

Relapse prevention in schizophrenia: expectations and reality

Zapobieganie nawrotom w schizofrenii: oczekiwania i realia

Marek Jarema

3rd Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, Poland

ABSTRACT

Aim. The aim of the paper was to evaluate the practical prospects for preventing from relapsing or worsening in schizophrenia patients.

Selected literature review. Some of the recent publications deal with the prospects for preventing from

relapsing or worsening symptoms in patients suffering from schizophrenia. This paper reviews publications highlighting the effectiveness of such prevention measures.

Conclusions. The review revealed that both pharmacological and non-pharmacological methods of treatment may be useful in the clinical improvement of schizophrenia.



Received: 8.03.2021
Accepted: 21.04.2021

KEYWORDS:

- schizophrenia
- relapse prevention
- worsening
- treatment

SŁOWA KLUCZOWE:

- schizofrenia
- zapobieganie nawrotom
- pogorszenie
- leczenie

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marek Jarema
Institute of Psychiatry and Neurology
3rd Department of Psychiatry
9 Sobieskiego Str.
02-957 Warsaw, Poland
email: jarema@ipin.edu.pl

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy była ocena praktycznych możliwości zapobiegania nawrotom lub pogorszeniu w schizofrenii.

Przegląd wybranego piśmiennictwa. Dokonano przeglądu najważniejszych publikacji dotyczących możliwości zapobiegania nawrotom lub zapobiegania pogorszeniu stanu zdrowia chorych na schizofrenię. Przeanalizowano najnowsze piśmiennictwo opisujące głównie wyniki i efektywność farmakologicznego leczenia chorych na schizofrenię w celu zapobieżenia nawrotom choroby. Omówiono także inne – nefarmakologiczne – terapie stosowane w tym samym celu.

Wnioski. Zapobieganie nawrotom w schizofrenii jest trudne, a stosowanie efektywnych metod leczenia podtrzymującego nie zawsze przynosi spodziewane efekty. Dotyczy to zarówno leczenia farmakologicznego, jak i innych technik terapeutycznych.

Aim

The aim of the study was to attempt to answer the question of whether and to what extent maintenance treatment, both pharmacological and non-pharmacological, prevents from relapsing or worsening in schizophrenia patients. The emphasis was put on practical prospects for preventing from relapsing or worsening in schizophrenia. This paper deals with practical aspects of the prevention from relapsing or worsening in schizophrenia, and is not a systematic review of the literature in this regard.

Selected literature review

1. The course of schizophrenia

Schizophrenia has been known for many years to be a chronic disease that is not easily treatable (Bilikiewicz 1966). The disease lasts for a long time and treatment effects are not optimal. It is very difficult to alleviate the most burdensome symptoms and the symptoms are likely to persist for a long time preventing normal functioning. Therefore, treatment of schizophrenia should focus equally on improvement, i.e. alleviating the most burdensome symptoms of the disease and preventing relapses.

Estimating the rate of the disease relapse seems easy. Out of approximately 3 to 4 patients, one should expect relapse, although the rate decreased from 48.5% between 1956 and 1985 to 35.4% at a later period (Smith *et al.*, 2010). The difficulty lies in the fact that there are various definitions of “worsening” and “relapsing.” In addition, studies are sometimes based on heterogeneous groups of patients, different durations of observation, and various determinants of relapsing and worsening. It should also be emphasised that defining a patient group as “treated with antipsychotics” is imprecise if the name of the drug, its dose, and treatment duration are not specified. Nevertheless, it is clear that the risk of relapse in schizophrenia is high, and this is true not only for one instance of relapse but also for multiple ones described as serious (Lauriello, 2020). Remington *et al.* (2014) report an 80% risk of relapse in patients following their first episode of psychosis. This involves not only biological risk, but also, among others, compromised interpersonal relations, negative impact on professional activity, further stigmatisation, and economic costs of having the disease (Elmsley *et al.*, 2013; Alphas *et al.*, 2016).

The “typical” course of the disease (with periods of exacerbations and remissions) is very unfavourable both from the biological and psychological point of view. Considering the purely biological side, every consecutive episode of psychosis supposedly worsens the underlying disease process. This leads to the assumption that psychosis has a toxic impact on the brain (Remington *et al.*,

2014). This theory is supported by clinical observations in certain patients which confirm that consecutive episodes of psychosis cause a higher severity of symptoms, are more chronic, and diminish the prospects for treatment. This confirms that consecutive disease relapses are “toxic” (Remington *et al.*, 2014). However, one can argue that these characteristics of the disease are not observed in all schizophrenia patients. The counterargument is that schizophrenia is a heterogeneous disease (in terms of the potential origin and clinical presentation). After all, even Bleuler, the author of the concept of schizophrenia, referred to it as a “group of schizophrenias,” and not as a single disease (Bleuler, 1950; Gaebel, 2011).

Nevertheless, the psychological (non-biological) aspect of the disease is clear. The disease is a huge burden, both for the patients and people around them; it prevents the patient from functioning as they did before, also in their social roles, forces them to depend on the help of others, and results in significant stigmatisation and invalidation (Gaebel, 2011). This is yet another argument for putting more effort into improving the health of schizophrenia patients, and, in particular, averting the traumatic scenario of relapse.

2. Risk factors for relapse

Research on the determinants of relapse has been pursued for a long time. It has been 40 years since the role of pharmacotherapy in relapse prevention was recognised. However, it should be borne in mind that only first-generation (“typical”) medicines were available back then (Goldhamer, 1981). Some professionals may believe that any efforts towards relapse prevention are doomed to fail. This approach may result from everyday practice, especially based on many years of experience, as pharmacological treatment of schizophrenia used to cause many inconveniences to the patient and little attention was paid to how the patient felt. This might be the cause of therapeutic nihilism. Such an attitude in professionals is harmful.

In addition to the efforts to deliver the most adequate diagnosis and optimally manage the patient, it is necessary to identify factors that can affect the course of the disease (in particular those which increase the risk of symptom recurrence) and attempt to eliminate them. This seems to be simple.

According to Remington *et al.* (2014), relapses may result from natural factors (e.g. the course of psychosis, susceptibility, and functioning before the disease), which they call primary factors; secondary factors that are associated with medical interventions. According to Porcelli *et al.* (2014), there are a number of factors that affect the risk of relapses and thus they should be investigated in detail. The majority of clinicians agree that the factors which increase the risk of relapses (excluding pharmacotherapy) are:

- a) severity and chronic nature of symptoms,
- b) somatic or other mental comorbidities,
- c) psychoactive substance use,
- d) insufficient rehabilitation measures,
- e) lack of community support,
- f) poor organisation of healthcare.

High symptom severity is regarded as a poor prognostic factor. This approach is derived from the science of medicine according to which the higher the severity of symptoms, the more severe the disease. It seems true about the majority of somatic diseases, but may not apply to schizophrenia. Even in patients with a severe and violent course of the disease, the prospects for satisfactory improvement and decrease in the risk of relapse may be good. Although the therapeutic management of patients with severe symptoms of psychosis is slightly different than that in patients with mild clinical presentation, the chances of achieving satisfactory improvement and averting the gloomy prospect of relapse do not depend directly on how severe and burdensome the symptoms of schizophrenia are. This, however, does have a negative impact on other determinants of schizophrenia, especially stigmatisation and invalidation of the patient. The severity and burden of the symptoms and the extent to which they are perceived by others as burdensome or even threatening also have an adverse effect on the course of the disease as it affects the availability of help for the patient. Unfortunately, some healthcare institutions segregate patients into those whom they can help and those whom they cannot, and refer the latter to facilities that are “better suited.”

It is widely known that patients with schizophrenia and concomitant conditions (both somatic and other mental disorders) are at a higher risk of a severe course of the disease and have poorer therapeutic options. There are at least two aspects to consider in this regard. The first one is that the somatic disease (usually more than one) is an additional burden for the schizophrenia patient due to the presence of different symptoms, other than those involved in the presentation of schizophrenia (often burdensome, e.g. painful, freedom-restricting, etc.). Somatic comorbidity also requires diagnostic testing and the use of appropriate treatment. The second aspect is the risk of adverse interactions between the somatic condition therapy and the medicines used to treat psychosis. This involves a potential danger of the pharmacodynamic and pharmacokinetic effects and issues regarding the pharmacological profile of medicines used concurrently. A typical example involves the concomitant administration of an antipsychotic with a high potential for causing metabolic symptoms and a medicine that causes weight gain and an increased glucose level (used to treat the somatic condition). Another example is a synergistic effect between certain antipsychotics and medicines with a mechanism of action similar to that of atropine (used to treat somatic conditions). There are more examples of problems associated with comorbidities. Sometimes, it is

necessary to establish a hierarchy of patient needs and determine which of the two medicines (antipsychotic drug and somatic disease medicine) is more necessary for the patient if an adverse interaction occurs. Obviously, an optimal solution is to select a drug with a desired mechanism of action that does not interact with the other one.

