

Magdalena Więdołcha, Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia w Pruszkowie

Częściowy agonizm, pełna skuteczność — profil farmakologiczny i zastosowanie kliniczne aripiprazolu

*Partial agonism and full efficacy. Pharmacological profile
and clinical application of aripiprazole*

Abstract

Aripiprazole has among other antipsychotic agents a unique receptor profile, which results in its therapeutic effect and tolerability. In a situation of excess dopamine the compound acts similarly to other antipsychotics, whereas in dopamine deficit it exhibits agonistic properties. Numerous studies have documented that aripiprazole is efficacious for schizophrenia and bipolar disorder treatment. In a dose dependent manner, it may be used in the acute phase of illness or in maintenance therapy. The partial D2 receptor agonism prevents the occurrence of dopaminergic deficit resulting in less common parkinsonism, hyperprolactinemia and up-regulation of dopamine receptors. Aripiprazole has no clinically significant influence on weight gain, cardio-vascular disorders or metabolic parameters. This article presents the therapeutic applications of aripiprazole with emphasis on its administration during acute psychosis and mania, its dose-dependent effect and profile of tolerability.

Psychiatry 2017; 14, 1: 1–6

Key words: aripiprazole, schizophrenia, bipolar disorder

Wstęp

Od czasu wprowadzenia aripiprazolu na rynek farmaceutyczny na początku lat 90. ubiegłego wieku przeprowadzono wiele badań w zakresie etiopatogenezy i leczenia schizofrenii oraz choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), a opublikowane dane przyczyniły się do ugruntowania pozycji aripiprazolu w algorytmach terapeutycznych. Wiadomo już, że długoterminowa współpraca pacjentów w leczeniu jest kluczowym elementem jego skuteczności. Jak się okazuje, do pełnej akceptacji farmakoterapii potrzebują oni nie tylko efektywnego działania leku w zakresie usuwania objawów psychopatologicznych, ale także minimalizacji działań niepożądanych [1].

Do najbardziej uciążliwych i zagrażających należą objawy pozapiramidowe, sedacja, pogorszenie funkcji poznawczych, zaburzenia funkcjonowania seksualnego, a także przyrost masy ciała i zaburzenia metaboliczne, w znaczący sposób zwiększające ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego [1]. Zarówno na tle leków przeciwpsychotycznych I generacji (LPP I), jak i pozostałych leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPP II), aripiprazol jest cząsteczką wyjątkową pod względem skuteczności i profilu tolerancji. W artykule zostanie zaprezentowana rola terapeutyczna aripiprazolu, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia ostrych stanów psychotycznych oraz maniakalnych. W Polsce ze względów refundacyjnych aripiprazol jest stosowany głównie w farmakoterapii schizofrenii i epizodów maniakalnych w przebiegu ChAD oraz w leczeniu podtrzymującym. Amerykańska *Food and Drug Administration* uwzględniła jeszcze inne wskazania, w których coraz pewniej stosuje się aripiprazol — do potencjalizacji leczenia przeciw-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Agata Szulc
Klinika Psychiatryczna WNoZ WUM
ul. Partyzantów 2/4, 05–802 Pruszków
e-mail: agataszulc@poczta.onet.pl

depresyjnego, w zespole Tourette oraz w drażliwości związanej z zaburzeniami autystycznymi [2]. Przybywa też klinicznych i naukowych dowodów na skuteczność leku w terapii zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego, a także zaburzeń zachowania i psychoz w przebiegu otępienia [3, 4].

Profil receptorowy a mechanizm działania i efekt terapeutyczny

Arypiprazol jest częściowym agonistą receptorów dopaminergicznych D_2 oraz serotonergicznych $5HT_{1a}$, w mniejszym stopniu działa na receptory D_3 , D_4 . Blokuje ponadto receptory $5HT_{2a}$ i $5HT_{2b}$. Ma niewielkie powinowactwo do receptorów adrenergicznych α_1 oraz histaminowych H_1 , z kolei na receptory muskarynowe nie oddziałuje w ogóle [5]. Jak widać, arypiprazol ma unikalny, również względem pozostałych LPP II, profil receptorowy, co znajduje odzwierciedlenie w jego efekcie terapeutycznym i profilu tolerancji. Jako częściowy agonista charakteryzuje się dużym powinowactwem i stosunkowo małą aktywnością fizjologiczną wobec receptorów D_2 . Arypiprazol działa jak antagonist w sytuacji nadmiaru dopaminy, natomiast przy jej niskich stężeniach eksponuje właściwości agonistyczne. Działanie agonistyczne w niedoczynności dopaminergicznej obserwowano u szczurów, którym podano rezerpinę, lek obniżający stężenie dopaminy [6]. Częściowy agonizm arypiprazolu wobec receptorów D_2 ma ogromne znaczenie w kontekście etiopatogenezy schizofrenii. Jak wiadomo od dawna, objawy wytwórcze są związane z nadaktywnością dopaminergiczną w strukturach podkorowych, natomiast objawy negatywne oraz zaburzenia poznawcze wynikają z hipodopaminergii w korze przedczołowej [7]. Redukcja nadaktywności receptorów dopaminergicznych zapewnia działanie przeciwpsychotyczne i antymaniakalne i zależy od stężenia arypiprazolu we krwi, co zostanie szczegółowo opisane poniżej. Z kolei zwiększenie aktywności dopaminergicznej w korze przedczołowej oraz brak działania chololitycznego uzasadniają obserwowany korzystny wpływ arypiprazolu na funkcjonowanie poznawcze [8, 9]. Częściowy agonizm wobec receptorów D_2 eliminuje defekt neurotransmisji dopaminergicznej, a co za tym idzie — rzadziej powoduje ujawnianie objawów parkinsonowskich, hiperprolaktynemii oraz up-regulacji receptorów dopaminowych, typowej dla działania antagonistów, szczególnie LPP I [9]. Efekty te są wyrażone pomimo dużego, sięgającego 82–99%, zajęcia receptorów D_2 przez arypiprazol [10]. Antagonizm wobec receptorów $5HT_{2a}$ powoduje wzrost aktywności presynaptycznego układu dopaminergicznego i moduluje przekazywanie dopaminergiczne w korze i strukturach podkorowych.

Wpływa to korzystnie na objawy negatywne i afektywne oraz przeciwdziała ostrym zaburzeniom pozapiramidowym i późnym dyskinezom [9]. Arypiprazol działa przeciwdepresyjnie i przeciwłękowo również jako częściowy agonista receptorów $5HT_{1a}$, łagodząc dodatkowo objawy negatywne i zaburzenia poznawcze [11]. Niewielkie powinowactwo wobec receptorów H_1 zapobiega z kolei nadmiernej sedacji i wzrostowi masy ciała, a wobec receptorów α_1 — ortostatycznym spadkiem ciśnienia tętniczego [9].

Skuteczność arypiprazolu

Wyniki prób klinicznych z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, zarówno krótko- (trwające 4–8 tygodni), jak i długoterminowe (26–52-tygodniowe) pokazują, że stosowanie arypiprazolu skutkuje poprawą stanu psychicznego w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych, afektywnych oraz deficytów poznawczych w schizofrenii i zaburzeniach schizofektywnych [9, 12]. Wykazano, że w ChAD LPP II są tak samo lub bardziej skuteczne niż klasyczne leki normotymiczne jak lit czy walproinian (VPA, *valproic acid*). W wytycznych *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) arypiprazol wymienia się jako lek o udowodnionym korzystnym profilu skuteczności i tolerancji [13]. W manii arypiprazol jest skuteczny zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami normotymicznymi [2]. Zestawienie z litem lub VPA jest uzasadnione ze względu na różne mechanizmy działania przeciwmaniakalne: arypiprazol zmniejsza nadaktywność dopaminergiczną, klasyczne leki normotymiczne modulują natomiast kanały jonowe i regulują wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania [9]. Synergistyczny wpływ na mechanizmy neuroadaptacyjne umożliwia długotrwałą stabilizację stanu psychicznego. Co ważne, arypiprazol nie wchodzi w interakcje farmakologiczne z litem ani VPA, modyfikowanie dawkowania nie jest więc konieczne [2]. Chrzanowski i wsp. [8] w trwającym 52 tygodnie badaniu porównawczym arypiprazolu i olanzapiny wykazali podobną skuteczność obu substancji zarówno w ostrym, jak i długotrwałym leczeniu schizofrenii, przy czym arypiprazol prezentował zdecydowanie lepszy profil bezpieczeństwa w zakresie przyrostu masy ciała i zaburzeń lipidowych. Udowodniono również, że arypiprazol, w przeciwieństwie do haloperidolu, zwiększa aktywność promotora BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). Jak zauważyli Park i wsp. [14], omawiany lek powoduje wzrost ekspresji BDNF u zdrowych zwierząt oraz zapobiega zmniejszaniu jego ekspresji przy przewlekłym stresie. Właściwość ta, odpowiadająca za indukcję neuroplastyczności ma istotne znaczenie w uzyskiwaniu remisji funkcjonalnej.

Działania niepożądane: możliwe, znacznie ograniczone i nieistniejące

Najczęstsze działania niepożądane, które mogą się pojawić podczas terapii, to: akatyzyja, nudności, bezsenność, agitacja [2]. Symptomy te mogą wymagać dodatkowych leków wspomagających. Akatyzyja, czyli poczucie niepokoju wewnętrznego i przymus poruszania się, jest dla pacjentów szczególnie przykrym objawem. Można jej przeciwdziałać, stosując propranolol (w dawkach nawet do 160 mg/d. przy kontroli ciśnienia tętniczego i akcji serca), amantadynę, leki antycholinergiczne biperiden i pridinol (szczególnie przy współwystępowaniu objawów parkinsonizmu) czy poprzez doraźne dołączenie benzodiazepin [15]. Akatyzyja jest skutkiem zaburzenia równowagi pomiędzy układami dopaminergicznym i serotonergicznym i, jak wiadomo, działanie antagonistyczne wobec receptora 5HT_{2a} zmniejsza jej nasilenie. Poyurowski i wsp. [16] proponują stosowanie silnych antagonistów tego receptora, na przykład mirtazapiny w małej dawce 15 mg/dobę. Citrome i wsp. [17] wyróżnili cztery obszary o szczególnym znaczeniu podczas długotrwałego leczenia przeciwpsychotycznego: powikłania sercowo-naczyniowe i metaboliczne, wzrost stężenia prolaktyny (PRL) i jego konsekwencje (mlekotok, zaburzenia seksualne, miesiączkowania, osteoporoza), nadmierna sedacja oraz objawy pozapiramidowe i aktyzja. Spośród wszystkich badanych LPP II aripiprazol wywoływał najmniej działań niepożądanych i miał korzystny profil bezpieczeństwa w 3 pierwszych wymienionych obszarach. Aripiprazol nie powodował znaczącego klinicznie wzrostu masy ciała, zaburzeń parametrów metabolicznych, rozwoju cukrzycy, ortostatycznych spadków ciśnienia, wydłużenia QT. Nie wywoływał ponadto sedacji i obniżał stężenie PRL [17]. Przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego w przebiegu terapii aripiprazolem są rzadkie, a z uwagi na częściowy agonizm i niepowodowanie zjawiska up-regulacji receptorów dopaminowych, nieczęsto ujawniają się dyskinezy [2, 9]. Obserwuje się również korzyści z dołączenia aripiprazolu do innych LPP, w połączeniu z haloperidolem stwierdzano obniżenie stężenia PRL [9]. Rekomendowane jest również łączenie klozapiny z aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią lekooporną, pozwala bowiem uzyskać poprawę w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych i działań niepożądanych klozapiny takich jak wpływ na masę ciała i parametry metaboliczne [18]. Dane odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania aripiprazolu zostały potwierdzone w metaanalizie, porównującej 15 różnych LPP [19]. Można więc stwierdzić, że aripiprazol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym i przeciwmianikalnym, którego stosowanie wiąże się z małym ryzykiem powszechnych dla innych LPP działań niepożądanych.

Aripiprazol w dawce 15 mg — aktywizacja

Objawy negatywne procesu schizofrenicznego w stopniu niemniejszym niż objawy wytwórcze przyczyniają się do obniżenia jakości życia i funkcjonowania pacjentów. Zalicza się do nich apatię, zubożenie myślenia i wypowiedzi, spłylenie reakcji emocjonalnych, pochłonięcie przeżyciami wewnętrznymi, zmniejszenie zainteresowania otoczeniem. Nasilanie się tych objawów w przebiegu choroby prowadzi do wycofania społecznego i postępującego nieprzystosowania do życia w społeczeństwie. Jak pokazują wyniki badań, aripiprazol w dawce 15 mg ma korzystny wpływ na opisane objawy negatywne i jest wyrażony silniej niż w przypadku większości pozostałych leków przeciwpsychotycznych zarówno I jak i II generacji [8, 15, 19, 20]. Duże znaczenie w aktywizacyjnej roli aripiprazolu ma opisane powyżej korzystne działanie na objawy afektywne i poznawcze.

Aripiprazol w pojedynczej dawce 30 mg — lepszy efekt przeciwpsychotyczny

Z badań wynika, że aripiprazol jest jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych w krótko- oraz długoterminowej terapii schizofrenii oraz ChAD. Jak zauważają Di Sciascio i Riva [9], klinicyści często mają obawy co do przełożenia tych wniosków na praktykę, odległą w ich ocenie od realiów badawczych [9]. O ile przekonanie o skuteczności aripiprazolu w objawach negatywnych i w politerapii jest dość ugruntowane, o tyle do danych potwierdzających skuteczność aripiprazolu wobec objawów wytwórczych oraz w monoterapii, część psychiatrów podchodzi nieufnie. Efektywność działania leku przestaje budzić wątpliwości, jeśli się pamięta o zależności pomiędzy dawką a odpowiedzią kliniczną. Zalecenia dotyczące dawkowania aripiprazolu obejmują wybór dawek od 5 do 30 mg [2]. Są jednak wskazania, w których maksymalizacja wpływu na hiperaktywność układu dopaminergicznego jest priorytetem. W takich sytuacjach jak zaostrzenie psychozy czy wystąpienie narastających objawów maniakalnych, należy od początku leczenia zastosować dawkę 30 mg/dobę. Jak wspomniano powyżej, aripiprazol ma duże powinowactwo wobec receptorów D₂, powodując ich wysycenie w 80% przy dawce 10 mg oraz 90–94% przy dawce 30 mg [9]. Z uwagi na mechanizm częściowego agonizmu, zajęcie receptorów nie jest proporcjonalne do nasilenia objawów pozapiramidowych, które zwykle nawet przy stosowaniu 30 mg aripiprazolu są nieznacznie wyrażone [9]. Kasper i wsp. [20] wykazali większą skuteczność leczenia zaostrzenia schizofrenii aripiprazolem w dawce 30 mg niż 10 mg haloperidolu (52% v. 44% remisji rozumianej jako poprawa wyniku w *Positive and Negative Syndrome Scale* [PANSS] o 30%). Nie tylko dane z badań naukowych, ale

także doświadczenia z praktyki klinicznej wskazują, że zastosowanie aripiprazolu w jednorazowej dawce 30 mg w ostrych stanach psychotycznych i maniakalnych pozwala uzyskać remisję szybko i skutecznie. Sparshatt i wsp. [21] opracowali teoretyczny model wyjaśniający zależność pomiędzy dawką leku a odpowiedzią kliniczną i działaniami niepożądanymi. Im większa dawka aripiprazolu, tym skuteczniej receptory D_2 są przez niego blokowane, a co za tym idzie — spada aktywność endogennej dopaminy. Przy wyższych dawkach częściowego agonisty (aripiprazolu) aktywność endogennego agonisty (dopaminy) jest istotnie zredukowana. W przeciwieństwie do pełnego antagonisty receptorów D_2 (np. haloperidolu), przy zastosowaniu aripiprazolu, nawet w dużych dawkach, nie dojdzie jednak do całkowitej blokady systemu dopaminergicznego. Aripiprazol niezależnie od dawki zapewnia stałe, progowe działanie agonistyczne wobec receptorów D_2 , co zapobiega niedoborowi dopaminergicznemu [21]. Model ten prowadzi do wniosku, że w ostrych stanach psychotycznych i maniakalnych, aripiprazol w pojedynczej dawce 30 mg jest lepszą opcją terapeutyczną niż inne formy dawkowania leku, ponieważ zapewnia maksymalną redukcję nadaktywności dopaminergicznej i, co się z tym wiąże, maksymalny efekt przeciwpyschotyczny, bez towarzyszących objawów hipodopaminergii.

Zamiana innych LPP na monoterapię aripiprazolem — czy warto próbować?

Istnieją dowody na to, że warto. Jak wykazali Newcomer i wsp. [22] odstawienie olanzapiny i włączenie aripiprazolu spowodowało znaczącą poprawę w zakresie parametrów lipidowych i masy ciała, przy ograniczonym wpływie na pogorszenie funkcjonowania psychicznego. Wynik badania *Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR)* potwierdził u pacjentów wymagających zmiany leku przeciwpyschotycznego wyższą skuteczność aripiprazolu w porównaniu z pozostałymi neuroleptykami [23]. Przy podejmowaniu takiej decyzji zawsze należy oszacować stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka związanego ze zmianą. Jak opisano powyżej, aripiprazol jest jednym z najlepiej tolerowanych LPP, korzyści z wprowadzenia go do leczenia mogą być więc wymierne. Trzeba jednak pamiętać, że przy długotrwałym stosowaniu antagonistów receptorów D_2 dochodzi do up-regulacji tych receptorów, co oznacza, że stają się one wrażliwsze na działanie agonistyczne [9]. Przy zamianie na lek w mniejszym stopniu blokujący przekaźnictwo dopaminergiczne może więc dojść do ujawnienia się psychozy „z odbicia” w wyniku działania endogennej dopaminy. Ryzyko takie istnieje zarówno przy zamianie na aripiprazol będący częściowym agonistą receptorów D_2 , jak i podczas włączania

leków o mniejszym powinowactwie do receptorów D_2 jak kwetiapina czy kłozapina [9]. W przypadku stwierdzenia konieczności takiej modyfikacji leczenia należy ją przeprowadzać powoli, żeby osiągnąć stabilne stężenie włączanego leku, przed rozpoczęciem odstawiania poprzedniego.

Aripiprazol w praktyce — korzyści ze stosowania odmiennych dawek u różnych pacjentów

Poniżej opisano przypadek kliniczny pacjenta chorującego na schizofrenię, u którego zastosowanie aripiprazolu w dawce 15 mg/dobę spowodowało poprawę stanu klinicznego. Pacjent, 37-letni, żonaty, mający 8-letniego syna, wykształcenie wyższe ekonomiczne, obecnie nieaktywny zawodowo. W wieku 26 lat był po raz pierwszy hospitalizowany psychiatrycznie z powodu nasilonych objawów psychotycznych, rozpoznano wówczas schizofrenię paranoidalną. Od tego czasu leczył się ambulatoryjnie i przyjmował leki zgodnie z zaleceniami. Początkowo przez prawie 3 lata pacjent stosował olanzapinę, początkowo 20 mg/dobę, a następnie, z uwagi na trwałość remisji, podjęto udaną próbę stopniowego zmniejszenia dawki do 10 mg/dobę. W czasie leczenia olanzapiną doszło u niego do zwiększenia masy ciała o 25 kg, a zmniejszenie dawki nie wpłynęło na skłonności pacjenta do tycia. Skutkowało to nie tylko pogorszeniem samopoczucia i samooceny pacjenta, ale także bardzo niepokojącym pogorszeniem parametrów lipidowych (cholesterol całkowity 358 mg/dl, triglicerydy 413 mg/dl.). W związku z tymi powikłaniami zdecydowano o zmianie leczenia — stopniowo odstawiono olanzapinę, włączono risperidon, do dawki 4 mg/dobę. Stan psychiczny pacjenta w zakresie objawów wytwórczych pozostawał stabilny, obserwowano jednak silnie wyrażone objawy negatywne: apatię, wycofanie społeczne, tendencję do izolacji, zubożenie wypowiedzi i emocjonalne, a także anhedonię oraz deficyty w zakresie koncentracji uwagi i pamięci. Ponadto w badaniu zauważono powiększenie gruczołów sutkowych, pacjent potwierdzał ich bolesność oraz okresowo wypływającą wydzielinę. Stwierdzono mlekokot i hiperprolaktynemię (PRL 85 ug/l). Odstawiono więc risperidon i włączono aripiprazol w dawce 15 mg/dobę. Wybór ten uzasadniały takie czynniki, jak skuteczność i profil bezpieczeństwa leku, szczególnie w zakresie wzrostu masy ciała i hiperprolaktynemii. W trakcie zmiany leczenia stan psychiczny pacjenta był stabilny, nie doszło do ujawnienia się objawów wytwórczych. Ustąpiła hiperprolaktynemia oraz jej następstwa. Po wprowadzeniu aripiprazolu przez kilka dni utrzymywały się u pacjenta nudności, nie było jednak konieczności stosowania leków korygujących, nie pojawiły się inne działania niepożądane. W czasie leczenia aripiprazolem

w dawce 15 mg/dobę nie obserwowano objawów popiramidowych, masa ciała utrzymywała się na stałym poziomie. Pacjent jest obecnie nieco aktywniejszy, żywszy afektywnie, bardziej angażuje się w relacje rodzinne. Zauważa też znaczną poprawę w zakresie koncentracji uwagi i „szybkości myślenia”, co skłoniło go do planowania powrotu do aktywności zawodowej.

Kolejny przypadek dotyczy młodej pacjentki, chorującej na schizofrenię, u której zastosowanie arypiprazolu w dawce 30 mg/dobę spowodowało znaczną poprawę stanu psychicznego. Panna, 23-letnia, bezdzietna, mieszkająca z rodzicami, studentka informatyki, pracująca dorywczo. Od 2 lat jest leczona z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej, dotychczas była jednokrotnie hospitalizowana psychiatrycznie z powodu zaostrzenia psychotycznego, 10 miesięcy wcześniej. Hospitalizacja trwała wówczas 8 tygodni, po uzyskaniu remisji pacjentka została wypisana do domu w stabilnym stanie psychicznym, bez objawów wytwórczych, z zaleceniem przyjmowania kwetiapiny 600 mg/dobę. Obecnie do szpitala została przywieziona przez pogotowie ratunkowe z powodu pobudzenia psychoruchowego, agresji wobec matki, nasilonych objawów psychotycznych i trwającej od tygodnia bezsenności. Pacjentka relacjonowała doznania omamowe — męskie głosy komentujące jej zachowanie i nakłaniające do różnych czynności, również zagrażających, na przykład siadania na ramie okiennej w pokoju znajdującym się na wysokim piętrze. W badaniu zwracała uwagę wrogość pacjentki wobec otoczenia, którą tłumaczyła obawami przed tym, że personel medyczny jest podstawiony i uczestniczy w szeroko zakrojonym spisku przeciwko niej. Wypowiadała urojenia prześladowcze, ksobne oddziaływania. Jak wynikało z wywiadu, pacjentka samodzielnie zakończyła farmakoterapię kwetiapiną

około 2 miesiące wcześniej. Decyzję tę uzasadniała nadmierną sennością, która uniemożliwiała jej realizowanie obowiązków na studiach, oraz wzrostem masy ciała — o 12 kg w ciągu 5 miesięcy. W trakcie hospitalizacji włączono arypiprazol w pojedynczej dawce 30 mg przyjmowanej rano. W początkowym okresie stosowano również benzodiazepiny (do 4 mg klonazepamu na dobę), które następnie stopniowo odstawiano. Dzięki zastosowanemu leczeniu uzyskano znaczną poprawę stanu psychicznego pacjentki w zakresie zachowania, myślenia, spostrzegania. Obserwowano ustąpienie objawów wytwórczych, przy jednoczesnym niewystępowaniu nadmiernej sedacji ani wzmożonego apetytu — objawów, które poprzednio skłoniły pacjentkę do przerwania leczenia. Po zakończeniu hospitalizacji kontynuuje ona leczenie w przyszpitalnej poradni. Przyjmuje leki zgodnie z zaleceniami, przez kolejne miesiące funkcjonuje zadowolająco w obszarach zawodowym, społecznym i rodzinnym.

Podsumowanie

Arypiprazol ma udokumentowaną w krótko- i długoterminowych badaniach skuteczność w zakresie działania przeciwpsychotycznego i przeciwmaniakalnego. W stanach wymagających szybkiej interwencji, jak zaostrzenie schizofrenii czy epizod maniakalny, warto zastosować pojedynczą dawkę 30 mg arypiprazolu, by zmaksymalizować redukcję nadaktywności dopaminergicznej. Unikalny profil receptorowy leku zapobiega wystąpieniu typowych dla pozostałych LPP działań niepożądanych, nawet podczas stosowania arypiprazolu w dużych dawkach. Z kolei w sytuacji, gdy w obrazie klinicznym dominują objawy negatywne, afektywne i deficyty kognitywne, zastosowanie arypiprazolu w dawce 15 mg/dobę daje większą, niż w przypadku innych LPP, szansę na uzyskanie poprawy i powrót do zadowolającego funkcjonowania.

Streszczenie

Arypiprazol ma unikalny profil receptorowy względem pozostałych leków przeciwpsychotycznych, co znajduje odzwierciedlenie w jego efekcie terapeutycznym i profilu tolerancji. Działa jak antagonistą w sytuacji nadmiaru dopaminy, natomiast przy jej niskich stężeniach eksponuje właściwości agonistyczne. Jak pokazują wyniki licznych badań, w zależności od dawki arypiprazol jest skuteczny w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej zarówno w okresie zaostrzenia, jak i terapii podtrzymującej. Częściowy agonizm wobec receptorów D_2 eliminuje defekt neurotransmisji dopaminergicznej i, co się z tym wiąże, rzadziej powoduje ujawnianie objawów parkinsonowskich, hiperprolaktynemii oraz up-regulacji receptorów dopaminowych. Ponadto arypiprazol nie powoduje znaczącego klinicznie wzrostu masy ciała ani zaburzeń układu sercowo-naczyniowego czy parametrów metabolicznych. W artykule omówiono rolę terapeutyczną arypiprazolu ze szczególnym uwzględnieniem leczenia ostrych stanów psychotycznych i maniakalnych, zależności działania leku od dawki oraz profilu tolerancji.

Psychiatria 2017; 14, 1: 1–6

Słowa kluczowe: arypiprazol, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa

Piśmiennictwo:

- Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(12): 1121–1128, doi: [10.4088/jcp.v63n1206](https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1206), indexed in Pubmed: [12523871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12523871/).
- Aripiprazol – charakterystyka produktu leczniczego FDA; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf; 25.11.2016.
- Akyol Ardıc U, Ercan ES, Kutlu A, et al. Successful Treatment Response with Aripiprazole Augmentation of SSRIs in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder in Childhood. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s10578-016-0694-8](https://doi.org/10.1007/s10578-016-0694-8), indexed in Pubmed: [27812841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812841/).
- Prommer E. Aripiprazole: A New Option in Delirium. *Am J Hosp Palliat Care*. 2015 [Epub ahead of print], doi: [10.1177/1049909115612800](https://doi.org/10.1177/1049909115612800), indexed in Pubmed: [26589880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589880/).
- de Bartolomeis A, Tomassetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs*. 2015; 29(9): 773–799, doi: [10.1007/s40263-015-0278-3](https://doi.org/10.1007/s40263-015-0278-3), indexed in Pubmed: [26346901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26346901/).
- Lawler CP, Prioleau C, Lewis MM, et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20(6): 612–627, doi: [10.1016/S0893-133X\(98\)00099-2](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00099-2), indexed in Pubmed: [10327430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10327430/).
- Crow TJ. An evaluation of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *The Biological Basis of Schizophrenia*. 1978: 63–78, doi: [10.1007/978-94-011-6206-7_6](https://doi.org/10.1007/978-94-011-6206-7_6).
- Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A, et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 189(2): 259–266, doi: [10.1007/s00213-006-0564-3](https://doi.org/10.1007/s00213-006-0564-3), indexed in Pubmed: [17058105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17058105/).
- Di Sciascio G, Riva MA. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 2635–2647, doi: [10.2147/NDT.S88117](https://doi.org/10.2147/NDT.S88117), indexed in Pubmed: [26508859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26508859/).
- Mizrahi R, Mamo D, Rusjan P, et al. The relationship between subjective well-being and dopamine D2 receptors in patients treated with a dopamine partial agonist and full antagonist antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 12(5): 715–721, doi: [10.1017/S1461145709000327](https://doi.org/10.1017/S1461145709000327), indexed in Pubmed: [19366489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19366489/).
- Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010; 11(7): 802–812, indexed in Pubmed: [20571976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20571976/).
- Stip E, Tourjman V. Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. *Clin Ther*. 2010; 32 Suppl 1: S3–20, doi: [10.1016/j.clinthera.2010.01.021](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.01.021), indexed in Pubmed: [20152550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152550/).
- Yatham L, Kennedy S, Parikh S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders*. 2012; 15(1): 1–44, doi: [10.1111/bdi.12025](https://doi.org/10.1111/bdi.12025).
- Park SW, Phuong VuT, Lee CH, et al. Effects of antipsychotic drugs on BDNF, GSK-3, and -catenin expression in rats subjected to immobilization stress. *Neurosci Res*. 2011; 71(4): 335–340, doi: [10.1016/j.neures.2011.08.010](https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.08.010), indexed in Pubmed: [21893111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21893111/).
- Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Wyd. 2, Via Medica, Gdańsk 2015.
- Poyurovsky M, Bergman J, Pashinian A, et al. Beneficial effect of low-dose mirtazapine in acute aripiprazole-induced akathisia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014; 29(5): 296–298, doi: [10.1097/YIC.000000000000035](https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000035), indexed in Pubmed: [24667488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667488/).
- Citrome L, Eramo A, Francois C, et al. Lack of tolerable treatment options for patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 3095–3104, doi: [10.2147/NDT.S91917](https://doi.org/10.2147/NDT.S91917), indexed in Pubmed: [26719694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719694/).
- Englich S, Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(6): 1386–1392, doi: [10.1016/j.pnpbp.2008.02.010](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.02.010), indexed in Pubmed: [18407391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18407391/).
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382(9896): 951–962, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3), indexed in Pubmed: [23810019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810019/).
- Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003; 6(4): 325–337, doi: [10.1017/S1461145703003651](https://doi.org/10.1017/S1461145703003651), indexed in Pubmed: [14609439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14609439/).
- Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, et al. A systematic review of aripiprazole—dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(11): 1447–1456, doi: [10.4088/JCP.09r05060gre](https://doi.org/10.4088/JCP.09r05060gre), indexed in Pubmed: [20584524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584524/).
- Kerwin R, Millet B, Herman E, et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry*. 2007; 22(7): 433–443, doi: [10.1016/j.eurpsy.2007.03.002](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.03.002), indexed in Pubmed: [17555947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17555947/).
- Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(7): 1046–1056, doi: [10.4088/jcp.v69n0702](https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0702), indexed in Pubmed: [18605811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18605811/).

Marcin Siwek

Zakład Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Zastosowanie wortioksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych

The use of vortioxetine for the treatment of depressive disorders

Abstract

Despite many years of research, the effectiveness of antidepressant treatment is still unsatisfactory, and the criteria for this effectiveness are the subject of discussion and does not reflect the subjective feeling of the patient's health. Another major problem seems to be insufficient tolerance of antidepressants (AD), which may result in non-compliance or premature discontinuation of treatment and contribute to the intensification of functional impairment resulting from residual symptoms of depression after the resolution of an acute episode. These data justify the need to research for new mechanisms of AD's action, increasing the chances of favorable clinical profile. A good example is multimodal drugs which have simultaneously at least two different mechanisms of action (eg. reuptake inhibition and receptor activity) and at least two binding sites on neurons. Such multi-faceted mechanism may be associated with a stronger therapeutic effect, action on a broader range of symptoms and fewer side effects. Vortioxetine is she representative of this pharmacological group. In the light of the available data it can be concluded that vortioxetine is an effective, safe and well-tolerated antidepressant. The properties of vortioxetine enable its extensive use in the treatment of acute symptoms and in prevention from recurrence of depressive episodes with a low risk of discontinuation or serious interactions with other drugs. Great issues to be studied are: the effectiveness of vortioxetine in combination with other antidepressants or other drugs from different pharmacological groups in the augmentation of antidepressant treatment and applicability of vortioxetine in the treatment of bipolar depression.

Psychiatry 2017; 14, 1: 7–20

Key words: vortioxetine, depression, antidepressive agents

Wstęp

Pomimo wielu lat badań eksperymentalnych i klinicznych oraz opracowywania coraz nowszych standardów i strategii mono- i politerapii, skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego jest w dalszym ciągu niezadowolająca. Z analiz krótkoterminowych, randomizowanych badań z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo (RCT, *randomised controlled trials*), można wywnioskować, że około 30–40% pacjentów otrzymujących aktywne leczenie nie spełnia kryteriów odpowiedzi terapeutycznej (redukcja nasilenia depresji o $\geq 50\%$ w stosunku do punktu wyjściowego) po zakończeniu 6–8-tygodniowej

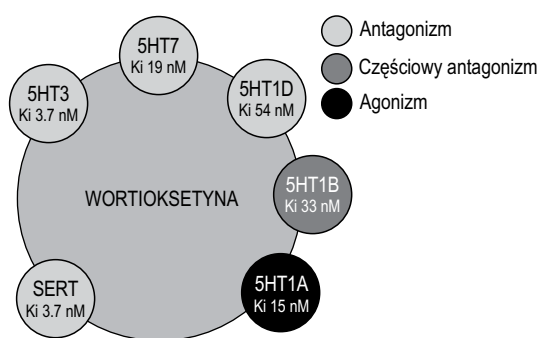
obserwacji, a nawet 50–80% osób nie osiąga remisji [1–3]. Jak pokazuje wynik badania *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D), kolejne strategie leczenia, włączane w przypadku braku remisji lub nietolerancji leczenia pierwszego wyboru, wiążą się z jeszcze mniejszymi i malejącymi wskaźnikami odpowiedzi terapeutycznej i remisji, a pomiędzy poszczególnymi strategiami (zamiana leku, połączenie dwóch leków przeciwdepresyjnych [LPD] lub augmentacja preparatem niebędącym LPD) nie można wskazać takiej, która stwarzałaby znacząco większe szanse na osiągnięcie sukcesu terapeutycznego [4–6]. Kolejnym problemem jest złożoność zjawiska remisji oraz trudność w jej jednoznacznym, rzetelnym zdefiniowaniu. W badaniach skuteczności leków przeciwdepresyjnych najczęściej jest ona rozumiana jako sytuacja, w której pacjent nie spełnia już kryteriów epizodu depresyjnego, co znajduje

Adres do korespondencji:

Marcin Siwek
Zakład Zaburzeń Afektywnych
Katedra Psychiatrii UJCM
ul. Kopernika 21a, 31–501, Kraków
e-mail: drmarcinsiwek@gmail.com

swoje odzwierciedlenie w niskiej, poniżej pewnego progu, punktacji osiągananej w typowych skalach mierzących nasilenie objawów depresyjnych (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* [MADRS], *The Hamilton Rating Scale for Depression* [HDRS], *The Children's Depression Inventory* [CDI] etc.) [3, 7]. Remisja objawowa nie oznacza jednak pełnego zdrowia oraz powrotu do przedchorobowego funkcjonowania. Dobrym tego przykładem jest obserwacja przeprowadzona przez Zimmermana [8] pokazująca rozbieżność pomiędzy stosowanymi w farmakoterapii kryteriami skuteczności leczenia a subiektywnym poczuciem zdrowia doświadczanym przez pacjentów. W badaniu tym aż 45% z grupy 274 pacjentów ambulatoryjnych spełniających kliniczne kryteria remisji w postaci punktacji HDRS i MADRS, wynoszącej odpowiednio: ≤ 7 i 10 pkt, nie uznawało się za wyleczonych z epizodu depresyjnego [8]. Jednym z najważniejszych czynników mogących powodować brak remisji funkcjonalnej i decydować o utrzymywaniu się poczucia niepełnego wyzdrowienia jest powszechna obecność często bardzo uporczywych objawów rezydualnych po zejściu ostrego epizodu depresji. W trzyletniej obserwacji prospektywnej przeprowadzonej przez Conardii i wsp. [9] w grupie 267 osób, różnorakie objawy resztkowe obecne były przez 39–44% czasu trwania remisji — do najczęstszych i najbardziej uporczywych należały przede wszystkim zaburzenia funkcji poznawczych (44%), a poza nimi: zaburzenia snu (39%), spadek: energii (35%), nastroju (21%) i samooceny (22%), apetytu (21%), napędu (14%) oraz myśli samobójcze (11%). Kolejnym istotnym problemem wydaje się niedostatecznie dobra tolerancja leczenia przeciwdepresyjnego. Objawy, takie jak na przykład sedacja, wzrost apetytu i masy ciała (typowe dla stosowania mianseryny, mirtazapiny, leków trójpierściniowych) czy zaburzenia seksualne i anhedonia polekowa (często opisywane w przebiegu terapii preparatami z grupy SSRI [selective serotonin reuptake inhibitor] i SNRI [serotonin norepinephrine reuptake inhibitor]) mogą być przyczyną niestosowania się pacjenta do zaleceń oraz przedwczesnego przerywania leczenia, co będzie skutkowało takimi zjawiskami, jak: objawy odstawienne, rzekoma lekooporność czy kolejne nawroty depresji [3, 10].

