymi. Obciążenie chorobą pacjentów i ich bliskich. PZWL Wydawnictwo Lekarskie Dostęp: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjYlaSC-pbvAhUTAxAlHRTBCa8QFjABegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.termedia.pl%2Fpobierz%2F770eab897ec7107a973f3c90eddc8721%2F&usq=AOvVaw12ybeTO9b3uiizbjmPTk>.
7. WHO. ICD-10 Version:2019. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F20-F29> (8.3.2021).
8. Krzysztanek M. Schizofrenia, zaburzenia typu schizofrenii (schizotypowe) i urojeniowe *Psychiatria. Podręcznik dla studentów pielęgniarstwa* 2007.
9. Remberk B, Bogumił B, Namysłowska I. (2012) Retrospektywna analiza przebiegu epizodów psychotycznych u hospitalizowanej młodzieży. *Psychiatria Polska* XLVI(4):511–521.
10. Medycyna Praktyczna. (2016) Schizofrenia u dzieci i młodzieży. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/81287> (22.12.2020).
11. Lundbeck. Schizofrenia - poradnik. Dostęp: <https://www.lundbeck.com/upload/pl/files/pdf/Poradniki/schizofreiniaporadnik.pdf> (26.4.2017).
12. Skehan B, Dvir Y. (2021) Schizophrenia in children and adolescents: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-children-and-adolescents-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis>.
13. Szkultecka-Dębek M, Walczak J, Augustyńska J, Miernik K, Stelmachowski J, Pieniżek I, Obrzut G, Pogroszewska A, Pauliç G, Damir M, Antolić S, Tavčar R, Indrikson A, Aadamsoo K, Jankovic S, i in. (2015) Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizophrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 11:158–165.
14. Rada Ministrów. (2017) Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Zdrowia Psychicznego na lata 2017-2022. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-ochrony-zdrowia-psychicznego1>.
15. BASIW. (2021) Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień - dzieci i młodzież. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3362> (3.3.2021).
16. pulsmedycyny.pl. (2020) Pewność diagnozy schizofrenii u nastolatków zawsze będzie mniejsza niż u pacjenta dorosłego. Dostęp: <https://pulsmedycyny.pl/pewnosc-diagnozy-schizofrenii-u-nastolatkow-zawsze-bedzie-mniejsza-niz-u-pacjenta-doroslego-987544> (3.3.2021).
17. Bogdańska E, Rysiak E, Czajkowski P, Zaręba I. (2016) Schizofrenia - problem społeczny i ekonomiczny. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 4(49):396–400.
18. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Fusar-Poli P, Correll CU. (2020) Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 19(2):214–232.
19. Maciukiewicz M. (2013) Analiza wymiarów i asocjacji genetycznych w schizofrenii oraz chorobie afektywnej dwubiegunowej na przykładzie populacji ielkopskiej. Praca doktorska. Dostęp: <https://repozytorium.amu.edu.pl/bitstream/10593/7749/1/praca-MM-18VII2013.pdf>.
20. Skrzypińska D, Słodka M. Kto może zachorować na schizofrenię? Czyli o modelach podatność-stres. Dostęp: http://www.bon.edu.pl/media/book/pdf/Kto_moze_zachorowac_na-DS-MS.pdf.
21. Grupa Synapsis Online. Etiologia schizofrenii. Dostęp: <http://online.synapsis.pl/Schizofrenia-podstawowe-informacje/Etiologia-schizofrenii.html> (27.4.2017).