If a patient is diagnosed with schizophrenia and another mental disorder, the situation is less clear. This is a separate topic inspiring much controversy. The clinical presentation of schizophrenia may be so heterogeneous and atypical that putting forward another diagnosis, i.e. finding a comorbidity of schizophrenia and another mental disorder, serves no purpose. Opinions among clinicians are divided. This paper is not intended to take sides in this matter. However, it needs to be emphasised that it is rarely possible to separate the symptoms of one type of schizophrenia (e.g. paranoid schizophrenia) from other symptoms that are atypical for schizophrenia, e.g. severe anxiety. It is also difficult to separate the symptoms of catatonia from a depressive syndrome associated with psychomotor retardation. However, the presence of severe anxiety or depressive symptoms is undoubtedly an unfavourable factor affecting the possibility of achieving satisfactory improvement and averting the risk of schizophrenia relapse.

As regards psychoactive substance use (PSU), there is evidence for its adverse influence on the mental and somatic health of the users. When a schizophrenia patient uses psychoactive substances, the risk of a more severe course of the disease significantly increases. This refers to the burden of symptoms that are part of the clinical presentation, their severity, their lower susceptibility to treatment, and their chronic nature. There is also no debate that schizophrenia patients who use psychoactive substances are at a higher risk of disease relapse or even risk of failure to achieve clinical improvement of schizophrenia. That risk is also influenced by their attitude towards treatment, i.e. non-compliance, breaks in antipsychotic drug use, unauthorised dose modification, or dosing regimen change, etc. The need to introduce PSU addiction treatment regimen is another difficulty in the management of schizophrenia patients. However, the effects of PSU may represent the first psychotic symptoms. In such cases, it is necessary to resolve the diagnostic dilemma of what was first. This is because one can assume that diagnosing schizophrenia may not be justified in such a case, giving hope that appropriate therapeutic management of the patient, based on psychoactive substance addiction, will reduce disease relapse. This does not exclude the possibility that PSU can reveal the presence of a mental disorder, such as schizophrenia.

One of the most common explanations for disease relapse is insufficient or lack of patient cooperation (Jarema, 2015). Treatment non-compliance, PSU, poor social functioning, and lack of support in the community were listed as risk factors for relapse (Elmsley *et al.*, 2013).

The risk of relapse is also caused by inadequate organisation of care for patients with mental disorders, including schizophrenia. This includes low availability of professional help for patients, including psychiatric outpatient care, rehabilitation, and psychological support. Increasing the availability of various forms of therapy and care is an urgent need to remove, at least partially, the obstacles to relapse prevention (Anczewska *et al.*, 2020).

3. Therapeutic options: pharmacotherapy

The fact that pharmacotherapy is relatively effective in preventing relapse in schizophrenia has been known for a long time. It is recommended in pharmacological treatment standards for schizophrenia (Jarema, 1999; Jarema, 2015; Taylor & Kaptur, 2011; Bowtell *et al.*, 2018). According to Smith *et al.* (2010), maintenance pharmacological treatment reduces the risk of relapse for at least 6 months after an acute episode. When assessing a 15-year period of maintenance treatment, Ohmori *et al.* (1999) found the absence of relapse in only 10% of patients; while in a 2-year period, the rate was 48%. The efficacy of maintenance treatment depended not only on the period of observation but also on many other factors, such as the dose of the antipsychotic drug and the duration of treatment (Ohmori *et al.*, 1999). It is not clear whether this efficacy depends on the clinical presentation of a psychotic episode, although a recent report by Saito *et al.* (2020) suggests that less frequent relapses are observed among patients with less severe hallucinations but with more intense delusions of grandeur.

The problem of whether and to what extent pharmacotherapy reduces the risk of disease relapse has been of interest to researchers for a long time. There is universal agreement that pharmacotherapy is the most effective method of schizophrenia symptom treatment, while the question of whether and to what extent it is effective in preventing from the disease relapsing is open to debate. Johnstone and Geddes (1994) state explicitly that maintenance pharmacotherapy reduces the risk of relapse but does not eliminate it. They also claim that disease relapse can be expected in the majority of schizophrenia patients and approximately 90% of such patients receive maintenance treatment. They also suggest that maintenance treatment may not be necessary for patients with psychosis who did not receive dopamine-blocking drugs.

Numerous methodologically accurate studies yield contradictory results. It seems that there is no debate that pharmacotherapy used after a period of disease exacerbation is a way to avert the risk of relapse, but it is not clear whether it is also a way to prevent from relapsing in schizophrenia. Extensive papers showing the results of multiple studies indicate an advantage of antipsychotic treatment over placebo in achieving improvement and relapse prevention. Leucht *et al.* (2012) summarised the data of 6,493 schizophrenia patients and found out that

during a period between the 7th and the 12th month, active treatment (the use of antipsychotics) was more effective than placebo. The risk of relapse was 27% and 64% and the risk of hospitalisation was 10% and 26%, respectively. The quality of life of actively treated patients was also better. Obviously, antipsychotic treatment is associated with a higher prevalence of adverse reactions (neurological disturbances, sedation). In their latest study, the same group of authors (Ceraso *et al.*, 2020) provide similar data, i.e. 24% versus 61% for relapse prevention and 7% versus 18% for hospitalisation prevention.

The standards of pharmacological treatment for schizophrenia and textbooks on the subject recommend the use of pharmacotherapy (as maintenance treatment) to preserve the improvement that has been achieved (Gabel, 2011; Jarema, 2015). This, however, is not tantamount to preventing disease relapse. While the treatment of an acute episode can bring substantial improvement to the patient's condition, this does not mean that they are not at risk of disease relapse. It is important to remember that even optimal improvement of the patient's condition does not guarantee that the disease will never come back. The exception is when schizophrenia is diagnosed erroneously instead of as an acute transient psychotic disorder (ATPD). This is because it is assumed that pharmacological treatment is highly successful for ATPD and the risk of psychotic disorder relapse is negligible. Standards of pharmacological treatment should take into account the adequacy of the treatment in terms of the selection of the optimal antipsychotic drug, its dose, and treatment duration. The last two elements are of particular importance since therapeutic failure resulting from an inadequate dose or insufficiently long treatment period can be erroneously considered to be proof of maintenance treatment failure in preventing disease relapse.

The evaluation of the role of pharmacotherapy in relapse prevention is subject to debate on the utility of different antipsychotic drugs. The literature review does not provide such a hierarchy. Every medicine whose summary of product characteristics confirms antipsychotic efficacy can be used both for the treatment of an acute psychosis episode and for maintenance treatment. Clinicians can develop their own perspective on the utility of individual antipsychotic drugs in the prevention of schizophrenia relapses. However, methodologically correct papers do not indicate any explicit preference of a drug as being more effective in the prevention of disease relapse. This does not apply to long-acting injections (LAI), which will be discussed further in the text.

Temporary or permanent treatment discontinuation is one of the most common issues raised in the discussion on relapse prevention. This is because observations do not give a clear indication of whether antipsychotic treatment needs to be continued to avoid worsening of the patient's condition (i.e. relapse). The literature review does not clearly indicate that schizophrenia patients

effectively treated with antipsychotics should continue taking them to maintain relatively good health (see previous discussion of the problem). The view that patients should continue treatment is clearly influenced by medical knowledge concerning many somatic diseases. In some somatic diseases, particularly chronic ones, pharmacological treatment continuation is recommended even after an acute disease attack subsides. Arterial hypertension, gastric ulcer disease, and diabetes are the best examples of such conditions. In such diseases, the patient needs to be prepared for long-term (even permanent) pharmacotherapy to maintain relatively good health. The question is whether this is also applicable to certain mental disorders. Should long-term pharmacotherapy of schizophrenia, for example, be recommended by analogy as a guarantee of relapse prevention? Is it possible to discontinue the treatment without increasing the risk of symptom recurrence? Treatment standards suggest the need for continuous maintenance treatment (Jarema, 2015).