Powyższe dane uzasadniają potrzebę poszukiwania kolejnych leków, o nowych mechanizmach działania, stwarzających szanse na korzystniejszy profil kliniczny. Przykładem mogą być tak zwane leki multimodalne, czyli takie, które posiadają równocześnie co najmniej dwa różne mechanizmy działania (np. blokada wychwyty zwrotnego i działanie na receptory) i co najmniej dwa różne punkty uchwytu na komórce nerwowej. Taki wieloaspektowy mechanizm może się wiązać z silniejszym efektem terapeutycznym, działaniem na szerszy zakres



Rycina 1. Właściwości farmakodynamiczne wortioksetyny; SERT (*serotonin reuptake transporter*) — transporter serotoniny; 5HT — poszczególne podtypy receptorów serotoninowych; Ki — stała dysocjacyjna

Figure 1. Pharmacodynamic properties of vortioxetine; SERT — serotonin transporter; 5HT — various types of serotonin receptors; Ki — dissociation constant

objawów oraz mniejszą liczbą działań niepożądanych [11, 12]. Przykładem nowego leku przeciwdepresyjnego, spełniającego kryteria multimodalności, jest wortioksetyna, której charakterystyki: farmakologiczna i kliniczna są przedmiotem niniejszego artykułu.

Właściwości farmakologiczne wortioksetyny

Wortioksetyna (chemicznie: 1-[2-(2,4-dimethylphenyl)sulfanylphenyl]piperazyna) jest lekiem wykazującym wysokie powinowactwo do transportera serotoninowego. Ma ona również zdolność do blokady receptorów 5HT3, 5HT7 oraz 5HT1D; jest ponadto częściowym agonistą receptorów 5HT1B i agonistą receptorów 5HT1A (ryc. 1) [11, 13, 14].

Dokładne znaczenie kliniczne tego złożonego mechanizmu nie jest znane. Jak wynika z badań eksperymentalnych, powyższe działania receptorowe mogą się jednak przyczyniać do nasilenia (w porównaniu z efektami samej tylko blokady wychwyty zwrotnego) transmisji serotonergicznej oraz — pośrednio — do wzrostu stężeń: noradrenailny i dopaminy, a także neuromodulacji w innych systemach neuroprzekąźnikowych (np. histaminergicznym, cholinergicznym, glutaminergicznym). Zakłada się ponadto, że analogicznie do efektów obserwowanych po lekach, takich jak buspiron lub pindolol, działanie wortioksetyny na receptory 5HT1A może się wiązać z dodatkowym efektem przeciwłokowym, potencjalizacją działania przeciwdepresyjnego czy redukcją ryzyka występowania zaburzeń seksualnych [11–14]. Wydaje się poza tym, że nietypowy, oryginalny profil receptorowy wortioksetyny oraz małe ryzyko wchodzenia w niekorzystne interakcje, czynią z niej dobrego kandydata do kombinacji z innymi lekami przeciwdepresyjnymi o komplementarnym mechanizmie działania

(np. trazodon, mirtazapina, mianseryna, reboksetyna), co może potencjalnie znaleźć zastosowanie w przypadkach lekooporności depresji [3, 11]. Jak do tej pory nie ma jednak badań na ten temat.

Wchłanianie wortioksetyny nie jest zależne od posiłku, a po podaniu doustnym lek osiąga maksymalne stężenie po 7–11 godzinach. Okres półtrwania leku wynosi 57–66 godzin [11, 15].

Wortioksetyna jest metabolizowana w wątrobie głównie przy udziale izoenzymu 2D6 cytochromu P450, do nieaktywnych metabolitów. W znacznie mniejszym stopniu w metabolizm leku zaangażowane są inne izoenzymy: 3A4, 2C9, 2C19, 2C8, 2A6, 2B6 [16]. Induktory CYP 2D6 (rifampicyna, fenytoina, karbamazepina, barbiturany, ritonavir, wyciąg z żeń-szenia) mogą w znaczący sposób zwiększać klirens wortioksetyny, przyczyniając się do obniżenia jej stężenia we krwi i spadku lub nawet utraty jej skuteczności. Leki hamujące aktywność 2D6 mogą — poprzez spowalnianie metabolizmu — powodować zwiększenie częstości i nasilenia generowanych przez nią działań niepożądanych, co ma szczególne znaczenie w przypadku stosowania jej w większych dawkach [3, 11, 15–17]. Jak do tej pory nie zanotowano u pacjentów przypadków groźnych powikłań wynikających z tej interakcji. Natomiast w badaniu obejmującym zdrowych ochotników połączenie wortioksetyny z bupropionem (inhibitorem CYP 2D6 i 2B6) wiązało się ze wzrostem maksymalnego stężenia wortioksetyny (Cmax) o 114% oraz wartości AUC o 128%, czemu towarzyszyło zwiększenie częstości i nasilenia takich działań niepożądanych, jak: mdłości, wymioty, zawroty głowy i bezsenność [17, 18]. Należy również pamiętać, że aktywność CYP 2D6 charakteryzuje się zmiennością determinowaną genetycznie, a osoby należące do grupy wolno metabolizujących mogą wymagać redukcji dawki dobowej leku o 50% [11, 17]. Najważniejsze substancje, które są w stanie — poprzez hamowanie CYP 2D6 — teoretycznie wchodzić w interakcje z wortioksetyną, zamieszczono w tabeli 1.

Wortioksetyna, jako jeden z nielicznych LPD, nie wykazuje żadnego wpływu na aktywność izoenzymów CYP 450, co znacząco zmniejsza liczbę potencjalnych interakcji wynikających z jej włączenia u pacjentów poddanych politerapii z powodu innych schorzeń [3, 17, 18]. Wортиoksetyna nie wchodzi ponadto w interakcje z alkoholem, lekami z grupy benzodiazepin oraz doustnymi lekami antykoncepcyjnymi. W przeciwieństwie do leków z grupy SSRI i SNRI wortioksetyna nie podnosi stężenia doustnych leków przeciwzakrzepowych, ani nie wpływa na aktywność płytek krwi [15, 17, 18]. Można zatem założyć, że jej stosowanie będzie się wiązało z mniejszym niż w przypadku SSRI, SNRI ryzykiem pojawienia się powikłań krwotocznych [3].

Tabela 1. Najważniejsze substancje mogące przez hamowanie CYP 2D6 wchodzić potencjalnie w interakcje z wortioksetyną [3, 19]

Table 1. *The most important substances that can interact with vortioxetine via CYP2D6 inhibition [3, 19]*

Amiodaron
Bupropion
Celecoxib
Chinidyna
Chlorfeniramina
Chlorochina
Dekstrometorfan
Difenhydramina
Duloksetyna
Fluoksetyna
Haloperidol
Kokaina
Meksyletyna
Metadon
Metoklopramid
Metoprolol
Moklobemid
Neuroleptyki z grupy fenotiazyn (chlorpromazyna, lewomepromazyna, perazyna, promtazyna)
Nikardypina
Nilotynib
Oksykodon
Paroksetyna
Pindolol
Propafenon
Propranolol
Sertralina (duże dawki)
Timolol
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI, SNRI, leki trójpierścieniowe, trazodon) lub hamujących aktywność monoaminoooksydazy (moklobemid, wyciąg z dziurawca), stosowanie wortioksetyny może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego [3, 20]. Konieczne jest zatem zachowanie ostrożności lub unikanie jej łączenia z innymi środkami zwiększającymi transmisję serotoninergiczną (tab. 2).

Dobowa dawka terapeutyczna wortioksetyny mieści się w zakresie 5–20 mg. Lek podaje raz dziennie o dowolnej porze dnia [3, 11, 15]. Zdaniem autora niniejszej pracy taki wygodny schemat dawkowania w połączeniu z długim okresem półtrwania leku, bardzo małym ryzykiem objawów odstawiennych w sytuacji nagłego przerwania leczenia oraz możliwością stosowania niezależnie od

Tabela 2. Leki zwiększające przekąźnictwo serotonergiczne [na podstawie 3, 20, 21]**Table 2.** *Drugs that increase the serotonin transmission [according to 3, 20, 21]*

Grupa leków	Nazwy leków
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (selektywne i nieselektywne)	Fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram escitalopram, klomipramina
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (selektywne i nieselektywne)	Wenlafaksyna, duloksetyna, amitryptylina, milnacipran, doksepina
Inne serotonergiczne leki przeciwdepresyjne	Trazodon
Leki normotymiczne	Kwas walproinowy, sole litu
Leki przeciwbólowe	Tramadol, nefopam, fentanyl, pentazocyna, petydyna
Leki przeciwmigrenowe	Pochodne ergotaminy, tryptany
Leki przeciwwymiotne	Metoklopramid, prometazyna, ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron
Inhibitory monoaminooksydazy	Moklobemid, selegilina, rasagilina
Antybiotyki	Linezolid
Leki i preparaty OTC	Preparaty zawierające: wyciąg z dziurawca, wyciąg z żeńszenia. Preparaty złożone stosowane w przeziębieniach i zawierające: triplolidynę, bromfeniraminę, dekstrometorfan
Narkotyki	MDMA, LSD, kokaina

NMDA — receptor N-metylo-D-asparagianinu; OTC (*over-the-counter drug*) — leki wydawane bez recepty lekarskiej; MDMA — 3,4-metylenodioksymetamfetamina; LSD — dietylamid kwasu lizergowego

posiłku sprawiają, że wybór wortioksetyny może być istotną alternatywą dla pacjentów, których tryb życia nie pozwala na wielokrotne stosowanie leku w ciągu dnia, oraz osób, które mają problemy ze stosowaniem się do skomplikowanych schematów dawkowania, a w trakcie wcześniejszych farmakoterapii pojawiały się u nich przypadki pomijania pojedynczych dawek leków.

Czynniki, takie jak: wiek, płeć i rasa pacjenta oraz upośledzenie czynności nerek lub wątroby (w stopniu od lekkiego do umiarkowanego) nie mają znaczącego wpływu na klirens i stężenie wortioksetyny we krwi, a co za tym idzie, nie wymagają korekty jej dawki dobowej. Należy jednak unikać stosowania leku w zaawansowanej niewydolności nerek lub wątroby [11, 15, 21, 22]. Kwestia zależności efektu terapeutycznego od dawki wortioksetyny nie została jednoznacznie wyjaśniona. Część przeprowadzonych metaanaliz oraz doświadczenia własne autora sugerują, że większe dawki leku wiążą się z możliwością uzyskania lepszej redukcji nasilenia objawów depresyjnych [23]. Baldwin i wsp. [24] wykazali dodatkowo zależność między dawką wortioksetyny a siłą działania przeciwlękowego u pacjentów z diagnozą depresji, wyrażonego redukcją punktacji w skali lęku Hamiltona oraz w 3. pytaniu („napięcie wewnętrzne”) skali MADRS. Zależności takie nie były jednak badane, lub nie zostały potwierdzone w innych obserwacjach i metaanalizach.

Skuteczność przeciwdepresyjna wortioksetyny

Krótkoterminowa skuteczność przeciwdepresyjna wortioksetyny była przedmiotem 14 RCT o czasie obserwacji 6–8 tygodni, z czego wynik ośmiu badań był pozytywny, pięciu negatywny, a jedno z nich uznano za nieudane [23, 25–35]. Metaanalizy (tab. 3), obejmujące różną — w zależności od przyjętych kryteriów — liczbę wymienionych badań wykazały znaczącą przewagę wortioksetyny nad placebo w zakresie takich wskaźników, jak redukcja nasilenia objawów depresyjnych mierzonych skalami MADRS, HDRS, skalą ogólnego wrażenia klinicznego (CGI, *Clinical Global Impressions Scale*) oraz odsetki pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi terapeutycznej i remisji [23, 24, 36–44]. Wyniki 5 długoterminowych badań otwartych, w których obserwacja trwała 52 tygodnie, oraz jednego RCT o czasie trwania 64 tygodni wskazują dodatkowo na wysoką skuteczność wortioksetyny nie tylko w leczeniu objawów ostrego epizodu depresyjnego, ale i w zapobieganiu nawrotom dużej depresji [23, 45–49].

Jak do tej pory niewiele jest danych pozwalających na rzetelne oszacowanie skuteczności wortioksetyny na tle innych leków przeciwdepresyjnych. Z jednej strony metaanalizy badań z użyciem aktywnych komparatorów sugerują jej przewagę nad agomelatyną i mniejszą skuteczność od dukoksetyny (w dawce 60 mg/d.) i wenlafaksyny (dawka 225 mg/d.), z drugiej — trzy metaregresje

Tabela 3. Metaanalizy dotyczące skuteczności wortioksetyny względem placebo oraz innych leków przeciwdepresyjnych**Table 3.** Meta-analysis on the efficacy of vortioxetine compared to placebo and other antidepressants

Piśmiennictwo	Charakterystyka	Wyniki
[40]	11 RCT, n = 6145	<p>Resp.: Vor (1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Resp.: Vor (5 mg, 15 mg, 20 mg) < SNRI (Venl 225 mg; Dulox 60 mg)</p> <p>Resp.: Vor (2,5 mg, 10 mg) = SNRI (Venl 225 mg; Dulox 60 mg)</p> <p>Rem.: Vor (10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Redukcja pkt MADRS: Vor (5 mg, 15 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Zależność dawka–efekt: brak</p>
[42]	12 RCT, n = 6648	<p>Resp.: Vor > PBO</p> <p>Resp.: Vor = inne LPD (SNRI, Ago)</p> <p>Resp.: SNRI > Vor > Ago</p> <p>Rem.: Vor > PBO</p> <p>Rem.: Vor = inne LPD (SNRI, Ago)</p> <p>Rem.: SNRI > Vor > Ago</p> <p>Przerwanie z powodu AEs: inne LPD > Vor > PBO</p> <p>Przerwanie z powodu nieskuteczności: inne LPD = Vor < PBO</p>
[24]	10 RCT, subanaliza pacjentów z wysokim poziomem lęku (HAM-A \geq 20 pkt), n = 2357	<p>Redukcja pkt MADRS: Vor (5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Redukcja pkt HAM-A: Vor (5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Zależność dawka–efekt: Zaobserwowano trend do większej redukcji MADRS przy większych dawkach leku</p> <p>Wyrażna dla redukcji pkt CGI</p> <p>Wyrażna dla pkt 3 MADRS („napięcie wewnętrzne”) sugerowana dla podskali „lęku psychicznego” HAM-A</p>
[39]	6 RCT (tylko dawka 10 mg); n = 1801	<p>Resp.: Vor > PBO</p> <p>Rem.: Vor > PBO</p> <p>Redukcja pkt MADRS: Vor > PBO</p> <p>Redukcja pkt HDRS24: Vor > PBO</p> <p>Redukcja pkt CGI: Vor > PBO</p> <p>Redukcja pkt CGI-S: Vor > PBO</p>
[39]	5 RCT, porównanie Vor v. Dulox, n = 2287	<p>Resp.: Vor < Dulox</p> <p>Rem.: Vor = Dulox</p> <p>Redukcja pkt MADRS: Vor < Dulox</p> <p>Redukcja pkt HDRS24: Vor < Dulox</p> <p>Redukcja pkt CGI: Vor < Dulox</p> <p>Redukcja pkt CGI-S: Vor < Dulox</p> <p>Wskaźnik AEs: Vor < Dulox</p>
[43]	11 RCT, n = 5128	<p>Resp.: Vor (5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Rem.: Vor (10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Redukcja pkt MADRS: Vor (5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Redukcja pkt MADRS: Vor (15 mg) = PBO</p> <p>Redukcja pkt CGI: Vor > PBO</p> <p>Redukcja pkt CGI-S: Vor > PBO</p> <p>Zależność dawka–efekt — tak, ale z wyłączeniem dawki 15 mg</p>

Tabela 3 (cd.). Metaanalizy dotyczące skuteczności wortioksetyny względem placebo oraz innych leków przeciwdepresyjnych**Table 3.** Meta-analysis on the efficacy of vortioxetine compared to placebo and other antidepressants

Piśmiennictwo	Charakterystyka	Wyniki
[37]	5 RCT (analiza danych dotyczących tylko dawki 5 mg), n = 1700	Resp.: Vor (5 mg) > PBO Rem.: Vor (5 mg) = PBO
[41]	12 RCT (analiza podgrup pacjentów w wieku ≥ 55 lat), n = 1508	Resp.: Vor (10 mg, 20 mg) > PBO Resp.: Vor (5 mg, 15 mg) = PBO Rem.: Vor (20 mg) > PBO Rem.: Vor (5 mg, 10 mg, 15 mg) = PBO Redukcja pkt MADRS: Vor (5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO Redukcja pkt MADRS: Vor (15 mg) = PBO Częstość AEs: Vor (niezależnie od dawki) = PBO
[44]	11 RCT, n = 4247	Redukcja pkt MADRS: Vor (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) > PBO Resp.: Vor (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) > PBO Rem.: Vor (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) > PBO Redukcja pkt CGI: Vor (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) > PBO
Pośrednie porównania skuteczności z innymi LPD		
[51]	8 RCT — Dulox 3 RCT — Escit 5 RCT — Levomil 1 RCT — Sertr 4 RCT — Venl 2 RCT — Vilaz 11 RCT — Vor	NNT dla Resp. v. PBO: Dulox: 6 Escit: 7 Levomil: 10 Sertr: 6 Venl: 6 Vilaz: 8 Vor: 9 NNH dla przerwania leczenia z powodu AEs v. PBO: Dulox: 25 Escit: 31 Levomil: 19 Sertr: 7 Venl: 8 Vilaz: 27 Vor: 43 LHH v. PBO: Dulox: 4,3 Escit: 4,6 Levomil: 1,8 Sertr: 1,2 Venl: 1,4 Vilaz: 3,3 Vor: 5,1

Tabela 3 (cd.). Metaanalizy dotyczące skuteczności wortioksetyny względem placebo oraz innych leków przeciwdepresyjnych**Table 3.** Meta-analysis on the efficacy of vortioxetine compared to placebo and other antidepressants

Piśmiennictwo	Charakterystyka	Wyniki
[52]		Skuteczność (MADRS, HDRS) Vor = Ago/Desvenla/Dulox/Escital/Sertr/Venl/Vilaz Tolerancja (wartość OR < 1 faworyzuje Vor) Vor < Ago: Vor > Desvenla/Sertr/Venl Vor = Dulox/Escita/Vilaz
[50]	27 RCT — analiza skuteczności i tolerancji strategii zmiany LPD po nieskuteczności terapii I rzutu	Rem.: Vor > Ago Rem.: Vor > Sertr/Venl/Bupro (przewaga numeryczna, ale p = ns). Wskaźniki wypadnięcia z badania z powodu AEs: Vor < Sertr/Venl/Bupr

Resp. (response) — wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej; Rem. (remission) — wskaźniki remisji); Vor — wortioksetyna; PBO — placebo; Venl — wenlafaksyna; Dulox — duloksetyna; pkt — punktacja; AEs (adverse effects) — działania niepożądane; Ago — agomelatyna; CGI-s — skala ogólnego wrażenia klinicznego ciężkości objawów; HAM-A — skala lęku Hamiltona; Escit — escitalopram; Levomil — lewomilnacipran; Vilaz — wilazodon; Sertr — sertralina; Desvenla — deswenlafaksyna; Bupr — bupropion; NNT — numer needed to treat; NNH — numer needed to harm; LHH — likelihood to be helped or harmed; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

uwzględniające znaczą liczbę badań kontrolowanych dotyczących różnych LPD wykazały porównywalną skuteczność wortioksetyny do duloksetyny, wenlafaksyny, deswenlafaksyny, sertraliny, escitalopramu i bupropionu. W analizach tych wortioksetyna była jednym z najlepiej tolerowanych leków przeciwdepresyjnych [50–52] (tab. 3). Na szczególną uwagę zasługują wyniki pojedynczych badań, w których wortioksetynę zastosowano w wybranych, trudnych w leczeniu populacjach pacjentów z diagnozą depresji. Jedno z nich obejmowało grupę 429 osób z depresją o dużym nasileniu, odzwierciedlonym przez wyjściowy wynik w skali depresji Montgomery-Asberg wyższy niż 30 pkt. Wykazano przewagę wortioksetyny stosowanej zarówno w dawce 5 jak i 10 mg/dobę nad placebo, w zakresie takich parametrów, jak: redukcja punktacji MADRS i HDRS oraz wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej i remisji. Obydwie zastosowane w badaniu dawki wortioksetyny odznaczały się dodatkowo znaczącą i istotnie większą niż placebo zdolnością do redukcji, towarzyszących depresji, objawów lękowych [25]. Przeprowadzona później przez Baldwina i wsp. [24] metaanaliza danych, dotyczących pacjentów z wysokim poziomem lęku w przebiegu depresji, pochodzących z 10 RCT, potwierdziła zdolność wortioksetyny do znaczącej redukcji zarówno objawów lękowych, jak i depresyjnych w tej subpopulacji chorych [24]. Montgomery i wsp. [35] objęli badaniem kontrolowanym placebo 500 pacjentów, którzy w sposób niezadawa-

lający zareagowali na trwające co najmniej 6 tygodni leczenie za pomocą jednego z leków z grupy SSRI (z wyłączeniem fluoksetyny lub fluwoksaminy) lub SNRI stosowanego w adekwatnej dawce. Leki te zamieniano na wortioksetynę (dawka 10–20 mg/d.) lub agomelatynę (25–50 mg/d.). Po 8 tygodniach obserwacji terapia wortioksetyną wiązała się z istotnie statystycznie większą niż w przypadku zastosowania agomelatyny redukcją nasilenia depresji (MADRS) i objawów lękowych (HAM-A) oraz większymi odsetkami odpowiedzi terapeutycznej i remisji.

Wyniki wymienionych badań uzasadniają możliwość zastosowania wortioksetyny u pacjentów z depresją o dużym nasileniu, depresją oporną na leczenie oraz depresją z wyraźną komponentą objawów lękowych. Warto przy tym zwrócić uwagę, że działanie przeciwlękowe wortioksetyny nie łączy się z wywoływaniem nadmiernej sedacji lub senności. W dotychczasowych RCT częstość występowania tych działań niepożądanych w przebiegu terapii wortioksetyną była porównywalna z placebo [15, 53]. W kontekście leczenia pacjentów w epizodzie depresyjnym o dużym nasileniu lęku, należy dodać, że — jak wynika z dotychczasowych obserwacji oraz doświadczeń własnych autora — włączenie wortioksetyny nie wiąże się z reguły z występowaniem takich zjawisk, jak: nasilenie niepokoju, pobudzenia psychomotorycznego lub agresji czy przejściowe nasilenie objawów lękowych [23, 53]. Zjawiska te, w przypadku stosowania SSRI lub

Tabela 4. Badania dotyczące wpływu wortioksetyny na funkcje poznawcze**Table 4.** Studies on the action of vortioxetine on cognitive functions

Piśmiennictwo	Charakterystyka	Wyniki
[56]	RCT, n = 24, zdrowi ochotnicy, porównanie Vor 10 mg z Mir 30 mg	Brak negatywnego wpływu Vor na sprawność poznawczą i psychomotoryczną Zdolność do prowadzenia pojazdów
[59]	RCT, Vor 10–20 mg, n = 168 Dulox 60 mg, n = 176 PBO, n = 164	Redukcja pkt DSST Vor > PBO Dulox = PBO Redukcja pkt PDQ Vor > PBO Dulox > PBO Redukcja pkt CGI Vor > PBO Dulox > PBO Redukcja pkt UPSA Vor > PBO Dulox = PBO Wpływ Vor na funkcje poznawcze: bezpośredni > pośredni na skutek redukcji objawów depresji
[31]	RCT, pacjenci w wieku ≥ 65 lat Vor 5 mg, n = 136 Dulox 60 mg, n = 128 PBO, n = 128	Redukcja pkt DSST Vor > PBO Dulox = PBO Redukcja pkt RAVLT Vor > PBO Dulox > PBO Wpływ Vor na funkcje poznawcze: bezpośredni > pośredni na skutek redukcji objawów depresji
[57]	RCT, Vor 10 mg, n = 193 Vor 20 mg, n = 204 PBO, n = 194	Redukcja pkt DSST Vor > PBO Redukcja pkt RAVLT Vor > PBO
[58]	Metaanaliza 3 RCT, n = 1491	Redukcja DSST Vor > PBO Vor > Dulox Dulox = PBO Efekt niezależny od nasilenia depresji

Vor — wortioksetyna; PBO — placebo; Dulox — duloksetyna; UPSA — University of San Diego Performance-Based Skills Assessment; DSST — Digit Symbol Substitution; RAVLT — Rey Auditory Verbal Learning Test

SNRI, często stają się przyczyną konieczności dołączenia na początku terapii benzodwiazepin, a niekiedy ryzyko ich wystąpienia lub eskalacji staje się przeciwwskazaniem do włączenia leków z tej z grupy [2, 3, 54].

Kolejną grupą pacjentów, u których można zastosować wortioksetynę, są osoby w podeszłym wieku. Jak do tej pory przeprowadzono jedno, trwające 8 tygodni RCT, dotyczące skuteczności wortioksetyny wyłącznie w grupie starszych (≥ 65. rż.) pacjentów z diagnozą epizodu depresyjnego [31]. W badaniu tym zastosowano dawkę dobową 5 mg. Była ona bardzo dobrze tolerowana i skuteczniejsza niż placebo. Nomikos i wsp. [41] poddali natomiast metaanalizie dane tych pacjentów, biorących

udział w 12 RCT, których wiek przekroczył 55 lat. Wykazano jednoznacznie, że zastosowanie wortioksetyny w tej grupie wiekowej wiązało się z uzyskiwaniem wyższych niż placebo odsetków remisji i odpowiedzi terapeutycznej oraz z większą redukcją nasilenia depresji, a częstość działań niepożądanych niezależnie od dawki leku była porównywalna z placebo.

Istotnym, z punktu widzenia terapii zaburzeń depresyjnych, aspektem aktywności klinicznej wortioksetyny jest jej dobrze udokumentowany korzystny wpływ na szeroko rozumiane funkcje poznawcze (tab. 4), których zaburzenia należą do najczęstszych objawów depresyjnych i, jak wynika ze wspomnianej wcześniej obserwacji

przeprowadzonej przez Conardii i wsp. [9], mogą się utrzymywać nawet przez 94% czasu trwania epizodu depresyjnego oraz 44% okresu pomiędzy epizodami. Zaburzenia te, i związane z nimi skargi, mogą mieć w depresji bardzo różnorodny charakter i dotyczyć problemów z: uwagą (zdolność do jej utrzymania i skupienia się), pamięcią (werbalną, wzrokowo-przestrzenną etc.), zdolnością do uczenia się, liczeniem, funkcjami wykonawczymi (planowanie, elastyczność umysłowa, rozpoczynanie, monitorowanie i finalizowanie zadań, wielozadaniowość, podejmowanie decyzji), szybkością myślenia [55].

W badaniu przeprowadzonym wśród zdrowych ochotników wortioksetyna nie zaburzała sprawności psychomotorycznej ani poznawczej, a także zdolności do prowadzenia pojazdów [56]. Natomiast, jak wynika z 3 badań obejmujących pacjentów z diagnozą dużej depresji (w tym jednego u osoby w wieku ≥ 65 lat) oraz ich metaanalizy, wortioksetyna wykazuje przewagę nad placebo w zakresie poprawy uczenia się i pamięci (wyniki w *Rey Auditory Verbal Learning Test* [RAVLT]) oraz funkcjonowania pacjentów, badanego za pomocą UPSA (*University of San Diego Performance-Based Skills Assessment*) [31, 57–59]. Jej zastosowanie wiązało się ponadto z uzyskiwaniem lepszych, zarówno od placebo, jak i duloksetyny, wyników w teście *Digit Symbol Substitution* (DSST), oceniającym tempo przetwarzania informacji, funkcje wykonawcze i uwagę [31, 57–59]. Co istotne, poprawa wymienionych parametrów w grupach pacjentów leczonych wortioksetyną w znacznym stopniu miała charakter niezależny od nasilenia depresji oraz skuteczności przeciwdepresyjnej leku (tab. 4) [58]. W świetle powyższych danych zastosowanie wortioksetyny wydaje się szczególnie uzasadnione u pacjentów cierpiących z powodu różnorodnych zaburzeń funkcji poznawczych zarówno w przebiegu epizodu depresyjnego, jak i w niepełnej remisjach objawowej i funkcjonalnej, z obecnością objawów rezydualnych.

Ciekawym zagadnieniem, które nie było jak do tej pory przedmiotem badań klinicznych, jest możliwość zastosowania wortioksetyny w depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Autor niniejszego opracowania prowadzi obecnie otwartą, naturalistyczną obserwację skuteczności wortioksetyny w tej grupie pacjentów, zachęcony pozytywnymi doświadczeniami własnymi, w postaci kilkunastu przypadków ustąpienia lub redukcji objawów odpornej na leczenie depresji w ChAD typu I lub II, po dołączeniu wortioksetyny do leczenia normotymicznego (lit, kwetiapina, lamotrygina, olanzapina, walproiniany — w monoterapii lub kombinacjach).

Tolerancja i bezpieczeństwo leczenia wortioksetyną

W przeprowadzonej przez Baldwina i wsp. [53] analizie 11 krótkoterminowych RCT stosowanie wortioksetyny wiązało się z bardzo niskimi, porównywalnymi z placebo odsetkami przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Wyniosły one — dla placebo: 3,3–3,8%, a dla dawek wortioksetyny: 5, 10, 15 i 20 mg — odpowiednio: 4,5%; 4,8%; 7,8%; 7,1%. Większość działań niepożądanych osiągała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, a jedynymi z nich, które występowały co najmniej dwa razy częściej niż w grupie przyjmującej placebo oraz wykazywały zależność nasilenia od dawki leku, były: mdłości (20,9–27,8%) i wymioty (2,9–4,5%). Pojawiały się one najczęściej w ciągu pierwszych 2 tygodni po wprowadzeniu leku i miały zwykle charakter przejściowy, z medianą czasu trwania w zakresie 9–16 dni. Zdaniem autora niniejszej publikacji, dobra tolerancja wortioksetyny i małe ryzyko odstawienia jej z powodu działań niepożądanych sugerują możliwość zastosowania jej u pacjentów z historią nasilonej nietolerancji dotychczasowych LPD oraz awersyjnym nastawieniem do leków.

W badaniach analizowanych przez Baldwina i wsp. [53] terapia wortioksetyną, bez względu na dawkę (5–20 mg/d.) wiązała się z bardzo małym (2–51%), porównywalnym z placebo (4,0%), oraz mniejszym niż w przypadku wenlafaksyny (15,9%) czy duloksetyny (8,1%) ryzykiem występowania bezsenności lub innych zaburzeń snu. Na podstawie tych danych można przypuszczać, że włączenie wortioksetyny u pacjentów z bezsennością w przebiegu depresji nie będzie się wiązało z nasileniem zaburzeń snu ani zwiększoną koniecznością stosowania dodatkowo leków nasennych lub przeciwdepresyjnych o działaniu sedatywnym i nasennym, co niejednokrotnie jest konieczne na początku terapii, w przypadku stosowania leków z grupy SSRI lub SNRI [60, 61].

Kolejną zaletą wortioksetyny, która w kontekście analizy jej tolerancji zasługuje na szczególną uwagę, jest niezwykle małe ryzyko generowania zaburzeń seksualnych. W analizie przeprowadzonej przez Baldwina i wsp. [53] częstość występowania jakichkolwiek zaburzeń seksualnych (takich jak m.in.: spadek lub utrata libido, opóźnienie ejakulacji lub orgazmu, inne zaburzenia ejakulacji, anorgazmia, zaburzenia podniecenia seksualnego, zaburzenia erekcji, suchość w pochwie) w RCT krótkoterminowych, wynosiła łącznie 1,6–1,8% i nie różniła się istotnie od placebo (1%). W badaniach długoterminowych (łącznie 5 badań, w których obserwacja trwała 51–52 tyg.) skala zjawiska była bardzo podobna — zaburzenia seksualne zgłaszało 1,7% pacjentów otrzymujących dawkę 5–10 mg i 2,3% leczonych dawkami 15–20 mg/dobę. Można zatem uznać, że

Tabela 5. Działania niepożądane wortioksetyny występujące z częstością $\geq 5\%$ [53]
Table 5. Adverse events that in any of the research groups with an incidence of $\geq 5\%$

	RCT					Badania otwarte, długoterminowe	
	PBO	Vor 10 mg	Vor 20 mg	Venl 225 mg	Dulox 60 mg	Vor 5–10 mg	Vor 15–20 mg
Mdłości	8,1%	23,3%	27,8%	33,6%	34,1%	16,3%	24,2%
Bóle głowy	13,1%	12,8%	12,5%	28,6%	12,9%	13,0%	12,5%
Suchość w ustach	5,9%	5,7%	6,6%	16,8%	16,6%		
Zawroty głowy	5,6%	5,4%	6,3%	9,7%	12,2%	5,7%	5,7%
Biegunka	5,3%	5,6%	6,0%	4,4%	8,8%	6,4%	7,3%
Wymioty	1,1%	4,1%	4,5%	3,5%	4,1%	3,5%	6,3%
Zaparcia	3,0%	3,8%	4,2%	9,7%	9,7%	2,9%	5,8%
Bezsenność	4,0%	3,7%	3,3%	15,9%	8,1%	5,0	7,1%
Senność	2,4%	2,6%	3,2%	0,9%	8,5%	–	–
Zmęczenie	2,8%	2,8%	2,4%	9,7%	8,0%	–	–
Brak apetytu	1,0%	0,8%	1,8%	0,9%	6,9%	–	–
Zaburzenia seksualne	1,0%	1,8%	1,8%	12,4%	4,5%	–	–
Drżenia	0,4%	0,3%	0,9%	5,3%	1,9%	–	–
Zamazanie widzenia	1,0%	0,7%	0,6%	5,3%	2,5%	–	–
Nadmierna potliwość	1,8%	2,3%	0,5%	15,0%	7,3%	–	–
<i>Nasopharyngitis</i>	–	–	–	–	–	10,9%	6,4%
Wzrost masy ciała	–	–	–	–	–	5,7%	5,9%
Infekcje górnych dróg oddechowych	–	–	–	–	–	6,4%	11,3%

RCT — badania randomizowane; PBO — placebo; Vor — wortioksetyna; Venl — wenlafaksyna; Dulox — duloksetyna; pogrubioną czcionką zaznaczono te działania niepożądane, które występowały ponad 2 razy częściej niż w grupie przyjmującej placebo

wortioksetyna należy do nielicznych LPD (obok: trazodonu, bupropionu, agomelatyny, tianeptyny, moklobemidu), których stosowanie należy w pierwszej kolejności rozważyć u pacjentów z historią zaburzeń libido po innych LPD, lub u których zaburzenia libido należą do pierwotnych objawów epizodu depresyjnego [3, 62]. Wортиoksetyna może również znaleźć zastosowanie u pacjentów z nadwagą lub otyłością czy też dodatnim wywiadem w kierunku zwiększenia apetytu i przyrostu masy ciała po wcześniej stosowanych LPD. Zmiany masy ciała w przebiegu terapii wortioksetyną w obserwacjach trwających 6–8 tygodni były nieznaczące i na poziomie podobnym do placebo. Przykładowo, wzrost masy ciała o co najmniej 7% w porównaniu z wartością wyjściową dotyczył zaledwie 1,2% pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg i nie został zanotowany u żadnej osoby leczonej dawką 15 mg/dobę. W 5 otwartych obserwacjach długoterminowych zjawisko

to było bardziej rozpowszechnione i dotyczyło, w zależności od dawki, 11–13,3% pacjentów [53].

Działania niepożądane, które w badaniach dotyczących skuteczności wortioksetyny w którejkolwiek grupie badawczej występowały z częstością $\geq 5\%$, zebrano w tabeli 5.

Ani w krótkoterminowych RCT, ani w długoterminowych badaniach otwartych w trakcie leczenia wortioksetyną nie zanotowano przypadków występowania: zaburzeń hematologicznych, hiperglikemii, hipoglikemii, istotnych zmian ciśnienia krwi (w tym przypadków nadciśnienia lub jego eskalacji oraz przypadków hipotonii ortostatycznej), zmian w zapisie EKG (w tym wydłużenia odstępu Q czy innych zaburzeń przewodnictwa), tachykardii lub bradykardii, objawów polekowego uszkodzenia wątroby [15, 23, 53, 63]. Na podstawie wiedzy wynikającej z właściwości farmakodynamicz-

Tabela 6. Sytuacje kliniczne, w których zastosowanie wortioksetyny w leczeniu depresji może być szczególnie uzasadnione i/lub wiązać się z potencjalnymi korzyściami

Table 6. *Clinical situations in which the use of vortioxetine in the treatment of depression may be particularly justified and/or involve the potential benefits*

Depresja:

- spełniająca kryteria dużej depresji według DSM-V
- o dużym nasileniu
- z niewystarczającą reakcją na stosowane do tej pory leki z grupy SSRI/SNRI
- z lękiem
- z zaburzeniami funkcji poznawczych
- ze spadkiem libido (małe ryzyko dalszego pogarszania libido)
- ze wzrostem apetytu i/lub masy ciała (małe ryzyko dalszego nasilania wymienionych objawów)
- z bezsennością i niepokojem (małe ryzyko dalszego nasilania wymienionych objawów)

Chorujący na depresję pacjenci:

- z historią zaburzeń seksualnych indukowanych przez inne LPD
- z nadwagą lub otyłością
- z historią wzrostu apetytu i lub masy ciała po innych LPD
- w podeszłym wieku
- z niewydolnością wątroby — od łagodnej do umiarkowanej
- z niewydolnością nerek — od łagodnej do umiarkowanej
- z jaskrą
- z przerostem gruczołu krokowego
- z cukrzycą
- z chorobami układu krążenia
- z licznymi schorzeniami somatycznymi
- z historią powikłań krwotocznych po SSRI/SNRI lub ryzykiem takich powikłań
- poddani politerapii z powodu innych schorzeń
- których tryb życia wymaga stosowania leku raz dziennie
- których tryb życia wymaga prowadzenia pojazdów mechanicznych
- negatywnie nastawieni do LPD z powodu działań niepożądanych po innych LPD

DSM-V — *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

nych i farmakokinetycznych leku, oraz wymienionych obserwacji klinicznych (badania RCT oraz otwarte) można zatem wysnuć wniosek, że wortioksetyna jest lekiem, którego zastosowanie wiąże się najprawdopodobniej z małym ryzykiem powikłań u pacjentów z: zaburzeniami hematologicznymi, chorobami układu krążenia, cukrzycą, uszkodzeniem czy chorobami lub niewydolnością nerek i wątroby. Brak działania antycholinergicznego wortioksetyny oraz opisów przypadków powikłań w tym zakresie pozwala również na założenie z dużym prawdopodobieństwem, że lek ten jest bezpieczny u pacjentów z diagnozą jaskry lub przerostem gruczołu krokowego.