22. Hauser J. (2007) Interakcja czynników genetycznych i środowiskowych w schizofrenii. *Psychiatria* 4(4):153–159.
23. Psychiatria.pl. Schizofrenia – backgrounder o chorobie. Dostęp: <http://www.psychiatria.pl/artykul/schizofrenia-backgrounder-o-chorobie/9536/2> (26.4.2017).
24. Grupa Synapsis Online.Przebieg schizofrenii. Dostęp: <http://online.synapsis.pl/Schizofrenia-podstawowe-informacje/Przebieg-schizofrenii.html> (26.4.2017).
25. HTA Consulting. (2015) Schizofrenia. Rola opiekunów w kreowaniu współpracy. Dostęp: http://siecdlzdrowia.pl/wp-content/uploads/2015/11/RAPORT_ROLA-OPIEKUN%C3%93W-W-SCHIZOFRENII.pdf.
26. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. (2005) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 6(3):132–191.
27. Kiedy potrzebna jest hospitalizacja? Dostęp: <https://www.janssen4patients.com/pl/choroby/schizofrenia/wsparcie/pierwsza-wizyta/kiedy-potrzebna-jest-hospitalizacja> (9.3.2021).
28. Borowiecka-Kluza J. (2014) Schizofrenia. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/78549> (9.3.2021).
29. Urząd Miasta Lublin. (2015) Co warto wiedzieć o schizofrenii? Informator edukacyjny Miejskiego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego dla Miasta Lublin na lata 2012 – 2015. Dostęp: https://www.google.pl/search?q=CO+WARTO+WIEDZIE%C4%86+O+SCHIZOFRENII%E2%80%A6%3F&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b-ab&gfe_rd=cr&ei=RTMDWdjWodTi8Afpu43QAQ (28.4.2017).
30. Karabanowicz E, Tyburski E. (2020) Depresja w schizofrenii – kliniczne aspekty diagnozy. Dostęp: psychologia.wpraktyce.pl/artykul/depresja-w-schizofrenii-kliniczne-aspekty-diagnozy (8.3.2021).
31. Rajewska-Rager A, Rajewski A. (2010) Schizofrenia u dzieci i młodzieży - biologiczne uwarunkowaniadiagnozy i leczenia. *Psychiatria* Dostęp: <https://core.ac.uk/download/pdf/268453588.pdf>.
32. Falcone T, Mishra L, Carlton E, Lee C, Butler RS, Janigro D, Simon B, Franco K. (2010) Suicidal Behavior in Adolescents with First-Episode Psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 4(1):34–40.
33. Pompili M, Amador XF, Girardi P, Harkavy-Friedman J, Harrow M, Kaplan K, Krausz M, Lester D, Meltzer HY, Modestin J, Montross LP, Bo Mortensen P, Munk-Jørgensen P, Nielsen J, Nordentoft M, i in. (2007) Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Annals of General Psychiatry* 6(1):10.
34. Sala P. Psychiatria.pl Schizofrenia i nadużywanie substancji psychoaktywnych - problemy lecznicze. Dostęp: <http://www.psychiatria.pl/artykul/schizofrenia-i-naduzywanie-substancji-psychoaktywnych-problemy-lecznicze/859> (28.4.2017).
35. Sawicka J, Szulc A, Bachorzewska-Gajewska H. (2013) Samobójstwa wśród chorych z zaburzeniami psychicznymi – opisy przypadków. *Psychiatria Polska* XLVII(1):.
36. Florkowski A. (2015) Czynniki kliniczne wpływające na zachowania samobójcze w wybranych zaburzeniach psychicznych. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna* 15(3):.
37. NFZ. Statystyka NFZ - Refundacja apteczna. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (5.3.2021).
38. Demkow U, Zagłoba M, Pakulski C, Wiland P, Piskorz P, Duda P. (2021) Opieka psychiatryczna dla dorosłych oraz opieka psychologiczno-psychiatryczna dla dzieci i młodzieży. Dostęp: <https://www.termedia.pl/mz/Plan-naprawy-polskiej-psychiatrii,41669.html> (10.3.2021).
39. Jaeschke R. (2015) Medycyna praktyczna dla lekarzy. Postępowanie dotyczące długoterminowego leczenia chorych na schizofrenię oraz zasad postępowania w przypadkach wystąpienia powikłań terapii przeciwpsychotycznej: Zaburzenia lękowe. Dostęp: http://www.mp.pl/poz/psychiatria/zaburzenia_lekowe/111420,postepowanie-dotyczace-dlugoterminowego-leczenia-chorych-na-schizofrenie-oraz-zasad-postepowania-w-przypadkach-wystapienia-powiklan-terapii-przeciwpsychotycznej (26.4.2017).
40. Bakula A. Schizofrenia. Dostęp: <http://brok.edu.pl/wp-content/uploads/sites/4/2013/09/Schizofrenia.pdf>.
41. McClellan J, Stock S, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). (2013) Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52(9):976–990.
42. Centrum Dobrej Terapii. Leczenie schizofrenii – co pacjent powinien wiedzieć o farmakoterapii? Dostęp: <http://www.centrumdobrejterapii.pl/materialy/leczenie-schizofrenii-co-pacjent-powinien-wiedziec-o-farmakoterapii/> (25.4.2017).
43. Chadzyska M, Meder J, Charzyska K, Drózdzyńska A. (2011) Psychoedukacja dla osób chorujących na schizofrenię – wstępna analiza sposobów prowadzenia zajęć. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 20(3):201–206.
44. ChPL Apra (Arypirazol) 5,10,15,30mg. Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-20160322000000-727_N-20160416000302.pdf.
45. ChPL Invega (paliperidon). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150528131979/anx_131979_pl.pdf.