As mentioned before, the answer to this question is not easy. Certainly, the majority of clinicians involved in the biological aspects of mental diseases, including schizophrenia, would say that maintenance pharmacotherapy is the best way to eliminate the risk of relapse. This is the reason why long-term antipsychotic medication use (usually at a lower dose than that required to treat an acute psychotic episode) is widely recommended, which has been discussed here with reference to pharmacological treatment standards. Everyday practice shows that the majority of schizophrenia patients use maintenance pharmacotherapy and thus successfully reduce the risk of disease relapse. These observations support the strategy of long-term antipsychotic treatment. In contrast to that view, Bowtell *et al.* (2018) observed that 70% of patients admitted that they stopped their pharmacological treatment within up to 12 months from achieving improvement. The observation that psychosis recurrences also happen in patients who continue maintenance treatment is also an argument against long-term antipsychotic treatment. However, it needs to be noted that such situations are not necessarily due to the lack of efficacy of maintenance treatment. In a certain percentage of patients, psychosis relapse may be triggered by external factors, such as PSU, traumatic life events, a somatic disease, etc. The risk of schizophrenia worsening due to pharmacological treatment discontinuation is approached in different ways. Bowtell *et al.* (2018) state that relapses are more common in patients who discontinue their pharmacological treatment. In 45.8% of them, relapse occurs on average within approximately 1 year of observation. According to Sherin and Marder (2011), a change from an antipsychotic to a placebo causes the disease to return in 75% of patients. Barnett *et al.* (2018) report that 40% of patients discharged from hospital experience a relapse within 1 year.

The question of whether to continue antipsychotic treatment to avoid disease relapse or to reap the benefits of treatment discontinuation as an option that does not affect the risk of relapse cannot be resolved conclusively. The term “benefits” of pharmacotherapy discontinuation needs to be explained here. It mainly reflects the attitude of the vast majority of patients who consider maintenance treatment to be highly burdensome and stigmatising. According to them, pharmacological treatment can cause unpleasant side effects, requires adjusting one’s lifestyle to comply with the treatment regimen, reduces one’s ability to undertake activities that an untreated person can enjoy, etc. Another issue important to the patients is the financing of the treatment. However, considering the medicines policy, this argument is not particularly convincing. The argument that prevails is that patients frequently deny the need to take antipsychotic medication, which is evidence for low disease insight.

Unfavourable effects of antipsychotic treatment in terms of the occurrence of adverse reactions can be partially eliminated by dose adjustment or taking medicines that alleviate those symptoms. However, the latter option may increase a patient’s reluctance to take medicines since it requires taking yet another drug.

As regards the burden of everyday medicine administration, it is possible to eliminate this factor by using long-acting injections (LAI) to deliver antipsychotic medication. This strategy frees a patient from the everyday antipsychotic medicine regime, making it possible to receive medication at 2- or 4-week intervals, and even as rarely as every 3 months (...). However, LAI use is also subject to the risk of relapse. According to Alphas *et al.* (2016), 18.3% of patients treated with LAI experienced disease relapse within one year. What limits the wide use of such a treatment regime is fear of injections among patients and the need to report to health-care centres to receive them. There is also one more aspect that limits the use of LAI in Poland. The national medicines policy requires that LAI reimbursement be allowed only in schizophrenia patients with documented persistent treatment non-compliance. While this is not a science-based argument, the need to cover substantial costs of treatment by patients who do not meet that criterion eliminates this treatment option in the majority of cases. It also supports the patients’ argument that treatment is hard to accept.

It should also be borne in mind that “worsening” can be defined in various ways. Worsening can involve the recurrence of a full-blown episode, feeling unwell for a short time, a change in the functioning of the patient, or certain observations made by the people surrounding them. In an attempt to assess the “worsening” objectively, a diagnostic scale can be used, such as PANSS, and the threshold score for worsening can be established. This is often used in clinical trials of drugs, not only antipsychotics but also antidepressants, for example.

4. Non-pharmacological management of schizophrenia

Pharmacotherapy is not the only therapeutic method for schizophrenia patients. Therapeutic action beyond pharmacological treatment is equally important but more difficult to implement. This primarily includes psychotherapy, occupational therapy, social skill training, cognitive training, etc. (Gaebel, 2011). However, there are certain limitations to such techniques. They require the engagement of various professionals and a sufficiently long time. In everyday practice, even if their significance is appreciated, they are not widely used. This is partly due to the limitations mentioned before and partly, unfortunately, because pharmacotherapy requires fewer resources than other therapeutic techniques.

There is a relatively widespread understanding of the role of those techniques in the treatment of schizophrenia. However, there are no scientific reports on the effects of their discontinuation. Thus, it is not possible to address the problem of how and to what extent the discontinuation of non-pharmacological therapeutic techniques affects the worsening of a patient's condition or even disease relapse. The majority of clinicians believe that it does.

Lader (1988) states explicitly that pharmacotherapy does not affect certain relapse risk factors, such as life events, or family relations. There are also certain non-biological factors, such as fear of disease relapse, which not only increase the risk of relapse but also contribute to poorer emotional recovery (Gumley *et al.*, 2015). The current dynamic development of information technology prompts the question of how devices, such as smartphones, can be of use in the assessment of the risk of psychosis relapse. For example, the detection of disordered behaviour in real time may signal the need for intervention before symptoms of the disease become clear and the disease returns (Barnett *et al.*, 2018).

A separate problem is the role of other methods of biological treatment in the prevention of schizophrenia relapse. Electroconvulsive therapy (ECT) is well-established in the treatment of schizophrenia. However, ECT should be used not only as an intervention but also as maintenance treatment (in the long term). The American Psychiatric Association declared ECT to be a viable option for long-term treatment of schizophrenia, bipolar affective disorder, and depression. It is estimated that the proportion of patients in whom relapses were observed within 1 year of ECT discontinuation ranges between 40

and 60%. It should be stressed that ECT association with cognitive impairment is not supported by research. If such impairment does occur, it will subside with time. Moreover, with more ECT sessions, cognitive impairment becomes less significant. It should be borne in mind that studies on ECT efficacy as maintenance treatment differ in terms of the number, frequency, and technical parameters of sessions, severity of clinical presentation, the use of pharmacotherapy, etc. (Ward *et al.*, 2018). In a randomised study on 6-month ECT maintenance therapy in 51 patients with treatment-resistant schizophrenia, Chanpattana *et al.* (1999) observed far fewer relapses in patients treated with ECT and flupentixol, while nearly all patients treated either with flupentixol or ECT alone experienced disease recurrence. Kristensen *et al.* (2011) and Shelef *et al.* (2015) reported that ECT maintenance treatment is effective in schizophrenia. Yang *et al.* (2016) who compared the effects of risperidone versus ECT combined with risperidone treatment for 1 year are of a similar opinion. Iserless *et al.* (2020) also reported the efficacy.

Another therapeutic technique, which has been rarely used in psychiatry to date, is transcranial magnetic resonance (TMS). However, the efficacy of this method in schizophrenia patients is a matter of debate. Despite a low number of publications, the majority of reports concern about the impact of TMS on cognitive impairment in schizophrenia. There are also suggestions that this technique can help to reduce hallucinations. Fewer reports recommend the use of deep brain stimulation (DBS) in schizophrenia patients. The biggest problem seems to be the identification of patients who could benefit from this technique (Gaebel & Zielasek, 2015).

Conclusions

The issue of relapse or worsening prevention constitutes a challenge and requires global reflection on both the core and the course of the disease. The review of selected publications does not allow to draw conclusions. However, based on the universally accepted assumption that schizophrenia is a biologically based disease, relapse prevention should primarily involve biological methods of treatment. Other therapeutic methods should also be used since combining them with pharmacotherapy seems to be an optimal strategy for helping individuals with schizophrenia. ■

Cel

Celem pracy była próba znalezienia odpowiedzi na pytanie, czy i w jakim zakresie leczenie podtrzymujące, zarówno farmakologiczne, jak i niefarmakologiczne

pozwała na zapobieganie nawrotom choroby albo pogorszeniu stanu zdrowia chorych. Praca nie jest systematycznym przeglądem piśmiennictwa na temat zapobiegania nawrotom lub pogorszeniu objawów schizofrenii,

ale ma na celu omówienie praktycznych aspektów zapobiegania nawrotom lub pogorszeniu w schizofrenii.