Podsumowanie

W świetle dostępnych danych można uznać, że wortioksetyna jest skutecznym, bezpiecznym i bardzo dobrze tolerowanym lekiem przeciwdepresyjnym, którego właściwości pozwalają na szerokie zastosowanie w leczeniu i profilaktyce nawrotu epizodów depresyjnych (tab. 6). Ciekawymi zagadnieniami wymagającymi badań są: skuteczność wortioksetyny w połączeniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi lub lekami z innych grup farmakologicznych (np. lit, atypowe leki przeciwdepresyjne) w ramach potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego oraz możliwość zastosowania jej w leczeniu depresji dwubiegunowej.

Streszczenie

Pomimo wielu lat badań w tym zakresie, skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego jest w dalszym ciągu niezadowalająca, a same kryteria skuteczności stanowią przedmiot dyskusji i nie odzwierciedlają subiektywnego poczucia zdrowia pacjenta. Kolejnym istotnym problemem wydaje się niedostatecznie dobra tolerancja leków przeciwdepresyjnych (LPD), która może skutkować niestosowaniem się pacjentów do zaleceń i przedwczesnym przerywaniem leczenia, a także przyczyniać do nasilania zaburzeń funkcjonowania wynikających z objawów rezydualnych depresji po ustąpieniu ostrego epizodu choroby. Dane te uzasadniają potrzebę poszukiwania LPD o nowych mechanizmach działania, stwarzających szansę na korzystniejszy profil kliniczny. Przykładem tego mogą być tak zwane leki multimodalne, czyli takie, które posiadają równocześnie co najmniej dwa różne mechanizmy działania (np. blokada wychwytu zwrotnego i działanie na receptory) i co najmniej dwa różne punkty uchwytu na komórce nerwowej. Taki wieloaspektowy mechanizm może wywoływać silny efekt terapeutyczny, działać na szerszy zakres objawów oraz zmniejszać liczbę działań niepożądanych. Przedstawicielem tej grupy farmakologicznej jest wortioksetyna. W świetle dostępnych danych można uznać, że to skuteczny, bezpieczny i bardzo dobrze tolerowany lek przeciwdepresyjny, którego właściwości pozwalają na szerokie zastosowanie w leczeniu ostrych objawów i profilaktyce nawrotu epizodów depresyjnych, przy jednocześnie małym ryzyku przerwania leczenia czy wystąpienia niekorzystnych interakcji z innymi lekami. Ciekawymi zagadnieniami wymagającymi badań są: skuteczność wortioksetyny w połączeniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi lub lekami z innych grup farmakologicznych w ramach potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego oraz możliwość zastosowania jej w leczeniu depresji dwubiegunowej.

Psychiatria 2017; 14, 1: 7–20

Słowa kluczowe: wortioksetyna, leki przeciwdepresyjne, depresja

Piśmiennictwo:

- Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 16: 5–9, indexed in Pubmed: [11480882](#).
- Pużyński S. Kryteria oceny efektu przeciwdepresyjnego. W: Pużyński S. Leki przeciwdepresyjne. IPIN, Warszawa, Biblioteka psychiatrii, tom 7, 2005: 47–49
- Siwek M. Dekalog leczenia depresji. Dekalog leczenia depresji. ITEM Publishing, Warszawa 2016.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(1): 28–40, doi: [10.1176/appi.ajp.163.1.28](#), indexed in Pubmed: [16390886](#).
- Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006; 354(12): 1243–1252, doi: [10.1056/NEJMoa052964](#), indexed in Pubmed: [16554526](#).
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006; 354(12): 1231–1242, doi: [10.1056/NEJMoa052963](#), indexed in Pubmed: [16554525](#).
- Siwek M, Grabski B, Dudek D. Psychiatryczne skale oceny w zaburzeniach depresyjnych. W: Red.: Kiejna A, Rybakowski J, Dudek D. Psychiatryczne skale oceny w zaburzeniach afektywnych. Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 2012: 56–90.
- Zimmerman M. Discordance between researchers and patients in defining remission from depression. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(9): 1262–1263, doi: [10.4088/JCP.12ac08081](#), indexed in Pubmed: [23059152](#).
- Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011; 41(6): 1165–1174, doi: [10.1017/S0033291710001911](#), indexed in Pubmed: [20932356](#).
- Cartwright C, Gibson K, Read J, et al. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 1401–1407, doi: [10.2147/PPA.S110632](#), indexed in Pubmed: [27528803](#).
- Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015; 145: 43–57, doi: [10.1016/j.pharmthera.2014.07.001](#), indexed in Pubmed: [25016186](#).
- Adell A. Lu-AA21004, a multimodal serotonergic agent, for the potential treatment of depression and anxiety. *IDrugs*. 2010; 13(12): 900–910, indexed in Pubmed: [21154150](#).
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem*. 2011; 54(9): 3206–3221, doi: [10.1021/jm101459g](#), indexed in Pubmed: [21486038](#).
- Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 340(3): 666–675, doi: [10.1124/jpet.111.189068](#), indexed in Pubmed: [22171087](#).
- Brintellix. For the Treatment of Major Depressive Disorder. Product Monograph. Lundbeck 2015
- Hvenegaard MG, Bang-Andersen B, Pedersen H, et al. Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004. *Drug Metab Dispos*. 2012; 40(7): 1357–1365, doi: [10.1124/dmd.112.044610](#), indexed in Pubmed: [22496396](#).
- Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psychiatr*. 2015; 50(5): 210–215, doi: [10.1708/2040.22160](#), indexed in Pubmed: [26489070](#).
- Chen G, Lee R, Højer AM, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig*. 2013; 33(10): 727–736, doi: [10.1007/s40261-013-0117-6](#), indexed in Pubmed: [23975654](#).
- Bazire S. Psychotropic drug directory. Lloyd-Reinhold Communications Ltd, Norwich 2014.
- Woroń J, Siwek M. Zespól serotoninowy. Stany Nagle po Dyplomie 2017 (w druku).
- Siwek M, Woroń J. Wybrane powikłania i działania niepożądane leczenia normotymicznego. W: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (red.). Choroba afektywna dwubiegunowa: wyzwania terapeutyczne. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013; 267–294.
- Areberg J, Petersen KB, Chen G, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014; 115(6): 552–559, doi: [10.1111/bcpt.12256](#), indexed in Pubmed: [24766668](#).

23. Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, et al. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1193–1212, doi: [10.2147/TCRM.S55313](https://doi.org/10.2147/TCRM.S55313), indexed in Pubmed: [26316764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316764/).
24. Baldwin DS, Florea I, Jacobsen PL, et al. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. *J Affect Disord*. 2016; 206: 140–150, doi: [10.1016/j.jad.2016.07.015](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.015), indexed in Pubmed: [27474960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474960/).
25. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15(5): 589–600, doi: [10.1017/S1461145711001027](https://doi.org/10.1017/S1461145711001027), indexed in Pubmed: [21767441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21767441/).
26. Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22(7): 482–491, doi: [10.1016/j.euroneuro.2011.11.008](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.11.008), indexed in Pubmed: [22209361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22209361/).
27. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014; 29(3): 138–149, doi: [10.1097/YIC.000000000000018](https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000018), indexed in Pubmed: [24257717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24257717/).
28. Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(7): 953–959, doi: [10.4088/JCP.11m07470](https://doi.org/10.4088/JCP.11m07470), indexed in Pubmed: [22901346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901346/).
29. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(5): 575–582, doi: [10.4088/JCP.14m09335](https://doi.org/10.4088/JCP.14m09335), indexed in Pubmed: [26035185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26035185/).
30. Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16(2): 313–321, doi: [10.1017/S1461145712000727](https://doi.org/10.1017/S1461145712000727), indexed in Pubmed: [22963932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22963932/).
31. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27(4): 215–223, doi: [10.1097/YIC.0b013e3283542457](https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283542457), indexed in Pubmed: [22572889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572889/).
32. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, et al. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232(12): 2061–2070, doi: [10.1007/s00213-014-3839-0](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3839-0), indexed in Pubmed: [25575488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575488/).
33. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(3): 217–226, doi: [10.1185/03007995.2012.761600](https://doi.org/10.1185/03007995.2012.761600), indexed in Pubmed: [23252878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23252878/).
34. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(5): 583–591, doi: [10.4088/JCP.14m09337](https://doi.org/10.4088/JCP.14m09337), indexed in Pubmed: [26035186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26035186/).
35. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*. 2014; 29(5): 470–482, doi: [10.1002/hup.2424](https://doi.org/10.1002/hup.2424), indexed in Pubmed: [25087600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25087600/).
36. Berhan A, Barker A. Vortioxetine in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 276, doi: [10.1186/s12888-014-0276-x](https://doi.org/10.1186/s12888-014-0276-x), indexed in Pubmed: [25260373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25260373/).
37. Fu J, Chen Y. The efficacy and safety of 5 mg/d Vortioxetine compared to placebo for major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232(1): 7–16, doi: [10.1007/s00213-014-3633-z](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3633-z), indexed in Pubmed: [24871704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24871704/).
38. Li G, Wang Xu, Ma D. The efficacy and safety of 10 mg vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 523–531, doi: [10.2147/NDT.S103173](https://doi.org/10.2147/NDT.S103173), indexed in Pubmed: [27013879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27013879/).
39. Li G, Wang Xu, Ma D. Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2016; 36(7): 509–517, doi: [10.1007/s40261-016-0396-9](https://doi.org/10.1007/s40261-016-0396-9), indexed in Pubmed: [27067232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067232/).
40. Meeker AS, Herink MC, Haxby DG, et al. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2015; 4: 21, doi: [10.1186/s13643-015-0001-y](https://doi.org/10.1186/s13643-015-0001-y), indexed in Pubmed: [25874839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25874839/).
41. Nomikos GG, Tomori D, Zhong W, et al. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. *CNS Spectr*. 2016 [Epub ahead of print]: 1–15, doi: [10.1017/S1092852916000626](https://doi.org/10.1017/S1092852916000626), indexed in Pubmed: [27869048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27869048/).
42. Pae CU, Wang SM, Han C, et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2015; 40(3): 174–186, indexed in Pubmed: [25350320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25350320/).
43. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, et al. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; 26(6): 979–993, doi: [10.1016/j.euroneuro.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.007), indexed in Pubmed: [27139079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27139079/).
44. Vieta E, Loft H, Mahableshwarkar AR, et al. P.2.f.023 The efficacy of vortioxetine in the treatment of patients with major depressive disorder (MDD) in short-term placebo-controlled studies: a meta-analysis of 11 studies. *European Neuropsychopharmacology*. 2014; 24: S465–S466, doi: [10.1016/s0924-977x\(14\)70744-8](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(14)70744-8).
45. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, et al. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014; 29(1): 36–44, doi: [10.1097/YIC.000000000000010](https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000010), indexed in Pubmed: [24169027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169027/).
46. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(10): 1717–1724, doi: [10.1185/03007995.2012.725035](https://doi.org/10.1185/03007995.2012.725035), indexed in Pubmed: [22978748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22978748/).
47. Filippov G, Christens PF. P.2.b.011 Vortioxetine (Lu AA21004) 15 and 20 mg/day: open-label long-term safety and tolerability in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2013; 23: S325, doi: [10.1016/s0924-977x\(13\)70510-8](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(13)70510-8).
48. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. P.2.a.007 Lu AA21004, a multimodal psychotropic agent, in the open-label, long-term treatment of major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2012; 22: S227–S228, doi: [10.1016/s0924-977x\(12\)70336-x](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(12)70336-x).
49. Jacobsen PL, Harper L, Chrones L, et al. Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015; 30(5): 255–264, doi: [10.1097/YIC.0000000000000081](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000081), indexed in Pubmed: [26020712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26020712/).
50. Brignone M, Diamand F, Painchault C, et al. Efficacy and tolerability of switching therapy to vortioxetine versus other antidepressants in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(2): 351–366, doi: [10.1185/03007995.2015.1128404](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1128404), indexed in Pubmed: [26637048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637048/).
51. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant — what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. 2014; 68(1): 60–82, doi: [10.1111/ijcp.12350](https://doi.org/10.1111/ijcp.12350), indexed in Pubmed: [24165478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24165478/).
52. Llorca PM, Lançon C, Brignone M, et al. Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(12): 2589–2606, doi: [10.1185/03007995.2014.969566](https://doi.org/10.1185/03007995.2014.969566), indexed in Pubmed: [25249164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25249164/).

53. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol.* 2016; 30(3): 242–252, doi: [10.1177/0269881116628440](https://doi.org/10.1177/0269881116628440), indexed in Pubmed: [26864543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864543/).
54. Dudek D. Leczenie depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej. W: Jarema M (red.). Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Via Medica, Gdańsk 2011: 48–53.
55. Jarema M, Dudek D, Czernikiewicz A. Cognitive dysfunctions in depression – underestimated symptom or new dimension? *Psychiatria Polska.* 2014; 48: 1105–1116, doi: [10.12740/pp/31215](https://doi.org/10.12740/pp/31215).
56. Theunissen EL, Street D, Højer AM, et al. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93(6): 493–501, doi: [10.1038/clpt.2013.39](https://doi.org/10.1038/clpt.2013.39), indexed in Pubmed: [23588319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23588319/).
57. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 17(10): 1557–1567, doi: [10.1017/S1461145714000546](https://doi.org/10.1017/S1461145714000546), indexed in Pubmed: [24787143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24787143/).
58. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, et al. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Neuro-psychopharmacol.* 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/ijnp/pyw055](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw055), indexed in Pubmed: [27312740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312740/).
59. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2015; 40(8): 2025–2037, doi: [10.1038/npp.2015.52](https://doi.org/10.1038/npp.2015.52), indexed in Pubmed: [25687662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687662/).
60. Kaynak H, Kaynak D, Gözükmizi E, et al. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med.* 2004; 5(1): 15–20, indexed in Pubmed: [14725822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14725822/).
61. Wilson S, Højer AM, Buchberg J, et al. Differentiated effects of the multimodal antidepressant vortioxetine on sleep architecture: Part 1, a pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison with paroxetine in healthy men. *J Psychopharmacol.* 2015; 29(10): 1085–1091, doi: [10.1177/0269881115599387](https://doi.org/10.1177/0269881115599387), indexed in Pubmed: [26253622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253622/).
62. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, et al. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* 2015; 12(10): 2036–2048, doi: [10.1111/jsm.12980](https://doi.org/10.1111/jsm.12980), indexed in Pubmed: [26331383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26331383/).
63. Wang Y, Nomikos GG, Karim A, et al. Effect of Vortioxetine on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Male Subjects: Results of a Thorough QT/QTc Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013; 2(4): 298–309, doi: [10.1002/cpdd.51](https://doi.org/10.1002/cpdd.51), indexed in Pubmed: [27121934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121934/).

Agnieszka Welento-Nowacka

Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Starogardzie Gdańskim

Zastosowanie oraz założenia teoretyczne narzędzi opartych na modelu ustrukturyzowanej oceny ryzyka wystąpienia zachowań związanych z przemocą w praktyce klinicznej

Structured professional judgement of the violence risk and its potential applications in clinical practice

Abstract

This article describes the problems of assessing the risks of behaviors related to violence, focused mainly on the approach known as structured professional judgment (hereinafter referred to as SPJ — structured professional judgement). The paper presents the development of the approach. Describes in detail the main assumptions of the model, which consists of violence, risk assessment, management, decision-making based on evidence and integration. Currently, two (HCR-20 v.3 and SAPROF) of the many tools based approach, SPJ has been translated into Polish with the consent of the authors, which allowed for their release. The article describes these tools and its utility in clinical practice.

Psychiatria 2017; 14, 1: 21–27

Key words: violence risk assessment, structured professional judgement, HCR-20 V3, SAPROF

Wstęp

Najpowszechniej stosowaną metodą oceny stopnia zagrożenia przemocą jest opieranie własnego osądu na intuicji i doświadczeniu. Ze względu na swój nieustrukturyzowany charakter określa się ją mianem uznaniowej lub klinicznej, gdyż nie może dostarczać dowodów empirycznych ani zostać poddana badaniom w celu określenia jej rzetelności czy zgodności pomiędzy oceniającymi. W związku z pojawiającą się coraz częściej potrzebą stosowania w każdej dziedzinie medycyny metod opartych na dowodach, intuicja wydaje się niewystarczająca. Dała ona jednak punkt wyjścia do dalszych badań nad możliwościami rzetelnego określenia prawdopodobieństwa zagrożenia przemocą.

Zwiększająca się baza dowodowa [1, 2], potwierdzająca znaczenie poszczególnych czynników ryzyka zwiększają-

cych prawdopodobieństwo wystąpienia lub ponowienia przemy, pozwoliła na rozwój podejścia aktuarialnego i ustrukturyzowanej profesjonalnej oceny ryzyka.

Ocena aktuarialna jest „metodą formalną”, która „wykorzystuje równanie, formułę, wykres lub tabelę statystyczną, by ustalić prawdopodobieństwo lub oczekiwaną wartość jakiegoś wyniku” [3]. Założenie owej metody polega na tym, że jest to obiektywna, mechanistyczna, powtarzalna kombinacja czynników predykcyjnych dla znanego kontekstu, wybranych i zatwierdzonych przez badania empiryczne [4]. W następstwie dalszego rozwoju okazało się, że włączenie doświadczenia klinicznego może znacząco poprawić ocenę. Skutkiem tych rozważań było powstanie podejścia, nazywanego ustrukturyzowaną profesjonalną oceną (SPJ, *structured professional judgement*). To podejście do oceny i zarządzania ryzykiem przemy składa się z siedmiu etapów: 1) zbierania informacji, 2, 3) określenia obecności i istotności czynników ryzyka, 4) stworzenia opracowania dotyczącego ryzyka przemy, 5) opracowania scenariuszy przemy, 6) opracowania planów zarządzania danym

Adres do korespondencji:

Agnieszka Welento-Nowacka
Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych
ul. Kasztanowa 13, 83–200 Starogard Gdański
tel.: 605 208 908
e-mail: a.welento@gmail.com

przypadkiem na podstawie tych scenariuszy i 7) opisanie wniosków końcowych [5]. Łączy ono w sobie oparte na empirycznych dowodach podejście aktuarialne z doświadczeniem klinicznym i pozwala na bardziej indywidualne podejście do danego przypadku.

Metody oceny oparte na modelu SPJ mają szerokie zastosowanie w wielu obszarach praktycznych i są używane na świecie od ponad 20 lat. Potrzeba zastosowania ich do oceny poziomu ryzyka wystąpienia zachowań związanych z przemocą, monitorowania postępów leczenia i planowania dalszej terapii jest widoczna również i podkreślana przez wielu praktyków i badaczy w Polsce [6].

Narzędzia oparte na podejściu SPJ oraz ich zastosowanie w praktyce

Obecnie na świecie używa się wielu narzędzi, których punktem wyjścia stał się model SPJ. Większość z nich opiera się głównie na predyktorach ryzyka, które korelują ze zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia za-

chowań związanych z przemocą w przyszłości. Pojawiła się jednak krytyka, że większość badań oraz opartych na nich metod, przeznaczonych dla osób dorosłych, skupia się wyłącznie na czynnikach ryzyka, całkowicie wykluczając czynniki ochronne [7]. Zaczęto dostrzegać potrzebę bardziej dynamicznej oceny pacjenta, tak by zobaczyć nie tylko negatywne, ale i pozytywne strony jednostki [8]. Doprowadziło to do powstania narzędzi służących do zastosowania łącznie z metodami skupiającymi się na czynnikach ryzyka, a opisujących zasoby badanego. Wspólne zastosowanie powyższych metod pozwoliło na bardziej zindywidualizowane podejście, dokładniejsze monitorowanie subtelnych zmian, jakie dokonują się pod wpływem działań leczniczych oraz ustalanie szczegółowych planów dotyczących konkretnego przypadku. W tabelach 1 i 2 przedstawiono przeznaczenie poszczególnych metod, ich autorów oraz dostępność w Polsce. Narzędzia opisane w tabelach 1 i 2 mogą być stosowane nie tylko w praktyce klinicznej, w więziennictwie, ale

Tabela 1. Najczęściej stosowane metody oceniające poziom ryzyka wystąpienia bądź ponowienia przemy w przyszłości

Table 1. The most commonly used methods of assessing the risk or recurrence of violence in the future

Narzędzie	Rodzaj przemy	Polskie tłumaczenie
HCR-20 v.3	Każdy rodzaj przemy u dorosłych	Michał Nowopolski, Agnieszka Welento-Nowacka, Leszek Ciszewski i wsp.
SARA	Przemoc partnerska/domowa u dorosłych	W przygotowaniu
SVR20	Przemoc seksualna u dorosłych	W przygotowaniu
FAM	Przemoc stosowana przez kobiety. Dodatek do HCR-20	
START	Krótkoterminowa ocena przemy u dorosłych	
SAVRY	Każdy rodzaj przemy u nieletnich (od 10. rż.) Również częściowo ocenia czynniki chroniące	W przygotowaniu

SAVRY — Structured Assessment Of Violence Risk in Youth; FAM — Family Assessment Measure; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

Tabela 2 Metody oceniające poziom ochrony przed wystąpieniem bądź ponowieniem przemy w przyszłości

Table 2. Methods of assessing level of protection against the occurrence or recurrence of violence in the future

Narzędzie	Ocena czynników chroniących przed przemocą	Polskie tłumaczenie
SAPROF	Każdy rodzaj przemy u dorosłych	Michał Nowopolski, Agnieszka Welento-Nowacka, Leszek Ciszewski, Andrzej Axer
SAPROF-YV	Każdy rodzaj przemy u młodzieży	W przygotowaniu
SAPROF-Intensive Care	Każdy rodzaj przemy u pacjentów leczonych długotrwale	
SAPROF-Sexual Offending	Przemoc seksualna u dorosłych	
SAPROF-Intellectual disabilities	Każdy rodzaj przemy u osób upośledzonych umysłowo	

również przez kuratorów, pracowników socjalnych czy opiekunów w placówkach wychowawczych. Najszerze zastosowanie metody te mają jednak w psychiatrii sądowej oraz opiniowaniu sądowo-psychiatrycznym, zarówno karnym, jak i w sprawach nieletnich. Na oddziałach psychiatrii sądowej, niezależnie od stopnia zabezpieczenia, kierownik zakładu psychiatrycznego, w którym wykonuje się środek zabezpieczający, nie rzadziej niż co 6 miesięcy jest zobowiązany do przesłania do sądu opinii o stanie zdrowia sprawcy umieszczonego w tym zakładzie i o postępach w leczeniu lub terapii; opinię taką należy przesłać bezzwłocznie, jeżeli w związku ze zmianą stanu zdrowia sprawcy uzna, że jego dalsze pozostawienie w zakładzie nie jest konieczne (k.k.w. Rozdział XIII Środki zabezpieczające art. 203 § 1). Podejmując decyzję dotyczącą konieczności dalszego przebywania w zamkniętym zakładzie psychiatrycznym, trzeba mieć na uwadze, że ten środek zabezpieczający w świetle art. 93 b § 1 k.k. można orzec jedynie, aby zapobiec ponownemu popełnieniu przez sprawcę czynu zabronionego o znacznej społecznej szkodliwości, czyli praktycznie mówiąc czynu głównie związanego z przemocą. W związku z tym przy sporządzaniu opinii o stanie zdrowia na mocy art. 203 § 1 niezbędne jest ustrukturyzowanie wiedzy o przebywającym w oddziale pacjencie, dogłębna analiza historii badanego oraz wskazanie obszarów do dalszej pracy. Zastosowanie w takim przypadku narzędzi opartych o SPJ, zwłaszcza przez interdyscyplinarne zespoły, obiektywizuje ocenę oraz pozwala na wyeliminowanie osobistych przekonań czy subiektywnego spojrzenia na badanego. W konsekwencji tak dokonana ocena i podjęte na jej podstawie decyzje mogą zapobiegać niepotrzebnie przedłużającej się detencji oraz wskazywać indywidualny kierunek pracy z pacjentem [9]. Polski kodeks karny przewiduje obecnie również dwie możliwości, kiedy osoba, nie będąc chora psychicznie, może zostać umieszczona w zamkniętym zakładzie psychiatrycznym. Jedną z nich jest ustawa z 22 listopada 2013 o postępowaniu wobec osób z zaburzeniami psychicznymi stwarzającymi zagrożenie życia, zdrowia lub wolności seksualnej innych osób (Dz. U. 2014 r., poz. 24). Ustawa ta dotyczy osób, u których stwierdzone zaburzenia psychiczne mają taki charakter lub takie nasilenie, że zachodzi co najmniej wysokie prawdopodobieństwo popełnienia czynu zabronionego z użyciem przemocy lub groźbą jej użycia przeciwko życiu, zdrowiu lub wolności seksualnej, zagrożonego karą pozbawienia wolności, której górna granica wynosi co najmniej 10 lat. Artykuł 3 tej ustawy mówi o tym, że wobec osoby stwarzającej zagrożenie stosuje się nadzór prewencyjny albo umieszczenie w Krajowym Ośrodku Zapobiegania Zachowaniom Dysocjalnym. Drugim przypadkiem jest możliwość zastosowania środka zabezpieczającego

w postaci umieszczenie w zamkniętym zakładzie psychiatrycznym w razie skazania na karę pozbawienia wolności bez warunkowego jej zawieszenia za umyślne przestępstwo określone w rozdziale XIX, XXIII, XXV lub XXVI, popełnione w związku z zaburzeniem osobowości o takim charakterze lub nasileniu, że zachodzi co najmniej wysokie prawdopodobieństwo popełnienia czynu zabronionego z użyciem przemocy lub groźbą jej użycia (k.k. rozdział XIII art. 93 c pkt 4).

W sytuacji kiedy biegli pytani są o prawdopodobieństwo popełnienia czynu o znacznej szkodliwości społecznej, używanie narzędzi opartych na SPJ w opiniowaniu ułatwia ocenę, podejmowanie decyzji oraz pozwala się wypowiedzieć na temat zastosowania, adekwatnego do zagrożenia, środka zabezpieczającego. Dają one też możliwość jasnego i precyzyjnego przedstawienia swoich wniosków w trakcie przesłuchania biegłych, gdyż jedną z zalet wymienianych przez autorów jest przejrzystość narzędzi. Czynniki ryzyka i czynniki ochronne są skonstruowane tak, by ich znaczenie nie budziło wątpliwości i było zrozumiałe dla każdej z osób mających kontakt z badanym [10].

Metody te mają również zastosowanie w codziennej praktyce lekarza psychiatry, na przykład w celu oceny, czy nowo przyjęty pacjent stwarza zagrożenie wystąpienia niebezpiecznych zachowań w trakcie hospitalizacji. W tych przypadkach sprawdza się zastosowanie *Short-Term Assessment of Risk and Treatability* (START) jako metody służącej do ocen krótkoterminowych i skupiającej się na mocnych stronach i podatności na zranienie, a czynniki w tym przypadku mają charakter wyłącznie dynamiczny [11]. Oczywiście należy zauważyć, że w codziennej praktyce, kiedy należy podjąć natychmiastową decyzję, zwłaszcza w sytuacji agresji pacjenta, wskazane jest opieranie się na doświadczeniu i intuicji, gdyż jest to metoda zdecydowanie najkrótsza do przeprowadzenia.

Zastosowanie narzędzi opartych na modelu SPJ nie ogranicza się wyłącznie do kontekstu klinicznego. Pracownicy służb penitencjarnych są zobligowani do określenia prawdopodobieństwa pojawienia się u osób przebywających w zakładzie karnym, a także go opuszczających, negatywnych konsekwencji w postaci szczególnych zachowań, mogących potencjalnie być przyczyną poważnego fizycznego lub psychicznego cierpienia innych [12]. Na świecie są to narzędzia szeroko stosowane w więziennictwie, zarówno w celu monitorowania ryzyka podczas odbywania kary, jak i w sytuacji konieczności podjęcia decyzji o zwolnieniu warunkowym.

W przypadku narzędzi skonstruowanych dla młodzieży mogą one być również przydatne do oceny zagrożenia wystąpienia zachowań związanych z przemocą

w placówkach wychowawczych, przez Opiniodawcze Zespoły Sądowych Specjalistów czy biegłych opiniujących w sprawach nieletnich w przypadku konieczności zastosowania wobec nieletniego środków wychowawczych lub leczniczych.

Zarówno w psychiatrii sądowej, jak i w innych kontekstach, również w przypadku leczenia ambulatoryjnego, narzędzia te służą nie tylko do oceny zachowań związanych z przemocą, ale również do monitorowania zmian ryzyka w trakcie leczenia, zwłaszcza w przypadku ocen dokonywanych systematycznie w określonych odstępach czasu. Skupiają się one bowiem nie tylko na czynnikach statycznych, jakimi są informacje dotyczące przeszłości badanego, ale przede wszystkim na czynnikach dynamicznych, czyli na przykład na ocenie obecnego stanu psychicznego, wglądu czy obecności niestabilności emocjonalnej, planach na przyszłość czy sytuacji życiowej, które mogą ulegać zmianie pod wpływem zastosowanych metod terapeutycznych czy resocjalizacyjnych [13]. Przydatne do monitorowania zmian ryzyka są zwłaszcza czynniki ochronne, które określają tak zwane „mocne strony” badanego, ale też wskazują kierunek dalszej pracy. Na podstawie wniosków zawartych w ocenie można określić indywidualny plan działań, który należy podjąć, aby zminimalizować ryzyko.

Reasumując, uzyskane oceny pozwalają na dogłębną analizę danych dotyczących badanego oraz stworzenie szczegółowych scenariuszy dotyczących prawdopodobieństwa dokonania przemy w przyszłości, na przykład jakie mogą być prawdopodobne okoliczności przemy, co będzie czynnikiem wyzwalającym, jakie będzie jej nasilenie, kto może stać się ofiarą. Narzędzia te nie są testami psychologicznymi, nie pozwalają na uzyskanie konkretnego wyniku w skali punktowej. Są jakościowe i opierają się nie tylko na liście kontrolnej, ale i na doświadczeniu badającego, który po otrzymaniu wyników podejmuje decyzje dotyczące nie tylko oceny poziomu zagrożenia, ale także planuje dalsze kroki, jakie należy podjąć w konkretnym przypadku.

SPJ — rozwój podejścia

Na początku lat 90. XX wieku nastąpił rozwój podejścia anamnestycznego, którego wytyczne stały się bardziej szczegółowe i konkretne. Opisywały one nie tylko, jakie informacje i w jaki sposób zebrać, ale też jak wykorzystać je do oceny występowania konkretnych czynników, zwiększających ryzyko oraz podejmowania związanych z nim decyzji. Rozwój ten stał się możliwy dzięki stale rosnącej bazie dowodowej, która zawierała badania dotyczące zarówno trafności konkretnych czynników ryzyka, jak i teoretycznych modeli przemy. Wyrazem początku podejścia SPJ było stworzenie narzędzi *Spousal Assault*

Risk Assessment Guide (SARA) i *Historical-Clinical-Risk (HCR-20)*, jak również *Sexual Violence Risk 20 (SVR-20)* [14] i *Risk for Sexual Violence Protocol (RP)* [15] — oba do oceny ryzyka przemy seksualnej, oraz *Guideline for Stalking Assessment and Management (SAM)* [16] — do oceny ryzyka i zarządzania w odniesieniu do stalkingu, oraz wiele innych narzędzi.

Za początek współczesnego podejścia SPJ i podejść aktuarialnych w związku z oceną ryzyka przemy uważa się rok 1993. W tym czasie grupa składająca się Catheriny Cormier, Granta Harrisa, Vernona Quinseya, Marnie Rice i Christophera Webstera stworzyła praktyczne zalecenia dotyczące oceny ryzyka przemy — *Violence Prediction Scheme* [17]. Autorzy uznali jednak, że nie ma możliwości kompromisu, który pozwoliłby na połączenie wyników ocen uzyskanych za pomocą podejść aktuarialnych i podejść SPJ. To zapoczątkowało dalszy rozwój podejścia SPJ, gdyż Harris, Rice i Quinsey [18] oraz Webster i wsp. [17] uzgodnili, że aktuarialne metody mogłyby dzięki klinicznemu dostosowaniu dostarczać lepszych wyników nawet o 10%. Webster przeniósł się do British Columbia i kontynuował rozwój podejścia SPJ razem ze współpracownikami związanymi z Uniwersytetem Simona Frasera. Współpraca doprowadziła do wydania w 1995 roku dwóch pierwszych narzędzi opartych na podejściu SPJ. Jako pierwsze powstało narzędzie SARA do oceny przemy partnerskiej, a zaledwie kilka miesięcy później wydana została pierwsza wersja HCR-20 — narzędzia do oceny ryzyka wystąpienia zachowań związanych z przemocą.

Ogólne założenia teoretyczne podejścia SPJ

Znajomość założeń modelu SPJ jest niezbędna do tego, by właściwie używać opartych na nim metod, rzetelnie oceniać ryzyko wystąpienia zachowań związanych z przemocą, a także prawidłowo zarządzać ryzykiem poprzez tworzenie zintegrowanych scenariuszy wystąpienia przemy, koncentrując się również na możliwościach zmniejszenia tegoż ryzyka. Podejście SPJ opiera się na kluczowych elementach, jakimi są: przemoc, ryzyko, ocena, zarządzanie oraz integracja, które w konsekwencji przekładają się na siedmiostopniowy model oceny.

Przemoc

Definicja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), przyjęta w 1996 roku i obowiązująca do tej pory, określa przemoc jako „Celowe użycie siły fizycznej lub władzy, sformułowane jako groźba lub rzeczywiście użyte, skierowane przeciwko samemu sobie, innej osobie, grupie lub społeczności, które albo prowadzi do, albo z którym wiąże się wysokie prawdopodobieństwo spowodowania obrażeń cielesnych,

śmierci, szkód psychologicznych, wad rozwoju lub braku elementów niezbędnych do normalnego życia i zdrowia” [19].

W podejściu SPJ definicja przemocy jest spójna z definicją WHO. Autorzy dookreślają jednak pewne kwestie z nią związane, jak na przykład istotę krzywdy psychicznej, którą jest strach przed fizycznym cierpieniem lub inne konsekwencje emocjonalne, psychiczne bądź poznawcze, które znacząco zaburzają stan zdrowia ofiary. W definicji według autorów nie mieszczą się również te zachowania, które generalnie powodują cierpienie fizyczne osób trzecich, ale są dokonywane za zgodą tych osób, na przykład sporty walki, zabiegi medyczne. Z definicji wyłącza się również między innymi działania wojskowe czy użycie siły przez policję zgodnie z procedurami [10].

Ryzyko

Ryzyko oznacza zagrożenie lub niebezpieczeństwo, które nie jest w pełni zrozumiałe, a tym samym jego wystąpienie można przewidzieć tylko w pewnym zakresie [20]. Wyniki licznych badań wskazują na to, że ryzyko wystąpienia przemocy ma wiele aspektów i jest zjawiskiem zmieniającym się w czasie oraz odnosi się nie tylko do rodzaju zagrożenia, ale i jego prawdopodobieństwa czy następstw. W związku z tym pojęcie ryzyka jest z natury dynamiczne i zależy od kontekstu, w którym pojawia się zagrożenie, ale również od miejsca pobytu sprawców, form kontroli i nadzoru, planu terapeutycznego, jaki zostanie wdrożony, motywacji do funkcjonowania w życiu społecznym bez stosowania przemocy oraz prawdopodobieństwa wystąpienia dodatkowych stresorów [21–27]. Ryzyko wystąpienia przemocy jest trudne do obiektywnej oceny. Wpływają na nią również subiektywne czynniki, takie jak przekonania, emocje i cechy osobowości oceniającego. Dlatego ważne jest, by ryzyko wystąpienia zachowań związanych z przemocą odbywało się według jasnych, opracowanych na bazie wiedzy medycznej, ustrukturyzowanych metod, w interdyscyplinarnym zespole, co pozwoli ułatwić i zobiektywizować ocenę.

Ocena

Ocena to proces zbierania informacji niezbędnych do wykorzystania w procesie podejmowania decyzji (*American Educational Research Association/American Psychological Association/National Council on Measurement in Education* [28]).

W celu dokonania rzetelnej oceny niezbędne jest ustrukturyzowanie wiedzy dotyczącej badanego, z uwzględnieniem jak najszerszej możliwie bazy danych, zarówno jego przeszłości, jak i danych dotyczących obecnego funkcjonowania, realności planów na przyszłość oraz sytuacji życiowej. Ocena musi być przeprowadzona w taki sposób i koncentrować się na takich czynnikach ryzyka, by można było określić, które

z nich są kluczowe dla wystąpienia przemocy w przyszłości, co pozwoli na opracowanie indywidualnych zaleceń, pozwalających na zapobieganie aktom przemocy. Czynnikiem ryzyka jest pojęciem (stanem, cechą, zdarzeniem etc.) wyraźnie obecnym przed wystąpieniem zagrożenia i — w zależności od postrzegania rzeczywistości przez oceniającego — może odgrywać rolę w jego powstaniu [29].

Zarządzanie

Zarządzanie polega na wczesnym wykrywaniu oraz opracowaniu szczegółowych i indywidualnych działań, jakie należy podjąć w konkretnym przypadku w celu minimalizacji zagrożenia przemocą.