46. ChPL Parnido (paliperydon). Dostęp: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj2bjPg5fvAhUO2SoKHdH2CZwQFJAaegQIARAD&url=https%3A%2F%2Fpub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Ftype%3D38966-c&usg=AOvVaw32Go-HF-PrLx7CCa2jAxzQ>.
47. Skehan B, Dvir Y. (2021) Approach to treating schizophrenia in children and adolescents. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-treating-schizophrenia-in-children-and-adolescents>.
48. Kwilosz E. (2013) Powikłania otyłości w wieku dziecięcym. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie Dostęp: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjGqdDkIKPvAhXmo4sKHTmZB0kQFjADegQIAxAD&url=http%3A%2F%2Fcejsh.icm.edu.pl%2Fcejsh%2Felement%2Fbwmeta.1.element.desklight-28b931d9-77a9-4751-ade5-d1d2d198d72c%2F%2FComplications_of_obesity_in_childhood.pdf&usg=AOvVaw3rOkmcEiqNAHyQJCQtRBDP.
49. Fedorowicz VJ, Fombonne E. (2005) Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol* 19(5):533–550.
50. Puzio D, Gmitrowicz A, Makowska I. (2019) Pharmacotherapy of challenging behaviours in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Adv Psychiatry Neurol* 28(2):145–153.
51. Grover S, Avasthi A. (2019) Clinical Practice Guidelines for the Management of Schizophrenia in Children and Adolescents. *Indian J Psychiatry* 61(Suppl 2):277–293.
52. Pawełczak P, Karakuła Juchnowicz H, Lukasik P. (2014) Poziom współpracy pacjentów chorych na schizofrenię w zakresie przyjmowania leków a ryzyko nawrotu psychozy. *Curr Probl Psychiatry* 15(1):32–40.
53. Najwyższa Izba Kontroli. (2019) Dostępność leczenia psychiatrycznego dla dzieci i młodzieży (w latach 2017-2019). Informacja o wynikach kontroli. Dostęp: <https://www.nik.gov.pl/plik/id,22730,vp,25429.pdf>.
54. Patrzala A. Badanie cech kreatywności u chorych na schizofrenię. Praca doktorska. Dostęp: <http://www.wbc.poznan.pl/Content/167195/index.pdf> (25.4.2017).
55. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13(2):261–276.
56. Phillips GA, Van Brunt DL, Roychowdhury SM, Xu W, Naber D. (2006) The relationship between quality of life and clinical efficacy from a randomized trial comparing olanzapine and ziprasidone. *J Clin Psychiatry* 67(9):1397–1403.
57. Guy W. (1976) Clinical Global Impression (CGI). Dostęp: <https://www.psywellness.com.sg/docs/CGI.pdf> (28.4.2017).
58. Children's Global Assessment Scale. Dostęp: <https://www.corc.uk.net/outcome-experience-measures/childrens-global-assessment-scale/> (4.3.2021).
59. Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q). Dostęp: <https://medworksmia.com/product/pediatric-quality-of-life-enjoyment-and-satisfaction-questionnaire-pq-les-q/> (13.4.2021).
60. FDA. (2020) CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Safety reporting - definitions. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=312.32> (15.4.2021).
61. National Cancer Institute. (2020) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (2.3.2021).
62. Szulc A, Dudek D, Samochowiec J, Wojnar M, Heitzman J, Gałecki P. (2019) Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2. *Psychiatria Polska* (129):1–16.
63. Szulc A, Samochowiec J, Gałecki P, Wojnar M, Heitzman J, Dudek D. (2019) Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 1. *Psychiatria Polska* (128):1–28.
64. Jarema M. (2012) Zalecenia Krajowego Konsultanta w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1:51–57.
65. Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, Gregory CJ, Haddad PM, Howes OD, Jones I, Joyce EM, Lewis S, Lingford-Hughes A, MacCabe JH, Owens DC, i in. (2019) Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 34(1):3–78.
66. NICE. (2013) Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management [CG155]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155> (22.12.2020).
67. NICE. (2011) Aripiprazole for the treatment of schizophrenia in people aged 15 to 17 years [TA213]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta213> (22.12.2020).
68. WHO. (2015) WHO mhGAP Guideline Update. Update of the Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) Guideline. Dostęp: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204132/9789241549417_eng.pdf;jsessionid=D2C9CEFBF44E2074C775134A32618BDA?sequence=1.