Przegląd piśmiennictwa

1. Przebieg schizofrenii

Od lat wiadomo, że schizofrenia to choroba przewlekła i niełatwo poddająca się leczeniu (Bilikiewicz, 1966). Oznacza to, że trwa długo, a efekty leczenia nie są optymalne; rozumie się przez to zarówno znaczne trudności w uzyskaniu ustąpienia najbardziej uciążliwych objawów choroby, jak i – niestety – duże ryzyko utrzymywania się przez długi czas objawów, które wytrącają chorego z normalnego funkcjonowania. Nic więc dziwnego, że w leczeniu schizofrenii, na równi z dążeniem do uzyskania poprawy, czyli złagodzenia, a nawet ustąpienia najbardziej uciążliwych objawów choroby, należy dążyć do zapobieżenia nawrotom choroby.

Próba oszacowania rozmiaru zjawiska, jakim jest nawrót choroby, tylko pozornie wygląda na łatwą. Szacunkowo u ok. 3/4 chorych należy liczyć się z nawrotem, choć odsetek ten zmniejszył się z 48,5% w latach 1956–1985 do 35,4% w okresie późniejszym (Smith i wsp., 2010). Trudność polega m.in. na różnej definicji „pogorszenia” czy „nawrotu”. Ponadto badania prowadzone bywają na heterogennych grupach chorych, obejmują różny okres obserwacji oraz uwzględniają różne czynniki warunkujące takie zjawisko. Należy podkreślić też fakt, że ujmowanie grupy chorych jako „leczonych przeciwpsychotycznie” jest obarczone błędem, jeżeli nie uwzględni się wyboru leku, dawki oraz okresu leczenia. Bez wątplenia jednak można przyjąć, że ryzyko nawrotu w schizofrenii jest duże i to nie tylko ryzyko jednego nawrotu, ale i wielu nawrotów, które opisywane są jako poważne (Lauriello, 2020). Remington i wsp. (2014), mówią o 80-proc. ryzyku nawrotów u chorych po pierwszym epizodzie psychozy. Takie ryzyko to nie tylko ryzyko biologiczne, ale m.in. pogorszenie relacji interpersonalnych, wpływ na aspekty życia związane z pracą i na aktywność zawodową oraz dalsza stygmatyzacja oraz koszty ekonomiczne chorowania (Elmsley i wsp., 2013; Alphas i wsp., 2016).

Taki – nazwijmy go typowym – przebieg choroby, tzn. cechujący się okresami zaostrzeń i remisji, jest niezwykle niekorzystny zarówno z biologicznego, jak i z psychologicznego punktu widzenia. Mówiąc o czysto biologicznej stronie problemu, należy przywołać pogląd, że każdy kolejny epizod psychozy pogarsza hipotetycznie istniejący u podłoża choroby proces; stąd z kolei bierze się przekonanie, że psychoza ma toksyczny wpływ na mózg (Remington i wsp., 2014). Na poparcie tej teorii można przytoczyć obserwacje kliniczne, które w odniesieniu do niektórych chorych potwierdzają, że kolejne epizody psychozy przebiegają z większym nasileniem

objawów, są bardziej przewlekłe oraz charakteryzują się gorszą perspektywą w zakresie leczenia. Pozwala to na stwierdzenie, że kolejne nawroty choroby są „toksyczne” (Remington i wsp., 2014). Jako kontrargument wobec tej tezy można podnieść, że przecież nie u wszystkich chorych na schizofrenię obserwuje się taki przebieg choroby. Dla odparcia tego argumentu można jedynie zaznaczyć, że schizofrenia jest chorobą heterogenną (zarówno w sensie potencjalnej genezy, jak i obrazu klinicznego); przecież nawet Bleuler – twórca pojęcia schizofrenii – mówił o „grupie schizofrenii”, a nie o pojedynczej chorobie (Bleuler, 1950; Gaebel, 2011).

Natomiast psychologiczny (pozabiologiczny) aspekt chorowania nie budzi wątpliwości. Zarówno dla samego chorego, jak i dla jego otoczenia choroba jest wielkim obciążeniem. Wytrąca go z jego dotychczasowego funkcjonowania, w tym z roli w formacji społecznej, skazuje na konieczność korzystania z pomocy innych, znacznie stygmatyzuje i inwalidyzuje (Gaebel, 2011). Jest to jeszcze jeden argument przemawiający za wzmożeniem wysiłków na rzecz poprawy stanu zdrowia osób cierpiących na schizofrenię, w tym odsunięcia od nich traumatyzującej perspektywy nawrotu choroby.

2. Czynniki wpływające na wystąpienie nawrotów

Badania nad czynnikami warunkującymi nawrót psychozy prowadzone są od dawna. Już 40 lat temu dostrzegano rolę farmakoterapii w zapobieganiu nawrotom, jakkolwiek trzeba przypomnieć, że dysponowano wtedy jedynie lekami tzw. pierwszej generacji, czyli typowymi (Goldhamer, 1981). Część profesjonalistów może być zdania, że wszelkie wysiłki na rzecz zapobiegania nawrotom choroby skazane są na niepowodzenie. Taki pogląd może wynikać z codziennej praktyki, szczególnie jeśli jest to doświadczenie wieloletnie, a więc bazujące na obserwacjach z czasów, gdy farmakoterapia schizofrenii wiązała się ze znacznymi niedogodnościami dla chorego, a mało uwagi poświęcano jego subiektywnym doznaniom w czasie choroby. Nie musiało to – ale mogło – prowadzić do specyficznego poglądu, który można nazwać „nihilizmem terapeutycznym”. O szkodliwości takiej postawy prezentowanej przez profesjonalistów nie trzeba nikogo przekonywać.

Poza staraniami, aby postawić jak najbardziej trafną diagnozę oraz aby w sposób optymalny prowadzić leczenie chorego, ważnym aspektem jest identyfikacja potencjalnych czynników mających wpływ na przebieg choroby (w tym głównie zwiększających ryzyko nawrotu objawów) i dążenie do ich eliminacji. Pozornie zabiegi takie wydają się proste.

Według Remingtona i wsp. (2014) nawroty mogą być wynikiem działania czynników naturalnych (np. przebieg psychozy, podatność, przedchorobowe funkcjonowanie), i ten rodzaj nawrotów nazywają pierwotnymi, oraz czynników wynikających z medycznych interwencji – te

nazywają wtórnymi. Porcelli i wsp. (2014) uważają, że nawroty warunkuje szereg czynników i dlatego powinny być one szczegółowo analizowane. Większość klinicystów zgodzi się, że czynnikami zwiększającymi ryzyko nawrotów choroby (poza czynnikami związanymi z farmakoterapią), są:

- a) nasilenie objawów i przewlekłość ich występowania,
- b) współistnienie chorób somatycznych (lub innych zaburzeń psychicznych),
- c) używanie substancji psychoaktywnych,
- d) niedostatki działań rehabilitacyjnych,
- e) brak wsparcia w otoczeniu,
- f) niewłaściwa organizacja opieki zdrowotnej.

Nasilenie objawów choroby postrzegane jest jako czynnik obciążający. Jest to pogląd wyniesiony z nauki medycyny, gdzie z reguły uznaje się, że „im większe nasilenie objawów, tym cięższa choroba”. Nie sposób się z tym nie zgodzić w odniesieniu do większości chorób somatycznych, ale niekoniecznie odnosi się to do schizofrenii. Czasami nawet ciężki i burzliwy przebieg choroby nie oznacza zmniejszenia perspektywy na satysfakcjonującą poprawę stanu chorego i na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. Jakkolwiek postępowanie terapeutyczne przy nasilonych objawach psychozy jest nieco inne niż u chorych z łagodnym obrazem klinicznym, jednakże perspektywy chorego w sensie możliwości uzyskania satysfakcjonującej poprawy oraz odsunięcia widma nawrotu choroby nie zależą bezpośrednio od nasilenia i uciążliwości objawów schizofrenii. Natomiast nasilenie i uciążliwość objawów wpływa niekorzystnie na inne czynniki warunkujące przebieg schizofrenii, w tym przede wszystkim na stygmatyzację i inwalidyzację chorego. Nasilenie i uciążliwość objawów, a także to, jak bardzo uciążliwe (czy wręcz zagrażające) wydają się otoczeniu, okazuje się niekorzystne także dla samego przebiegu choroby – w aspekcie dostępności pomocy dla chorego. Niektóre placówki opieki zdrowotnej prowadzą, niestety, selekcję chorych – udzielają pomocy wybranym chorym, innym natomiast wskazują placówki lepiej „przystosowane” do opieki nad konkretnym pacjentem.