Obecnie najbardziej popularnymi modelami dotyczącymi zarządzania ryzykiem są *Risk-Need-Responsivity* (RNR) i *Good Lives Model* (GLM). Zarządzanie ryzykiem według modelu SPJ odnosi się do czterech podstawowych działań: monitorowania, leczenia, nadzoru i planowania bezpieczeństwa ofiar [1]. Wybór strategii zarządzania należy do oceniającego. Powinien on opierać się na stopniu zagrożenia, rodzaju i istotności czynników ryzyka, motywach oraz identyfikacji przyszłych ofiar. Monitorowanie polega, w przeciwieństwie do nadzoru, głównie na kontaktach terapeutycznych, wyznaczaniu konkretnych ram czasowych takiego kontaktu, wyznaczaniu terminów ponownych ocen jak również na dozorze elektronicznym, badaniach na obecność narkotyków itp. Dzięki poddaniu badanego monitorowaniu można uchwycić pierwsze „sygnały ostrzegawcze”, jak na przykład niestawianie się na wyznaczone wizyty, pojawienie się objawów psychotycznych lub złamanie abstynencji. Takie sytuacje wymagają ponownienia oceny ryzyka, gdyż mogą świadczyć o tym, że ryzyko wystąpienia zachowań związanych z przemocą rośnie [30].

Leczenie to ustalenie konkretnych planów terapeutycznych, koncentrujących się indywidualnych potrzebach i deficytach w funkcjonowaniu pacjenta. Obejmuje nie tylko działania farmakologiczne, ale również różne rodzaje terapii, jak na przykład terapię behawioralno-poznawczą, terapię indywidualną czy grupową oraz treningi, na przykład trening radzenia sobie z agresją. Nadzór polega na ograniczeniu praw lub wolności jednostki. Kontrolę i nadzór w Polsce określają określone przepisy kodeksu karnego. Szczególnym przypadkiem nadzoru jest nadzór stosowany u osób, u których stwierdzono niepoczytalność i orzeczono wobec nich środek zabezpieczający. Według kodeksu karnego, artykuł dotyczący środków zabezpieczających określa konkretnie, jakie formy nadzoru mogą być stosowane. Po nowelizacji ustawy w lipcu 2015 roku, środkami zabezpieczającymi w Polsce są: elektroniczna kontrola miejsca pobytu, terapia, terapia uzależnień oraz pobyt w zamkniętym

zakładzie psychiatrycznym (k.k. Rozdział X art. 93 a § 1 pkt 1–3). Nadzór powinien być realizowany na poziomie adekwatnym do ryzyka stwarzanego przez jednostkę.

Podejmowanie decyzji opartych na dowodach

Podejmowanie decyzji opartych na dowodach polega na systematycznym zbieraniu istotnych informacji o badaniach, danych statystycznych lub dobrze potwierdzonych teoriach (np. [31, 32]). Są to powszechnie stosowane w różnych dziedzinach medycyny zasady EBM (*evidence base medicine*). Choć uważa się, że baza dowodowa zawsze będzie niekompletna lub niewystarczająca, powinno się opierać swoje decyzje na obecnie istniejącej bazie dowodowej, potwierdzającej prawdziwość założonych hipotez. Ujmuje ona proces podejmowania decyzji oparty na dowodach jako przewodnią filozofię, podstawową wartość lub standard, do którego należy dążyć [33].

Integracja

Reasumując, ocenę opartą na dowodach oraz zarządzanie ryzykiem przemocy można zdefiniować jako proces gromadzenia spójnych informacji o badanych oraz kierowanie się najnowszą dostępną wiedzą naukową i kliniczną, w celu zrozumienia predyspozycji danej jednostki do dokonywania aktów przemocy w przyszłości oraz określenia ewentualnych środków zapobiegawczych [34, 35].

Wnioski

Zrozumienie predyspozycji badanej osoby do zachowań związanych z przemocą polega na dokonywaniu szczegółowych analiz przeszłości badanego, zwłaszcza obecności zachowań związanych z przemocą, deficytów lub zasobów, sytuacji życiowej i społecznej badanego, jego planów na przyszłość i możliwości ich realizacji. Pozwala to zrozumieć, jaki rodzaj przemocy może przejawiać badany, jakie będą jego motywy, przeciwko komu skierowany i w jakich okolicznościach. Dane te nie pozwalają nam na określenie ryzyka przemocy w sposób ilościowy, dając konkretny wynik liczbowy, ale pozwalają na tworzenie zindywidualizowanych prognoz dotyczących konkretnego przypadku. Umożliwia to określenie, jakie wydarzenia i zjawiska mogą zwiększyć lub zmniejszyć predyspozycje badanego do przemocy. Celem tego działania jest zapobieganie przyszłej przemocy (czyli zarządzanie przypadkiem) poprzez opracowanie zindywidualizowanego planu nadzoru i leczenia.

W Polsce coraz częściej działania biegłych psychiatrów są poddawane ocenie — nie tylko przez wymiar sprawiedliwości i innych biegłych, ale również przez opinię publiczną i media. Jednym z fundamentalnych pytań do biegłych psychiatrów jest pytanie o ryzyko wystąpienia zachowań o znacznej szkodliwości społecznej, czyli

przede wszystkim zachowań związanych z przemocą. Dotychczasowa kliniczna ocena ryzyka przemocy jest niewystarczająca, nie opiera się na istniejącej bazie danych medycznych i przede wszystkim nie jest zgodna z najnowszą dostępną wiedzą medyczną.

Według dostępnych badań dotyczących trafności, rzetelności oraz zgodności narzędzi opartych na modelu SPJ [36] wydaje się, że ocena ryzyka wystąpienia zachowań związanych z przemocą może być dokonywana w sposób bardziej rzetelny, dokładny i ustrukturyzowany dzięki powyższym narzędziom. Dodatkowo daje nam ona możliwość stworzenia szczegółowych planów zarządzania ryzykiem oraz pokazuje, w jaki sposób możemy to ryzyko zminimalizować.

W kilku ośrodkach w Polsce podejmowano próby wdrażania narzędzi opartych o SPJ, zwłaszcza narzędzia HCR-20, a osoby, które zetknęły się narzędziem i używały go do celów oceny ryzyka, podchodzą optymistycznie do możliwości jego zastosowania.

W Szpitalu dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Starogardzie Gdańskim od 2015 roku trwały prace nad przetłumaczeniem, za zgodą autorów, narzędzia HCR-20 oraz *Structured Assessment of Protective Factors* (SAPROF), co zakończyło się wydaniem po raz pierwszy tych narzędzi w Polsce w 2016 roku.

Już w trakcie tłumaczenia rozpoczęto ich stosowanie w codziennej praktyce klinicznej, a początek ich stosowania zbiegł się w czasie z nowelizacją kodeksu karnego, dotyczącą między innymi środków zabezpieczających, gdzie pojawiły się inne niż dotychczas jego formy, które dają możliwość zarządzania ryzykiem, na przykład zastosowania wobec pacjenta takich form nadzoru jak terapia, terapia uzależnień lub dozór elektroniczny.

Oczywiście niezbędne są dalsze badania mające na celu walidację narzędzi w warunkach polskich, pierwsze doświadczenia autorki niniejszej pracy są jednak zadowalające, zwłaszcza w przypadku ocen dokonywanych przez interdyscyplinarny zespół terapeutyczny. Zastosowanie narzędzi wśród pacjentów oddziału psychiatrii sądowej o podstawowym stopniu zabezpieczenia pozwoliło na bardziej dogłębną analizę naszych pacjentów, często również na rewizję przekonań, zwłaszcza dotyczących tych z pacjentów, którzy od wielu lat przebywają na detencji. Niniejsze wstępne wnioski wskazują, że narzędzia te stosowane w codziennej praktyce mogą stanowić istotny element, który pomoże ocenić ryzyko zachowań związanych z przemocą. Metody te są przejrzyste i zrozumiałe dla różnych instytucji, co pozwala na lepszą komunikację z wymiarem sprawiedliwości, czy pracownikami socjalnymi, a także pozwala na jasne i klarowne przedstawienie swoich wniosków dotyczących danego pacjenta w opiniach sędowo-psychiatrycznych.

Streszczenie

W niniejszym artykule opisano problematykę oceny zagrożenia wystąpienia zachowań związanych z przemocą, skupiając się głównie na podejściu nazywanym ustrukturyzowaną profesjonalną oceną (SPJ). Przedstawiono rozwój podejścia i opisano szczegółowo główne założenia modelu, na który składa się przemoc, ryzyko, ocena, zarządzanie, podejmowanie decyzji opartych na dowodach i integracja. Obecnie dwa (HCR-20 v.3 i SAPROF) spośród licznych narzędzi opierających się na podejściu SPJ, opisane w niniejszej pracy, zostały przetłumaczone na język polski za zgodą autorów, co pozwoliło na ich wydanie. Przeanalizowano ich zastosowanie w praktyce klinicznej.

Psychiatria 2017; 14, 1: 21–27

Słowa kluczowe: ocena ryzyka przemocy, ustrukturyzowana profesjonalna ocena, HCR-20 v3, SAPROF

Piśmiennictwo:

- Hart SD, Webster CD, Douglas KS. Risk management using the HCR-20: A general overview focusing on historical factors. *Mental Health Law & Policy Faculty Publications; University of South Florida Scholar Commons*. 2001; 1; 1–27.
- Monahan, J. A jurisprudence of risk assessment: Forecasting harm among prisoners, predators, and patients. *Virginia Law Review*. 2006; 92: 391–435.
- Grove W, Meehl P. Comparative efficiency of informal (subjective, impressionistic) and formal (mechanical, algorithmic) prediction procedures: The clinical-statistical controversy. *Psychology, Public Policy, and Law*. 1996; 2(2): 293–323, doi: [10.1037//1076-8971.2.2.293](https://doi.org/10.1037//1076-8971.2.2.293).
- Otto RK, Douglas KS. *Handbook of violence risk assessment*. Routledge, Oxford 2010: 5–6.
- Brunt BV. Structured Professional JUDGMENT. Harm to Others. 2015: 121–137, doi: [10.1002/9781119221678.ch7](https://doi.org/10.1002/9781119221678.ch7).
- Gierowski JK., Paprzycki L. Niepoczytalność i psychiatryczne środki zabezpieczające. Zagadnienia prawno-materialne, procesowe, psychiatryczne i psychologiczne. C.H. Beck, Warszawa 2013; 308–327.
- Rogers R. The uncritical acceptance of risk assessment in forensic practice. *Law Hum Behav*. 2000; 24(5): 595–605, doi: [10.1023/a:1005575113507](https://doi.org/10.1023/a:1005575113507), indexed in Pubmed: [11026213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11026213/).
- Robbè M, Vogel Vde, Stam J. Protective Factors for Violence Risk: The Value for Clinical Practice. *Psychology*. 2012; 03(12): 1259–1263, doi: [10.4236/psych.2012.312a187](https://doi.org/10.4236/psych.2012.312a187).
- De Vogel V, De Ruitter C, Bouman Y, De Vries Robbè M. Guidelines for the assessment of protective factors for violence risk, Van der Hoeven Kliniek, Utrecht. 2009; 11–20
- Douglas KS, Hart SD, Webster CD, Belfrage H. HCR-20V3: Assessing risk for violence – User guide. Burnaby, Canada: Mental Health, Law, and Policy Institute, Simon Fraser University 2013; 2; 20–40.
- O’Shea L, Dickens G. Predictive Validity of the Short-Term Assessment of Risk and Treatability (START) for Aggression and Self-Harm in a Secure Mental Health Service: Gender Differences. *International Journal of Forensic Mental Health*. 2015; 14(2): 132–146, doi: [10.1080/14999013.2015.1033112](https://doi.org/10.1080/14999013.2015.1033112).
- Kettles AM. A concept analysis of forensic risk. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2004; 11(4): 484–493, doi: [10.1111/j.1365-2850.2004.00752.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2004.00752.x), indexed in Pubmed: [15255924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15255924/).
- Belfrage H, Douglas K. Treatment Effects on Forensic Psychiatric Patients Measured With the HCR-20 Violence Risk Assessment Scheme. *International Journal of Forensic Mental Health*. 2002; 1(1): 25–36, doi: [10.1080/14999013.2002.10471158](https://doi.org/10.1080/14999013.2002.10471158).
- Boer DP, Hart SD, Kropp PR, Webster CD. Manual for the Sexual Violence Risk-20: Professional guidelines for assessing risk of sexual violence. Burnaby, Canada: Mental Health, Law, & Policy Institute, Simon Fraser University 1977.
- Hart SD, Kropp PR, Laws DR, Klaver J, Logan C, Watt KA The Risk for Sexual Violence Protocol (RSVP): Structured professional guidelines for assessing risk of sexual violence. Burnaby, Canada; Mental Health, Law and Policy Institute, Simon Fraser University 2003.
- Kropp PR, Hart SD, Lyon D. Guidelines for Stalking Assessment and Management (SAM): User manual. Vancouver, Canada: ProActive ReSolutions Inc. 2008.
- Webster CD, Harris GT, Rice ME, Cormier C, Quinsey VL. The violence prediction scheme: Assessing dangerousness in high risk men. Toronto, Canada: University of Toronto Press. 1994; 1–99.
- Harris GT, Rice ME, Quinsey VL. Violent Recidivism of Mentally Disordered Offenders: The Development of a Statistical Prediction Instrument. *Criminal Justice and Behavior*. 1993; 20(4): 315–335, doi: [10.1177/0093854893020004001](https://doi.org/10.1177/0093854893020004001).
- Krug E, Mercy J, Dahlberg L, et al. The world report on violence and health. *The Lancet*. 2002; 360(9339): 1083–1088, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)11133-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11133-0).
- Winer R, Bernstein P. Against the Gods: The Remarkable Story of Risk. *Journal of Marketing*. 1997; 61(3): 112, doi: [10.2307/1251793](https://doi.org/10.2307/1251793).
- Dix G. Clinical Evaluation of the „Dangerousness“ of „Normal“ Criminal Defendants. *Virginia Law Review*. 1980; 66(3): 523–581, doi: [10.2307/1072660](https://doi.org/10.2307/1072660).
- Hart S. The role of psychopathy in assessing risk for violence: Conceptual and methodological issues. *Legal and Criminological Psychology*. 2011; 3(1): 121–137, doi: [10.1111/j.2044-8333.1998.tb00354.x](https://doi.org/10.1111/j.2044-8333.1998.tb00354.x).
- Hart, S. D. Assessing and managing violence risk. HCR-20 violence risk management companion guide. Mental Health Law & Policy Faculty Publications. ; 2001: 13–25.
- Janus E, Meehl P. Assessing the legal standard for predictions of dangerousness in sex offender commitment proceedings. *Psychology, Public Policy, and Law*. 1997; 3(1): 33–64, doi: [10.1037//1076-8971.3.1.33](https://doi.org/10.1037//1076-8971.3.1.33).
- Kapur N. Evaluating risks. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2000; 6(6): 399–406, doi: [10.1192/apt.6.6.399](https://doi.org/10.1192/apt.6.6.399).
- Otto RK. Assessing and managing violence risk in outpatient settings. *J Clin Psychol*. 2000; 56(10): 1239–1262, doi: [10.1002/1097-4679\(200010\)56:10<1239::AID-JCLP2>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-4679(200010)56:10<1239::AID-JCLP2>3.0.CO;2-J), indexed in Pubmed: [11051058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11051058/).
- Scott PD. Assessing dangerousness in criminals. *Br J Psychiatry*. 1977; 131: 127–142, doi: [10.1192/bjp.131.2.127](https://doi.org/10.1192/bjp.131.2.127), indexed in Pubmed: [912214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/912214/).
- American Psychological Association, and National Council on Measurement in Education. Standards for educational and psychological testing. Washington, DC: American Educational Research Association 1999.
- Kraemer HC, Kazdin AE, Offord DR, et al. Coming to terms with the terms of risk. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(4): 337–343, doi: [10.1001/archpsyc.1997.01830160065009](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830160065009), indexed in Pubmed: [9107150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9107150/).
- Kropp PR, Hart SD, Lyon D, LePard D. Managing stalkers: Coordinating treatment and supervision. Wiley, New Jersey 2008; 138–160.
- Mears D. Towards rational and evidence-based crime policy. *Journal of Criminal Justice*. 2007; 35(6): 667–682, doi: [10.1016/j.jcrimjus.2007.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jcrimjus.2007.09.003).
- Pfeffer J, Sutton RI. Evidence-based management. *Harvard Business Review*, January 2006; 63–74.
- Sackett DL, Rosenberg WM. On the need for evidence-based medicine. *J Public Health Med*. 1995; 17(3): 330–334, doi: [10.1002/0470011815.b2a08019](https://doi.org/10.1002/0470011815.b2a08019), indexed in Pubmed: [8527187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8527187/).
- Hart SD. Evidence-based assessment of risk for sexual violence. *Chapman Journal of Criminal Justice*. 2009; 1; 143–165.
- Hart S, Sturmey P, Logan C, et al. Forensic Case Formulation. *International Journal of Forensic Mental Health*. 2011; 10(2): 118–126, doi: [10.1080/14999013.2011.577137](https://doi.org/10.1080/14999013.2011.577137).
- Singh JP, Grann M, Fazel S. A comparative study of violence risk assessment tools: a systematic review and metaregression analysis of 68 studies involving 25,980 participants. *Clin Psychol Rev*. 2011; 31(3): 499–513, doi: [10.1016/j.cpr.2010.11.009](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.11.009), indexed in Pubmed: [21255891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21255891/).

Anna Mosiołek^{1,2}, Dariusz Galanty²

¹Klinika Psychiatryczna Wydziału Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza w Pruszkowie

Wszystko co powinniśmy wiedzieć o złośliwym zespole neuroleptycznym

All we need to know about neuroleptic malignant syndrome

Abstract

One of the rarest but unfortunately undoubtedly the most dangerous complications in pharmacotherapy treatment of mental disorders is neuroleptic malignant syndrome (NMS). Most often it arises as a result of the use of antipsychotics, but there are also cases, described in the literature, of NMS which starts as a result of usage antidepressants such as mianserin, amoxapine, or fluoxetine. Neuroleptic malignant syndrome has also been found in patients diagnosed with Parkinson's disease and parkinsonism, after abrupt discontinuation of usage of L-dopa and drugs that are dopamine receptor agonists (cabergoline, bromocriptine, pergolide, ropinirole, pramipexole, and amantadine). Symptoms that may suggest the occurrence of neuroleptic malignant syndrome are low muscle tone, fluctuations in blood pressure, tachycardia, arrhythmias, increased or very high body temperature, sweating, confusion, dysarthria, or urinary retention, psychomotor agitation, tremors, drooling, or shortness of breath.

Psychiatry 2017; 14, 1: 28–34

Key words: neuroleptic malignant syndrome, neuroleptics, treatment

Wstęp

Wydawałoby się, że w dobie nowoczesnej farmakoterapii można zapomnieć o takich powikłaniach leczenia, jak złośliwy zespół neuroleptyczny. Praktyka kliniczna pokazuje jednak, że wiedza na temat objawów tego potencjalnie śmiertelnego objawu niepożądanego oraz jego leczenia jest niezbędna. Szczęśliwie zazwyczaj obserwuje się jego łagodną „poronną” postać. Zdarza się jednak, że objawy narastają tak szybko, że brak natychmiastowej interwencji może zagrażać życiu chorego. Najczęściej występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego kojarzymy ze stosowaniem klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Należy jednak pamiętać, że w piśmiennictwie opisuje się przypadki wystąpienia zespołu także po neuroleptykach atypowych, w tym po kłozapinie, metoklopramidzie, prochlorperazynie (lekach przeciwwymiotnych), karbamazepinie, fluoksetynie

i wenlafaksynie. Oznacza to zatem, że zespół ten może wystąpić również u pacjentów leczonych na oddziałach wewnętrznych, gastrologicznych, neurologicznych, opieki paliatywnej i innych.

Definicja, etiologia, kryteria rozpoznawania

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS, *neuroleptic malignant syndrome*), kodowany w ICD-10 jako G21.0, to zagrażające życiu powikłanie występujące najczęściej podczas terapii neuroleptykami i wymagające szybkiego podjęcia intensywnego leczenia. Zwykle objawami tego zespołu są: sztywność mięśniowa, gorączka, dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego i zmiany stanu psychicznego pacjenta. Śmiertelność NMS najczęściej wynika z powikłań ogólnoustrojowych i aktualnie ocenia się ją na około 10% (5–30%) [1–5]. Pół wieku temu wskaźnik śmiertelności wynosił ponad 70%. Tak znaczny spadek powikłań wiąże się prawdopodobnie ze wzrostem wiedzy na temat NMS, wcześniejszym rozpoznawaniem i efektywniejszym leczeniem. Rozpoznanie NMS, przed wprowadzeniem neuroleptyków II generacji, szacowano na 3%. W ostatnich 10

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Mosiołek
Klinika Psychiatryczna WNoZ WUM
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia
im. prof. Jana Mazurkiewicza
ul. Partyzantów 2/4, 05–802 Pruszków
tel.: 22 758 63 71, faks: 22 758 75 70
e-mail: manitka@tlen.pl

latach zbadano, że zespół ten pojawia się u niespełna 0,01–0,02% pacjentów leczonych neuroleptykami. Fakt ten prawdopodobnie wynika z wprowadzenia do leczenia leków przeciwpsychotycznych II generacji, mających niższy potencjał wywołania NMS, oraz wyższej wiedzy na temat tego zespołu wśród lekarzy. Zwykle NMS występuje u dorosłych, najczęściej między 20. a 50. rż. Opisywano jednak także przypadki pojawienia się tego zespołu u niemowląt, dzieci i ludzi starszych. Obserwuje się dwa razy częstsze występowanie NMS u mężczyzn niż u kobiet [2, 3, 6–8].

Najbardziej znanymi kryteriami rozpoznawania NMS są te zawarte w DSM IV-TR; na ich podstawie można rozpoznać ów zespół, wówczas gdy u pacjenta występują następujące objawy: sztywność mięśniowa i gorączka towarzyszące leczeniu neuroleptykami oraz dwa objawy z poniższych: poty, dysfagia, drżenie, zaburzenia zwieraczy, zaburzenia świadomości, mutyzm, tachykardia, podwyższone lub labilne ciśnienie tętnicze, leukocytoza oraz wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na uszkodzenie mięśni (np. podwyższone stężenia kinazy kreatynowej [CK]).

Innymi znanymi kryteriami rozpoznawania złośliwego zespołu neuroleptycznego są kryteria Levensona [3, 9], kryteria Caroffa i Manna [3] oraz zaproponowane w 2011 roku przez Guerrera, Stanleya, Caroffa, Manna, Levensona i innych kryteria będące konsensusem dotychczasowych:

- 1) terapia lekiem dopaminolitycznym lub odstawienie leku dopamino-mimetycznego w ciągu ostatnich 3 dób,
- 2) hipertermia — tj. temperatura powyżej 38°C (100,4°F),
- 3) sztywność mięśniowa,
- 4) zmiana stanu psychicznego pacjenta (ilościowe lub jakościowe zaburzenia świadomości),
- 5) podwyższenie stężenia kinazy kreatynowej w osoczu — co najmniej 4-krotnie w stosunku do normalnej wartości,
- 6) labilność autonomicznego układu nerwowego objawiająca się co najmniej dwoma objawami jak podwyższone ciśnienie tętnicze, fluktuacje ciśnienia tętniczego, wzmożona potliwość, nietrzymanie moczu,
- 7) podwyższona aktywność metaboliczna organizmu pacjenta objawiająca się tachykardią oraz *tachyponoe*,
- 8) wykluczenie innych przyczyn [6].

Niewątpliwie objawami, które powinny wzmocnić czujność, są: wzmożone napięcie mięśniowe, wahanie ciśnienia tętniczego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, podwyższona lub bardzo wysoka temperatura ciała, nadmierne pocenie się chorego, zaburzenia świadomości, dyzartria lub zatrzymanie moczu, pobudzenie psychoruchowe, drżenie, ślinotok czy duszność.

Czynniki ryzyka wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego

Złośliwy zespół neuroleptyczny rozpoznaje się najczęściej u pacjentów leczonych tak zwanymi „silnymi” klasycznymi neuroleptykami (haloperidol, nie stosowana już flufenazyna) [1, 2, 8, 9], ale może go wywołać każdy neuroleptyk, a nawet każdy lek mający właściwości antagonisty receptorów dopaminowych. Należą do nich: amoksapina (lek przeciwdepresyjny), rezerpina oraz stosowane powszechnie prometazyna, tietylperazyna, metoklopramid (leki przeciwwymiotne). Nie stwierdzono, by występowanie NMS zależało od wielkości dawek przyjmowanych dopaminolityków. Zespół ten może się pojawić nawet po pojedynczej dawce neuroleptyku. Duże dawki neuroleptyków, stosowanie postaci o przedłużonym działaniu i parenteralnych oraz szybkie zwiększanie dawki leków mogą jednak stanowić istotne klinicznie czynniki ryzyka [1–3, 9]. Złośliwy zespół neuroleptyczny stwierdzano także u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona i parkinsonizmu, po nagłym odstawieniu L-dopy i leków będących agonistami receptorów dopaminowych (kabergoliny, bromokryptyny, pergolidu, ropinirolu, pramipeksolu i amantadyny) [6, 9, 10]. Łagodne objawy NMS lub nasilenie objawów parkinsonizmu może wywołać także nagłe zmniejszenie dawki tych leków. Pozostałe, niespecyficzne czynniki ryzyka można podzielić na farmakologiczne — związane z przyjmowaniem różnych leków nienależących do grupy neuroleptyków i leków przeciwparkinsonowskich, oraz na czynniki wynikające z ogólnego stanu pacjenta. Do leków mogących wywołać NMS w leczeniu skojarzonym z neuroleptykami należą: sole litu, karbamazepina, fenytoina, tetrabenazyna, mianseryna oraz fluoksetyna [1–3, 6, 10]. Istnieją doniesienia o samodzielnym wywołaniu przez mianserynę i fluoksetynę zespołów podobnych do NMS, ale nie jest do końca pewne, czy nie są to odmiany zespołu serotoninowego [6, 10].

Do czynników ogólnoustrojowych zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia NMS należą [1–3]:

- wcześniejsze epizody NMS lub złośliwej hipertermii,
- wzrost temperatury ciała i wszystkie czynniki, które mogą do tego wzrostu prowadzić, na przykład infekcje, odwodnienie, gorące i wilgotne środowisko, pobudzenie psychoruchowe,
- odwodnienie,
- wyniszczenie,
- długotrwałe unieruchomienie,
- choroby ośrodkowego układu nerwowego: neurologiczne (zmiany organiczne i inne), zaburzenia psychiczne (psychozy, majaczenie, otępienie, upośledzenie umysłowe),
- uzależnienie od alkoholu i substancji psychoaktywnych,

- nadczynność tarczycy,
- towarzyszące choroby somatyczne,
- niskie stężenie żelaza w surowicy krwi [1–3].

Dokładny patomechanizm powstawania i rozwoju NMS jest nieznany. Istniejące teorie w ograniczony sposób tłumaczą jego obraz kliniczny.

Najpopularniejszą koncepcją powstawania NMS jest hipoteza blokady układu dopaminergicznego wywołana przez leki neuroleptyczne. Blokada receptorów D2 miałyby powodować niedoczynność funkcji podwzgórza i zwojów nerwowych, co prowadziłoby do utrudnionego oddawania ciepła i hipertermii także w wyniku sztywności mięśniowej zależnej od zahamowania przewodzenia w układzie nigrostriatalnym. Na poparcie tej hipotezy przytaczane są następujące fakty:

- NMS może być wywoływane wszystkimi lekami dopaminolitycznymi bądź odstawieniem leków dopaminomimetycznych,
- ryzyko NMS koreluje z powinowactwem leku do receptorów dopaminergicznych,
- w terapii NMS najskuteczniejsze są leki z grupy agonistów receptorów dopaminergicznych,
- pierwotne uszkodzenie układu dopaminergicznego zwiększa ryzyko NMS,
- wykryto znamienne większą częstość charakterystycznych alleli genu kodującego receptor D2 u osób ze zdiagnozowanym NMS [3].

Poza wyżej wymienioną koncepcją zwraca się uwagę na rolę dysfunkcji i dysregulacji układu sympatycznego, rolę stresu psychologicznego w wywoływaniu NMS [3]. Istnieje koncepcja wywoływania NMS związana z pierwotnym uszkodzeniem komórek mięśni szkieletowych przez neuroleptyki.

Klinika złośliwego zespołu neuroleptycznego

Objawy NMS pojawiają się od doby do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia lekami przeciwpsychotycznymi. U około 16% pacjentów występują już w ciągu pierwszej doby po podaniu neuroleptyków, u 66% w ciągu pierwszego tygodnia, natomiast u większości pozostałych pacjentów w ciągu miesiąca od zastosowania leczenia przeciwpsychotycznego. W przypadkach wieloletniego leczenia neuroleptykami, objawy NMS mogą pojawić się zwykle po nagłym zwiększeniu dawki leków [3, 8]. Typowymi objawami NMS jest sztywność mięśniowa typu „rury ołowianej”, która dotyczy wszystkich grup mięśni i może osiągnąć znaczny stopień. Często, jednocześnie występujące z silnym napięciem mięśni, drżenie może dawać objaw „koła zębatego”. W niektórych przypadkach sztywność mięśniowa może być tak duża, że upośledza ruchomość klatki piersiowej i powoduje niewydolność oddechową pacjenta wymagającą mechanicznej wen-

tylacji. Poza tym, rzadziej, obserwowane są następujące objawy: opistotonus, szczękościsk i inne dyskinezy, dystonie, ruchy płasawicze, oczopląs, dyzartria, dysfagia oraz ślinotok [1–3, 9]. W przebiegu NMS po leczeniu klozapiną rzadziej występują sztywność mięśniowa i drżenie, co może powodować trudności diagnostyczne [3]. Kolejne objawy NMS to: hipertermia — typowo jest wyższa niż 38°C, a często przekracza 40°C, zaburzenia autonomicznego układu nerwowego — objawiające się najczęściej tachykardią, wahaniami ciśnienia tętniczego i *tachypnoe*. Poza tym mogą wystąpić inne zaburzenia rytmu serca niż tachykardia, nadmierna potliwość i dysfunkcja pęcherza [1–3, 9]. Pojawia się zmiana stanu psychicznego pacjenta przejawiająca się zwykle zaburzeniami świadomości z pobudzeniem ruchowym, często też występuje mutyzm i cechy katatonii [1–3, 9, 11]. W 1994 roku Velamoor i wsp. [11] opublikowali wyniki metaanalizy 340 klinicznych doniesień o NMS, z których wynika, że w 82,3% przypadków pierwszymi pojawiającymi się symptomami zespołu były zmiany w stanie psychicznym pacjenta lub wzrost napięcia mięśniowego, a w 70,5% przypadków kolejność pojawiania się charakterystycznych objawów zespołu układała się w ciąg — zmiana stanu psychicznego, sztywność mięśniowa, hipertermia, zaburzenia autonomiczne. Kliniczne zastosowania wyników tego badania oraz jego metodologia są dyskusyjne [1–3, 8, 9, 11]. Obraz kliniczny NMS bywa rozmaity i z różną intensywnością występują jego poszczególne objawy. Opiswane były postacie poronne, łagodne i inne nietypowe, zwykle pojawiające się podczas leczenia klozapiną i innymi „atypowymi” neuroleptykami [2, 3]. W części przypadków opisywano przebieg samoograniczający się, zwykle po szybkim przerwaniu leczenia neuroleptykami. W takich przypadkach, u większości pacjentów, objawy mijają w ciągu tygodnia. U prawie wszystkich wyzdrowienie następuje w ciągu jednego miesiąca. Wydłużenie czasu trwania objawów NMS jest obserwowane, gdy chory otrzymywał neuroleptyki w postaci depot [1–3]. Niestety, w przebiegu NMS może dochodzić do wielu ciężkich powikłań ogólnoustrojowych oraz zgonu pacjenta i wtedy mówi się o przebiegu złośliwym.

Złośliwy zespół neuroleptyczny może być powikłany:

- odwodnieniem,
- zaburzeniami elektrolitowymi,
- ostrą niewydolnością nerek związaną z rhabdomiolizą,
- zaburzeniami rytmu serca związanymi między innymi z zaburzeniami elektrolitowymi i autonomicznymi,
- zatrzymaniem rytmu serca,
- zawałem serca,
- niewydolnością oddechową związaną z usztywnieniem mięśni klatki piersiowej; konsekwencją mogą być zachyłstowe zapalenie płuc i zatorowość płucna,

- zaburzeniami zatorowo-zakrzepowymi (zakrzepicą żył głębokich, zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zatorowością płucną),
- niewydolnością wątroby,
- posocznicą,
- napadami drgawkowymi [1, 2].

Pacjenci, u których stwierdzono tego typu powikłania, powinni być leczeni na oddziałach intensywnej opieki medycznej bądź internistycznych, neurologicznych lub chirurgicznych.

Diagnostyka i różnicowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego

Dotychczas nie znaleziono takich odchyleń w badaniach dodatkowych, które występowałyby wyłącznie w przebiegu NMS. Zlecane badania mają zwykle znaczenie dla różnicowania, wykrywania powikłań, a niektóre, jak na przykład stężenie CK w osoczu czy miogloburii są używane do monitorowania dynamiki NMS. Wśród odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych stwierdza się przede wszystkim wysokie osoczowe stężenie fosfokinazy kreatyninowej (CK, CPK), typowo powyżej 1000 j.m./l, dochodzący nawet do 20 000 j.m./l i powyżej [1–3, 5, 9]. Niewielki wzrost stężenia CK występuje często u pacjentów leczonych psychiatrycznie w związku z iniekcjami domięśniowymi, unieruchomieniem lub bez wyraźnego powodu i nie jest charakterystyczny dla NMS. Zwykle jednak stężenie CK normalizuje się po przebytych epizodach NMS. Kolejne odchylenia w badaniach laboratoryjnych: tomioglobinuria, która pojawia się na skutek rhabdmiolizy, podwyższone stężenia transaminaz, dehydrogenazy mleczanowej, aldolazy, fosfatazy alkalicznej. Dodatkowo często obserwuje się kwasicę metaboliczną i hipoksję, niskie stężenie żelaza w osoczu oraz leukocytozę zwykle 30 000/uł i więcej, często z przesunięciem w lewo [3, 9].

Pacjentowi, u którego podejrzewa się NMS, należy ze względu na możliwość wystąpienia powikłań i różnicowanie wykonać następujące badania dodatkowe:

- oznaczenie stężenia we krwi CK, kreatyniny, mocznika, elektrolitów w tym wapnia i magnezu, transaminaz, gazometrii, ewentualnie wskaźników zawału serca — troponin i sercowej kinazy kreatyninowej;
- morfologię krwi i koagulogram;
- w razie potrzeby badanie toksykologiczne;
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego;
- badanie ogólne moczu;
- badanie MRI (*magnetic resonance imaging*) lub CT (*computer tomography*) mózgu, ewentualnie EEG (*electroencephalography*);
- w razie potrzeby posiewy z krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego itp.

U 95% pacjentów z NMS nie stwierdza się zmian w MRI, CT i płynie mózgowo-rdzeniowym. W zapisie EEG może wystąpić niespecyficzne zwolnienie i spłaszczenie rytmu podstawowego [1, 3, 9].

W przypadku podejrzenia NMS należy różnicować go z wieloma zaburzeniami, takimi jak:

- zatrucia lekami, substancjami psychoaktywnymi i innymi:
 - a) hipertermia złośliwa — mogąca wystąpić bezpośrednio lub wkrótce po podaniu halogenowych anestetyków wziewnych lub sukcynylocholiny (np. podczas zabiegu elektrowstrząsami) — i ten wywiad jest jedynym wskaźnikiem różnicującym od NMS; leczenie: dantrolen *i.v.* 6 mg/kg mc., śmiertelność w hipertermii złośliwej wynosi 50%;
 - b) zespół serotoninowy — powstający w wyniku interakcji z lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwastmatycznymi, lekami wydawanymi bez recepty (dziurawiec, przeciwprzebiegniowe, przeciwkaszlowe), przeciwbólowymi (tramadol, nefopam, fentanyl, petydyna, pentazocyna), przeciwmigrenowymi, przeciwwymiotnymi (metoklopramid, prometazyna, ondansetron itp.), „dopalaczami” oraz narkotykami (kokaina, pochodne amfetaminy, LSD-25 itp.) — od niepowikłanego NMS różni się ostrym początkiem, występowaniem nudności i wymiotów, niewielkimi wzrostami CK, występowaniem wygórowanych odruchów w badaniu neurologicznym, miokloniami, brakiem nietrzymania moczu;
 - c) zespół cholinolityczny — wywołwany przez wiele leków psychotropowych, przeciwparkinsonowskich, przeciwwymiotnych, urologicznych, przeciwastmatycznych, wydawanych bez recepty (przeciwprzebiegniowe, rozkurczowe, uspokajające) i innych — od niepowikłanego NMS różni się wysuszeniem śluzówek, zatrzymaniem moczu, majaczeniem, brakiem dużego wzrostu CK;
 - d) ostre i przewlekłe zatrucie tlenkiem węgla — podwyższone stężenie karboksyhemoglobiny we krwi i wywiad narażenia na absorpcję dwutlenku węgla;
 - e) zatrucie salicylanami (zespół Reye’a);
 - f) zatrucie litem — w odróżnieniu od NMS dominiują: drżenia całego ciała, sedacja, nudności, wymioty, zamazana mowa, nieostrość widzenia, wzmożenie odruchów głębokich, zaburzenia świadomości do śpiączki włącznie, napady drgawkowe;

- g) zatrucie kwasem walproinowym, karbamazepiną lub lamotryginą — dające dość podobne objawy jak przy zatruciu litem;
- h) zatrucie alkoholem;
- inne choroby psychiczne:
 - a) ostra śmiertelna katatonia — różnicowanie z NMS zostało nazwane „dylematem katatonicznym”, gdyż objawy tych zaburzeń są praktycznie identyczne i ostrą katatonię z całą pewnością rozpoznać można jedynie wtedy, gdy pacjent nie przyjmował neuroleptyków; na szczęście zalecenia co do postępowania leczniczego w obu schorzeniach w znacznej mierze pokrywają się — w ostrej katatonii zalecane jest odstawienie neuroleptyków, leczenie benzodiazepinami (diazepam, lorazepam, klonazepam), zolpidemem, dantrolenem i elektrowstrząsami w przypadku nieskuteczności powyższych metod;
 - b) zespoły odstawiennicze po alkoholu lub benzodiazepinach;
 - c) zespoły majaczeniowe;
 - d) zaburzenia afektywne;
- zaburzenia neurologiczne:
 - a) udar cieplny;
 - b) napad padaczkowy;
 - c) zapalenie opon mózgowych i mózgu — należy o to podejrzewać osoby w stanach zmniejszonej odporności (choroby nerek, cukrzyca, immunosupresja itp.), w trakcie infekcji w obrębie głowy, szyi lub zlokalizowanej blisko ośrodkowego układu nerwowego (np. zapalenie kręgow, ropień skóry, zapalenie uszu, zatok itp.), po urazie głowy lub zabiegu chirurgicznym w tej okolicy; w wirusowym zapaleniu opon i mózgu oraz u ludzi starszych i małych dzieci mogą nie występować objawy oponowe lub być słabo wyrażone; w zakażeniu opryszczkowym mózgu charakterystyczne są: nagła zmiana zachowania pacjenta, zaburzenia pamięci, ogniskowe objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i charakterystyczne krwotoczno-zapalne zmiany w badaniach obrazowych mózgu po 48 godz.; powikłaniami zapaleń opon i mózgu są obrzęk mózgu, niewydolność oddechowa i krążeniowa, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, posocznica;
 - d) ropień mózgu — dający podobne objawy jak guz mózgu, często napady drgawkowe, niecharakterystyczne zmiany w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego;
 - e) udar mózgu;
 - f) guz mózgu;

- g) ostre wodogłowie;
- h) ostra dystonia;
- i) urazy ośrodkowego układu nerwowego;
- j) ostra porfiria;
- k) inne;
- infekcje:
 - a) posocznica;
 - b) zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu; ropień mózgu;
 - c) tężec;
- choroby układu endokrynnego:
 - a) tyreotoksykoza;
 - b) guz chromochłonny.