69. Ministerstwo Zdrowia. (2021) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/4ffea408-99c5-4cf8-ad53-06d92c715985>.
70. ChPL Aripiprazole Apotex (Arypiprazol) 5,10,15,50mg. Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/aripiprazole-apotex/#CHAR>.
71. URPL. ChPL Symcloza (klozapina). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Symcloza_tabl_25_mg_24746.pdf.
72. URPL. ChPL Amipryd (amisulpryd). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/54_Amipryd.pdf.
73. URPL. ChPL Amsulgen (amisulpryd). Dostęp: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEWjq3LHOgZnvAhVoxosKHRiEAiwQFjAAegQIARAD&url=https%3A%2F%2Fpub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Ftype%3D33640-c&usg=AOvVaw2VXJbLsmaGSH0vo5Cig04g>.
74. URPL. ChPL Amisulpryd Aurovitas (amisulpryd). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Amisulpryd_Aurovitas_tabl_200_mg_24296.pdf.
75. SMC. (2010) aripiprazole 5, 10, 15, 30mg oral tablets, 10, 15mg orodispersible tablets and 1mg/1ml oral solution (Abilify®)(No: 630/10). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1269/aripiprazole_abilify_abbreviated_final_july_2010.pdf.
77. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. (2019) Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 29(9):1195–1205.
78. URPL. (2020) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 9 lipca 2020 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2020/48/journal/6191.
79. ChPL Aripiprazole Accord (Arypiprazol) 5,10,15,30mg. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_AripiprazoleAccord.pdf.
80. ChPL Abilify (Arypiprazol) 5,10,15,30mg tabl, roztwór. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Abilify.pdf.
81. ChPL Olanzin (olanzapina) 5,10mg tabl. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Olanzin_tab_pow_5_10.pdf.
82. ChPL Olanzapine Apotex (Olanzapina) 2.5,5,7.5,10,15,20 mg tabl. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_OlanzapineApotex_CEN.pdf.
83. URPL. ChPL Zyprexa (Olanzapina) 5 mg. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zyprexa_6Sep2010.pdf.
84. URPL. ChPL Rispolept (rysperydon). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Rispolept_tablpowl_4dawki.pdf.
85. URPL. ChPL Rispolept (rysperydon) roztwór doustny. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Rispolept_roztw_doust_1mg_ml.pdf.
86. URPL. ChPL Orizon (rysperydon). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Orizon.pdf.
87. URPL. ChPL Orizon (rysperydon) roztwór doustny. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Orizon_roztw_doust_1mg_ml.pdf.
88. URPL. ChPL Ketrel (kwetiapina). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Ketrel_tab_powl_25.pdf.
89. URPL. ChPL Katilept (kwetiapina). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Katilept_tablpowl_5dawek.pdf.
90. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (5.9.2017).