Powszechnie wiadomo, że chorzy na schizofrenię obciążeni innymi schorzeniami (zarówno somatycznymi, jak i innymi zaburzeniami psychicznymi) to grupa większego ryzyka dla przebiegu choroby i możliwości terapeutycznych. Obciążenie to ma jednak co najmniej dwa aspekty. Pierwszy to ten, że choroba somatyczna (w tym kontekście najczęściej mówi się o chorobach somatycznych) stanowi dodatkowe obciążenie dla chorego na schizofrenię, w sensie występowania innej grupy objawów niż należące do obrazu schizofrenii (często uciążliwych, np. bolesnych, ograniczających swobodę itp.). Ze współistniejącą chorobą somatyczną wiąże się także konieczność prowadzenia badań diagnostycznych oraz stosowania odpowiedniego leczenia. Drugi aspekt to ryzyko niekorzystnych interakcji pomiędzy leczeniem schorzenia somatycznego a lekami stosowanymi w celu

leczenia psychozy. Takie interakcje to nie tylko potencjalne niebezpieczeństwo wynikające z działań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, ale także z profilu farmakologicznego stosowanych równocześnie leków. Typowy może być przypadek równoczesnego podawania leku przeciwpsychotycznego o wysokim potencjale powodowania objawów metabolicznych i jednoczesne stosowanie – z przyczyn somatycznych – leku wpływającego na przyrost masy ciała czy zwiększającego poziom glukozy. Innym przykładem może być synergistyczne działanie niektórych leków przeciwpsychotycznych oraz leków o działaniu podobnym do atropiny, stosowanych z powodu schorzeń somatycznych. Przykłady takie można mnożyć. Do tego czasami trzeba ustalić swoistą hierarchię potrzeb chorego: czy w sytuacji istnienia potencjalnie niekorzystnej interakcji między lekiem przeciwpsychotycznym a lekami stosowanymi w chorobie somatycznej bardziej istotne jest zastosowanie pierwszego, czy drugiego leku. Oczywiście optymalnym rozwiązaniem jest dobór takiego leku, który działając w sposób zamierzony, nie wchodziłby w niekorzystne interakcje z drugim lekiem.

Sytuacja robi się mniej klarowna, gdy u chorego rozpoznaje się schizofrenię oraz inne zaburzenie czynności psychicznych. Jest to osobny temat, wzbudzający wiele kontrowersji, gdyż obraz kliniczny schizofrenii może być tak heterogenny i mało typowy, że nie jest celowe stawianie dodatkowo innego rozpoznania, czyli stwierdzenia współchorobowości schizofrenii z innym zaburzeniem psychicznym. Niektórzy klinicyści są do takiej strategii przywiązani, inni – sceptyczni. Nie ma tu miejsca na deklarowanie się po stronie jednych albo drugich. Wypada jednak podkreślić, że rzadko kiedy udaje się „oddzielić” objawy jednego z typów schizofrenii (np. paranoidalnego) od innych objawów nietypowych dla schizofrenii, np. nasilonego lęku. Albo objawów katatonii od zespołu depresyjnego przebiegającego z zahamowaniem psychoruchowym. Natomiast bez wątpliwości obecność nasilonego lęku czy objawów depresyjnych stanowi mało korzystny czynnik, w sensie zarówno możliwości uzyskania satysfakcjonującej poprawy, jak i perspektywy oddalenia ryzyka nawrotu schizofrenii.

W odniesieniu do stosowania substancji psychoaktywnych (SPA) nie ma wątpliwości, że udowodniony jest ich niekorzystny wpływ na zdrowie psychiczne oraz somatyczne osób je używających. W sytuacji gdy SPA stosuje chory na schizofrenię, ryzyko gorszego przebiegu choroby wzrasta znacząco. Dotyczy to zarówno uciążliwości objawów składających się na obraz kliniczny, nasilenia objawów i ich gorszej podatności na leczenie, jak również ich przewlekłości. Bezdyskusyjny jest też fakt, że chorzy na schizofrenię używający SPA są bardziej narażeni na nawrót choroby, albo wręcz na ryzyko niemożności uzyskania poprawy obrazu klinicznego schizofrenii. Składa się na to także ich stosunek do leczenia: niestosowanie się do zaleceń, przerwy w stosowaniu leków

przeciwpowodzących, samowolne modyfikowanie dawki i zmiana reżimu ich dawkowania itp. Konieczność wdrożenia schematu leczenia uzależnienia od SPA to dodatkowa trudność w postępowaniu z chorymi na schizofrenię. Należy jednak przypomnieć, że objawy działania SPA mogą być pierwszymi objawami psychotycznymi i że w takim przypadku rozwiązanie dylematu diagnostycznego, co było pierwsze, jest bardzo istotne. Można bowiem założyć, że rozpoznanie schizofrenii jest w takim przypadku niekoniecznie uzasadnione, co daje nadzieję, iż odpowiednie postępowanie terapeutyczne nakierowane na uzależnienie od SPA zminimalizuje ryzyko nawrotu choroby. Oczywiście, taka sytuacja nie wyklucza możliwości, że wskutek działania SPA ujawnia się choroba psychiczna, jaką jest schizofrenia.

Jednym z częstszych wyjaśnień nawrotu choroby jest niewłaściwa współpraca chorego w leczeniu, a nawet jej brak (Jarema, 2015a). Niewłaściwa współpraca w leczeniu, obok używania SPA, złego funkcjonowania społecznego, a także braku wsparcia w otoczeniu, zostały wymienione jako czynniki ryzyka dla nawrotu (Emsley i wsp., 2013).

Ryzyko nawrotów jest też warunkowane niedostatkami organizacyjnymi opieki nad chorymi na zaburzenia psychiczne, w tym na schizofrenię. Rozumiemy przez to małą dostępność do fachowej pomocy udzielanej chorym, w tym zarówno psychiatrycznej opieki ambulatoryjnej, rehabilitacji, jak i wsparcia psychologicznego. Poprawa takiej sytuacji (zwiększenie dostępności różnych oddziaływań terapeutycznych i opiekuńczych) powinna – przynajmniej częściowo – wyeliminować te przeszkody (Anczewska i wsp., 2020).

3. Możliwości terapeutyczne – farmakoterapia

Fakt, że farmakoterapia jest w miarę skuteczna w zapobieganiu nawrotom w schizofrenii, jest znany od dawna. Zalecana jest w standardach leczenia farmakologicznego schizofrenii (Jarema, 1999; Jarema, 2015b; Taylor i Kaptur, 2011; Bowtell i wsp., 2018). Smith i wsp. (2010) twierdzą, że farmakologiczne leczenie podtrzymujące zmniejsza ryzyko nawrotu w okresie co najmniej 6 miesięcy po ostrym epizodzie. Oceniając 15-letni okres leczenia podtrzymującego, Ohmori i wsp. (1999) stwierdzili brak nawrotu u zaledwie 10% chorych, podczas gdy w 2-letnim okresie odsetek ten wynosił 48%. Skuteczność leczenia podtrzymującego zależała (według tego badania) nie tylko od okresu obserwacji, ale od wielu innych czynników, m.in. od dawki leku przeciwpowodzącego i okresu leczenia (Ohmori i wsp., 1999). Nie jest jasne, czy skuteczność ta zależy od obrazu klinicznego epizodu psychotycznego. Chociaż niedawne doniesienie Saito i wsp. (2020) sugeruje, że rzadsze nawroty obserwowano wśród chorych z mniej nasilonymi omamami, ale z większym nasileniem urojeń wielkościowych.