Jak widać z powyższego zestawienia, niewyczerpującego wszystkich możliwości, różnicowanie nie jest łatwe. Dodatkowo sprawę komplikuje możliwość współistnienia u pacjenta różnych zaburzeń, stosowania jednoczesnego wielu leków, nadużywania substancji psychoaktywnych, wpływu procedur medycznych (np. unieruchomienia, iniekcji) czy trudności z jednoznaczną interpretacją wyników badań laboratoryjnych w takich stanach.

Leczenie

Ciągle jeszcze nie uzgodniono specyficznego leczenia niepowikłanego NMS. Powodem są trudności porównania różnych terapii ze względu na rzadkość zaburzenia, różnorodność jego przebiegu, trudności z przewidzeniem wystąpienia zespołu i jego progresji. Brakuje przede wszystkim badań randomizowanych. Ostatnie i najbardziej znane algorytmy leczenia NMS pochodzą z 2007 roku i opierają się na metaanalizie skuteczności stosowanych terapii [1, 2, 8, 9]. Przede wszystkim zwraca się tam uwagę na jak najszybsze rozpoznanie NMS i odstawienie wywołującego go czynnika oraz odpowiednie leczenie objawowe, pielęgnację chorego zapobiegającą powikłaniom ogólnoustrojowym. Leczenie może być prowadzone na oddziale psychiatrycznym lub — w przypadku nasilonych objawów i wystąpienia powikłań — na oddziałach intensywnej opieki.

Algorytm postępowania w zależności od nasilenia objawów NMS:

- A.** Wczesne objawy o miernym nasileniu — tj. występują katatonia po lekach przeciwpsychotycznych i/lub stan podgorączkowy — zmniejszenie bądź odstawienie neuroleptyku, monitorowanie stanu chorego, ewentualnie lorazepam 1–2 mg *i.m.* lub *i.v.*, można powtórzyć po 6–8 godzinach.
- B.** Umiarkowanie nasilony NMS — tj. występują sztywność mięśniowa, zaburzenia świadomości, temperatura 38–40°C, tętno 100–120/min — jak

w pkt. A oraz zewnętrzne chłodzenie ciała (okłady) ewentualnie leki przeciwgorączkowe (uwaga na możliwe uszkodzenie wątroby!), nawadnianie doustne lub *i.v.*, kontrola równowagi elektrolitowej, kwasowo-zasadowej i wydolności nerek (uwaga na zaburzenia połykania!), podawanie agonistów dopaminowych: amantadyny w dawce 200–400 mg/dobę, bromokryptyny w dawce 2,5–5 mg do 45 mg/dobę; oba leki należy podawać co najmniej w 2–3 dawkach w ciągu doby doustnie lub przez sondę żołądkową.

- C. Nasilony NMS — tj. występują wymienione objawy neurologiczne, temperatura > 40°C, tętno > 120/min i ewentualne powikłania ogólnoustrojowe — leczenie na oddziałach intensywnej opieki, w przypadku dłużej trwającego unieruchomienia chorego należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, leczenie jak w pkt. B), ewentualnie dodatkowo dantrolen *i.v.* w dawce 1–2,5 mg/kg, zwiększając jego dawkę o 1 mg/kg co 6 godz. do maksymalnej 10 mg/kg/dobę [12], potem stopniowo dawki się zmniejsza i przechodzi na postać doustną.
- D. W przypadku nieskuteczności kilkudniowego [1, 8] leczenia farmakologicznego, złośliwej katatonii bądź utrzymywania się uporczywych, rezydualnych objawów parkinsonizmu lub katatonicznych [1, 8, 9] — leczenie elektrowstrząsami w liczbie 6–10 zabiegów bilateralnych.

Rokowanie w przebiegu NMS jest tym lepsze, im wcześniej diagnoza i wcześniejsze odstawienie leków przeciwpsychotycznych. Ogromne znaczenie ma wyjściowy stan ogólny pacjenta. Późne rozpoznanie NMS zwiększa ryzyko wystąpienia wielu powikłań ogólnoustrojowych i trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Jednym z ważniejszych elementów postępowania w NMS jest kompleksowa opieka, jaką należy zapewnić pacjentowi. Niezbędne jest umieszczenie chorego w łóżku dostępnym ze wszystkich stron oraz zabezpieczenie wklucia do żyły. Oprócz częstych pomiarów ciśnienia tętniczego, tętna, temperatury ciała, konieczna jest obserwacja oddechu, zapewnienie drożności dróg oddechowych, układanie pacjenta w pozycji bezpiecznej w celu poprawy wentylacji płuc. W razie duszności konieczne jest podanie tlenu. W przypadku wystąpienia u pacjenta pobudzenia ruchowego pacjenta należy go zabezpieczyć przed urazami i upadkami z łóżka. Pacjentowi z NMS należy w celu zapobiegania wysychaniu spojówek okresowo nakładać na powieki gaziki zwilżone fizjologicznym roztworem soli NaCl lub stosować u niego nawilżające krople do oczu.

Ponowne włączenie neuroleptyku

Ponowne włączenie neuroleptyku u chorych po przebytych NMS wiąże się z ryzykiem nawrotu tego zespołu w 30% przypadków. W związku z tym zaleca się co najmniej dwutygodniowy okres bez leczenia neuroleptykami, dokładną psychoedukację chorego i jego rodziny, ewentualne zastąpienie leków przeciwpsychotycznych zabiegami elektrowstrząsowymi. Przy ponownym włączaniu leczenia farmakologicznego preferowane są neuroleptyki atypowe, szczególnie klozapina, kwetiapina i aripiprazol [1], przeciwwskazane zaś neuroleptyki klasyczne i w formie depot. Dawkę włączanego leku należy zwiększać stopniowo, monitorując pojawianie się wczesnych objawów NMS — parkinsonizmu, podwyższonej temperatury i tętna, warto oznaczać leukocytozę i stężenie CK 1–2 razy w tygodniu. W przypadku najmniejszego podejrzenia nawrotu NMS należy lek odstawić bądź zmniejszyć jego dawkę [1, 3, 8, 9, 13].

Streszczenie

Jednym z rzadszych, ale niewątpliwie najniebezpieczniejszych powikłań farmakoterapii stosowanej w leczeniu zaburzeń psychicznych jest złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS). Pojawia się najczęściej wskutek stosowania leków przeciwpsychotycznych, w piśmiennictwie opisywane są jednak również przypadki powstania NMS po włączeniu leków przeciwdepresyjnych, takich jak mianseryna, amoksapina czy fluoksetyna. Złośliwy zespół neuroleptyczny stwierdzano także u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona i parkinsonizmu, po nagłym odstawieniu L-dopy i leków będących agonistami receptorów dopaminowych (kabergolina, bromokryptyny, pergolidu, ropinirolu, pramipeksolu i amantadyny). Objawy mogące sugerować wystąpienie NMS to: wzmożone napięcie mięśniowe, wahania ciśnienia tętniczego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, podwyższona lub bardzo wysoka temperatura ciała, nadmierne pocenie się chorego, zaburzenia świadomości, dyzartria lub zatrzymanie moczu, pobudzenie psychoruchowe, drżenie, ślinotok czy duszność.

Psychiatria 2017; 14, 1: 28–34

Słowa kluczowe: złośliwy zespół neuroleptyczny, neuroleptyki, leczenie

Piśmiennictwo:

1. Meder J, Jarema M, Adamska-Węgrzyn E, et al. Stany nagłe w psychiatrii. *Psychiatria Polska* 2007; XLI(6): 871–938.
2. Petit JR. *Psychiatria ratunkowa*. Urban & Partner, Wrocław 2007: 161–282.
3. Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk T, Strzelecki D. Przewodnik psychofarmakoterapii. Działania niepożądane i powikłania. *Via Medica*, Gdańsk 2010: 32–146.
4. Frontera JA. Stany zagrożenia życia w neurologii klinicznej. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, Warszawa 2011: 171–361.
5. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50(1): 18–25, indexed in Pubmed: [2562951](#).
6. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(9): 1222–1228, doi: [10.4088/JCP.10m06438](#), indexed in Pubmed: [21733489](#).
7. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych WYROBÓW MEDYCZYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH, Charakterystyki produktów leczniczych: Deprexolet, Lerivon, Miansec, Miansegen, Andepin, Bioxetin, Deprexetin, Fluoksetyna ANPHARM, Fluoksetin Polpharma, Seronil, Fluxemed. 2013, [leki.urpl.gov.pl/index.php](#).
8. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(6): 870–876, doi: [10.1176/ajp.2007.164.6.870](#), indexed in Pubmed: [17541044](#).
9. Bogucki A, Gajos A, Cybertowicz M. Stany nagłe w pozapiramidowych zaburzeniach ruchowych — diagnostyka i postępowanie. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2006; 2(4): 183–189.
10. Hauser SL, Josephson SA. Harrison. *Neurologia w medycynie klinicznej*. tom I. *Wydawnictwo Czelej*, Lublin 2012: 403, 413.
11. Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, et al. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1994; 182(3): 168–173, indexed in Pubmed: [7906709](#).
12. Chwałibogowska-Podlowska A, Podlewski JK. *Leki współczesnej terapii* wydanie XIX. *Medical Tribune Polska*, Warszawa 2009: 220–221.
13. Rana A, Morren JA. Neuroleptic malignant syndrome (NMS). *Neurological Emergencies in Clinical Practice*. Springer Verlag, London 2013: 109–111.

Jacek Chojnowski¹, Magdalena Więdołcha^{1,2}, Anna Mosiołek^{1,2}

¹Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza w Pruszkowie

²Klinika Psychiatryczna Wydziału Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zaburzenia seksualne u pacjentów ze schizofrenią

Sexual dysfunction in patients with schizophrenia

Abstract

We already know a lot about the disease processes at the neurochemical level in schizophrenia. The course of schizophrenia is dependent on such factors as applied medication, psychotherapy, availability of care, the environment in which the patient lives and others. Sexuality of the patients suffering from schizophrenia, as research indicates, is an important phenomenon. Unfortunately, it still takes too little attention from physicians. Patients may sometimes feel uncomfortable addressing such topics with their physicians. It can be caused by fear of other people, sometimes it is due to the sense of shame or lack of trust and in some situations patients think that talking about the illness is more important than anything else. This article shows the influence of the most important factors, associated with schizophrenia, on the sexual functioning of patients. In addition, it shows how great influence on the disease process has sexuality and how it can be modified by the inclusion of drugs.

Psychiatry 2017; 14, 1: 35–39

Key words: schizophrenia, sexuality, treatment

Wstęp

Coraz częściej podnosi się znaczenie jakości życia osób chorych na schizofrenię. Na jego poprawę ma wpływ wiele elementów związanych z samym przebiegiem choroby, środowiskiem, z którym przebywa chory, oraz ze stosowaną farmakoterapią. Do osiągnięcia przez człowieka tak zwanego dobrostanu potrzebny jest między innymi pełen rozwój jego seksualności będącej integralną częścią osobowości. Seksualność może być rozpatrywana w takich aspektach, jak: biologiczny, społeczny, kulturowy czy też psychologiczny. W aspekcie biologicznym seksualność sprowadza się do takich zjawisk, jak: popęd, pobudzenie, orgazm i ejakulacja. Dysfunkcje seksualne mogą dotyczyć każdego z tych zjawisk, czasem kilku łącznie. Zaburzenia seksualności u osób chorych na schizofrenię mogą się ujawniać w różny sposób. U części pacjentów psychoza manifestuje się cenestetycznymi omamami natury seksualnej, urojeniami erotycznymi związanymi z identyfikacją

pliciową, aktem seksualnym czy ciążą [1]. W czasie ostrego epizodu psychotycznego dochodzi czasem do nasilenia zachowań seksualnych [1]. Częściej stwierdza się jednak upośledzenie funkcjonowania seksualnego — zmniejszenie pożądania, zaburzeń erekcji, orgazmu i ejakulacji [2]. Jest wiele czynników, które mogą upośledzać funkcjonowanie seksualne u chorych na schizofrenię, takich jak obecność objawów psychopatologicznych, zmniejszenie motywacji do nawiązywania kontaktów, ograniczenie bliższych relacji z ludźmi, instytucjonalizacja i w końcu leczenie psychotropowe [1, 2]. Na obniżenie libido mogą także wpływać nikotynizm, nasilone objawy negatywne oraz zaburzenia poznawcze, objawy depresyjne oraz współistnienie chorób fizykalnych, szczególnie układu sercowo-naczyniowego [2].

Zaburzenia seksualne a psychiatry

Pomimo wiedzy o tym, jak ważnym aspektem życia każdego człowieka jest seksualność, psychiatry nie poświęcają jej dostatecznej uwagi, lecząc chorego na schizofrenię. Jak wynika z badań Strauss i wsp. [3] psychiatry pytani o zaburzenia seksualne u swoich pacjentów, oszacowali, że u 2 na 3 osoby zaburzenia te mogą być istotne klinicznie i przyczyniać się do po-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Mosiołek
Klinika Psychiatryczna Wydziału Nauki o Zdrowiu WUM
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia
im. prof. Jana Mazurkiewicza
ul. Partyzantów 2/4, 05–802 Pruszków
tel.: 22 758 63 71, faks: 22 758 75 70
e-mail: manitka@tlen.pl

gorszenia współpracy w leczeniu. Ponadto większość badanych psychiatrów wyraziło przekonanie, że ich pacjenci nie poruszą tych problemów spontanicznie. Pomimo posiadanej wiedzy podczas badania pacjenta tylko 10% lekarzy aktywnie zebrało wywiad dotyczący sfery seksualnej [3]. Badanie Straussa i wsp. [3], wskazywało na ważny i aktualny problem nieporuszania z pacjentami tematów wpływu choroby i leczenia na życie seksualne. Część lekarzy nie robi tego, ponieważ uważa, że może to pogorszyć stan pacjenta, spowodować nawrót ostrej fazy choroby, czy też w porównaniu z rozpoznaniem podstawowym ma dużo mniejsze znaczenie. Wyniki badań jednak jasno pokazują, że rozmawianie o seksualności nie destabilizuje pacjentów [4]. Z praktyki klinicznej wynika, że mniej niż 10% pacjentów chorych na schizofrenię spontanicznie zgłasza dysfunkcje seksualne [5]. W przypadku użycia ustrukturyzowanych wywiadów lub autokwestionariuszy, odsetek zgłaszanych przez chorych dysfunkcji seksualnych wzrasta do 16–60% [6]. Co ciekawe, kobiety chore na schizofrenię tworzą trwalsze i bardziej satysfakcjonujące relacje seksualne i mają więcej potomków niż chorzy mężczyźni [2]. Zaburzenia sfery seksualnej często w bardzo znacznym stopniu obniżają jakość życia pacjentów i przyczyniają się do braku współpracy w leczeniu [6, 7]. Jak podaje de Boer i wsp. [1] osoby chore na schizofrenię często wykazują zainteresowanie seksem porównywalne do osób zdrowych i pomimo choroby, nadal mają potrzebę realizowania się w tej sferze życia [6, 7].

Zaburzenia seksualne a objawy psychopatologiczne

Wynik badania *European First Episode Schizophrenia Trial* (EUFEST) wykazał związek pomiędzy objawami psychopatologicznymi a funkcjonowaniem seksualnym [2]. Wysoki wynik podskali ogólnej psychopatologii PANSS był predyktorem wystąpienia nasilonych zaburzeń erekcji, ejakulacji i orgazmu. Wysoki wynik w podskali objawów negatywnych, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, wiązał się z obniżeniem libido, natomiast wysoki wynik w podskali objawów pozytywnych korelował z podwyższeniem libido, które zmniejszało się pod wpływem leczenia [2]. Nieco odmienne wyniki zaprezentował Fan i wsp. [8]. Mężczyźni osiągający wysokie wyniki w PANSS w podskali objawów pozytywnych częściej według niego charakteryzowali się obniżoną aktywnością seksualną, natomiast u kobiet podwyższone wyniki zarówno w podskalach objawów pozytywnych, jak i ogólnej psychopatologii korelowały z zaburzeniami podniecenia i orgazmu. W badaniu tym nie uwidoczniło natomiast związku zaburzeń seksualnych z objawami negatywnymi [8]. Większość chorych na schizofrenię długotrwale przebywających w instytucjach, zarówno mężczyzn, jak i kobiet

podejmuje mniejszą aktywność seksualną. Charakterystyczna jest dla nich również mniejsza częstość oraz brak satysfakcji z relacji seksualnych. Deficyty te korelują z ciężkością objawów psychopatologicznych i długością pobytu w instytucjach [1]. Co ciekawe, wśród tych pacjentów, częstość fantazji seksualnych była nie mniejsza niż w grupie kontrolnej [1].

Zaburzenia seksualne a leki przeciwpsychotyczne

Wynik badania EUFEST obejmujące 498 pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, w tym 30% dotychczas nieleczonych farmakologicznie, wykazał wpływ leczenia haloperidolem, olanzapiną, kwetiapiną, amisulpridem, ziprazidonem na funkcje seksualne (badane w punkcie początkowym i po 12 miesiącach terapii) [2]. U mężczyzn po roku leczenia doszło do zwiększenia rozpowszechnienia ginekomastii (z 1,3% do 4,2%), pozostałe zaburzenia — libido, erekcji i ejakulacji, orgazmu okazały się rzadsze, choć i tak powszechne — deficyty w odczuwaniu pożądania stwierdzano niemal u jednej trzeciej badanych [2]. Wynik ów może wskazywać na to, że sam proces chorobowy w schizofrenii ma nie mniejszy udział w zaburzeniach seksualnych niż działania niepożądane farmakoterapii. U kobiet po 12 miesiącach leczenia przeciwpsychotycznego większe rozpowszechnienie dotyczyło natomiast suchości pochwy i zaburzeń orgazmu. Zmniejszyła się natomiast prevalencja zaburzeń miesiączkowania i libido, choć i tak dotyczyła jednej czwartej pacjentek [2]. Co ciekawe, w badaniu EUFEST, w przeciwieństwie do innych prób, nie wykazano znaczących różnic w nasileniu dysfunkcji seksualnych w zależności od stosowanego leku przeciwpsychotycznego (LPP) W badaniu Dossenbach i wsp. [9] olanzapina i kwetiapina powodowały znacząco mniej zaburzeń seksualnych oraz miesiączkowania niż risperidon i haloperidol. Z analizy przeprowadzonej przez Baggaley [7] porównującej wpływ różnych LPP na dysfunkcje seksualne wynika, że najczęściej powoduje je risperidon, następnie haloperidol, olanzapina, kwetiapina. Arypiprazol był skazywany jako LPP wywołujący dysfunkcje seksualne w najmniejszym stopniu. Podobne wyniki uzyskał w swoim badaniu Knegtering i wsp. [5], przy czym uwzględniono w nim także wpływ klozapiny na występowanie dysfunkcji seksualnych. Wyniki tego badania pokazują, że w skali ryzyka powodowania zaburzeń czynności seksualnych, największe ryzyko jest związane ze stosowaniem haloperidolu, następnie z klozapiną i olanzapiną. Generalnie LPP mogą różnie wpływać na kolejne fazy stosunku seksualnego. Uczucie pożądania, według metaanalizy Serretti i wsp. [6] było obniżone po lekach p/psychotycznych u 12% pacjentów stosujących arypiprazol i u 38% stosujących klozapinę (w badaniu Knegteringa to odpowiednio 6% dla arypiprazolu i aż

50% dla risperidonu) [5, 6]. Zaburzenia erekcji mogą się pojawiać u 46% pacjentów przyjmujących tioridazynę oraz 39% przyjmujących risperidon [5, 6]. Rzadkim, opisywanym w pojedynczych przypadkach, powikłaniem powodowanym przez LPP jest priapizm — przedłużona, bolesna, przetrwała erekcja wymagająca interwencji urologicznej. Pomimo leczenia, u 40–50% pacjentów mogą się rozwinąć następcze zaburzenia erekcji z powodu niedokrwienia i zwłóknienia ciał jamistych [10]. Nie jest jasny mechanizm, w jakim LPP powodują priapizm, ale obserwuje się go częściej u pacjentów przyjmujących LPP będące silnymi antagonistami receptorów alfa 1 i alfa 2 — risperidon, kłozapinę, kwetiapinę [10]. Lekami najrzadziej powodującymi zaburzenia orgazmu są, według badaczy, aripiprazol i olanzapina (odpowiednio 4% i 3% pacjentów), natomiast szczególnie często powodują je tioridazyna i risperidon (oba leki u ponad 45% pacjentów) [5, 6]. Zaburzenia ejakulacji, czyli między innymi zmniejszoną objętość nasienia, aspermię, najczęściej wywołuje leczenie risperidonem, a najrzadziej aripiprazolem [5, 6]. Spontaniczną ejakulację obserwowano u pacjentów, u których stosowano zuklopentiksol, trifluoperazyna oraz risperidon [1].

Farmakologiczne mechanizmy zaburzeń funkcji seksualnych powodowanych przez LPP

Jednym z najważniejszych mechanizmów, w których LPP prowadzą do zaburzeń funkcji seksualnych, jest ich antagonizm wobec receptorów dopaminowych [1, 5]. Mezo limbiczne neurony dopaminergiczne odpowiadają za kontrolę i wyzwalanie potrzeb związanych z głodem, pragnieniem, popędem seksualnym oraz motywacją do podtrzymania stanu przyjemności i unikania bólu [11]. Dopamina jest również związana z układem nagrody w hipokampie, którego stymulacja lub hamowanie ma wpływ również na zachowania seksualne [1]. Z antydopaminowym działaniem LPP wiąże się również zwiększenie stężenia prolaktyny, ponieważ dopamina hamuje wydzielanie tego hormonu z przysadki [5]. Dotyczy to szczególnie LPP I generacji oraz risperidonu, paliperidonu i amisulpridu [12]. Stężenie prolaktyny zwiększa się również w czasie snu, stresu oraz w zaburzeniach psychotycznych [2]. Hiperprolaktynemia upośledza funkcjonowanie seksualne poprzez oddziaływanie na hormony płciowe w osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej [13]. Powoduje także zaburzenia miesiączkowania i mlekotok [5]. Pomimo wyjaśnionego podłoża patofizjologicznego, rola hiperprolaktynemii w zaburzeniach seksualnych w różnych badaniach nie przedstawia się tak jednoznacznie. W badaniu Konarzewskiej i wsp. [14] dowiedziono, że risperidon powodował większy niż olanzapina wzrost stężenia prolaktyny, wiązał się

z obniżonym stężeniem testosteronu i hormonu folikulotropowego (FSH) oraz gorszą współpracą chorych w leczeniu. Co ciekawe, nasilenie zaburzeń seksualnych oraz niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich było znacząco większe u pacjentów przyjmujących risperidon, nie korelowało natomiast bezpośrednio ze stężeniem prolaktyny ani hormonów płciowych [14]. Część badaczy jest zdania, że takie LPP jak kłozapina, kwetiapina, olanzapina, nie powodując długotrwałego wzrostu prolaktyny, w mniejszym stopniu przyczyniają się do dysfunkcji seksualnych [5, 6]. W badaniu Smith i wsp. [15] wykazano, że u mężczyzn hiperprolaktynemia korelowała jedynie z zaburzeniami erekcji, natomiast u kobiet zarówno z obniżeniem libido jak i fizycznego podniecenia. Postuluje się, że znaczenie dla nasilenia działań niepożądanych w tkankach obwodowych ma również lipofilność danej substancji, która sprzyja jej przenikaniu przez barierę krew–mózg [16]. Risperidon, paliperidon, amisulprid, oprócz tego że są silnymi antagonistami receptorów adrenergicznych, są również substancjami o słabej lipofilności, co utrudnia przenikanie bariery krew–mózg [16]. W związku z tą właściwością, by osiągnąć taki sam efekt działania na ośrodkowy układ nerwowy muszą być podane w relatywnie większych dawkach, co wiąże się z wyższym ich stężeniem w tkankach obwodowych, również w przysadce mózgowej, znajdującej się poza barierą krew–mózg [16]. Wpływ hiperprolaktynemii na zaburzeniach seksualnych został zakwestionowany w dwóch badaniach Westheide i wsp. [17, 18], obejmujących w sumie kilkuset pacjentów leczonych LPP. Nie wykazano w nich występowania znaczących różnic w nasileniu dysfunkcji pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących LPP zwiększających stężenie prolaktyny oraz LPP nie podwyższających jego stężenia. Canuso i wsp. [12] nie wykazali różnic w funkcji jajników u pacjentek leczonych LPP z normo- i hiperprolaktynemią. W obu grupach stwierdzono podobną częstość zaburzeń miesiączkowania oraz obniżenie poniżej normy stężenia estradiolu w fazie przedowulacyjnej. Również Knegtering i wsp. [5] stwierdzili, że u chorych na schizofrenię tylko 40% zaburzeń seksualnych wiązało się z właściwością LPP do zwiększania stężenia prolaktyny [5]. W patofizjologicznych mechanizmach zaburzeń funkcjonowania seksualnego podnosi się również znaczenie działania -adrenolityczne, antycholinergicznego oraz antyhistaminowego leków, między innymi w związku z efektem sedatywnym [1]. Niebagatelną rolę odgrywa także oddziaływanie na receptory serotoninowe: agonizm wobec receptora 5-HT₂ zmniejsza zdolność do osiągnięcia orgazmu, natomiast agonizm wobec receptora 5-HT₁ oraz antagonizm wobec receptora 5-HT_{2a} i -2c wpływają korzystnie na funkcje seksualne [3, 19].

Strategie leczenia dysfunkcji seksualnych związanych z farmakoterapią przeciwpsychotyczną

Pierwszym krokiem do właściwego terapii dysfunkcji będących skutkiem ubocznym leczenia jest rutynowe, dokładne zbieranie wywiadu dotyczącego tej sfery życia pacjenta [2]. Do powszechnie stosowanych opcji terapeutycznych należy zmiana LPP, dodanie aripiprazolu czy agonisty dopaminy, lub też zamiana silnego antagonisty dopaminy na aripiprazol — w każdym przypadku konieczna jest ocena zwiększenia nasilenia objawów psychotycznych w związku z planowanymi modyfikacjami terapii [1, 20]. W badaniu *Schizophrenia Trial of Aripiprazole* (STAR) jednoznacznie stwierdzono, że aripiprazol ma potencjał do zmniejszania nasilenia dyfunkcji seksualnych, co przyczynia się do poprawy współpracy pacjenta w leczeniu [21]. Prowadzono również randomizowane badania, w których po zmianie leczenia z risperidonu na kwetiapinę, u części pacjentów udało się uzyskać obniżenie stężenia prolaktyny oraz poprawę funkcjonowania seksualnego [22, 23]. Znane są badania, w których poprawę funkcjonowania seksualnego uzyskiwano po dołączeniu do terapii przeciwpsychotycznej leków zwiększających przeżywalność dopaminergiczną — kabergoliny, amantadyny, imipraminy [1].

Podsumowanie

W leczeniu schizofrenii zazwyczaj uwaga jest skupiona na objawach, w przekonaniu terapeutów, najbardziej znaczących, przy uznaniu wystąpienia dysfunkcji seksualnych za mniej istotne niż redukcja objawów psychopatologicznych. Warto jednak przypomnieć, że problemy związane ze sferą seksualną pacjentów niejednokrotnie stają się przyczyną pogarszania się współpracy i w konsekwencji odstawienia leków. Chorzy na schizofrenię mogą mieć trudność w podnoszeniu w trakcie rozmowy z lekarzem tematów związanych z ich funkcjonowaniem seksualnym. Wyniki badań pokazują, że mniej niż 10% pacjentów cho-

rych na schizofrenię spontanicznie zgłasza występowanie dysfunkcji seksualnych w trakcie rozmowy [5], natomiast w przypadku stosowania ustrukturyzowanych wywiadów lub autokwestionariuszy odsetek chorych zgłaszających dysfunkcje seksualne zwiększa się do 16–60% [6]. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy może być skrupowanie, zarówno lekarza jak i chorego, związane z poruszaniem w ich ocenie intymnych tematów, zahamowanie związane z wychowaniem i obyczajowością i nieuznanie problemów seksualnych w procesie leczenia za ważne. Panuje przekonanie, że rozmowa na „te tematy” niepotrzebnie tylko uświadomi choremu problem i może stać się przyczyną braku współpracy. Warto jednak przypomnieć, że seksualność jest niezwykle ważną sferą każdego człowieka, w tym również osoby chorej na schizofrenię. Seksualność odpowiada za akceptowanie własnego ciała, postrzeganie siebie, poczucie emocjonalnej więzi oraz zdolność do tworzenia związków. Dlatego wywiad dotyczący dysfunkcji seksualnych należy traktować jako integralną część każdego badania psychiatrycznego. Ważne, aby w trakcie zbierania wywiadu pytać wprost, w przypadku wątpliwości dopytywać, nie interpretować wypowiedzi pacjenta, nie oceniać, nie wprowadzać własnych ocen moralnych i kulturowych — stworzyć atmosferę dającą pacjentowi poczucie bezpieczeństwa oraz przestrzeń do rozmowy nawet na najbardziej w jego ocenie intymne tematy. Warto pamiętać, że definicja remisji w schizofrenii zakłada poprawę funkcjonowania we wszystkich wymiarach: społecznym, zawodowym i osobistym, a ten ostatni jest powiązany ze sferą seksualną. Według raportu Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia w 2014 roku w Polsce leczonych było 187 021 chorych z rozpoznaniem schizofrenii. W latach 2010–2014 liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem F20 wzrosła o 3,44%.

Ciągle istnieje potrzeba dalszych badań dotyczących seksualnej sfery życia pacjentów ze schizofrenią.

Streszczenie

Na przebieg schizofrenii wpływają między innymi takie czynniki, jak stosowane leczenie farmakologiczne, oddziaływania psychoterapeutyczne, dostępność opieki, czy środowisko, w którym funkcjonuje pacjent. Jednym z kluczowych czynników wpływających na rokowanie w schizofrenii pozostaje jednak poziom współpracy w terapii. Ważnym czynnikiem mogącym wpływać na poziom współpracy w leczeniu, któremu niestety poświęca się zbyt mało uwagi, jest seksualność osób chorujących na schizofrenię. Przyczyny tego zjawiska mogą być różnorakie. Zarówno lekarze jak i pacjenci mogą czasami czuć się nieswojo, poruszając tematy związane z seksualnością. Pacjenci mogą odczuwać lęk przed innymi osobami, wstyd przed poruszaniem tematyki intymnej, mieć poczucie, że rozmowy na temat seksualności są mniej istotne niż na przykład na temat objawów choroby, może to być związane także z odczuwaną przez chorych nieufnością czy też utrzymującymi się objawami psychotycznymi. W artykule przedstawiono wpływ najistotniejszych czynników wpływających na funkcjonowanie seksualne pacjentów ze schizofrenią. Pokazano, jak wielkie znaczenie na seksualność ma sam proces chorobowy oraz w jaki sposób może się ona modyfikować poprzez włączenie leków psychotropowych.

Psychiatria 2017; 14, 1: 35–39

Słowa kluczowe: schizofrenia, seksualność, leczenie

Piśmiennictwo:

1. de Boer MK, Castelein S, Wiersma D, et al. The facts about sexual (Dys)function in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings. *Schizophr Bull.* 2015; 41(3): 674–686, doi: [10.1093/schbul/sbv001](https://doi.org/10.1093/schbul/sbv001), indexed in Pubmed: [25721311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25721311/).
2. Malik P, Kemmler G, Hummer M, et al. EUFEST Study Group. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: results from European First Episode Schizophrenia Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2011; 31(3): 274–280, doi: [10.1097/JCP.0b013e3182199bcc](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182199bcc), indexed in Pubmed: [21508850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508850/).
3. Strauss B, Gross J. [Psychotropic drug-induced changes in sexuality--frequency and relevance in psychiatric practice]. *Psychiatr Prax.* 1984; 11(2): 49–55, indexed in Pubmed: [6718602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6718602/).
4. McCann E. The expression of sexuality in people with psychosis: breaking the taboos. *J Adv Nurs.* 2000; 32(1): 132–138, doi: [10.1046/j.1365-2648.2000.01452.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2000.01452.x), indexed in Pubmed: [10886444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10886444/).
5. Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S, et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33(6): 711–717, doi: [10.1016/j.psychneuen.2008.02.008](https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2008.02.008), indexed in Pubmed: [18395353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18395353/).
6. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011; 26(3): 130–140, doi: [10.1097/YIC.0b013e31828341e434](https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e31828341e434), indexed in Pubmed: [21191308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191308/).
7. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol.* 2008; 23(3): 201–209, doi: [10.1002/hup.924](https://doi.org/10.1002/hup.924), indexed in Pubmed: [18338766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18338766/).
8. Fan X, Henderson DC, Chiang E, et al. Sexual functioning, psychopathology and quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007; 94(1-3): 119–127, doi: [10.1016/j.schres.2007.04.033](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.033), indexed in Pubmed: [17590315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17590315/).
9. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S, et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry.* 2006; 21(4): 251–258, doi: [10.1016/j.eurpsy.2005.12.005](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.12.005), indexed in Pubmed: [16530390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530390/).
10. Compton MT, Miller AH. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62(5): 362–366, doi: [10.4088/jcp.v62n0510](https://doi.org/10.4088/jcp.v62n0510), indexed in Pubmed: [11411819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11411819/).
11. Arias-Carrión O, Poppel E. Dopamine, learning and reward — seeking behavior. *Act Neurobiol Exp* 2007; 67(4): 481–488.
12. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, et al. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res.* 2002; 111(1): 11–20, doi: [10.1176/ajp.137.8.921](https://doi.org/10.1176/ajp.137.8.921), indexed in Pubmed: [12140115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12140115/).
13. Bancroft J. Endocrinology of sexual function. *Clin Obstet Gynaecol.* 1980; 7(2): 253–281, indexed in Pubmed: [7002410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7002410/).
14. Konarzewska B, Wolczyński S, Szulc A, et al. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2009; 34(1): 129–139, doi: [10.1016/j.psychneuen.2008.08.015](https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2008.08.015), indexed in Pubmed: [18838228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838228/).
15. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry.* 2002; 181: 49–55, doi: [10.2165/00128415-200209120-00010](https://doi.org/10.2165/00128415-200209120-00010), indexed in Pubmed: [12091263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091263/).
16. Kapur S, Langlois X, Vinken P, et al. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: a pharmacological analysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302(3): 1129–1134, doi: [10.1124/jpet.102.035303](https://doi.org/10.1124/jpet.102.035303), indexed in Pubmed: [12183672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12183672/).
17. Westheide J, Cohen S, Bender S, et al. Sexual dysfunction in psychiatric inpatients the role of antipsychotic medication. *Pharmacopsychiatry.* 2007; 40(4): 140–145, doi: [10.1055/s-2007-981480](https://doi.org/10.1055/s-2007-981480), indexed in Pubmed: [17694475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17694475/).
18. Westheide J, Cvetanovska G, Albrecht C, et al. Prolactin, subjective well-being and sexual dysfunction: an open label observational study comparing quetiapine with risperidone. *J Sex Med.* 2008; 5(12): 2816–2826, doi: [10.1111/j.1743-6109.2008.00859.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00859.x), indexed in Pubmed: [18466271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18466271/).
19. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29(2): 157–164, doi: [10.1097/JCP.0b013e31819c76e9](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31819c76e9), indexed in Pubmed: [19512977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19512977/).
20. Nunes LV, Moreira HC, Razzouk D, et al. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review. *J Sex Marital Ther.* 2012; 38(3): 281–301, doi: [10.1080/0092623X.2011.606883](https://doi.org/10.1080/0092623X.2011.606883), indexed in Pubmed: [22533871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22533871/).
21. Hanssens L, L'Italien G, Loze JY, et al. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry.* 2008; 8: 95, doi: [10.1186/1471-244X-8-95](https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-95), indexed in Pubmed: [19102734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19102734/).
22. Nakonezny PA, Byerly MJ, Rush AJ. The relationship between serum prolactin level and sexual functioning among male outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized double-blind trial of risperidone vs. quetiapine. *J Sex Marital Ther.* 2007; 33(3): 203–216, doi: [10.1080/00926230701267829](https://doi.org/10.1080/00926230701267829), indexed in Pubmed: [17454518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17454518/).
23. Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ. Sexual functioning associated with quetiapine switch vs. risperidone continuation in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized double-blind pilot trial. *Psychiatry Res.* 2008; 159(1-2): 115–120, doi: [10.1016/j.psychres.2007.02.014](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.02.014), indexed in Pubmed: [18295343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295343/).