9. Spis tabel i rysunków

Tabele

Tabela 1.	Liczba dzieci i młodzieży ze schizofrenią w Polsce	11
Tabela 2.	Pacjenci ze schizofrenią w wieku <18 lat leczeni w Polsce (opinia Konsultant Krajowej w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży) [16]	11
Tabela 3.	Dzieci i młodzież z zaburzeniami psychicznymi (bez uzależnień) leczone w psychiatrycznej opiece szpitalnej i pozaszpitalnej w latach 2011–2014 w podziale na formę opieki [14] ..	12
Tabela 4.	Porównanie częstości występowania objawów schizofrenii o wczesnym początku i schizofrenii u dorosłych [31]	16
Tabela 5.	Klasyfikacje stosowane w rozpoznaniu schizofrenii (ICD-10, DSM-IV i DSM-V) [17, 39, 40]	21
Tabela 6.	Typy schizofrenii wg klasyfikacji ICD-10 [8]	22
Tabela 7.	Poszczególne etapy terapii chorych na schizofrenię [39]	23
Tabela 8.	Porównanie profilu bezpieczeństwa SGA [51]	27
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu schizofrenii u młodzieży	32
Tabela 10.	Podsumowanie statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego u dzieci i młodzieży	38
Tabela 11.	SGA ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu schizofrenia [69]	38
Tabela 12.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie	42
	44
	
	
	
Tabela 17.	Koszt definiowanej dawki dobowej (DDD) dla poszczególnych SGA	47
Tabela 18.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lurazydonu (produkt leczniczy Latuda®) [2]	53
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem aripiprazolu (produkt leczniczy Aripiprazole Apotex®, Apra®) [44, 80]	56
Tabela 20.	Preparaty aripiprazolu dostępne w Polsce [79]	57
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olanzapiny (produkty lecznicze Olanzin®, Olanzapine Apotex® [82, 83]	62
Tabela 22.	Preparaty olanzapiny dostępne w Polsce [79]	63
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rysperydonu (produkty lecznicze Rispolept®, Orizon® [85, 87]	68
Tabela 24.	Preparaty rysperydonu dostępne w Polsce [79]	69
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kwetiapiny (produkty lecznicze Ketrel®, Ketilept® [89, 90]	72
Tabela 26.	Preparaty kwetiapiny dostępne w Polsce [79]	73
Tabela 27.	Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny SGA w Polsce	82
Tabela 28.	Grupy limitowe SGA [91]	84

Rysunki

Rysunek 2.	Typy schizofrenii (F.20) wg klasyfikacji ICD-10 [8]	9
Rysunek 3.	Podział schizofrenii w zależności od momentu wystąpienia objawów choroby	10

Rysunek 4. Fazy przebiegu schizofrenii (opracowanie własne na podstawie [23, 24])	14
Rysunek 5. Przyczyny hospitalizacji pacjentów ze schizofrenią [27].....	15
Rysunek 6. Objawy pozytywne i negatywne w schizofrenii [5, 10]	15
Rysunek 7. Czynniki wpływające na lepsze lub gorsze rokowanie w schizofrenii [8]	17
Rysunek 8. Obciążenie społeczne pacjentów ze schizofrenią [11, 31].....	19
Rysunek 9. Przykłady leków przeciwpsychotycznych I i II generacji	24
Rysunek 10. SGA posiadające rejestrację w populacji młodzieży* [2, 45–47]	25
Rysunek 11. Zdarzenia niepożądane związane z farmakoterapią schizofrenii [16, 48, 49]	26
Rysunek 12. Powikłania nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży [49]	26
Rysunek 13. Rozmieszczenie lekarzy psychiatrów dzieci i młodzieży w poszczególnych województwach [54]	28
Rysunek 14. Lekarze psychiatrii dzieci i młodzieży w poszczególnych województwach [54].....	29
Rysunek 15. Rozmieszczenie na terenie kraju oddziałów i łóżek psychiatrycznych [54]	29
Rysunek 16. Wyniki kontroli NIK dotyczące dostępności leczenia psychiatrycznego dzieci i młodzieży w latach 2017–2019 [54]	30
Rysunek 17. Dostępność leczenia psychiatrycznego dzieci i młodzieży w Polsce w latach 2017–2019 [54]	30
Rysunek 18. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia schizofrenii u młodzieży	35
Rysunek 19. Status rejestracyjny i refundacyjny SGA w Polsce	37