Zagadnienie, czy i na ile farmakoterapia w schizofrenii zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, fascynuje badaczy od

dawna. Panuje powszechna zgodność, że farmakoterapia jest najbardziej efektywną metodą leczenia objawów schizofrenii, natomiast to, czy i w jakim stopniu jest ona skuteczna w zapobieganiu nawrotom choroby, pozostaje sprawą otwartą. Johnstone i Geddes (1994) mówią wprost, że farmakoterapia podtrzymująca redukuje ryzyko nawrotu, ale go nie eliminuje. Piszą dalej, że można oczekiwać nawrotu choroby u większości chorych na schizofrenię i że ok. 90% z tych chorych otrzymuje leczenie podtrzymujące. Jednocześnie badacze sugerują, że u osób, u których choroba przebiega z objawami psychotycznymi i które nie otrzymywały leków działających „dopaminolitycznie” (ang. *dopamine-blocking drugs*), leczenie podtrzymujące może nie być konieczne.

Liczne – poprawne metodologicznie – badania przynoszą sprzeczne rezultaty. Farmakoterapia stosowana po okresie zaostrzenia choroby jest bezsprzecznie sposobem na oddalenie ryzyka nawrotu w schizofrenii, ale nie ma jasności, czy jest również sposobem na zapobieżenie nawrotowi. Obszerne opracowania sumujące wyniki wielu badań wskazują, że leczenie przeciwpowodzące ma przewagę w zakresie uzyskiwania poprawy stanu chorych i zapobieganiu nawrotom choroby nad placebo. Leucht i wsp. (2012), podsumowując dane dotyczące 6493 chorych na schizofrenię, stwierdzili, że w okresie od 7 do 12 miesięcy leczenie aktywne (stosowanie leków przeciwpowodzących) było bardziej efektywne niż podawanie placebo; ryzyko nawrotu wynosiło 27% i 64%, ryzyko hospitalizacji odpowiednio 10% i 26%. W grupie leczonych aktywnie lepsza była też jakość życia. Oczywiście leczenie przeciwpowodzące wiąże się z częstszym występowaniem objawów niepożądanych (zaburzeń neurologicznych, sedacji). W najnowszym opracowaniu ta sama grupa autorów (Ceraso i wsp., 2020) podaje podobne dane: 24% wobec 61% w zapobieganiu nawrotom, 7% wobec 18% w zapobieganiu hospitalizacji.

Publikowane standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii, a także podręczniki poświęcone tej tematyce, zalecają stosowanie farmakoterapii (w formie tzw. leczenia podtrzymującego) w celu utrzymania uzyskanej poprawy stanu chorego (Gaebel, 2011; Jarema, 2015b). Nie jest to jednak jednoznaczne z zapobieganiem nawrotom choroby. Leczenie „ostrego epizodu” może przynieść nawet znaczącą poprawę stanu chorego, ale nie oznacza to jednocześnie, że nie zagraża mu nawrót choroby. Istotne jest, by wiedzieć, że nawet osiągnięcie optymalnej poprawy stanu chorego nie gwarantuje, że choroba nie powróci. Wyjątkiem jest sytuacja, kiedy schizofrenię rozpoznano mylnie zamiast np. ostrego i przemijającego zaburzenia psychotycznego. Zakłada się bowiem, że w przypadku tego ostatniego powodzenie leczenia farmakologicznego ma bardzo duże znaczenie, a ryzyko nawrotu zaburzeń psychotycznych jest znikome. Opracowując standardy leczenia farmakologicznego, należy zwrócić uwagę na to, jak ogromne znaczenie ma poprawne leczenie, w sensie wyboru optymalnego leku przeciwpowodzącego, jego

dawki oraz okresu leczenia. Te dwa ostatnie elementy są szczególnie istotne, gdyż niepowodzenie terapeutyczne wynikające z niewłaściwej dawki leku lub niedostatecznie długiego okresu leczenia może być mylnie uznane za dowód nieskuteczności leczenia podtrzymującego w zapobieganiu nawrotom choroby.

Jednym z aspektów oceny roli farmakoterapii w zapobieganiu nawrotom choroby jest dyskusja dotycząca przydatności poszczególnych leków przeciwpsychotycznych dla osiągnięcia tego celu. Analiza piśmiennictwa nie pozwala na ustalenie takiej hierarchii. Każdy lek, którego charakterystyka potwierdza skuteczność przeciwpsychotyczną, może być stosowany zarówno w leczeniu ostrego epizodu psychozy, jak i w tzw. leczeniu podtrzymującym. Klinicyści mogą wypracować własny pogląd na przydatność tego czy innego leku przeciwpsychotycznego w zapobieganiu nawrotom schizofrenii, ale poprawne metodologicznie opracowania jednoznacznie nie sankcjonują wskazania leku X lub leku Y jako tego, który jest bardziej przydatny w zapobieganiu nawrotom choroby. Nie dotyczy to leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu (tzw. LAI), o czym będzie mowa dalej.

Przerwanie/zaprzestanie leczenia to jeden z najczęściej poruszanych problemów przy omawianiu kwestii zapobiegania nawrotom choroby. Problem ten podnoszony jest głównie na skutek publikowanych obserwacji, które niejednoznacznie dokumentują potrzebę kontynuowania leczenia przeciwpsychotycznego w celu uniknięcia pogorszenia stanu chorego (czyli nawrotu choroby). Analiza piśmiennictwa nie pozwala bowiem na kategoryczne stwierdzenie, że chorzy na schizofrenię skutecznie leczeni lekami przeciwpsychotycznymi powinni kontynuować takie leczenie „podtrzymujące” w celu utrzymania względnie dobrego stanu zdrowia – patrz wcześniejsze omówienie tego problemu. Widać tu wyraźny wpływ wiedzy medycznej odnoszącej się do wielu schorzeń somatycznych. W części z nich, szczególnie tych o przewlekłym charakterze, zalecane jest utrzymanie leczenia farmakologicznego nawet po ustąpieniu ostrego rzutu choroby. Najlepszym przykładem jest leczenie nadciśnienia tętniczego, choroby wrzodowej żołądka czy cukrzycy. W wypadku tych schorzeń chory musi liczyć się z koniecznością długotrwałej (a nawet stałej) farmakoterapii w celu utrzymania względnie dobrego stanu zdrowia. Pytanie brzmi: czy odnosi się to także do niektórych zaburzeń psychicznych? Czy powinno się – *per analogiam* – zalecać długotrwałą farmakoterapię, np. schizofrenii, jako gwaranta zapobiegania nawrotom choroby? Czy możliwe jest przerwanie takiego leczenia bez zwiększenia ryzyka nawrotu objawów? Standardy leczenia sugerują konieczność nieprzerwanego leczenia podtrzymującego (Jarema, 2015b).

Jak wspomniano, odpowiedź na to pytanie nie jest prosta. Z pewnością większość klinicystów zorientowana na biologiczne aspekty chorób psychicznych, w tym schizofrenii, przyzna, że farmakoterapia podtrzymująca

jest najlepszym sposobem na eliminację ryzyka nawrotu. Stąd powszechne zalecanie przyjmowania leków przeciwpsychotycznych (z reguły w dawce mniejszej niż wymagana do leczenia ostrego epizodu psychotycznego) przez długi okres – omówione to zostało przy cytowaniu standardów leczenia farmakologicznego. Argumentem przemawiającym za taką strategią są obserwacje z praktyki codziennej, świadczące o tym, że u większości chorych na schizofrenię stosuje się farmakoterapię podtrzymującą, wskutek czego u tej „większości” udaje się zniwelować ryzyko nawrotu choroby. W sprzeczności z tym twierdzeniem stoi spostrzeżenie, jakie poczynili Bowtell i wsp. (2018), że 70% chorych przyznaje, iż zaprzestali leczenia farmakologicznego w okresie do 12 miesięcy od uzyskania poprawy swego stanu. Kontrargumentem jest oczywiście obserwacja, że nawroty psychozy zdarzają się także u chorych kontynuujących leczenie podtrzymujące. Trzeba jednak zauważyć, że takie sytuacje niekoniecznie wynikają z braku skuteczności leczenia podtrzymującego. U pewnego procenta chorych za nawrót psychozy odpowiedzialne mogą być czynniki zewnętrzne, np. używanie SPA, traumatyzujące wydarzenia życiowe, choroba somatyczna itp. Ryzyko pogorszenia stanu chorego na schizofrenię za sprawą przerwania leczenia farmakologicznego jest różnie oceniane. Bowtell i wsp. (2018) twierdzą, że nawroty zdarzają się częściej u chorych przerywających leczenie farmakologiczne: 45,8% doświadcza nawrotu w czasie średnio ok. 1 roku obserwacji. Sherin i Marder (2011) zaobserwowali, że przejście z leczenia lekiem przeciwpsychotycznym na podawanie placebo u 75% chorych powoduje nawrót choroby. Barnett i wsp. (2018) podają, że 40% chorych wypisanych ze szpitala doświadcza nawrotu choroby w ciągu 1 roku.