Adrian Andrzej Chrobak¹, Weronika Janeczko², Marcin Siwek³, Dominika Dudek³

¹Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

²Koło Naukowe Chorób Afektywnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

³Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Głęboka stymulacja mózgu jako metoda leczenia depresji lekoopornej w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej — przegląd badań neuroobrazowych i eksperymentalnych

Deep brain stimulation as a method of treatment in treatment-resistant depression in bipolar disorder: neuroimaging and clinical trials review

Abstract

Bipolar disorder (BD) — psychiatric disorder characterized by at least one manic or hypomanic state and recurrent episodes of depression, is one of the main causes of disability among young adults. Depression — dominant in the course of BD is particularly prone to be treatment resistant. A new experimental treatment for refractory depression in the course of bipolar disorder is deep brain stimulation (DBS), associated with a single neurosurgical low – risk procedure, causes immediate antidepressant effect.

Neuroimaging studies have shown sIMFB (supero-lateral branch of the medial forebrain bundle) as the most reactive for deep brain stimulation. Further studies on stimulating sIMFB carried out in the selected groups of treatment-resistant depressive patients with BD are needed.

Psychiatry 2017; 14, 1: 40–46

Key words: deep brain stimulation, bipolar disorder, treatment-resistant depression, refractory depression

Wstęp

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest przewlekłym zaburzeniem psychicznym stanowiącym jedną z dziesięciu głównych przyczyn niepełnosprawności wśród młodych dorosłych [1, 2]. Charakteryzuje się występowaniem nawracających stanów depresyjnych, maniakałnych/hipomaniakałnych oraz mieszanych. Depresja w przebiegu ChAD stanowi dominującą fazą choroby — jednocześnie główny czynnik obniżający jakość życia pacjentów i odpowiedzialny za największą

śmiertelność w tej grupie klinicznej. Faza depresji jest również szczególnie narażona na lekooporność. Stan ten definiuje się jako brak uzyskania remisji po zastosowaniu terapii adekwatną dawką litu (0,8 mEq/l stężenia w osoczu) lub adekwatną dawką stabilizatora nastroju z dodatkiem lamotryginy (50–200 mg/d.) lub monoterapią kwetiapiny (300–600 mg/d.) [3]. Szacuje się, że depresja lekooporna występuje u większości pacjentów z ChAD w którymś z okresów choroby [4]. Lekooporność w zaburzeniach afektywnych jest jednym ze wskazań do zastosowania elektrowstrząsów (EW). Wyniki badania *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR-D)* pokazały, że elektrowstrząsy są najskuteczniejszą metodą leczenia depresji lekoopornej ze wskaźnikami remisji wynoszącymi około

Adres do korespondencji:

Weronika Janeczko
Koło Naukowe Chorób Afektywnych UJCM
ul. Świętej Anny 12
31–008 Kraków
e-mail: weronika.zuzanna.janeczko@gmail.com

50% [5, 6]. Część rezultatów badań wykazuje jednak ich większą skuteczność w przypadku depresji lekoopornej występującej w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) niż w przebiegu ChAD [5, 7]. Pomimo pozytywnych efektów są związane z wieloma ograniczeniami i działaniami niepożądanymi. Mogą one wynikać z konieczności zastosowania procedury znieczulenia ogólnego, niedotlenienia mózgu podczas zabiegu lub interakcji pomiędzy podawanymi lekami. Do objawów szczególnie uporczywych należą zaburzenia w postaci niepamięci wstecznej i następczej [5, 7, 8]. Niepamięć wsteczna uniemożliwia przypomnienia części zdarzeń z okresu 1–3 miesięcy przed zabiegiem. Niepamięć następcza uniemożliwia zapamiętanie nowych informacji w okresie 1–3 tygodni po zakończeniu EW. Zaburzenia te ustępują zwykle w ciągu około 3 miesięcy [8–10]. Ponadto istnieje szczególna grupa pacjentów, u których skuteczność kolejnych zabiegów maleje, co jest wskazaniem do zastosowania serii zabiegów w różnych odstępach czasowych tak zwanych zabiegów przypominających lub podtrzymujących. Liczba ośrodków w Polsce, w których przeprowadzane są te zabiegi, jest jednak niewielka, a zgłaszanie się na nie bywa uciążliwe dla pacjentów.

W związku z tymi ograniczeniami, dla pewnej szczególnej, wyselekcjonowanej grupy pacjentów z depresją lekooporną w przebiegu ChAD, u których leczenie za pomocą EW okazało się nieskuteczne, inne metody leczenia biologicznego mogłyby stanowić alternatywę. Wyniki dotychczasowych badań z wykorzystaniem powtarzalnej przeczaskowej stymulacji magnetycznej (rTMS, *repetitive transcranial magnetic stimulation*) wykazały efekty o niskiej istotności klinicznej [11].

Obiecującą metodą alternatywną może być głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*). W przeciwieństwie do EW i rTMS, działa ona specyficznie, ponieważ wszczepiony stymulator pobudza niewielki, wyselekcjonowany obszar mózgowia. Głęboka stymulacja mózgu została wprowadzona do leczenia między innymi w chorobie Parkinsona, dystonii, zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych i depresji lekoopornej [12].

Celem tej pracy jest omówienie badań neuroobrazowych wskazujących na najistotniejsze zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z ChAD, a następnie przedstawienie przeprowadzonych do tej pory badań wykorzystujących terapię DBS w tej grupie klinicznej.

Neuroobrazowanie w ChAD

Obrazowanie tensora dyfuzji

Obrazowanie tensora dyfuzji (DTI, *diffusion tensor imaging*) jest techniką rezonansu magnetycznego wrażliwą

na ruch cząsteczek wody wykorzystywaną do obrazowania mikrostruktury istoty białej w ChAD [13]. W opisie DTI wykorzystuje się kilka parametrów: anizotropię frakcyjną (FA, *fractional anisotropy*) odwzorowującą koherencję aksonalną oraz dyfuzyjność osiową (AD, *axial diffusivity*) i radialną (RD, *radial diffusivity*) umożliwiające obserwowanie dyfuzji wody zarówno równolegle i prostopadle do kierunku przebiegu włókien istoty białej, dzięki czemu można odwzorować jej integralność [13, 14]. Innym wskaźnikiem stosowanym zamiast AD i RD jest pozorny współczynnik dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*) — im wyższy, tym mniej ograniczona dyfuzja [15]. Metaanaliza badań neuroobrazowych wykorzystujących technikę DTI u pacjentów z ChAD wskazała na trzy główne klastry o obniżonej anizotropii frakcyjnej w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [16]. Największy klaster obejmował sieć istoty białej zlokalizowaną pod zakrętami prawej okolicy skroniowo-ciemieniowej (*right posterior sub-gyral, temporoparietal region*). Zmiana ta była prawdopodobnie związana z zaburzeniami ciągłości uwagi u pacjentów z ChAD. Pokazano również związek między obniżoną FA ciemieniowej istoty białej a zaburzeniami funkcji wykonawczych u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy. Metaanaliza ta wykazała także obniżoną FA w obrębie lewego przedniego zakrętu obręczy, obszaru najprawdopodobniej związanego z zaburzoną regulacją emocji w ChAD. Autorzy wskazują, że wyniki pochodzące z badań pacjentów z ChAD I miały największe znaczenie dla uzyskanego wyniku metaanalizy.

Wynik badania DTI przeprowadzonego przez Ambrosi i wsp. [13] potwierdził, że pacjenci z ChAD I (25 osób) wykazują niższą FA istoty białej prawej okolicy skroniowej oraz wyższą RD w okolicy przedczołowej i skroniowej. Natomiast ChAD II (25 osób) cechuje niższa niż w ChAD I FA w prawym przedkliniku oraz obszarach czołowych i przedczołowych. Dodatkowo u pacjentów z ChAD II porównanych z ChAD I i grupą kontrolną (50 osób) zaobserwowano niższą FA w prawym pęczku podłużnym dolnym (ILF, *inferior longitudinal fasciculus*). Cała grupa pacjentów z ChAD wykazała redukcję w AD i RD w lewym obszarze ILF, prawej drodze korowo-rdzeniowej, dwustronnie w mózdzku oraz obniżony AD w lewej torebce wewnętrznej. Na podstawie badań depresji przeprowadzanych na zwierzęcych modelach można sądzić, że zaburzona mielinizacja ILF jest odpowiedzialna za mechanizmy depresyjne u pacjentów z ChAD [17].

Nieprawidłowości widoczne w strukturze istoty białej zostały uznane za kluczowe w przebiegu ChAD przez Bellani i wsp. [15] w najnowszej metaanalizie dotyczącej DTI i plastyczności mielinowej. Obejmowała ona 3184 pacjentów ChAD porównanych z 2958 zdrowymi ochot-

nikami. Większość wyników badań DTI, dotyczących wybranych obszarów mózgu wykazało, że u pacjentów z ChAD w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną występuje niższa FA, głównie w istocie białej okolicy przedczołowej, przedniej obręczy, okolic spoidła wielkiego i limbiczno-prążkowiowych. Dodatkowo, potwierdzono zmniejszoną spójność i wyrównanie pęczków w regionach: głębokiej istoty białej płatów czołowych i potylicznych, przedniej obręczy, spoidła wielkiego, przedniej części wieńca promienistego i torebki wewnętrznej. Trzeba jednak pamiętać, że rezultaty te dotyczą jedynie wybranych regionów mózgu.

Natomiast analizy wokselowe całego mózgu bez wybranego *a priori* miejsca obserwacji pokazują obniżoną FA we wszystkich głównych drogach istoty białej — silniej jednak w ChAD I niż w ChAD II [16]. Wyniki te da się zaobserwować w prawej skroniowo-ciemieniowej istocie białej z udziałem zarówno obszaru dolnego pęczka czołowo-potylicznego (IFOF, *inferior fronto-occipital fasciculus*), jak i ILF oraz lewej obręczy i lewego przedniego zakrętu obręczy. Te wyniki wskazują, że charakterystyczne dla ChAD mogą być zmiany w strukturze istoty białej, które nie dotyczą tylko przedniej drogi czołowo-limbicznej, ale także włókien łączących korę czołową i ciemieniową [16].

Zespół ten wspomina również o globalnej redukcji istoty białej i klastrach obniżonej FA u pacjentów z ChAD, počawszy od przedczołowej istoty białej do płata spoidła wielkiego i tylnego pęczka obręczy. Stwierdzono też, że leczenie farmakologiczne litem nie wpływa na wyniki DTI istoty białej. Autorzy wspominali także metaanalizę badań wokselowych, w której opisano dwa klastry FA i zmiany średniej dyfuzyjności w prawej półkuli, w obszarach odpowiedzialnych za przetwarzanie emocji. Pierwszy — zlokalizowany blisko prawego zakrętu przyhipokampowego w istocie białej, przez którą SLF i dolny ILF i tylna promienistość wzgórzowa, a drugi w pobliżu prawego spoidła wielkiego ACC i prawej kory pod kolanem spoidła wielkiego. Zakłócona łączność między tymi regionami i grzbietową poznawczą siecią połączeń mogą odgrywać rolę w nadmiernej reaktywności ACC i sgACC. Takie nieprawidłowości w integralności istoty białej mogą być przyczyną niestabilności przetwarzania emocji u osób z ChAD. Autorzy podejrzewają również, że lekooporność bywa warunkowana podwyższoną dyfuzyjnością radialną i średnim współczynnikiem dyfuzji w uszkodzonych szlakach istoty białej odpowiedzialnych za deficyt poznawczy i emocjonalny [16].

W najnowszym przeglądzie badań obrazowych [18] stwierdzają na podstawie analizy DTI, że integralność istoty białej obszarów skroniowych jest mniejsza w ChAD II niż w ChAD I. Wynik ten nie jest jednak

zgodny z częścią podobnych prac. Można więc sądzić, że ostateczne porównanie ChAD I i ChAD II wymaga dalszych badań.

Badania morfometryczne

Metaanaliza badań obrazowych 321 pacjentów z ChAD I i 442 zdrowych ochotników wykazała, że pacjenci z ChAD I cechują się zwiększoną objętością prawej komory bocznej, lewego płata skroniowego i prawej skorupy [19]. Ci zażywający lit cechują się większą objętością hipokampa i ciała migdałowatego niż pacjenci niezażywający litu i zdrowi ochotnicy.

Metaanaliza obrazowych badań wokselowych [20] opisująca 210 pacjentów z ChAD I i 298 zdrowych ochotników wykazała, że w ChAD występuje prawostronny pojedynczy klaster zredukowanej istoty szarej obejmujący wyspę, górny i środkowy zakręt skroniowy, okolicę skroniową, wieczkową, część trójkątną, dolny zakręt czołowy i przedmurze, odpowiadające polom korowym 21, 22, 44, 45 i 47 według Brodmana. Houenou i wsp. [21] dokonali przeglądu dwóch metaanaliz dotyczących markerów ChAD w neuroobrazowaniu — metaanalizy badań fMRI (*functional magnetic resonance imaging*) oraz VBM (*voxel-based morphometry*). Dotyczył on 598 pacjentów z ChAD porównanych z 715 zdrowymi ochotnikami. W badaniach fMRI u pacjentów w fazie eutymii pojawiał się klaster wzmożonej aktywacji obejmujący lewy zakręt przyhipokampalny i jądro migdałowate, w grupie kontrolnej wystąpiły natomiast klastry po prawej stronie w przedklinku, wzgórz i mózdzku. U pacjentów w fazie manii wystąpiły klastry podwyższonej aktywności w jądrze migdałowatym oraz w lewym zakręcie przyhipokampalnym, lewym wzgórz i prawym zakręcie czołowym środkowym. W grupie kontrolnej zaobserwowano zwiększoną aktywację w prawym zakręcie czołowym dolnym. Porównując wszystkich pacjentów z ChAD z grupą kontrolną, badacze opisali większą aktywność w grupy kontrolnej w 5 klastrach w prawej półkuli: zakręcie czołowym środkowym i dolnym, przedklinku i wzgórz oraz w prawym mózdzku. Chorzy na ChAD wykazali natomiast większą aktywność mózgu w klastrach zlokalizowanych na obszarze rozciągającym się od lewego zakrętu przyhipokampalnego do jądra migdałowatego, jądra ogoniastego i wzgórz oraz w zakręcie czołowym środkowym. Analiza wokselowa wykazała, że pacjenci z ChAD nie różnią się istotnie od grupy kontrolnej pod względem liczby klastrów w istocie szarej (stwierdzono jednak występowanie 3 klastrów redukcji w prawym zakręcie przedczołowym i obręczy oraz lewym zakręcie czołowym dolnym). Rezultaty opisane przez Houenou potwierdzają opisane wcześniej neurobiologiczne

modele ChAD. Zespół podtrzymuje sugestię, że brak równowagi pomiędzy mózgowymi układami korowo-poznawczym i limbicznym może być uważany za neurobiologiczny marker tej choroby.

Wynik badania poświęconego analizie wolumetrycznej struktur podkorowych w ChAD [22], przeprowadzone w grupie 1710 chorych i 2594 zdrowych ochotników wykazał, że chorzy na ChAD cechują się obniżoną objętością hipokampa i wzgórza oraz zwiększona objętością komórek bocznych. Podział na typ I i typ II choroby wykazał, że pacjenci z ChAD I cechują się istotnie większą objętością komórek bocznych mózgu i mniejszą objętością hipokampa i ciała migdałowatego niż osoby zdrowe. Nie opisano jednak różnic pomiędzy pacjentami z ChAD I i ChAD II.

Hozer i Houenou [18] przeprowadzili najnowszy przegląd systematyczny badań obrazowych ChAD. Trzy wyniki badań sMRI wykazały, że w ChAD I obserwuje się mniejszą objętość substancji szarej w przysrodkowej korze orbito-frontalnej i lewej grzbietowej okolicy skroniowej. Występuje również tendencja do zmniejszania się objętości istoty szarej w okolicach czołowej, skroniowej, ciemieniowej, potylicznej i tylnej okolicy zakrętu obręczy. Zmniejszona jest też objętość skorupy. Wyniki dwóch badań nie wykazały jednak różnicy między ChAD a ChAD II, ale potwierdziły grubość i powierzchnię kory czołowej i skroniowej oraz objętość komórek mózgu i hipokampa. W badaniach fMRI wykazano, że w ChAD II porównanym z ChAD I powiększona jest objętość skorupy i obustronnie podwyższona aktywność prążkowiec oraz obniżenie reaktywności jądra migdałowatego, a w ChAD I podwyższona reaktywność emocjonalną.

Zgodnie z opisanymi badaniami neuroobrazowymi, w ChAD występuje kilka obszarów, w których obserwuje się nieprawidłowości w integralności istoty białej, będące możliwą przyczyną niestabilności przetwarzania emocji o osób z ChAD.

Zaburzenia koherencji aksonalnej pojawiają się w regionie zakrętów prawej okolicy skroniowo-ciemieniowej z udziałem zarówno IFOF, SLF, jak i ILF oraz lewego przedniego zakrętu obręczy, tylnej promienistości wzgórzowej, w istocie białej okolicy przedczołowej, okolicach spoidła wielkiego oraz limbiczno-prążkowiowych. Wyniki badań DTI wskazały na zaburzenia w obrębie lewego obszaru ILF, prawej drodze korowo-rdzeniowej oraz obustronnych zaburzeń w obrębie mózdzku.

Opisane rezultaty badań neuroobrazowe wskazały regiony kluczowe dla ChAD. Na ich podstawie w związku brakiem remisji niektórych pacjentów, nawet po zastosowaniu EW, najbardziej znaczące obszary o obniżonej koherencji i integralności aksonalnej zaczęto stymulować metodą DBS. Były to ośrodki podspoidłowej części

zakrętu obręczy, brzuszno-prążkowiec, obszaru jądra półleżącego oraz grzbietowo-bocznej gałęzi pęczka przysrodkowego przodomózgowia. W kolejnej części artykułu zostały przedstawione badania eksperymentalne nad stymulacją powyższych obszarów.

DBS w leczeniu depresji lekoopornej

Istnieje kilka hipotez opisujących mechanizm działania procedury neurochirurgicznej, jaką jest DBS. Zaimplantowany stymulator, przez poprowadzone pod skórą przewody, wysyła impulsy elektryczne do określonego, niewielkiego obszaru mózgu. Z badań neurofizjologicznych wynika, że DBS powoduje zmiany wzorców oscylacyjnych neuronów, które znacząco wpływają na funkcjonowanie stymulowanej struktury. Rezultat stosowania tej metody, prowadzący do powstawania nowych hamujących i pobudzających połączeń synaptycznych, jest widoczny w zachowaniu jednostki objętej DBS [23]. Początkowo twierdzono, że może mieć efekt podobny do lezji w obrębie struktury, na którą oddziałuje. Obecnie uważa się, że głęboka stymulacja mózgu niesie minimalne niebezpieczeństwo powikłań. Ryzyko krwotoku wewnątrzczaszkowego spowodowanego zabiegiem zamyka się oscyluje w granicach 1–3%, natomiast, dodatkowo, możliwość zakażenia czy niesprawności sprzętu operacyjnego zwiększa całościowe ryzyko do 5–10% [23]. Głęboka stymulacja mózgu jest określana jako ulepszona i znacznie bezpieczniejsza alternatywa ablacyjnych procedur neurochirurgicznych stosowanych w zaburzeniach psychicznych, takich jak: przecięcie przedniej części zakrętu obręczy, leukotomia limbiczna lub przecięcie przedniej części torebki wewnętrznej stosowane w przypadkach zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, dużej depresji lub samookaleceń [24].

Głęboka stymulacja mózgu była stosunkowo rzadko wykorzystywana w badaniach lekoopornej depresji występującej w przebiegu ChAD. Jeżeli się to udawało, badania prowadzone były łącznie wśród pacjentów z ChAD i ChAJ lub w bardzo małych grupach osób z lekoopornym przebiegiem depresji w ChAD. Było to spowodowane domniemanym ryzykiem wystąpienia manii/hipomanii w wyniku DBS. Badania wpływu tej metody na ośrodki podspoidłowej części zakrętu obręczy, brzuszno-prążkowiec, obszaru jądra półleżącego oraz grzbietowo-bocznej gałęzi pęczka przysrodkowego przodomózgowia (sIMFB, *supero-lateral branch of the medial forebrain bundle*) okazały się jednak bezpieczne dla pacjentów z ChAD. Objawy hipomanii wystąpiły tylko u jednego pacjenta i zostały szybko wygaszone wraz z zatrzymaniem stymulacji [25]. Obecnie podkreśla się, że hipomania jako efekt uboczny stymulacji może wystąpić

niezmiernie rzadko także w chorobie Parkinsona, zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych czy ChAJ. Dlatego w tych wypadkach odpowiednia opieka psychiatryczna i indywidualne dostosowanie natężenia stymulacji wydają się być wystarczającym zabezpieczeniem [25].

Mimo to do tej pory przeprowadzono niewiele badań nad DBS podspoidłowej części zakrętu obręczy w lekoopornej depresji w przebiegu ChAD. W ostatnich latach poszukiwano takiego ośrodka z obszaru limbicznego, którego stymulacja mogłaby zagwarantować najwyższy wskaźnik remisji objawów depresyjnych.

W 2008 roku Johanssen-Berg i wsp. [25] zaproponowali, by zaburzenia nastroju w depresji lekoopornej traktować jako dysfunkcję obszarów korowo-limbicznych. Podejrzewali, że kora zakrętu obręczy, położona pod kolanem spoidła wielkiego (sgACC, *subgenual anterior cingulate cortex*), ma istotny wpływ na aktywność tych okolic. Stymulacja metodą DBS tej struktury doprowadziła do poprawy jej aktywności, z czym wiąże się poprawę w zakresie objawów depresyjnych.

Giacobbe i wsp. [26] wskazali na obszar kory mózgowej położony pod kolanem spoidła wielkiego (SGC, *subgenual cingulate cortex*) jako ośrodek odpowiedzialny za przetwarzanie negatywnych emocji i bodźców wewnętrznych i zewnętrznych, którego działanie jest zaburzone w depresji lekoopornej. Stwierdzili, że pacjenci poddani DBS SGC wykazują poprawę w zakresie

objawów depresji, wracają do ustabilizowanego życia rodzinnego i zawodowego sugerując, że stymulowany obszar SGC nie hamuje już prawidłowego przetwarzania negatywnych emocji i bodźców [26].

Największą z badanych grup pacjentów z lekooporną depresją opisali Holtzheimer i wsp. [27] — 7 pacjentów z ChAD II, i 10 pacjentów z ChAJ. W porównaniu z okresem przed zabiegiem, uzyskano poprawę w zakresie objawów depresyjnych (średnia HDRS) o 43,6%, 43%, i 70,1% kolejno w 24. tygodniu, 1. roku i 2 latach po zabiegu. Po okresie 2 lat remisje uzyskało 58% pacjentów, a znaczącą pozytywną odpowiedź na leczenie — aż 92%. U pacjentów z ChAD i ChAJ skuteczność była podobna, tylko 3 z 7 pacjentów z ChAD było jednak stymulowanych za pomocą DBS przez okres 2 lat, co wskazuje na konieczność przeprowadzenia kolejnych badań na liczniejszej grupie [27].

Kolejną relatywnie dużą grupą badanych była 16-osobowa próba pacjentów z ChAJ [28], w której przeprowadzono DBS istoty białej podspoidłowego zakrętu obręczy (SCC, *subcallosal cingulate*). Metodą *activation volume tractography* całego mózgowia, wykazano, że u pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię po 6 miesiącach (6 osób) i 2 latach (kolejne 6 osób) wystąpiła obustronna aktywacja dróg: 1) przyśrodkowej kory czołowej poprzez istotę białą płata czołowego (tzw. kleszcze mniejsze/małe) i pęczek haczykowaty, 2) przedniej i grzbietowej

Tabela 1. Kryteria włączenia pacjentów do zabiegu głębokiej stymulacji mózgowej

Table 1. Inclusion criteria of patients for deep brain stimulation

Piśmiennictwo	Typ ChAD (n)	Wcześniejsze niepowodzenia terapeutyczne przed DBS
[25]	II (7)	Brak odpowiedzi na terapię EW lub jej nietolerancja (100% pacjentów), niezdolność do pracy (100% pacjentów), próba samobójcza (43% pacjentów), wystąpienie średnio ponad 12 (SD = 12,6) epizodów depresyjnych w przebiegu choroby i 10 epizodów manii/hipomanii, średnia ilość leków wykorzystanych podczas fazy depresji około 7 (SD = 2,5).
[27]	II (1)	Przeprowadzenie 12 sesji EW, niewystępowanie manii w przebiegu choroby przez 23 lata, depresja lekooporna w przebiegu ChAD, 2 próby samobójcze; 12 leków wykorzystanych podczas fazy depresji
[28]	I (1)	Zdiagnozowana depresja jednobiegunowa (1984), epizod manii — diagnoza ChAD — leczenie litem (1995), zdiagnozowana depresja jednobiegunowa (1984). Niewielka poprawa lub jej brak po monoterapii lub kombinacji następujących leków: stabilizatorów nastroju (lit, kwas walproinowy, lamotrygina), leków przeciwpsychotycznych (olanzapina, kwetiapina, pimozyd, haloperidol) oraz przeciwdepresyjnych (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) Zastosowano 42 sesje EW z ograniczoną odpowiedzią kliniczną

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

kory zakrętu obręczy poprzez pęczek obręczy, 3) jąder podkorowych. Od tamtego czasu zaczęto uznawać SCC za obszar, który warto poddawać dalszym badaniom związanym z DBS.

Prowadzone obecnie badania nad DBS w ChAD skupiają się na stymulacji obszaru sIMFB. Łączy on wszystkie wymienione wcześniej struktury będące celem DBS w depresji lekoopornej. W trakcie rocznej obserwacji pacjenta z ChAD II [29] poddanego DBS w obrębie sIMFB, wykazano podobny efekt przeciwdepresyjny, jaki zaobserwowano u tak samo leczonych pacjentów z ChAD I. Do tej pory DBS przeprowadzono tylko u jednego pacjenta z ChAD I. Torres i wsp. [30] opisali przypadek 78-letniej pacjentki, u której wystąpił dwuletni epizod ciężkiej depresji psychotycznej z zespołem Cotarda, opornym na leczenie. Po 42 nieskutecznych sesjach EW pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu DBS w obrębie podspoidłowej części zakrętu obręczy. Po jego wykonaniu zaobserwowano redukcję objawów depresyjnych (26 punktów w skali HDRS przed zabiegiem, 13 punktów po 6 miesiącach stymulacji, 7 punktów po 9 miesiącach). W trakcie 9-miesięcznej obserwacji nie zauważono działań niepożądanych DBS.

Podsumowanie

Głęboka stymulacja mózgu wiąże się z jednorazowym zabiegiem neurochirurgicznym, obarczonym małym ryzykiem niepowodzenia, po którym stosunkowo szybko można wrócić do normalnego funkcjonowania. Skuteczność DBS jest stosunkowo wysoka. Po jednorazowym zaimplantowaniu stymulatora następuje pobudzenie niewielkiego, wyselekcjonowanego obszaru mózgu dające długotrwały antydepresyjny efekt (całkowitą remisję lub znaczącą pozytywną odpowiedź na leczenie) u większości pacjentów zarówno z ChAD I, jak i ChAD II. Kryteria włączenia pacjentów do zabiegu DBS zostały podsumowane w tabeli 1.

Badania neuroobrazowe i eksperymentalne poszukujące miejsca odpowiedniego do stymulacji metodą DBS w ChAD wskazały, że takim obszarem jest sIMFB łączący wszystkie wymienione wcześniej struktury będące celem DBS w depresji lekoopornej. Wydaje się, że dalsze badania nad stymulacją tego obszaru przeprowadzane w większych, wyselekcjonowanych grupach, mogą doprowadzić do wprowadzenia stosowanej jednorazowo i mało ryzykownej metody leczenia depresji lekoopornej w przebiegu ChAD.

Streszczenie

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest przewlekłym zaburzeniem psychicznym będącym jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności wśród młodych dorosłych. Depresja w przebiegu ChAD stanowi dominującą fazą choroby, a jednocześnie główny czynnik obniżający jakość życia pacjentów, odpowiedzialny za największą śmiertelność w tej grupie klinicznej. Epizody depresji są również szczególnie narażone na lekooporność. Nową eksperymentalną metodą leczenia depresji lekoopornej w przebiegu ChAD jest głęboka stymulacja mózgową (DBS) związana z jednorazowym zabiegiem neurochirurgicznym obarczonym niewielkim ryzykiem niepowodzenia. Powoduje ona długotrwały antydepresyjny efekt u większości zbadanych do tej pory pacjentów z ChAD.

Wyniki badań neuroobrazowych wskazują obszar grzbietowo-bocznej gałęzi pęczka przyśrodkowego przodomózgowia (sIMFB) jako najbardziej reaktywny na głęboką stymulację mózgową. Łączy on pozostałe miejsca stymulacji wykorzystywane do tej pory w terapii DBS depresji lekoopornej. Dalsze badania nad stymulacją sIMFB, przeprowadzane w wyselekcjonowanych grupach, mogą stać się podstawą wprowadzenia nowej metody leczenia depresji lekoopornej w przebiegu ChAD.

Psychiatri 2017; 14, 1: 40–46

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, głęboka stymulacja mózgową, depresja lekooporna

Piśmiennictwo:

1. Goodwin R, Jamison K. Manic-depressive illness. 2nd ed. Oxford University Press, New York 2007.
2. WHO. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2008, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf; 1.01.2014.
3. Pacchiarotti I, Mazzarini L, Colom F, et al. Treatment-resistant bipolar depression: towards a new definition. Acta Psychiatr Scand. 2009; 120(6): 429–440, doi: [10.1111/j.1600-0447.2009.01471.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01471.x), indexed in Pubmed: [19740127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19740127/).
4. Poon SH, Sim K, Sum MYI, et al. Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. Bipolar Disord. 2012; 14(6): 573–584, doi: [10.1111/j.1399-5618.2012.01042.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01042.x), indexed in Pubmed: [22938165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22938165/).
5. Antosik-Wójcińska AZ, Świącicki Ł. Terapia elektrowstrząsowa — skuteczna i bezpieczna alternatywa dla nieskutecznej farmakoterapii. Psychiatria. 2014; 11: 177–170.
6. Arul-Anandam AP, Loo C. Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of depression? J Affect Disord. 2009; 117(3): 137–145, doi: [10.1016/j.jad.2009.01.016](https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.016), indexed in Pubmed: [19201483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19201483/).

7. Medda PI, Perugi G, Zanella S, et al. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2009; 118(1–3): 55–59. doi:10.1016/j.jad.2009.01.014.
8. Hese R, Zys T. Leczenie elektrowstrząsami w praktyce klinicznej. Urban & Partner, Wrocław 2007.
9. Datka W, Siwek M, Dudek D, et al. Zaburzenia pamięci operacyjnej u pacjentów z głęboką depresją leczonych wstrząsami elektrycznymi Working memory disturbances in patients with major depression (DSM-IV) after ECT treatment. *Psychiatr Pol.* 2007; 3: 339–49.
10. Zys T. Electroconvulsive treatment and phenomenon of kindling in depression. *Psychiatr Pol.* 2009; 43(5): 529–543. Review. Polish. PMID: 20214095.
11. Loo C, Katalinic N, Mitchell PB, et al. Physical treatments for bipolar disorder: a review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord.* 2011; 132(1–2): 1–13, doi: [10.1016/j.jad.2010.08.017](https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.017), indexed in Pubmed: [20858566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20858566/).
12. Gippert SM, Switala C, Bewernick BH, et al. Deep brain stimulation for bipolar disorder-review and outlook. *CNS Spectr.* 2016 [Epub ahead of print]: 1–4, doi: [10.1017/S1092852915000577](https://doi.org/10.1017/S1092852915000577), indexed in Pubmed: [26863160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26863160/).
13. Ambrosi E, Chiapponi C, Sani G, et al. White matter microstructural characteristics in Bipolar I and Bipolar II Disorder: A diffusion tensor imaging study. *J Affect Disord.* 2016; 189: 176–183, doi: [10.1016/j.jad.2015.09.035](https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.035), indexed in Pubmed: [26437232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26437232/).
14. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 2002; 15(7–8): 435–455, doi: [10.1002/nbm.782](https://doi.org/10.1002/nbm.782), indexed in Pubmed: [12489094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12489094/).
15. Bellani M, Boschello F, Delvecchio G, et al. DTI and Myelin Plasticity in Bipolar Disorder: Integrating Neuroimaging and Neuropathological Findings. *Front Psychiatry.* 2016; 7: 21, doi: [10.3389/fpsy.2016.00021](https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00021), indexed in Pubmed: [26973545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26973545/).
16. Nortje G, Stein DJ, Radua J, et al. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013; 150(2): 192–200, doi: [10.1016/j.jad.2013.05.034](https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.034), indexed in Pubmed: [23810479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810479/).
17. Hemanth Kumar BS, Mishra SK, Trivedi R, et al. Demyelinating evidences in CMS rat model of depression: a DTI study at 7 T. *Neuroscience.* 2014; 275: 12–21, doi: [10.1016/j.neuroscience.2014.05.037](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.05.037), indexed in Pubmed: [24881571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881571/).
18. Hozer F, Houenou J. Can neuroimaging disentangle bipolar disorder? *J Affect Disord.* 2016; 195: 199–214, doi: [10.1016/j.jad.2016.01.039](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.039), indexed in Pubmed: [26896814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896814/).
19. Hallahan B, Newell J, Soares JC, et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol Psychiatry.* 2011; 69(4): 326–335, doi: [10.1016/j.biopsych.2010.08.029](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.029), indexed in Pubmed: [21030008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030008/).
20. Selvaraj S, Arnone D, Job D, et al. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disord.* 2012; 14(2): 135–145, doi: [10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x), indexed in Pubmed: [22420589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22420589/).
21. Houenou J, Frommberger J, Carde S, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord.* 2011; 132(3): 344–355, doi: [10.1016/j.jad.2011.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.016), indexed in Pubmed: [21470688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21470688/).
22. Hibar DP, Westlye LT, van Erp TGM, et al. Costa Rica/Columbia Consortium for Genetic Investigation of Bipolar Endophenotypes. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2016; 21(12): 1710–1716, doi: [10.1038/mp.2015.227](https://doi.org/10.1038/mp.2015.227), indexed in Pubmed: [26857596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857596/).
23. Lipsman N, McIntyre RS, Giacobbe P, et al. Neurosurgical treatment of bipolar depression: defining treatment resistance and identifying surgical targets. *Bipolar Disord.* 2010; 12(7): 691–701, doi: [10.1111/j.1399-5618.2010.00868.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00868.x), indexed in Pubmed: [21040286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040286/).
24. Gippert SM, Switala C, Bewernick BH, et al. Deep brain stimulation for bipolar disorder — review and outlook. *CNS Spectr.* 2016: 1–4. doi:10.1017/S1092852915000577
25. Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TEJ, et al. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex.* 2008; 18(6): 1374–1383, doi: [10.1093/cercor/bhm167](https://doi.org/10.1093/cercor/bhm167), indexed in Pubmed: [17928332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17928332/).
26. Giacobbe P, Mayberg HS, Lozano AM. Treatment resistant depression as a failure of brain homeostatic mechanisms: implications for deep brain stimulation. *Exp Neurol.* 2009; 219(1): 44–52, doi: [10.1016/j.expneurol.2009.04.028](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.04.028), indexed in Pubmed: [19426730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19426730/).
27. Hillmire MR, Mayberg HS, Holtzheimer PE, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(2): 150–158, doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2011.1456](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1456), indexed in Pubmed: [22213770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213770/).
28. Riva-Posse P, Choi KIS, Holtzheimer PE, et al. Defining critical white matter pathways mediating successful subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2014; 76(12): 963–969, doi: [10.1016/j.biopsych.2014.03.029](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.029), indexed in Pubmed: [24832866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24832866/).
29. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, et al. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry.* 2013; 73(12): 1204–1212, doi: [10.1016/j.biopsych.2013.01.034](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.034), indexed in Pubmed: [23562618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562618/).
30. Torres CV, Ezquiaga E, Navas M, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for medication-resistant type I bipolar depression: case report. *Bipolar Disord.* 2013; 15(6): 719–721, doi: [10.1111/bdi.12102](https://doi.org/10.1111/bdi.12102), indexed in Pubmed: [23930934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23930934/).

Jakub Przybyła

Gabinet Psychoterapii IMAGO w Krakowie

Pomiędzy psychoanalizą a neuronauką — kontrowersje wokół neuropsychoanalizy

Between psychoanalysis and neuroscience: the controversy concerning neuropsychoanalysis

Abstract

The article presents opinions on the relationship of neurobiology and psychotherapy, and especially psychoanalysis. It primarily focuses on the presentation a point of view on this relationship proposed by Mark Solms and neuropsychoanalysis. The paper makes a critical assessment of this view. The last part of the article contains a suggestion to look at the discussed relationship from the perspective of explanatory dualism, which seems to be a reasonable compromise between linking the findings of neurobiology and psychoanalysis, and preserving the theoretical richness that these two areas independently proposing.