Aneks A. Status refundacyjny w Polsce

A.1. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny SGA w Polsce

Tabela 27.
Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny SGA w Polsce

Terapia	Rejestracja we wskazaniu schizofrenia		Refundacja we wskazaniu schizofrenia [69]	
	Wskazanie	Ograniczenia wiekowe	Wskazanie	Ograniczenia wiekowe
Amisulpryd	Ostra i przewlekła schizofrenia z pozytywnymi i/lub negatywnymi objawami	Nie rekomendowany u pacjentów w wieku 15–18 lat / od okresu dojrzewania do 18 lat*	Schizofrenia	NIE (<i>off-label</i>)**
Arypiprazol	Schizofrenia u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 15 lat***	Dorośli i młodzież w wieku ≥ 15 lat***	Schizofrenia	NIE
Arypiprazol ERF	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu	Wyłącznie dorośli	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	Wyłącznie dorośli
Asenapina	Brak wskazania w terapii schizofrenii	Wyłącznie dorośli	Brak refundacji	Brak refundacji
Kariprazyna	Schizofrenia u dorosłych	Wyłącznie dorośli	Brak refundacji	Brak refundacji
Klozapina	Schizofrenia oporna na leczenie	NIE, ale nie rekomendowana u pacjentów w wieku < 16 lat	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	NIE
Lurazydon	Schizofrenia u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 13 lat	Dorośli i młodzież w wieku ≥ 13 lat	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji	Wyłącznie dorośli
Olanzapina	Schizofrenia u dorosłych	Wyłącznie dorośli	Schizofrenia	NIE (<i>off-label</i>)

Terapia	Rejestracja we wskazaniu schizofrenia		Refundacja we wskazaniu schizofrenia [69]	
	Wskazanie	Ograniczenia wiekowe	Wskazanie	Ograniczenia wiekowe
Olanzapina ERF	Leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej	Wyłącznie dorośli	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	Wyłącznie dorośli
PRT: Invega®, Parnido®	Schizofrenia u dorosłych i młodzieży w wieku ≥15 lat	Dorośli i młodzież w wieku ≥15 lat	Brak refundacji	Brak refundacji
Paliperydon ERF: Xeplion®	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem	Wyłącznie dorośli	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	Wyłącznie dorośli
ERF: Trevicta®	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc	Wyłącznie dorośli	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc	Wyłącznie dorośli
Kwetiapina	Schizofrenia	NIE, ale nie rekomendowana u pacjentów w wieku <18 lat*	Schizofrenia	NIE (<i>off-label</i>)
Kwetiapina PRT	Schizofrenia	NIE, ale nie rekomendowana u pacjentów w wieku <18 lat	Schizofrenia	NIE (<i>off-label</i>)
Rysperydon	Schizofrenia	NIE, ale nie rekomendowany u pacjentów w wieku <18 lat	Schizofrenia	NIE (<i>off-label</i>)
Rysperydon ERF	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi	NIE, ale nie rekomendowany u pacjentów w wieku <18 lat	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	NIE (<i>off-label</i>)

Terapia	Rejestracja we wskazaniu schizofrenia		Refundacja we wskazaniu schizofrenia [69]	
	Wskazanie	Ograniczenia wiekowe	Wskazanie	Ograniczenia wiekowe
Sertindol	Schizofrenia	NIE, ale nie rekomendowany u pacjentów w wieku <18 lat	Schizofrenia	NIE (<i>off-label</i>)
Zyprazydon	Schizofrenia u dorosłych	Wyłącznie dorośli	Schizofrenia	NIE (<i>off-label</i>)

ERF – postać o przedłużonym uwalnianiu, iniekcja depot (ang. *extended release formulation*); PRT – tabletki o przedłużonym uwalnianiu (ang. *prolonged release tablets*).

*Wyj. Amisulpryd Aurovitas®, Amsulgen®, Amipryd® – nie rekomendowane u pacjentów w wieku 15–18 lat, jeżeli jednak leczenie młodzieży jest absolutnie konieczne, musi być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu schizofrenii w tej grupie wiekowej. Spośród wymienionych preparatów Amipryd® posiadają refundację w Polsce.

**Wyj. Amipryd®.

***Wyj. Arpixon® (Aripiprazole Eignapharma®) i Abilify® roztwór do wstrzykiwań posiadają rejestrację wyłącznie w populacji dorosłych. Żaden z wymienionych preparatów nie posiada refundacji w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku.