Dylemat, czy kontynuować leczenie przeciwpsychotyczne w celu uniknięcia nawrotu choroby, czy też skorzystać z dobrodziejstwa zaprzestania leczenia jako opcji niemającej wpływu na ryzyko nawrotu, nie jest możliwy do kategorycznego rozstrzygnięcia. Oczywiście należy się odnieść do określenia „dobrodziejstwa” przerwania farmakoterapii. Chodzi tu przede wszystkim o postawy chorych, którzy w zdecydowanej większości uważają leczenie podtrzymujące za znacznie uciążliwe i stygmatyzujące. Za takimi postawami przemawia według chorych fakt, że leczenie farmakologiczne może powodować przykre objawy niepożądane, że wymaga dostosowania trybu życia do konieczności zachowania schematu leczenia, że ogranicza możliwości zachowań, z których człowiek nieleczony może korzystać, itp. Niebagatelny argument stanowią także finansowe aspekty leczenia, jakkolwiek w odniesieniu do schizofrenii, w związku z polityką lekową, jest to argument mało przekonujący. Ale koronnym argumentem za utrzymaniem leczenia podtrzymującego jest częste zaprzeczanie przez chorych konieczności przyjmowania leków przeciwpsychotycznych, co jest dowodem na ich obniżony krytycyzm chorobowy.

Niekorzystne efekty leczenia przeciwpowpsychotycznego, w sensie występowania objawów niepożądanych, częściowo można eliminować, dostosowując dawkę leku albo stosując leki korygujące te objawy. Ta ostatnia opcja może zwiększać natomiast niechęć chorego do przyjmowania leków, jako że wymusza konieczność dodania jeszcze jednego leku.

Jeśli chodzi o kwestię uciążliwości codziennego przyjmowania leków, to możliwe jest wyeliminowanie tego czynnika poprzez stosowanie leków przeciwpowpsychotycznych o przedłużonym działaniu (tzw. LAI, *long-acting injections*). Ten rodzaj leków uwalnia chorych od konieczności codziennego przyjmowania leków przeciwpowpsychotycznych, pozwalając na stosowanie tych leków w iniekcjach w odstępach 2- lub 4-tygodniowych, a nawet 3-miesięcznych. Jednakże nawet stosowanie LAI wiąże się z ryzykiem nawrotu; Alphas i wsp. (2016) podają, że nawrót choroby w ciągu roku nastąpił u 18,3% chorych leczonych LAI. Czynnikiem ograniczającym szerokie stosowanie takiego leczenia jest obawa chorych przed podawaniem leków w iniekcjach oraz konieczność zgłaszania się do placówek opieki zdrowotnej celem pobrania leku. Istnieje jeszcze jeden aspekt ograniczający stosowanie LAI w naszym kraju. Otóż, polityka lekowa wymaga, aby refundacja leczenia LAI była dozwolona wyłącznie u chorych na schizofrenię z „udokumentowanym uporczywym brakiem współpracy w leczeniu”. Nie jest to argument naukowy. A konieczność ponoszenia przez chorych niespełniających ww. kryterium znacznych wydatków na leczenie w większości przypadków eliminuje taką opcję terapeutyczną. Wzmacnia też argumenty chorych, że leczenie jest trudne do zaakceptowania.

Należy także pamiętać, że różnie może być definiowane pogorszenie. Może to być nawrót pełnego epizodu, przejściowe złe samopoczucie, zmiana w funkcjonowaniu chorego czy spostrzeżenia ze strony otoczenia chorego. Próba zobjektywizowania pogorszenia jest użycie skali diagnostycznej, np. PANSS i określenie wartości punktowej, która wyznacza pogorszenie. Zabieg taki stosuje się często w badaniach klinicznych leków, nie tylko przeciwpowpsychotycznych, ale np. przeciwdepresyjnych.

4. Postępowanie pozafarmakologiczne

Farmakoterapia nie jest jedyną metodą terapeutyczną stosowaną u chorych na schizofrenię. Pozafarmakologiczne oddziaływania terapeutyczne są równie istotne, jakkolwiek trudniejsze do wprowadzenia. Mowa tu przede wszystkim o psychoterapii, terapii zajęciowej, treningu umiejętności społecznych, treningu funkcji poznawczych i in. (Geabel [red.], 2011). Techniki te mają jednak pewne ograniczenia. Wymagają zaangażowania różnych profesjonalistów oraz poświęcenia im odpowiednio długiego czasu. Z punktu widzenia codziennej praktyki rzecz przedstawia się tak, że nawet jeśli rozumiana jest waga tego rodzaju oddziaływań, nie skutkuje to ich

rozpowszechnieniem. Po części wynika to z wspomnianych już ograniczeń, a po części także – niestety – z faktu, że farmakoterapia pozwala na zaangażowanie mniejszych sił i środków niż techniki terapeutyczne.

Zrozumienie znaczenia tych technik w leczeniu schizofrenii jest dość powszechne, ale doniesień naukowych o efektach ich zaprzestania nie ma. Zatem nie można w sposób obiektywny odnieść się do problemu, w jaki sposób i w jakim zakresie zaprzestanie stosowania terapeutycznych technik pozafarmakologicznych odpowiedzialne jest za pogorszenie stanu chorych lub wręcz za nawrót choroby. Jednak większość klinicystów jest przekonana o tym, że zaniechanie oddziaływań terapeutycznych może istotnie wpływać na pogorszenie.

Lader (1988) mówi wprost, że leczenie farmakologiczne nie ma wpływu na niektóre czynniki ryzyka nawrotu, np. na wydarzenia życiowe czy relacje rodzinne. Natomiast jednym z czynników – nazwijmy je pozabiologicznymi – jest np. lęk przed nawrotem choroby, który nie tylko zwiększa ryzyko nawrotu, ale też przyczynia się do mniejszej poprawy emocjonalnej (ang. *poorer emotional recovery*), (Gumley i wsp., 2015). W dobie dynamicznego rozwoju technik IT nie sposób nie zastanowić się, w jaki sposób wykorzystanie takich urządzeń jak smartfony może być przydatne w ocenie ryzyka nawrotu psychozy. Np. stwierdzenie zaburzeń zachowania w czasie realnym może sygnalizować potrzebę interwencji, zanim objawy chorobowe staną się wyraźne i zanim nastąpi nawrót choroby (Barnett i wsp., 2018).

Osobnym zagadnieniem jest rola innych metod leczenia biologicznego w zapobieganiu nawrotom w schizofrenii. Leczenie elektrowstrząsami (EW) ma ugruntowaną pozycję w terapii tej choroby. Ważne jest jednak, aby leczenie EW miało nie tylko charakter interwencyjny, ale też podtrzymujący (w dłuższej perspektywie czasowej). Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne uznało kontynuację leczenia EW za realną (ang. *viable*) opcję długotrwałego leczenia schizofrenii, także chorych na ChAD lub depresję. Szacunkowo, odsetek chorych, u których obserwowano nawroty w ciągu 1 roku po zaprzestaniu leczenia EW, waha się od 40% do 60%. Zaznaczyć trzeba, że obawy, iż leczenie EW będzie wiązało się z zaburzeniem funkcji poznawczych, nie znajdują uzasadnienia w badaniach. Jeżeli takie zaburzenia wystąpią, to z czasem ustępują. Co więcej, zaburzenia te okazują się mniej istotne, gdy zwiększa się ilość zabiegów EW. Oczywiście nie należy zapominać, że ocena efektywności EW w leczeniu podtrzymującym różni się w zależności od uwarunkowań takich jak: ilość zabiegów, ich częstość i parametry techniczne, ciężkość obrazu klinicznego, stosowanie farmakoterapii itp. (Ward i wsp., 2018). W randomizowanym badaniu nad 6-miesięcznym leczeniem podtrzymującym EW u 51 chorych na lekooporną schizofrenię Chanpattana i wsp. (1999) stwierdzili, znacznie mniejszą liczbę nawrotów u chorych leczonych EW i flupentiksolem, podczas gdy niemal wszyscy

chorzy leczeni albo tylko flupentiksolem, albo tylko EW doznali nawrotu choroby. Kristensen i wsp. (2011) oraz Shelef i wsp. (2015) donoszą o skuteczności podtrzymującego leczenia EW w schizofrenii. Podobnego zdania są Yang i wsp. (2016), którzy porównali efekty leczenia przez 1 rok risperidonem z kombinacją EW z leczeniem wyłącznie risperidonem. Skuteczność EW podkreślają też Isserles i wsp. (2020).