Psychiatry 2017; 14, 1: 47–52

Key words: psychoanalysis, neuroscience, neuropsychoanalysis

Wstęp

W swoim słynnym tekście „A new intellectual framework for psychiatry” z 1998 roku, Eric Kandel wyrażał pogląd na temat konieczności integrowania wysiłków różnych nauk o człowieku: psychiatrii, genetyki, neuronauki i psychoterapii [1]. Postrzegał te dziedziny wiedzy jako uzupełniające się, a ich lecznicze działanie definiował raczej jako efekt synergii niż poszczególnego oddziaływania na sferę psychiczną czy też mózgową. Swoje uwagi kierował z jednej strony do środowiska psychiatrów biologicznych, z drugiej zaś — psychoanalityków. Jeśli chodzi o tę drugą grupę, widział konieczność zainteresowania z ich strony wynikami dociekań naukowych i przeprowadzaniem badań w ich własnej dziedzinie. Jak podkreśla Żechowski [2], obecność perspektywy empirycznej, badawczej i biologicznej jest faktycznie coraz bardziej widoczna w pewnym nurcie refleksji psychoterapii psychodynamicznej. Reprezentują ją między innymi tacy klinicyści i badacze, jak: Fonagy, Kernberg, czy Gabbard. Coraz częściej pojawiają się też doniesienia

na temat skuteczności psychoterapii psychodynamicznej i psychoanalitycznej. Przykładowo Leichsenring [3] dokonał metaanalizy takich badań dla różnych jednostek psychopatologicznych, jak również dla złożonych problemów psychicznych, takich jak zaburzenia osobowości [4]. Próby te, pomimo wszelkich słabości związanych z metodologią badań psychoterapii w ogóle, wskazują na skuteczność długoterminowych terapii w paradygmacie psychodynamicznej [por. też 5]. Wspomniany już Gabbard [6, 7] mocno podkreślał natomiast konieczność i wartościowość integrowania wiedzy biologicznej z psychologiczną. Nie chodzi tu też o tworzenie na siłę jakiś teoretycznych modeli, ale raczej o zrozumienie wzajemnych relacji między różnymi dziedzinami wiedzy i poziomami funkcjonowania człowieka. Podział na lekarzy psychiatrów, którzy zajmują się mózgiem, oraz na psychoterapeutów zajmujących się umysłem, Gabbard postrzega jako powrót do szkodliwego dualizmu kartezjańskiego. Wyniki badań neuroobrazowania pokazują bowiem — niezależnie od ich niedoskonałości — że zarówno pod wpływem psychoterapii, jaki i farmakoterapii dokonują się zmiany w funkcjonowaniu mózgu, czasami różne, w zależności od metody wpływu — przez leki lub poprzez interpretacje i kontakt z terapeutą [por. 6, 8]. Stąd właśnie pochodzi idea synergii w leczeniu. Jest ona oczywiście słuszna, pod warunkiem że psychoterapeuci

Adres do korespondencji:

Jakub Przybyła
Gabinet Psychoterapii IMAGO
Pl. Szczepański 3/42, 31–011 Kraków
tel.: 888 867 115
e-mail: jakubprzybyla@interia.pl

nie używają w swojej praktyce modeli biologicznych w służbie oporu, nie rozpoznając przy tym powodującego te obronne wysiłki uwiązania przeniesieniowo-przeciwprzeniesieniowego [2].

Innym źródłem wskazującym na sensowność integrowania wiedzy klinicznej, perspektywy psychoterapeutycznej z perspektywą biologiczną są stale na nowo podejmowane wysiłki biologów starających się tłumaczyć ludzkie zachowania wpisując je w repertuar zachowań innych zwierząt. Próbowano to robić etologia, behawioryzm, socjobiologia czy obecnie psychologia ewolucyjna. Oczywiście w tego typu wysiłkach trzeba wyzbyć się naiwnego redukcjonizmu sprowadzającego człowieka do innych zwierząt czy mierzenia zwierząt miarą ludzką, na co wskazuje wybitny prymatolog de Waal [9]. Mimo to wiele wskazuje na fakt, że pewne podstawowe behawioralno-biologiczne mechanizmy afektywno-motywacyjne człowiek dzieli z innymi zwierzętami, a przynajmniej z innymi ssakami [10]. To zaś sugeruje, że prymarne, pierwotne procesy emocjonalne i motywacyjne są determinowane przez działanie genów i związane są z takim, a nie innym funkcjonowaniem mózgu człowieka i jego poszczególnych subsystemów. W tym sensie nie mylił się Freud, wskazując na pewne filogenetyczne i biologiczne determinanty ludzkich zachowań i seksualność jako jedno z najważniejszych źródeł motywacji człowieka. Zresztą, jak w wielu miejscach zaznacza twórca neuropsychoanalizy — Mark Solms, w jego opinii, teoria Freuda nie jest sprzeczna z współczesnymi danymi na temat neurobiologicznego funkcjonowania człowieka. Można dodać, że jeśli wziąć pod uwagę między innymi inspirowane ewolucjonizmem i etologią badania Bowlby'ego na temat przywiązania [11] czy pionierskie obserwacje na ten temat poczynione przez Freud i Burlingham [12], wnioski na temat sposobów tworzenia relacji z innymi (teoria relacji z obiektem, psychologia ego, psychologia self), to psychoanaliza wskazała na podstawowe zjawiska w funkcjonowaniu człowieka, które dzieli on z innymi ssakami. Chodzi tu o opiekę rodzicielską i znaczenie stresu separacyjnego, tworzenie fundamentalnych więzi i relacji z obiektami, które wyznaczają zręby funkcjonowania społecznego, funkcjonowanie seksualne, rywalizacyjne i agresywne z reprezentantami obu płci własnego gatunku. Szczególnie zagadnienie tworzenia więzi z opiekunem, przywiązania i separacji są obiektem uwagi biologów rozwojowych i psychoterapeutów. Jak wskazywał Kandel, jest to właśnie jedna z tych dziedzin, które łączą psychoanalizę z biologią. Idąc za jego sugestią wyrażoną w drugim znanym artykule „Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited” [8], warto zwrócić uwagę szczególnie na psychoanalizę, jako teorię psychologiczną,

która w wyjątkowo głęboki i intelektualnie zadowalający sposób opisuje ludzki umysł. Nie ma bowiem innej teorii funkcjonowania umysłu, która opisywała by go tak wieloaspektowo i wielowarstwowo, jak metapsychologia analityczna. Ujmuje ona zagadnienia normy i patologii, rodzenia się ludzkiej subiektywności i jej rozwoju w cyklu życia, odnosi się zarówno do racjonalnych, jak i nieracjonalnych aspektów zachowania człowieka. Postrzega go w perspektywie synchronicznej, poprzez analizę funkcjonowania tu i teraz, funkcje ego, losy popędów oraz w perspektywie diachronicznej poprzez historię powstawania świata prywatnego człowieka. W tym sensie najważniejsze i najciekawsze problemy współczesnej psychoterapii są wytyczone przez dwie dziedziny wiedzy: psychoanalizę i neuronaukę. Nie oznacza to oczywiście, że inne modalności terapeutyczne nie wnoszą inspirujących i skutecznych innowacji do leczenia. Żadna z teorii i metod terapii nie jest jednak tak bogata jak psychoanaliza. Żadna inna modalność terapeutyczna nie tworzy też pełnej wizji antropologicznej człowieka obejmującej jego funkcjonowanie i rozwój w cyklu życia. Dlatego wydaje się, że najistotniejszą gałęzią terapii pozostaje rodzina terapii psychoanalitycznych. Wracając do kwestii neuronauki i psychoanalizy, pozostaje otwartym pytanie: czy mariaż tych dwóch dziedzin wiedzy w formie proponowanej przez Marka Solmsa neuropsychoanalizy, czy też w innej jeszcze postaci, jest możliwy, a jeśli tak, to czy będzie twórczą perspektywą — jak chciał tego Kandel — czy raczej szkodliwym redukcjonizmem? Autor niniejszej pracy w dalszej części tekstu rozważa kilka problemów związanych z odpowiedzią na te pytania.

Neuronauka a psychoanaliza

We wspomnianym już artykule z 1999 roku Kandel wskazywał na korzyści dla łączenia perspektywy psychoanalitycznej z neurobiologiczną. Wskazywał między innymi na to, że biologia może być czymś ożywczym dla analizy, a na pewno dać jej może naukowe podstawy, z którymi miała ona według niego kłopot. Sugerował również możliwość zastąpienia metapsychologii analitycznej metateorią neurobiologiczną. Nasuwa się tu jednak pytanie, czy w ten sposób nie utraci się czegoś z wiedzy wypracowanej w klinicznym doświadczeniu przez pokolenia analityków? W celu przyjrzenia się temu zagadnieniu, warto się odnieść do programowego tekstu Solmsa, twórcy i pioniera neuropsychoanalizy. W artykule „What is neuropsychoanalysis?” [13, 14] wraz z Turnbullem próbowali przybliżyć, co oznacza dla nich to pojęcie. Trzeba przyznać, że ich tekst niestety jest wciąż ogólny i w pewnych miejscach wydaje się bardzo nieprecyzyjny. Ich perspektywa w dużym stopniu jest historyczna i opiera się na pokazaniu tego, w jakich relacjach znaj-

dowały się dotychczas badania nad mózgiem i umysłem. Wydaje się, że autorzy przede wszystkim postrzegają swoją dziedzinę jako praktykę badawczą i terapeutyczną. Z jednej strony ważne jest dla nich bowiem badanie mózgowych fenomenów, szczególnie tych postulowanych przez psychoanalizę. Z drugiej — interesuje ich praca psychoanalityczna z pacjentami neurologicznymi, którzy mają określone uszkodzenia mózgu. Analiza ich funkcjonowania i rozumienie psychoanalityczne pozwalają na łączenie zakłóceń funkcjonowania mózgu z fenomenami psychodynamicznymi. Autorzy artykułu podkreślają też monistyczną wizję człowieka, która sprowadza się w tym przypadku do twierdzenia, że mózg i umysł to dwa aspekty tego samego. Problem polega jednak na tym, że to stanowisko jest w dużym stopniu deklaracją ideologiczną i wymaga większej subtelności filozoficznej. Twórcy omawianego tekstu nie zwracają bowiem uwagi na to, że to pojęcia i język używany przez różne dziedziny wiedzy budują pewne uniwersum ontologiczne. Można oczywiście wierzyć, że psychoanaliza i neuronauka zajmuje się tym samym, ale z innej strony. Ścisłe mówiąc, operują one jednak w innym polu konceptualnym, a przez to ontologicznym. Obie dziedziny posiadają własną terminologię i metody badawcze. Ich integracja byłaby możliwa, gdyby udało się znaleźć wspólny dla nich metajęzyk, czy inaczej mówiąc — język teoretyczny, w którym obie mogłyby być opisane, a ich specyficzna terminologia ujęta jako język przedmiotowy. Wydaje się, że propozycja Solmsa i Turnbulla nie proponuje wcale takiego języka. Kwestia problemów z różnicą ontologiczną zostanie jeszcze poruszona w dalszej części tekstu. Inną kwestią, do której odnoszą się twórcy neuropsychoanalizy, jest problem braku legitymizacji naukowej dla psychoanalitycznych teorii. Wydaje się, że i tu sprawa jest bardziej skomplikowana. Warto zwrócić uwagę, że kryteria naukowości są zmienne w czasie i jest wątpliwe, czy da się te same kryteria stosować do różnych dziedzin wiedzy, co próbuje robić tradycja (neo)pozytywistyczna. Można nawet pomyśleć, podobnie jak na przykład analitycy frakcji lacanowskiej, że psychoanaliza jest odrębną dziedziną wiedzy, innym typem dyskursu niż dyskurs naukowy. W tym sensie równoprawnych metod poznania byłoby wiele i psychoanaliza miałaby inny status epistemologiczny niż nauka. To podejście oczywiście też generuje różne trudności, ale zostały one tu przywołane, aby pokazać, że stanowisko Solmsa i Turnbulla nie jest wcale tak oczywiste. Ostatnią kwestią, którą podnoszą wspomniani autorzy, jest to, że neuropsychoanaliza to z pewnością nie „fotelowe spekulowanie” na temat związków psychoanalizy i neuronauki. Jest za to próbą umieszczenia psychoanalizy w gronie neuronauk, jako dziedziny badania aparatu psychicznego z subiektywne-

go punktu widzenia. Dość problematyczny pozostaje pogląd wykluczający „fotelowe” spekulacje. Teoryzowanie jest bowiem jednak jedną z najważniejszych aktywności naukowych napędzających empiryczne testowanie powstałych hipotez. Z kolei wprowadzanie psychoanalizy do grona neuronauk wydaje się typem redukcjonizmu i wątpliwe, czy dałoby się to zrobić bez utraty specyfiki tej dziedziny. Poza tym warto pamiętać, że psychoanaliza to wciąż przede wszystkim metoda leczenia, a nie tylko metoda poznania.

Jest jeszcze kilka innych ważnych problemów wartych rozważenia. Badania neurobiologiczne są wciąż zbyt mało wrażliwe na wiele ze zjawisk doświadczanych w procesie terapii i nie da się w warunkach laboratoryjnych ich sensownie operacjonalizować bez utraty ich pierwotnego sensu i znaczenia. Problem ten wyraźnie został ujęty w dyskusji nad artykułem Berlin „The neural basis of the dynamic unconscious” [15] opublikowanym na łamach czasopisma *Neuropsychoanalysis*. Choć artykuł przyciąga uwagę z powodu wielości danych, komentowanych procedur badawczych, odniesień do zjawisk nieświadomych, co spotkało się z entuzjastycznym przyjęciem między innymi Fertucka [16], to ma kilka słabych punktów. Bell [17] wskazuje na przykład na problem powoływania się Berlin na jednostki chorobowe, których istnienie jest dyskusyjne (np. DID [*dissociative identity disorder*]). Można więc zapytać: kiedy badamy funkcjonowanie mózgu osób z takim rozpoznaniem, to właściwie co badamy? To oczywiście szeroki problem dotyczący całego spektrum psychopatologii, w której status ontyczny postulowanych kategorii chorobowych jest niepewny. Innym głosem krytycznym jest komentarz Eagle’a [18], który zwraca uwagę, że większość operacjonalizacji w eksperymentach dotyczących funkcjonowania procesów nieświadomych bada właściwie nieświadomość poznawczą, jej opisową formę, mówiąc w języku Freuda, a nie jej podstawową dla psychoanalizy dynamiczną formę. Badania te zatem cechują się małą trafnością ekologiczną (*ecological validity*).

Drugim problemem jest to, że wyniki badań neurobiologicznych, bazujące często na analizie aktywności mózgu, dostarczają surowego materiału z aparatury pomiarowej, który trzeba dopiero zinterpretować. Hipotezy, które się stawia wcale nie muszą się okazać trafne. Sztandarowym przykładem wydaje się tu rola i waga systemu neuronów lustrzanych. Interpretacje psychologiczne ich znaczenia idą bardzo daleko. Dopatruje się w nich neuronalnych podstaw tak skomplikowanych emocjonalnych i poznawczych procesów jak między innymi mentalizacja, tworzenie koncepcji na temat stanu umysłu innego człowieka, emocjonalna empatia, rozumienie działania, nabywanie języka. Jak argumentuje Hickok [19], wiele

z interpretacji badań tych neuronów zamieszanych jest w różne trudności i wnioski wyciągane na podstawie tych badań są często zbyt daleko idące. To właśnie jednak odkrycie przez naukowców z Parmy tego rodzaju komórek mózgowych umożliwiło spekulowanie na temat neuronalnego substratu różnych zjawisk intersubiektywnych w procesie terapii, jak na przykład powstawania przeniesienia, projekcji, identyfikacji itp. [por. 20]. Autor nie chce oceniać wiarygodności i rzetelności krytyki przedstawionej przez Hickoka. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że przykład badań nad zagadnieniem neuronów lustrzanych pokazuje, jak sporne i wątpliwe jeszcze hipotezy stają się oparciem dla odważnych wniosków dotyczących takich zjawisk, jak na przykład geneza zaburzeń autystycznych, nabywanie języka czy złożone interakcje emocjonalne między ludźmi. Okazuje się, że daleko tym dywagacjom do statusu pewnej wiedzy. Opieranie się więc psychoanalizy na takiej wiedzy neurobiologicznej być może jest jeszcze przedwczesne. Na pewno w takim przypadku za wcześniej jeszcze, aby modyfikować metapsychologię analityczną podług hipotez interpretacyjnych zjawisk, które same są jeszcze dalekie od rzetelnego poznania.

Istnieją wciąż inne argumenty wskazujące na konieczność zachowania ostrożności w przyjmowaniu tego, co oferuje neuronauka czy nawet sama neuropsychologia. Blass i Carmeli [21] podjęli dyskusję z perspektywą neuropsychologiczną, broniąc idei samodzielności psychoanalizy i szkodliwości prób jej oparcia na biologii. Odnieśli się do wcześniejszej prezentacji głównych idei neuropsychologii wyrażonych przez Yovella, Solmsa i Fotopoulou na łamach czasopisma *The International Journal of Psychoanalysis*. W opinii Blassa i Carmeli perspektywa Solmsa i jego współpracowników w nieuprawniony sposób próbuje zrównać umysł z mózgiem. Wedle autorów omawianego artykułu, te dwie sfery: mózgową i umysłową, to oddzielne poziomy opisu i nie ma powodu, by łączyć je w jedno spektrum ontologiczne. W tym sensie porządek umysłowy i mózgowy są bytowo różne, choć rzeczywistość może chodzić o opisywanie tego samego z różnych perspektyw i poziomów. Perspektywa opisu stwarza tu jednak różnicę ontologiczną: mózg v. umysł. W opinii wspomnianych autorów równanie jednego poziomu opisu do drugiego jest też szkodliwe, ponieważ zabija wyjątkowość i zalety danej perspektywy. W tym przypadku sprowadzanie psychoanalizy do neuronauki miałyby zabijać nie tylko jej wyjątkowość, ale również pozbawiać nas tego, co można opisać jedynie w języku psychoanalizy a w żadnym innym. Argumentują, posługując się analogią utworu muzycznego wykonywanego na instrumencie muzycznym — aby analizować muzykę, niekoniecznie musimy znać szczegóły budowy

i działania instrumentu, choć nie da się zaprzeczyć, że muzyka i instrument, na którym jest grana, są ze sobą bezpośrednio związane. W opinii autorów tekstu, podobnie jest w relacji umysł–mózg. Analizując przykład kliniczny przedstawiany przez Solmsa i wsp., zauważają, że autorzy dokonują paru szkodliwych zabiegów: zmieniają analizę subiektywnych znaczeń pacjenta w analizę jego funkcjonowania poznawczego, powołują się przy tym na teorię psychologiczną, a nie — jak chcieliby — neurologiczną. Wprowadzając interwencję opartą na wyjaśnianiu fenomenu funkcjonowania pamięci, wychodzą z ram analitycznych i rezygnują w ten sposób z pracy przy pomocy interpretacji, co jest sednem podejścia analitycznego. W ten sposób co najwyżej pocieszają, lub informują pacjenta, a nie interweniują lecząco w jego subiektywny świat przeżyć. Uwzględniając powyższe uwagi, Blass i Carmeli [21] uznali, że podejście zaproponowane przez Yovella, Solmsa i Fotopoulou jest szkodliwe dla samej psychoanalizy. Trudno się skądinąd nie zgodzić z tymi zarzutami. Rezygnacja z aktywności interpretacyjnej jest z reguły terapeutycznym odreagowaniem najpewniej związanym z uwikłaniem się terapeuty w kolizję przeniesieniowo-przeciwprzeniesieniową lub też dowodem, że identyfikacja terapeutów z paradygmatem psychoanalitycznym jest raczej deklaracyjna i wybiórcza niż rzeczywista.

Wnioski

Warto się zastanowić nad wnioskami, które wypływają z tych przedstawionych poglądów, punktów widzenia i argumentów. Co mówią one nam o współczesnym statusie psychoterapii, psychoanalizy i relacji do nich neuronauki?

Chociaż psychoterapia rodziła się mnie więcej równocześnie z nauką psychiatrią, to dość szybko drogi tych dziedzin zaczęły się rozchodzić. Mimo że u swoich początków psychiatria, neurologia i psychoterapia ząbowały się, co pozwala uznać na przykład Charcota i Freuda za przedstawicieli i współtwórców każdej z tych trzech dziedzin wiedzy, to wraz z rozwojem ruchu psychoanalitycznego psychoterapia zaczęła uzyskiwać samodzielny status. Sam Freud niewiele uwagi w swoich pismach poświęcił — ważnym dla psychiatrii — psychozom, co oczywiście nie oznacza, że się nimi nie zajmował, czy nie interesował. O jego zainteresowaniu może świadczyć chociażby paroletnia współpraca z zuryjskim szpitalem i jego pracownikami — Jungiem i Bleulerem. Wydaje się, że wpływ mógł być tutaj w obustronny. Freud korzystał z ustaleń szwajcarów, a oni zapożyczyli od Freuda. Jak podaje Bychowski, Bleuler pomimo wiary w organiczną patogenezę schizofrenii był pod przemożnym wpływem Freuda [22]. Wzajemnych relacji dowodzi na przykład

fakt publikacji we wspólnym piśmie Freuda i Bleulera artykułu tego ostatniego dotyczącego jednego z osiowych objawów schizofrenii, czyli autyzmu [23]. Istotną trudnością w rozwoju wzajemnych relacji psychiatrii i psychoanalizy była tak zwana kwestia analizy laików, tj. problem możliwości prowadzenia analizy przez osoby, które nie posiadają wykształcenia medycznego. Chociaż sam Freud wypowiedział się w tej kwestii, wspierając równouprawnienie lekarzy i laików, jeśli chodzi o możliwość praktykowania [24], to wiele środowisk psychoanalitycznych pozostawało przeciwna tej idei. Napięcie to powodowało wzrost konfliktów i animozji pomiędzy światem lekarzy i nielekarzy. Rozwój psychoterapii, która zrywała z psychoanalizą, poszedł jeszcze dalej. Wiele z nurtów terapii humanistycznej krytykowało przecież psychoanalizę za zbyt biologicizm. Podobnie terapie behawioralne czy poznawczo-behawioralne raczej skupiały się na własnych ograniczonych polach poszukiwań, rezygnując z twórczego rozwijania teorii w zakresie psychopatologii. Z czasem również psychoanaliza odeszła od psychiatrii. Proces ten pokazuje na przykład Kernberg na przykładzie zmiany w rozumieniu tego, czym jest konsultacja psychoterapeutyczna. Terapeuci mieli tendencję do odchodzenia coraz bardziej od tradycyjnego wywiadu lekarskiego, na rzecz rozmowy mającej identyfikować problemy natury relacyjnej, przeniesieniowej, konfliktowej. W ten sposób pomijali solidne badanie objawów, stanu somatycznego pacjenta, okoliczności życiowych, a polegali na spontanicznie pojawiających się informacjach udzielanych przez pacjenta w ramach jego aktywności skojarzeniowej, dając się uwieść z ten sposób przeniesieniowym oporom, odegraniom i projekcjom identyfikacyjnym. Propozycja wywiadu strukturalnego Kernberga ma ponownie łączyć te perspektywy: psychopatologiczną i relacyjną, lekarską i psychoanalityczną [25]. Być może jest to ważny trop wyznaczający kierunek przyszłego myślenia w psychoterapii — nieredukcyjne, twórcze łączenie perspektyw mające poszerzać rozumienie, które obecne podejścia już proponują, a nie sugerujące zastąpienie jednego sposobu myślenia innym.

Propozycją, która wydaje się najsensowniejsza dla rozpatrywanych dylematów, jest perspektywa podwójnego spojrzenia czy eksplanacyjnego dualizmu [26]. Chodzi tu o takie myślenie, które nie redukuje jednego porządku ontologicznego do drugiego. Nie ogranicza więc warstwy psychologicznej do neurobiologii, ale zezwala na

podwójne tłumaczenie tych zjawisk, uznające samodzielność i nieredukowalność jednego opisu do drugiego. Powodem przyjęcia takiej perspektywy jest nie tylko ścisłość teoretyczna zabraniająca redukować do siebie języki opisu z różnego poziomu, ale też trudność metodologiczna, która została przedstawiona w poprzedniej części artykułu. Trudność ta wiąże się z brakiem pewności, jak rzetelnie i trafnie można operacjonalizować koncepty teoretyczne wypracowane już w psychopatologii czy metapsychologii. Definiowanie zjawisk psychologicznych na potrzeby badania poprzez metodologię tej próby wydaje się zbyt często gubić psychologiczny sens testowanego zjawiska. Można więc z jednej strony powiedzieć, jak czynił to dawno temu Freud, że neurobiologia nie jest wciąż odpowiednio rozwinięta, aby zastąpić psychologię. Z drugiej jednak — nawet dalszy postęp w dziedzinie badań nad mózgiem nie zredukuje wartości badania ludzkiej subiektywności. Żadne bowiem analizy, na przykład wydzielania oksytocyny czy funkcjonowania ciał migdałowatych, nie zastąpią psychologicznych opisów miłości romantycznej czy miłości matczynej. Wydaje się zatem, że najbardziej wartościowym ujęciem problemów psychopatologicznych (i nie tylko) będzie spojrzenie psychoterapeutyczne czy psychoanalityczne poinformowane neurobiologicznie oraz neurobiologia zainteresowana wynikami dociekań metapsychologicznych. Choć Solms uważa, że neuropsychoanaliza nie jest psychoanalizą poinformowaną neurobiologicznie, to — jak podaje Murawiec za Fisherem — z tym mamy właśnie do czynienia w ramach badań neuropsychoanalitycznych [27]. Można pewnie mnożyć przykłady prac, które realizują taki model. Zostanie tu przywołany jedynie artykuł Schore'a [28], który zestawia koncepcję powstawania patologii opracowaną przez Kohuta i pokazuje, jak pasuje ona do wyników badań neuronaukowych nad skutkami wczesnej deprywacji relacji matka-dziecko, wczesnych traum rozwojowych itd. Z tego punktu widzenia — wydaje się — że to, co warto robić, to brać pod uwagę obie perspektywy badawcze: psychologiczną i neuronaukową, niekoniecznie próbując redukować jedną do drugiej. Chroni to bowiem bogactwo poznawcze, które dostarczają te różne dziedziny wiedzy. Ich integracja może się zaś okazać możliwa właśnie dzięki „fotelowym” spekulacjom, przed którymi ostrzega Solms. To koncepcje teoretyczne są bowiem początkiem i dają możliwość testowania hipotez zarówno w laboratorium neuronaukowca, jak i w gabinecie psychoanalityka.

Streszczenie

W artykule zaprezentowano poglądy na temat związku neurobiologii z psychoterapią, a przede wszystkim psychoanalizą. Uwaga koncentruje się głównie na przedstawieniu punktu widzenia na tą relację proponowanego przez Marka Solmsa i neuropsychoanalizę. Autor dokonuje też krytycznej oceny tego spojrzenia. W ostatniej części tekstu zawarta jest propozycja spojrzenia na omawianą relację z perspektywy dualizmu eksplanacyjnego, która wydaje się rozsądnym kompromisem pomiędzy łączeniem neurobiologii i ustaleń psychoanalizy a chronieniem bogactwa teoretycznego proponowanym przez obie te dziedziny niezależnie.

Psychiatri 2017; 14, 1: 47–52

Słowa kluczowe: psychoanaliza, neuronauka, neuropsychoanaliza

Piśmiennictwo:

- Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(4): 457–469, doi: [10.1176/ajp.155.4.457](https://doi.org/10.1176/ajp.155.4.457), indexed in Pubmed: [9545989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9545989/).
- Żechowski, C. Integrowanie neurobiologii i psychoterapii – czyli o mózgu w umyśle terapeuty. *Psychiatria*. 2014; 11(3): 137–140.
- Leichsenring F. Czy teorie psychodynamiczne i psychoanalityczne są skuteczne? Przegląd danych empirycznych. *Psychoterapia Psychodynamiczna w Polsce*. *Int J Psychoanal*. 2005; 86: 841–868.
- Leichsenring F, Rabung S. Long-term psychodynamic psychotherapy in complex mental disorders: update of a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2011; 199(1): 15–22, doi: [10.1192/bjp.bp.110.082776](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.082776), indexed in Pubmed: [21719877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21719877/).
- Chrzan-Dętkoś M. Skuteczność psychoterapii psychodynamicznej — przegląd badań. *Psychoterapia Psychodynamiczna w Polsce*. 2016; 3: 64–76.
- Gabbard G. A neurobiologically informed perspective on psychotherapy: Table 1. *The British Journal of Psychiatry*. 2000; 177(2): 117–122, doi: [10.1192/bjp.177.2.117](https://doi.org/10.1192/bjp.177.2.117).
- Gabbard GO. How not to teach psychotherapy. *Acad Psychiatry*. 2005; 29(4): 332–338, doi: [10.1176/appi.ap.29.4.332](https://doi.org/10.1176/appi.ap.29.4.332), indexed in Pubmed: [16223894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16223894/).
- Kandel ER. Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(4): 505–524, doi: [10.1176/ajp.156.4.505](https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.505), indexed in Pubmed: [10200728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10200728/).
- De Wall F. Bystre zwierzę. Czy jesteśmy dość mądzy aby zrozumieć mądrość zwierząt. Przeł. Ł. Lamża. Copernicus Center Press, Kraków; 2016.
- Panksepp J. Archaeology of mind. *Behavioral and Brain Sciences*. 2010; 5(03): 449, doi: [10.1017/s0140525x00013054](https://doi.org/10.1017/s0140525x00013054).
- Bowlby J. Przywiązanie. Przeł. M. Polczewska-Nicke. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 2016.
- Freud A, Burlingham DT. *War and Children*. Medical War Books, New York 1943.
- Solms M, Turnbull O. What Is Neuropsychoanalysis? *Neuropsychoanalysis*. 2011; 13(2): 133–145, doi: [10.1080/15294145.2011.10773670](https://doi.org/10.1080/15294145.2011.10773670).
- Solms M, Turnbull OH. What Is Neuropsychoanalysis? W: Solms M. *The Feeling Brain. Selected Papers on Neuropsychoanalysis*. Karnac, London 2015: 1–22.
- Berlin H. The Neural Basis of the Dynamic Unconscious. *Neuropsychoanalysis*. 2011; 13(1): 5–31, doi: [10.1080/15294145.2011.10773654](https://doi.org/10.1080/15294145.2011.10773654).
- Fertuck E. The Scientific Study of Unconscious Processes: The Time Is Ripe for (Re)Convergence of Neuroscientific and Psychoanalytic Conceptions. *Neuropsychoanalysis*. 2011; 13(1): 45–48, doi: [10.1080/15294145.2011.10773659](https://doi.org/10.1080/15294145.2011.10773659).
- Bell V. Levels of (Un)Consciousness. *Neuropsychoanalysis*. 2011; 13(1): 32–34, doi: [10.1080/15294145.2011.10773655](https://doi.org/10.1080/15294145.2011.10773655).
- Eagle M. Psychological Processes and Neural Correlates. *Neuropsychoanalysis*. 2011; 13(1): 37–42, doi: [10.1080/15294145.2011.10773657](https://doi.org/10.1080/15294145.2011.10773657).
- Hickok G. *Mit neuronów lustrzanych. Rzetelna neuronauka komunikacji i poznania*. Przeł. K. Cipora, A. Machniak. Copernicus Center Press, Kraków 2016.
- Przybyła J. Neurobiologiczne podstawy psychoterapii. *Psychoterapia*. 2016; 2(177): 29–42.
- Blass RB, Carmeli Z. Further evidence for the case against neuropsychoanalysis: How Yovell, Solms, and Fotopoulou's response to our critique confirms the irrelevance and harmfulness to psychoanalysis of the contemporary neuroscientific trend. *Int J Psychoanal*. 2015; 96(6): 1555–1573, doi: [10.1111/1745-8315.12449](https://doi.org/10.1111/1745-8315.12449), indexed in Pubmed: [26752749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26752749/).
- Bychowski G. *Psychotherapy of psychosis*. 1952, doi: [10.1037/14493-000](https://doi.org/10.1037/14493-000).
- Bleuler E. *Das autistische Denken. Jahrbuch für psychoanalytische und psychopathologische Forschungen*. Franz Deuticke, Leipzig, Wien 1912: 1–39.
- Freud, Z. *Kwestia analizy laików (rozmów z bezstronnym)*. W: *Technika terapii*. Dzieła, Tom IX. Przeł. R. Reszke. Wydawnictwo KR. : Warszawa.
- Kernberg OF. *Severe personality disorders. Psychotherapeutic Strategies*. Yale University Press, New Haven, London 1986.
- Roszyk A. *Neuropodstawy procesu mentalizacji*. W: Cierpiąłowska L, Górska D (red.) *Mentalizacja z perspektywy rozwojowej i klinicznej*. Wyd. Naukowe UAM, Poznań 2016: 112–139.
- Murawiec S. *Sprawozdanie z 15. Międzynarodowego Kongresu Neuropsychoanalitycznego*. *Psychiatria* 2016; 13(3): 178–185.
- Schore A. *Advances in Neuropsychoanalysis, Attachment Theory, and Trauma Research: Implications for Self Psychology*. *Psychoanalytic Inquiry*. 2002; 22(3): 433–484, doi: [10.1080/07351692209348996](https://doi.org/10.1080/07351692209348996).

Nina Ogińska-Bulik
Instytut Psychologii Uniwersytetu Łódzkiego

Potraumatyczny wzrost u chorych onkologicznie — rola osobowości i ruminacji

Posttraumatic growth among people with oncological disease — the role of personality and rumination

Abstract

Introduction: Among determinants of positive posttraumatic changes the essential role play personality and cognitive activity, including event related ruminating. The aim of the study was to determine the relationship between personality, ruminations and posttraumatic growth among the people, who have experienced cancer.

Material and methods: Results of 60 persons, aged 18–78 years ($M = 50.4$ $SD = 17.74$), who have had cancer in craniofacial were analysed. The majority of respondents (68.3%) were women. The Posttraumatic Growth Inventory, the NEO Five Factor Inventory and the Event Related Rumination Inventory were used in the study.

Results: The results indicated the presence of posttraumatic positive changes in examined group. Conscientiousness is associated with the growth after trauma positively and neuroticism — negatively. Both types of ruminations, ie. intrusive and deliberate significantly correlated with posttraumatic growth. A special role in the occurrence of the positive changes should be attributed to deliberate ruminations, which proved to be predictors of overall outcome of posttraumatic growth, as well as positive changes in self-perception, relations with others and appreciating of life.

Conclusions: Ruminating of experienced event plays more important role in the occurrence of posttraumatic positive changes than personality.

Psychiatry 2017; 14, 1: 53–60

Key words: *posttraumatic growth, personality, ruminations, cancer*

Wstęp

Pozytywne następstwa zmagania się z chorobą nowotworową

Choroba nowotworowa należy do grupy chorób zagrożających życiu. Dlatego może być traktowana jako zdarzenie o charakterze traumatycznym. Dostępne badania [1–3] dostarczyły danych wskazujących, że doświadczenie choroby nowotworowej pociąga za sobą występowanie objawów składających się na zespół stresu

pourazowego (PTSD, *posttraumatic stress disorder*). Podkreśla się jednak również, że efektem zmagania się z chorobą nowotworową może być także wzrost po traumie (PTG, *posttraumatic growth*), przejawiający się w postaci występowania pozytywnych zmian w percepcji siebie, relacjach z innymi i filozofii życiowej [4–7].

Wyniki prowadzonych badań potwierdzają występowanie wzrostu po traumie wśród chorych onkologicznie [8–12]. Należy jednak pamiętać, że pojawienie się pozytywnych zmian nie oznacza braku dystresu, cierpienia czy negatywnych emocji. Wzrost po traumie jest traktowany jako końcowy efekt, z reguły bolesnego procesu zmagania się z kryzysem wywołanym doświadczeniem choroby. Wśród wielu czynników warunkujących występowanie pozytywnych zmian potraumatycznych zwraca się uwa-

Adres do korespondencji:
Nina Ogińska-Bulik
Instytut Psychologii Uniwersytetu Łódzkiego
ul. Smugowa 10/12, 91–433 Łódź
tel.: 42 665 55 12
e-mail: noginska@uni.lodz.pl

gę na znaczenie indywidualnych właściwości jednostki, w tym cech osobowości oraz zaangażowania poznawczego w proces przetwarzania traumy, a szczególnie ruminowania o doświadczonym zdarzeniu.

Osobowość i ruminacje a PTG

Wśród właściwości osobowości największe znaczenie w pojawianiu się pozytywnych zmian po doświadczonej traumie przypisuje się ekstrawersji oraz otwartości na nowe doświadczenia [4, 13]. Dostępne są także badania, których wyniki wskazują na istotną rolę ugodowości [14] oraz sumienności [15]. Brakuje natomiast wyraźnych przesłanek co do roli neurotyczności w występowaniu pozytywnych następstw doświadczonej traumy. W badaniach australijskich [16] nie wykazano związku neurotyczności ze wzrostem po traumie, choć stwierdzono taki związek z pozostałymi wymiarami modelu Wielkiej Piątki. W innych badaniach [13] ujawniono ujemne powiązania neurotyczności ze wzrostem po traumie, co oznaczałoby, że ten wymiar osobowości hamuje PTG.

Istotną rolę w występowaniu pozytywnych skutków traumy pełni także podejmowana przez jednostkę aktywność poznawcza, a szczególnie procesy ruminowania [4–7, 17, 18]. Tego typu aktywność ma na celu przede wszystkim poznawcze przetworzenie traumy. Jednostka przeżywa nie tylko negatywne emocje, ale także doświadczając myśli, wspomnień związanych z przeżytym wydarzeniem, rozważa je, analizuje i stopniowo nadaje im nowe znaczenie.

Ruminowanie jest najczęściej rozumiane jako rozważanie, rozmyślanie czy „przeżuwanie” określonych treści, często pojawiających się bez wyraźnej przyczyny. Według Nolen-Hoeksemy [19] myślenie ruminacyjne to pasywna i utrzymująca się koncentracja uwagi na odczuwanych negatywnych emocjach. Takie rozumienie ruminacji wiąże się przede wszystkim z występowaniem objawów patologii, głównie depresji i lęku. Ruminowanie może być także traktowane jako proces obejmujący nawracające myśli dotyczące zdarzenia traumatycznego, które mogą posiadać nie tylko charakter negatywny, ale także pozytywny bądź neutralny [20].