A.2. Grupy limitowe

Tabela 28.
Grupy limitowe SGA [90]

Numer grupy	Nazwa grupy	Koszt NFZ za 30 LDD [zł]			Koszt pacjenta za 30 LDD [zł]			Limit finansowania za LDD [zł]
		Minimalny	Maksymalny	Różnica	Minimalny	Maksymalny	Różnica	
178.1	Leki przeciwpsychotyczne - kłozapina i sulpiryd do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne - kłozapina	35,93	35,96	0,04	5,93	48,02	42,09	1,20
178.2	Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,07	97,60	44,53	3,20	14,76	11,56	3,36
178.3	Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	37,60	85,66	48,06	3,20	93,92	90,72	2,96
178.4	Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania pozajelitowego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	890,92	894,13	3,21	3,20	4,57	1,37	29,91
178.5	Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego	37,50	59,99	22,49	3,20	37,43	34,23	2,11

Numer grupy	Nazwa grupy	Koszt NFZ za 30 LDD [zł]			Koszt pacjenta za 30 LDD [zł]			Limit finansowania za LDD [zł]
		Minimalny	Maksymalny	Różnica	Minimalny	Maksymalny	Różnica	
178.6	Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu - rysperydon	1022,48	1027,49	5,01	5,18	23,88	18,69	34,48
178.6	Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu - paliperydon	1026,07	1034,40	8,33	0,00	0,03	0,03	34,48
178.7	Leki przeciwpsychotyczne - arypiprazol	78,23	120,75	42,53	3,20	25,29	22,09	4,13
178.8	Leki przeciwpsychotyczne - sertindol	375,01	378,13	3,12	3,43	12,80	9,37	12,96
178.9	Leki przeciwpsychotyczne - zyprazydon	109,98	109,98	0,00	3,20	3,20	0,00	3,77
178.10	Leki przeciwpsychotyczne - lurazydon	197,83	395,67	197,83	0,00	0,00	0,00	13,19
178.11	Leki przeciwpsychotyczne - amisulpryd	100,12	109,73	9,61	3,20	24,60	21,40	3,76
178.12	Leki przeciwpsychotyczne - arypiprazol do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	222,88	222,88	0,00	0,00	0,00	0,00	7,43

LDD – limitowa dawka dobową.

Aneks B. Kwestionariusze oceny skuteczności terapii

B.1. Kwestionariusz skali PANSS [54]

Skala PANSS	Imię i nazwisko: Data urodzenia:	Dzień "0" Data:	Kontrola Data:
Lek oraz dawka leku:			
P1	Urojenia		
P2	Formalne zaburzenia myślenia		
P3	Zachowanie świadczące o omamach		
P4	Pobudzenie		
P5	Postawa wie kościowa		
P6	Podejrzliwość/prześladowanie		
P7	Wrogość		
N1	Błady afekt		
N2	Wycofanie społeczne		
N3	Słabe porozumienie		
N4	Bierność/apatia/wycofanie społeczne		
N5	Zaburzenia myślenia abstrakcyjnego		
N6	Brak spontaniczności i płynności rozmowy		
N7	Myślenie stereotypowe		
G1	Troska o zdrowia psychiczne		
G2	Lęk		
G3	Poczucie winy		
G4	Napięcie		
G5	Manieryzmy i przyjmowanie dziwacznych pozycji		
G6	Depresja		
G7	Zahamowanie ruchowe		
G8	Brak współpracy		
G9	Niezwykłe treści myślenia		
G10	Dezorientacja		
G11	Zaburzenia uwagi		
G12	Brak krytycyzmu i wglądu		
G13	Zaburzenia w sferze woli		
G14	Działania impulsywne		

Skala PANSS	Imię i nazwisko: Data urodzenia:	Dzień "0" Data:	Kontrola Data:
G15	Zaabsorbowanie myślami		
G16	Czynne unikanie kontaktów społecznych		
Ocena w skali PANSS (punktacja)			
PANSS – ogółem:		• 1 – nieobecne	
PANSS – P:		• 2 – minimalne	
PANSS – N:		• 3 – łagodne	
PANSS - G:		• 4 – umiarkowane	
		• 5 – umiarkowanie ciężkie	
		• 6 – ciężkie	
		• 7 - krańcowe	