Inną techniką terapeutyczną, dotychczas rzadko stosowaną w psychiatrii, jest przezczaszkowy rezonans magnetyczny (ang. *transcranial magnetic resonance*, TMS), jakkolwiek skuteczność tej metody u chorych na schizofrenię jest dyskusyjna. Mimo małej liczby publikacji większość doniesień dotyczy wpływu TMS na zaburzenia poznawcze w schizofrenii, jakkolwiek spotyka się sugestie, że technika ta może pomóc w zmniejszeniu nasilenia omamów. Jeszcze mniej jest doniesień o zastosowaniu innej techniki – głębokiej stymulacji mózgu (ang. *deep brain stimulation*, DBS) u chorych na schizofrenię. Doniesienia

takie są skąpe, a najważniejszym problemem wydaje się identyfikacja pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z takiej techniki (Gaebel i Zielasek, 2015).

Wnioski

Zapobieganie nawrotom choroby jest wyzwaniem wymagającym szerokiego spojrzenia na istotę i przebieg choroby. Powyższy przegląd niektórych publikacji nie pozwala na jednoznaczne konkluzje, ale wychodząc z powszechnie akceptowanego założenia, że schizofrenia jest chorobą uwarunkowaną biologicznie, zapobieganie nawrotom choroby powinno przede wszystkim uwzględniać biologiczne metody terapeutyczne. Nie należy jednak ograniczać się w stosowaniu innych metod terapeutycznych, gdyż łączenie farmakoterapii z innymi oddziaływaniami wydaje się optymalną strategią w niesieniu pomocy chorym na schizofrenię. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Alphs L, Nasrallah HA, Bossie C, Fu DJ, Gopal S, Hough D, Turkoz I. Factors associated with relapse in schizophrenia despite adherence to long-acting injectable antipsychotic therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31: 202-209.
- Anczewska M, Biechowska D, Gałęcki P, Janas-Kozik M, Koń B, Skrzybowska-Branczewicz B, Śremska A, Urbański F, Więckowska B, Zięba M, Kucharska K. Jednostki organizacyjne psychiatrycznej opieki zdrowotnej dla dorosłych – analiza na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2010–2016. *Psychiatr. Pol.* 2020; 54: 897-913.
- Barnett J, Torous J, Staples P, Sandoval L, Keshavan M, Onnela JP. Relapse prevention in schizophrenia through digital phenotyping: a pilot study. *Neuropsychopharmacol* 2018; 43: 1660-1666.
- Bilikiewicz T. *Psychiatria kliniczna*. Warszawa, PZWL 1966.
- Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Springer, Leipzig 1920.
- Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig-Wien, Duticke 1911, cyt. wg: New York. Int. Univ. Press. 1950.
- Bowtell M, Eaton S, Thien K, Bardell-Williams M, Downey L, Rethseh A, Killackey E, McGorry P, O'Donoghue B. Rates and predictors of relapse following discontinuation of antipsychotic medication after a first episode of psychosis. *Schiz Res* 2018; 195: 231-236.
- Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Sifias S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.
- Chanpattana W, Chakrabhand MLS, Sackeim HA, Kitaroonchai W, Kongsakon R, Techakasem P *et al.* Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *J ECT* 1999; 15: 178-192.
- Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey HB. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013; 13: 50-58.
- Gaebel W (red.). *Schizophrenia, current science and clinical practice*. WEPA, Wiley-Blackwell, Chichester 2011.
- Geabel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020. Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 69: 661-673.
- Goldhamer P. Relapse in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 842-843.
- Gumley AI, MacBeth A, Reilly JD, O'Grady M, White RG, McLeod M, Schwannauer Mower KG. Far of recurrence: results of a randomized trial of relapse detection in schizophrenia. *Br J Clin Psychol* 2015; 54: 49-62.
- Isserles M, Remington J, Kaster TS, Daskalakis Z, Blumberger DM. Clinical Effectiveness of Maintenance Electroconvulsive Therapy in Patients with Schizophrenia: A Retrospective Cohort Study. *J ECT*. 2020; 36: 42-46.
- Jarema M (red.). *Leczenie farmakologiczne schizofrenii: czynniki biologiczne oraz subiektywne*. Bibl Psychiatrii Pol, Kraków 1999.
- Jarema M. *Psychiatria*. W: Gaciong Z, Kardas P (red.), *Nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Od przyczyn do praktycznych rozwiązań*. Naukowa Fundacja Polpharmy, Warszawa 2015; 167-176 (a).
- Jarema M (red.). *Standardy leczenia farmakologicznego*. Via Medica, Gdańsk 2015 (b).

Please cite this article as follows: / Artykuł *in press* prosimy cytować jako:

Jarema M. Relapse prevention in schizophrenia: expectations and reality. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2021;

DOI: <https://doi.org/10.33450/fpn.2021.06.001>.

19. Johnstone EC, Geddes J. How high is the relapse rate in schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand* 1994; suppl. 382: 6-10.
20. Kristensen D, Bauer J, Hageman I, Jørgensen MB. Electroconvulsive therapy for treating schizophrenia: a chart review of patients from two catchment areas. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 425-432.
21. Lader M. Pharmacological prevention of relapse. *Kaoshing J Med. Sci* 1998; 14: 448-457.
22. Lauriello J. Prevalence and impact of relapse in patients with schizophrenia. *Clin Psychiatry* 2020; 81. DOI: 10.4088/JCP.MS19053BRIC.
23. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub2.
24. Ohmori T, Kouichi I, Tomohiro A. Psychotic relapse and maintenance therapy in paranoid schizophrenia: a 15 year follow up. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999, 249: 73-78.
25. Porcelli S, Bianchini O, De Girolamo G, Aguglia E, Crea L, Serretti A. Clinical factors related to schizophrenia relapse. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014; 20: 54-69.
26. Remington G, Foussias G, Agid O, Fervaha G, Takeuchi H, Hahn M. The neurobiology of relapse in schizophrenia. *Schiz Res* 2014; 152: 381-390.
27. Saito Y, Sakurai H, Kane JM, Schooler N, Suzuki T, Mimura M, Uchida H. Predicting relapse with residual symptoms in schizophrenia: a secondary analysis of the PROACTIVE trial. *Schiz Res.* 2020; 215: 173-180.
28. Shelef A, Mazeh D, Berger U, Baruch Y, Barak Y. Acute electroconvulsive therapy followed by maintenance electroconvulsive therapy decreases hospital re-admission rates of older patients with severe mental illness. *J ECT.* 2015; 31: 125-128.
29. Sherin JE, Marder SR. Pharmacological treatment. W: Geibel W (red). *Schizophrenia, current science and clinical practice.* Wiley-Blackwell, Chichester 2011; s. 166.
30. Smith T, Weston C, Lieberman J. Schizophrenia maintenance treatment. *Am Fam Phys* 2010; 82: 338-339.
31. Taylor D, Paton C, Kapur S. *Prescribing guidelines in psychiatry.* Wiley-Blackwell 2012.
32. Ward HB, Szabo ST, Rakesh G. Maintenance ECT in schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Res* 2018; 264: 131-142.
33. Yang Y, Cheng X, Xu Q, Li R, Liu Z, Wang L. The maintenance of modified electroconvulsive therapy combined with risperidone is better than risperidone alone in preventing relapse of schizophrenia and improving cognitive function. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74: 823-828.