Wyróżnia się dwa rodzaje ruminacji odnoszących się do negatywnego wydarzenia życiowego [5, 17, 18]. Jedne to ruminacje natrętne/intruzywne (*intrusive ruminations*), które mają charakter destrukcyjny. Są to automatycznie pojawiające się myśli, których jednostka nie jest w stanie kontrolować i które nie są powiązane z próbami rozwiązania problemu. Drugie z kolei — nazywane refleksyjnymi (*deliberate ruminations*) są ruminacjami konstruktywnymi. Ruminacje o charakterze intruzywnym z reguły sprzyjają podtrzymywaniu objawów stresu pourazowego [21–23], natomiast refleksyjne służą przeanalizowaniu

sytuacji w celu poszukiwania sposobów jej rozwiązania i są traktowane jako czynnik sprzyjający pojawianiu się pozytywnych zmian potraumatycznych [17, 18, 24]. Dostępne dane — choć nie wszystkie — wskazują na dodatni związek ruminacji, zwłaszcza refleksyjnych, z występowaniem pozytywnych zmian potraumatycznych wynikających ze zmagania się z chorobą nowotworową [25, 26]. Potwierdzają to również wyniki polskich badań przeprowadzonych wśród osób z różnymi rodzajami raka [12], a także u rodziców opiekujących się dziećmi chorymi onkologicznie [27].

Dostępne są również wyniki badań wskazujące na brak związku między ruminacjami a wzrostem po traumie, jak też na występowanie negatywnej zależności między zmiennymi. W badaniach o charakterze długofalowym przeprowadzonych wśród osób chorych na białaczkę wykazano, że ruminacje intruzywne, występujące w trakcie leczenia, nie pozwalały na przewidywanie potraumatycznego wzrostu po zakończonym procesie leczenia [28]. Podobne wyniki uzyskano w grupie osób zmagających się z rakiem jelita grubego [29]. Z kolei w badaniach Park i wsp. [30], również obejmujących osoby chore onkologicznie, wykazano ujemny związek ruminacji intruzywnych z występowaniem pozytywnych zmian w wyniku doświadczonej traumy. Niejednoznaczne wyniki badań dotyczące zależności między ruminowaniem a pozytywnymi następstwami traumy, związanej z doświadczeniem choroby nowotworowej, skłaniają do dalszych eksploracji w tym obszarze.

Ważne zagadnienie stanowi ustalenie, czy występowanie pozytywnych zmian potraumatycznych jest w większym stopniu uwarunkowane ruminowaniem o doświadczonym zdarzeniu, czy też raczej względnie stałymi cechami osobowości. Znaczenie tej problematyki wiąże się także z faktem, że brakuje badań w tym zakresie.

Podjęte analizy miały na celu ustalenie roli osobowości i ruminowania o doświadczonym zdarzeniu w występowaniu pozytywnych następstw traumy, ujawnianych w postaci PTG, u osób, które doświadczyły choroby nowotworowej. Poszukiwano odpowiedzi na następujące pytania badawcze:

1. W jakim stopniu u badanych osób, które doświadczyły choroby nowotworowej, występują pozytywne zmiany, ujawniane w postaci potraumatycznego wzrostu?
2. Czy płeć, wiek badanych i czas, który upłynął od diagnozy choroby, są powiązane z następstwami doświadczonej traumy?
3. Czy osobowość i ruminacje wiążą się z nasileniem potraumatycznego wzrostu?
4. Które z analizowanych zmiennych wyjaśniających (wymiary osobowości, ruminacje) są predyktorami pozytywnych zmian potraumatycznych?

Przyjęty model badań własnych odwołuje się do koncepcji potraumatycznego wzrostu [5, 17, 18] i zakłada, że zarówno osobowość, jak i ruminacje będą powiązane z pozytywnymi skutkami doświadczonej traumy, przy czym silniejsze związki będą dotyczyć ruminacji. Oczekiwano, że głównym predyktorem wzrostu po traumie będzie ruminowanie o charakterze refleksyjnym.

Materiał i metody

Analizie poddano wyniki badań uzyskane od 60 osób w wieku 18–78 lat (M [mean] = 50,4, SD [standard deviation] = 17,74), które chorowały na nowotwory złośliwe w obrębie twarzoczaszki (tj. wargi, podniebienia, ślinianki przyusznej, oka, części nosowej gardła, jamy nosowej, ucha środkowego i zatok przynosowych) i które zadeklarowały, że przeżyta choroba była dla nich sytuacją traumatyczną. Badania przeprowadzono w jednym z łódzkich zakładów opieki zdrowotnej, zajmujących się protetyką twarzy (wykonała je uczestniczka seminarium magisterskiego). Większość badanych stanowiły kobiety (68,3%). Uczestnikom wyjaśniono cel badań oraz poinformowano o ich anonimowości. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę odpowiedniej Komisji Bioetyki. W analizie wykorzystano Inwentarz Potraumatycznego Rozwoju, Inwentarz Osobowości oraz Inwentarz Ruminacji o Negatywnym Zdarzeniu.

Inwentarz Potraumatycznego Rozwoju (IPR) to polska adaptacja [31] *Posttraumatic Growth Inventory* (PTGI), którego autorami są Tedeschi i Calhoun. Narzędzie składa się z 21 stwierdzeń opisujących różne pozytywne zmiany zaistniałe w wyniku doświadczonego negatywnego wydarzenia życiowego/traumatycznego. W polskiej wersji inwentarz mierzy 4 czynniki składające się na rozwój po traumie. Są to: zmiany w percepcji siebie, zmiany w relacjach z innymi, większe docenianie życia i zmiany duchowe. Wynik ogólny jest sumą czterech wymienionych czynników. Narzędzie uzyskało satysfakcjonujące właściwości psychometryczne. Wskaźnik *alfa* Cronbacha wynosi 0,93 (dla poszczególnych czynników od 0,63 do 0,87).

Inwentarz Osobowości *NEO-Five Factor Inventory* (NEO-FFI) Costy i McRae, w polskiej adaptacji Zawadzkiego i wsp. [32] mierzy 5 głównych czynników osobowości, tj.: neurotyczność, ekstrawersję, otwartość na doświadczenia, ugodowość oraz sumienność. Zawiera 60 stwierdzeń, na które badany udziela odpowiedzi w pięciostopniowej skali (od „zdecydowanie się nie zgadzam”, do „całkowicie się zgadzam”). Uzyskane wskaźniki psychometryczne polskiej adaptacji Inwentarza NEO-FFI są zadowalające.

Inwentarz Ruminacji o Negatywnym Zdarzeniu (IRoNZ) to polska adaptacja *Event Related Rumination Inventory*

(ERRI), autorstwa Cann i wsp., przeprowadzoną przez Ogińską-Bulik i Juczyńskiego [33]. Zarówno ERRI, jak i polski odpowiednik IRoNZ, zawierają dwie skale, z których każda składa się z 10 stwierdzeń. Pierwsza odnosi się do ruminacji natrętnych, druga — refleksyjnych. Osoba badana dokonuje oceny na czterostopniowej skali typu Likerta (0 — wcale nie, 1 — rzadko, 2 — czasami, 3 — często), jak często doświadczyła opisanych w inwentarzu sytuacji w okresie kilku tygodni od doznanego zdarzenia. Wyniki obliczane są oddzielnie dla obydwu skal. Uzyskane wskaźniki zgodności wewnętrznej, oceniane za pomocą współczynników *alfa* Cronbacha, są wysokie i wynoszą: 0,96 dla skali ruminacji natrętnych i 0,92 dla skali ruminacji celowych.

Wyniki

W kolejnych krokach analizy wyników badań, zgodnie ze sformułowanymi pytaniami badawczymi, ustalono średnie analizowanych zmiennych, sprawdzono, czy płeć, wiek i czas, który upłynął od wystąpienia choroby, są powiązane z poziomem potraumatycznego wzrostu. Następnie obliczono współczynniki korelacji między osobowością i ruminacjami a PTG oraz ustalono, które z analizowanych zmiennych wyjaśniających (osobowość, ruminacje) pełnią predykcyjną rolę dla PTG. Rozkłady wyników analizowanych zmiennych mają charakter normalny. Dlatego do obliczeń wykorzystano testy parametryczne, tj. test *t*-Studenta do ustalenia różnic między średnimi i współczynniki korelacji (*r* Pearsona) do oszacowania związku między zmiennymi. W celu ustalenia predyktorów posłużono się analizą regresji (wersja krokowa postępująca). Obliczeń dokonano za pomocą pakietu STATISTICA.

Średnia PTG uzyskana przez badanych (M = 59,41, SD = 18,77) odpowiada wartości 5. stena. Jest to więc wynik oznaczający przeciętny poziom tej zmiennej. Przeliczając wyniki, zgodnie z normami opracowanymi dla IPR [31], można wskazać, że 33,3% spośród badanych ujawnia niski, 43,4% — przeciętny i 23,3% — wysoki poziom PTG. Płeć różnicuje, choć słabo, nasilenie pozytywnych zmian, składających się na PTG (mężczyźni: M = 51,52, SD = 20,62, kobiety: M = 62,56, SD = 17,00, t = -2,18, p < 0,05). Czas od wystąpienia choroby nie wiąże się z poziomem PTG (krótszy, tj. poniżej 5 lat: M = 62,59, SD = 19,12, dłuższy, tj. 5 lat i więcej: M = 55,03, SD = 17,85). Wiek badanych nie koreluje z PTG (r = 0,03). Następnie sprawdzono czy osobowość i ruminacje wiążą się z nasileniem PTG (tab. 1).

Przedstawione współczynniki korelacji wskazują na dodatnie powiązania PTG (wynik ogólny) z sumiennością i ujemne z neurotycznością. Uwzględniając poszczególne wymiary PTG, daje się zauważyć dodatni związek mię-

Tabela 1. Współczynniki korelacji między wymiarami osobowości, ruminacjami a potraumatycznym wzrostem
Table 1. Correlation coefficients between personality dimensions, ruminations and posttraumatic growth

	PTG — ogółem	Cz. 1	Cz. 2	Cz. 3	Cz. 4
Neurotyczność	-0,28*	-0,33*	-0,24	-0,09	0,13
Ekstrawersja	0,20	0,31*	0,16	0,06	-0,22
Otwartość na doświadczenia	0,14	0,27*	0,07	0,01	-0,26*
Ugodowość	0,19	0,18	0,21	0,16	0,04
Sumienność	0,39**	0,46***	0,24	0,27*	0,32*
Ruminacje natrętne	0,39**	0,19	0,38**	0,55***	0,40**
Ruminacje refleksyjne	0,47***	0,35**	0,41***	0,55***	0,29*

***p < 0,001; **p < 0,01; *p < 0,05

Cz. 1. Zmiany w percepcji siebie. Cz. 2. Zmiany w relacjach z innymi 3. Docenianie życia. 4. Zmiany w sferze duchowej

dzy występowaniem pozytywnych zmian w percepcji siebie a sumiennością, ekstrawersją i otwartością na doświadczenia oraz ujemny z neurotycznością. Zmiany w docenianiu życia korelują jedynie z sumiennością, a zmiany w sferze duchowej z sumiennością i ujemnie z otwartością na doświadczenia. Zmiany w relacjach z innymi nie wiążą się z żadnym z analizowanych wymiarów osobowości.

Przeprowadzona analiza korelacyjna wskazała na dość silne dodatnie powiązania ruminacji z PTG. Dotyczy to obydwu rodzajów ruminacji, choć nieco wyższe wartości współczynników korelacji odnoszą się do ruminowania refleksyjnego. Warto zwrócić uwagę, że ruminacje refleksyjne korelują ze wszystkimi czterema obszarami PTG, podczas gdy natrętne okazały się powiązane z trzema obszarami wzrostu po traumie (poza zmianami w percepcji siebie).

W kolejnym kroku przeprowadzono analizę regresji (wersja krokowa postępująca), mającą na celu wyłonienie predyktorów PTG. Uzyskane wyniki dla ogólnego wyniku PTG przedstawiono w tabeli 2.

Predyktorami wzrostu po traumie, wyrażanego w postaci ogólnego wyniku IPR, wśród chorych onkologicznie okazały się 4 zmienne, które łącznie wyjaśniają 46% wariacji zmiennej zależnej. Ich udział w wyjaśnianiu PTG jest zróżnicowany. Największy — wynoszący 22% — wnosi ruminowanie refleksyjne. Sumienność wyjaśnia 14%, neurotyczność 5% i ruminowanie natrętne 4% wariacji zmiennej zależnej. Spośród wymienionych zmiennych, pełniących rolę predyktorów jedynie neurotyczność jest ujemnie powiązana z PTG, co oznacza, że hamuje pojawianie się pozytywnych zmian potraumatycznych. Przeprowadzono także wiele dodatkowych analiz, które pozwoliły na ustalenie predyktorów dla poszczególnych obszarów wzrostu po traumie. I tak predyktorami pierwszego czynnika PTG, tj. zmian w percepcji siebie, okazały się trzy zmienne, wyjaśniające łącznie 37% wariacji

zmiennej zależnej. Są to: sumienność, której udział w wyjaśnianiu zmiennej zależnej był największy i wynosił 21% ($R^2 = 0,21$), ruminacje refleksyjne, które wyjaśniały 10% ($R^2 = 0,10$), i neurotyczność wyjaśniająca 6% ($R^2 = 0,06$) wariacji zmiennej zależnej. Należy dodać, że, o ile sumienność i ruminacje refleksyjne sprzyjały występowaniu pozytywnych zmian w percepcji siebie, to neurotyczność je hamowała.

Trzy zmienne wyjaśniają występowanie pozytywnych zmian w relacjach z innymi. Ich łączny udział w przewidywaniu tych zmian wynosi 32% ($R^2 = 0,32$). Największą rolę należy przypisać ruminacjom refleksyjnym, które wyjaśniają 16% wariacji zmiennej zależnej ($R^2 = 0,16$). Mniejsze znaczenie mają: neurotyczność ($R^2 = 0,08$), która zdaje się hamować występowanie pozytywnych zmian w relacjach interpersonalnych oraz ruminacje natrętne ($R^2 = 0,06$), sprzyjające pozytywnym zmianom w tym obszarze.

Podobnie trzy zmienne okazały się predyktorami zmian w zakresie doceniania życia. Ich łączny udział wynosi 42% ($R^2 = 0,42$). Największe znaczenie mają ruminacje refleksyjne, które pozwalają na wyjaśnianie tych zmian w 30% ($R^2 = 0,30$). Znacząco słabszą rolę pełnią sumienność ($R^2 = 0,06$) i ruminacje natrętne ($R^2 = 0,06$), których udział wynosi po 6%.

Pozytywne zmiany w sferze duchowej są wyjaśniane za pomocą trzech zmiennych, których łączny udział wynosi 31% ($R^2 = 0,31$). Są to ruminacje natrętne ($R^2 = 0,16$), sumienność ($R^2 = 0,10$) i otwartość na doświadczenia ($R^2 = 0,05$), która hamuje występowanie zmian w tej sferze.

Dyskusja

Uzyskane wyniki badań wskazują, że doświadczenie choroby nowotworowej może pociągać za sobą pozytywne następstwa w postaci wzrostu po traumie. Wśród badanych nie było osoby, która nie dostrzegłaby żadnych pozytywnych zmian wynikających ze zmagania

Tabela 2. Predyktory potraumatycznego wzrostu**Table 2.** Predictors of posttraumatic growth

Predyktory	Beta	Błąd Beta	B	Błąd B	t	p
Ruminacje refleksyjne	0,28	0,14	0,68	0,35	2,06	0,05
Sumienność	0,27	0,10	0,74	0,28	2,59	0,01
Neurotyczność	-0,33	0,11	-0,82	0,28	-2,92	0,01
Ruminacje natrętne	0,31	0,14	0,61	0,29	2,07	0,05
Wartość stała			31,12	12,85	2,42	0,02

R = 0,67; R² = 0,46

Beta — standaryzowany współczynnik regresji; B — niestandardyzowany współczynnik regresji; t — wartość testu t; p — poziom istotności; R — współczynnik korelacji; R² — współczynnik determinacji

się z chorobą, choć zaledwie 23,3% ujawniło ich wysokie nasilenie. Uzyskany odsetek osób z wysokim poziomem wzrostu po traumie jest znacząco niższy w porównaniu z danymi uzyskanymi w innej grupie chorych onkologicznie, obejmującej kobiety po mastektomii. W wymienionych badaniach wynosił on 50% [11]. Występujące różnice mogą się wiązać z rodzajem nowotworu. Nowotwory twarzoczaszki, w porównaniu z rakiem piersi, przypuszczalnie powodują silniejszy stres, gdyż wiążą się z widocznymi zmianami w wyglądzie, a przez to mogą prowadzić do mniejszych zmian o charakterze pozytywnym.

Kobiety, w porównaniu z mężczyznami, ujawniły nieco wyższy poziom pozytywnych zmian potraumatycznych, co jest potwierdzeniem badań prezentowanych w literaturze [34, 35].

Spośród analizowanych wymiarów osobowości istotne znaczenie dla pozytywnych następstw doświadczonej traumy mają sumienność i neurotyczność. Sumienność dodatnio wiąże się z nasileniem PTG (wynik ogólny, zmiany w percepcji siebie, docenianiu życia i sferze duchowej), zaś neurotyczność ujemnie (wynik ogólny PTG i zmiany w percepcji siebie). Uzyskane wyniki są w znacznym stopniu zgodne z danymi prezentowanymi w literaturze [13, 15, 16].

Nie uzyskano znaczących powiązań ekstrawersji i otwartości na doświadczenia z nasileniem pozytywnych zmian potraumatycznych. Wymienione wymiary osobowości korelowały jedynie ze zmianami w percepcji siebie, choć zanotowano także ujemny związek otwartości na doświadczenia z poziomem zmian w sferze duchowej. Mało znaczące powiązania tych wymiarów osobowości z PTG są niezgodne z rezultatami innych badań [4, 13]. Może to być spowodowane między innymi typem doświadczanego zdarzenia. Zmaganie się nowotworem twarzoczaszki może się przyczyniać nie tylko do wystąpienia zmian w funkcjonowaniu człowieka (zarówno

negatywnych, jak i pozytywnych), ale także prowadzić do pewnego rodzaju zmian w osobowości, w tym obniżenia poziomu ekstrawersji, co przejawiałoby się ograniczeniem własnej aktywności, słabszymi kontaktami z innymi ludźmi i obniżeniem afektu pozytywnego, a także zmniejszenia się otwartości na nowe doświadczenia. Zagadnienie to można odnieść do postulowanego przez Zawadzkiego i wsp. [36] związku osobowości z PTSD, którego nie można sprowadzać jedynie do efektu podatności, wyrażającej wpływ cech osobowości na rozwój PTSD. Możliwy jest również efekt „komplikacji”, wyrażający wpływ zaburzeń na cechy osobowości, efekt „spectrum”, przejawiający się w obopólnym oddziaływaniu osobowości i PTSD na siebie, czy efekt „patoplastyczności”, oznaczający wpływ cech osobowości na ekspresję zaburzeń potraumatycznych. Podobne postulaty mogą mieć zastosowanie do związku między osobowością a PTG. Teza ta wymagałaby jednak potwierdzenia, i to przede wszystkim w badaniach o charakterze podłużnym.

Uzyskane wyniki potwierdziły istotną rolę podejmowanej przez jednostkę aktywności poznawczej, w postaci ruminowania o doświadczonym zdarzeniu, w występowaniu pozytywnych następstw traumy. Ruminowanie o chorobie nowotworowej, zarówno intruzywne, jak i refleksyjne, okazało się dodatnio powiązane z PTG, ale silniejsze związki dotyczyły ruminowania refleksyjnego, odnoszącego się do poszukiwania sposobów poradzenia sobie z doświadczoną sytuacją. Co więcej, ten rodzaj ruminacji okazał się powiązany ze wszystkimi czterema obszarami PTG.

Rezultaty przeprowadzonych badań wskazują, że ruminacje, zwłaszcza o charakterze refleksyjnym, zdają się pełnić ważniejszą rolę w występowaniu pozytywnych zmian potraumatycznych niż osobowość. Dowodem na to są wyniki przeprowadzonej analizy regresji, która wskazała, że głównym predyktorem PTG (wynik ogólny)

jest ruminowanie refleksyjne. Znaczenie analizowanych zmiennych wyjaśniających, tj. ruminacji i osobowości, jest jednak zróżnicowane w zależności od obszaru, w którym pozytywne zmiany zostały ujawnione. Ruminowanie refleksyjne zdaje się sprzyjać przede wszystkim występowaniu pozytywnych zmian w relacjach z innymi i docenianiu życia, a ruminowanie natrętne zmianom w sferze duchowej. Z kolei w pojawianiu się zmian w percepcji siebie istotne znaczenie należy przypisać sumienności.

Uzyskane zależności są zgodne z większością prowadzonych w tym zakresie badań, wskazujących na istotne znaczenie w procesie pojawiania się pozytywnych zmian potraumatycznych, przede wszystkim ruminacji refleksyjnych [25, 26]. Warto jednak zwrócić uwagę na znaczenie ruminacji natrętnych, które także mogą odgrywać pozytywną rolę dla czerpania korzyści z doświadczonego zdarzenia, przede wszystkim w postaci zmian w sferze duchowej. Ruminowanie intruzywne, które pojawia się jako pierwsze, jest sygnałem, że doświadczone zdarzenie miało istotny wpływ na jednostkę. Ten rodzaj ruminacji może stanowić preludium do ruminowania celowego (refleksyjnego), służącego poszukiwaniu sposobów poradzenia sobie z przeżyty sytuacją, co w efekcie prowadzi do wzrostu. Można także przypuszczać, że właściwości osobowości determinują skłonności do ruminowania o doświadczonego zdarzeniu. Wskazuje to na złożoną rolę ruminacji w procesie pojawiania się pozytywnych zmian potraumatycznych i potrzebę dalszych badań w tym zakresie.

Przeprowadzone badania wiążą się z pewnymi ograniczeniami. Przeprowadzono je wśród osób, które zmagają się z chorobą nowotworową w różnym czasie. Nie sprawdzano, czy oprócz choroby, badani doświadczyli innych zdarzeń traumatycznych. Nie analizowano również negatywnych skutków doświadczonego zdarzenia, jakim była choroba nowotworowa, na przykład w postaci objawów stresu pourazowego. Ocena występujących zmian była wynikiem samoopisu, co mogło w pewien sposób rzutować na uzyskane rezultaty. Ponadto, badania miały charakter przekrojowy, co nie pozwala w sposób jednoznaczny na orzekanie o występowaniu związków przyczynowo-skutkowych.

Pomimo przedstawionych ograniczeń uzyskane wyniki badań wnoszą nowe treści w zagadnienie związku mię-

dzy osobowością i uruchamianą w wyniku doświadczonej traumy, aktywnością poznawczą a występowaniem pozytywnych zmian w psychospołecznym funkcjonowaniu człowieka. Mogą stanowić inspirację do dalszych poszukiwań, w których warto byłoby uwzględnić negatywne skutki doznanej traumy, a także podejmowane strategie radzenia sobie z chorobą.

Prezentowana problematyka może mieć również istotne znaczenie dla praktyki. Wyniki badań mogą być przydatne przede wszystkim w interwencji kryzysowej, ale także w programach profilaktycznych, w ramach których należałoby zwrócić uwagę na rozwijanie umiejętności „przepracowywania” doznanej traumy, poprzez zachęcanie do refleksyjnego ruminowania o doświadczonego zdarzeniu. Warto także pamiętać, że wystąpienie pozytywnych zmian po traumie to także szansa na budowanie odporności i lepsze radzenie sobie z wyzwaniami żywymi, które mogą wystąpić w przyszłości.

Wnioski

Uzyskane wyniki badań skłaniają do sformułowania następujących wniosków:

1. U osób, które doświadczyły choroby nowotworowej, występują pozytywne zmiany, ujawniane w postaci wzrostu po traumie.
2. Wiek badanych oraz czas, który upłynął od wystąpienia choroby, nie wpływają na poziom potraumatycznego wzrostu.
3. Kobiety, w porównaniu z mężczyznami, ujawniają nieco wyższy poziom pozytywnych zmian potraumatycznych.
4. Sumiennosc jest dodatkowo powiazana z potraumatycznym wzrostem, a neurotycznosc ujemnie.
5. Ruminacje, zarówno natrętne, jak i refleksyjne dodatkowo wiążą się z występowaniem pozytywnych zmian potraumatycznych, silniejsze związki dotyczą jednak ruminowania refleksyjnego.
6. Głównym predyktorem wzrostu po traumie są ruminacje refleksyjne.
7. Sumiennosc pełni rolę predyktora dla pozytywnych zmian w percepcji siebie.
8. Zachęcanie ludzi zmagających się z chorobą nowotworową do refleksyjnego ruminowania o doznanej sytuacji może przyczynić się do wystąpienia wzrostu po traumie.

Streszczenie

Wstęp: Wśród uwarunkowań pozytywnych zmian potraumatycznych istotną rolę przypisuje się osobowości oraz aktywności poznawczej, a szczególnie ruminowaniu o doświadczonym zdarzeniu. Podjęte badania miały na celu ustalenie, czy u osób, które doświadczyły choroby nowotworowej, występuje związek między osobowością i ruminacjami a potraumatycznym wzrostem.

Materiał i metody: Analizie poddano wyniki 60 osób w wieku 18–78 lat ($M = 50,4$, $SD = 17,74$), które chorowały na nowotwory złośliwe w obrębie twarzoczaszki. Większość badanych (68,3%) stanowiły kobiety. W badaniach wykorzystano Inwentarz Potraumatycznego Rozwoju, Inwentarz Osobowości (NEO-FFI) oraz Inwentarz Ruminacji o Negatywnym Zdarzeniu.

Wyniki: U badanych osób, które doświadczyły choroby nowotworowej, występują pozytywne zmiany, ujawniane w postaci potraumatycznego wzrostu. Sumiennosc wiąże się ze wzrostem po traumie dodatnio, a neurotyczność ujemnie. Obydwa rodzaje ruminacji, tj. natrętne i refleksyjne, istotnie korelowały z potraumatycznym wzrostem. Szczególną rolę w występowaniu pozytywnych zmian potraumatycznych należy przypisać ruminacjom refleksyjnym, które okazały się predyktorami ogólnego wyniku potraumatycznego wzrostu, a także pozytywnych zmian w percepcji siebie, relacji z innymi oraz doceniania życia.

Wnioski: Ruminowanie o doświadczonym zdarzeniu pełni ważniejszą rolę w występowaniu pozytywnych zmian potraumatycznych niż osobowość.

Psychiatria 2017; 14, 1: 53–60

Key words: potraumatyczny wzrost, osobowość, ruminacje, choroba nowotworowa

Piśmiennictwo:

- Cordova MJ, Studts JL, Hann DM, et al. Symptom structure of PTSD following breast cancer. *J Trauma Stress*. 2000; 13(2): 301–319, doi: [10.1023/A:1007762812848](https://doi.org/10.1023/A:1007762812848), indexed in Pubmed: [10838677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10838677/).
- Shelby R, Golden-Kreutz D, Andersen B. PTSD diagnoses, subsyndromal symptoms, and comorbidities contribute to impairments for breast cancer survivors. *J Trauma Stress*. 2008; 21(2): 165–172, doi: [10.1002/pts.20316](https://doi.org/10.1002/pts.20316).
- Widera A, Juczyński Z, Popiela T. Psychologiczne wyznaczniki stresu pourazowego u pacjentów onkologicznych po okaleczających zabiegach chirurgicznych. *Psychoonkologia*. 2003; 7(2): 31–36.
- Tedeschi RG, Calhoun LG. The Posttraumatic Growth Inventory: measuring the positive legacy of trauma. *J Trauma Stress*. 1996; 9(3): 455–471, doi: [10.1007/bf02103658](https://doi.org/10.1007/bf02103658), indexed in Pubmed: [8827649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8827649/).
- Tedeschi RG, Calhoun LG. Posttraumatic growth: Conceptual foundations and empirical evidence. *Psychol Inq* 2004; 15: 1–8.
- Ogińska-Bulik N. Pozytywne skutki doświadczeń traumatycznych, czyli kiedy tży zamieniają się w perły. Wyd. Difin, Warszawa, 2013.
- Ogińska-Bulik N. Dwa oblicza traumy — negatywne i pozytywne skutki zdarzeń traumatycznych u pracowników służb ratowniczych. Wyd. Difin, Warszawa 2015.
- Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, et al. Post-traumatic growth in advanced cancer patients receiving palliative care. *Br J Health Psychol*. 2008; 13(Pt 4): 633–646, doi: [10.1348/135910707X246177](https://doi.org/10.1348/135910707X246177), indexed in Pubmed: [17919355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919355/).
- Bellizzi KM, Blank TO. Predicting posttraumatic growth in breast cancer survivors. *Health Psychol*. 2006; 25(1): 47–56, doi: [10.1037/0278-6133.25.1.47](https://doi.org/10.1037/0278-6133.25.1.47), indexed in Pubmed: [16448297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16448297/).
- Carboon I, Anderson V, Pollard A, et al. Posttraumatic Growth Following a Cancer Diagnosis: Do World Assumptions Contribute? *Traumatology*. 2005; 11(4): 269–283, doi: [10.1528/trau.2005.11.4.269](https://doi.org/10.1528/trau.2005.11.4.269).
- Ogińska-Bulik N. Potraumatyczny rozwój w chorobie nowotworowej — rola prężności. *Pol Forum Psych*. 2010; 15(2): 125–139.
- Ogińska-Bulik N. Rola ruminacji w występowaniu pozytywnych zmian potraumatycznych u osób zmagających się z chorobami nowotworowymi. *Psychoonkologia*. 2016; 20(1): 1–8.
- Linley PA, Joseph S. Positive change following trauma and adversity: a review. *J Trauma Stress*. 2004; 17(1): 11–21, doi: [10.1023/B:JOTS.0000014671.27856.7e](https://doi.org/10.1023/B:JOTS.0000014671.27856.7e), indexed in Pubmed: [15027788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15027788/).
- Tashiro Ty, Frazier P. Personal Relationships. 2003; 10(1): 113–128, doi: [10.1111/1475-6811.00039](https://doi.org/10.1111/1475-6811.00039).
- Karanci AN, Işikli S, Aker AT, et al. Personality, posttraumatic stress and trauma type: factors contributing to posttraumatic growth and its domains in a Turkish community sample. *Eur J Psycho-traumatol*. 2012; 3, doi: [10.3402/ejpt.v3i0.17303](https://doi.org/10.3402/ejpt.v3i0.17303), indexed in Pubmed: [22893832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22893832/).
- Shakespeare-Finch J, Gow K, Smith S. Personality, Coping and Posttraumatic Growth in Emergency Ambulance Personnel. *Traumatology*. 2005; 11(4): 325–334, doi: [10.1528/trau.2005.11.4.325](https://doi.org/10.1528/trau.2005.11.4.325).
- Calhoun LG, Tedeschi RG. The foundations of posttraumatic growth: An expanded framework. In: Calhoun LG, Tedeschi RG (ed.). *Handbook of posttraumatic growth*. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey 2006: 1–23.
- Calhoun LG, Cann A, Tedeschi RG. The posttraumatic growth model: Sociocultural considerations. In: Weiss T, Berger R (red.). *Posttraumatic growth and culturally competent practice: Lessons learned from around the globe*. John Wiley & Sons, New Jersey 2010: 1–14.
- Nolen-Hoeksema S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol*. 2000; 109(3): 504–511, doi: [10.1037//0021-843x.109.3.504](https://doi.org/10.1037//0021-843x.109.3.504), indexed in Pubmed: [11016119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11016119/).
- Calhoun LG, Tedeschi RG. Posttraumatic growth: Future directions. In: Tedeschi RG, Park CL, Calhoun LG (ed.). *Posttraumatic growth: Positive changes in the aftermath of crisis*. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey 1998: 215–238.
- Cann A, Calhoun LG, Tedeschi RG, et al. Assessing posttraumatic cognitive processes: the Event Related Rumination Inventory. *Anxiety Stress Coping*. 2011; 24(2): 137–156, doi: [10.1080/10615806.2010.529901](https://doi.org/10.1080/10615806.2010.529901), indexed in Pubmed: [21082446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21082446/).
- Ehlers A, Clark D. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behaviour Research and Therapy*. 2000; 38(4): 319–345, doi: [10.1016/s0005-7967\(99\)00123-0](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(99)00123-0).
- Ehring T, Ehlers A. Does rumination mediate the relationship between emotion regulation ability and posttraumatic stress disorder? *Eur J Psycho-traumatol*. 2014; 5, doi: [10.3402/ejpt.v5.23547](https://doi.org/10.3402/ejpt.v5.23547), indexed in Pubmed: [25206955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25206955/).
- Taku K, Calhoun LG, Cann A, et al. The role of rumination in the coexistence of distress and posttraumatic growth among bereaved Japanese university students. *Death Stud*. 2008; 32(5): 428–444, doi: [10.1080/07481180801974745](https://doi.org/10.1080/07481180801974745), indexed in Pubmed: [18767236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18767236/).

25. Chan MW, Ho SM, Tedeschi RG, Leung CW. The valence of attentional bias and cancer-related rumination in posttraumatic stress and posttraumatic growth among women with breast cancer. *Psychooncology* 2011; 20(5): 544–552. doi: [10.1002/pon.1761](https://doi.org/10.1002/pon.1761).
26. Morris BA, Shakespeare-Finch J. Rumination, post-traumatic growth, and distress: structural equation modelling with cancer survivors. *Psychooncology*. 2011; 20(11): 1176–1183, doi: [10.1002/pon.1827](https://doi.org/10.1002/pon.1827), indexed in Pubmed: [20731009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20731009/).
27. Ogińska-Bulik N, Ciechomska M. Posttraumatic growth of parents struggling with cancer disease of their child – the role of rumination. *Post Psychiatr Neurol*. 2016; 25(2): 99–110, doi: [10.1016/j.pin.2016.05.002](https://doi.org/10.1016/j.pin.2016.05.002).
28. Carboon I, Anderson V, Pollard A, et al. Posttraumatic Growth Following a Cancer Diagnosis: Do World Assumptions Contribute? *Traumatology*. 2005; 11(4): 269–283, doi: [10.1528/trau.2005.11.4.269](https://doi.org/10.1528/trau.2005.11.4.269).
29. Salsman JM, Segerstrom SC, Brechting EH, et al. Posttraumatic growth and PTSD symptomatology among colorectal cancer survivors: a 3-month longitudinal examination of cognitive processing. *Psychooncology*. 2009; 18(1): 30–41, doi: [10.1002/pon.1367](https://doi.org/10.1002/pon.1367), indexed in Pubmed: [18481837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18481837/).
30. Park CL, Chmielewski J, Blank TO. Post-traumatic growth: finding positive meaning in cancer survivorship moderates the impact of intrusive thoughts on adjustment in younger adults. *Psychooncology*. 2010; 19(11): 1139–1147, doi: [10.1002/pon.1680](https://doi.org/10.1002/pon.1680), indexed in Pubmed: [20027602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027602/).
31. Ogińska-Bulik N, Juczyński Z. Rozwój potraumatyczny — charakterystyka i pomiar. *Psychiatria* 2010; 7(4): 129–142.
32. Zawadzki B, Strelau J, Szczepaniak P, et al. Inwentarz Osobowości NEO-FFI Costy i McCrae. Pracownia Testów Psychologicznych PTP Warszawa 1998.
33. Ogińska-Bulik N, Juczyński Z. Inwentarz Ruminacji o Negatywnym Zdarzeniu — polska adaptacja the Event Related Rumination Inventory. *Przegląd Psychologiczny* 2015; 58(3): 383–400.
34. Ogińska-Bulik N. Potraumatyczny wzrost — zróżnicowanie ze względu na rodzaj doświadczonego zdarzenia oraz płeć i wiek badanych. *Acta Universitatis Lodzianensis. Folia Psychologica* 2013; 17: 51–66.
35. Vishnevsky T, Cann A, Calhoun L, et al. Gender Differences in Self-Reported Posttraumatic Growth: A Meta-Analysis. *Psychology of Women Quarterly*. 2010; 34(1): 110–120, doi: [10.1111/j.1471-6402.2009.01546.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-6402.2009.01546.x).
36. Zawadzki B, Kaczmarek M, Strelau J. Reaktywność emocjonalna a nasilenie objawów zaburzenia stresowego pourazowego u ofiar powodzi: efekt patoplastyczności, spektrum, podatności czy kompilacji. In: Strelau J, Zawadzki B, Kaczmarek M (ed.). *Konsekwencje psychiczne traumy: uwarunkowania i terapia*. Wyd. Naukowe Scholar, Warszawa 2009; 77–109.

Małgorzata Janas-Kozik

Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego, Katedra Psychiatrii
i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp. z o.o.

Sytuacja psychiatrii dzieci i młodzieży w Polsce w 2016 roku

Aktualne występowanie i obraz zaburzeń psychicznych wieku rozwojowego

Psychiatria 2017; 14, 1: 61–63

Dane dotyczące odsetka dzieci i młodzieży wykazującego zaburzenia psychiczne, w stopniu wymagającym pomocy profesjonalnej, są dość zgodne w wielu krajach i oscylują w granicach 10% populacji ogólnej dzieci i młodzieży. W Polsce odsetek ten wynosi minimum 9%, co oznacza, że pomocy systemu lecznictwa psychiatrycznego i psychologicznego wymaga około 630 000 dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia.

Występowanie zaburzeń psychicznych wśród dzieci i młodzieży wykazuje tendencję wzrostową, zwłaszcza w zakresie całościowych zaburzeń rozwoju (spektrum zaburzeń autystycznych) oraz zaburzeń zachowania (zwłaszcza wśród dziewcząt). Niepokojąca jest w Polsce liczba dokonanych samobójstw w latach 2012 i 2013, po okresie względnej stabilizacji, oraz dramatyczny wzrost ostrych przyjęć nastolatków po próbach samobójczych na oddziały szpitalne, co wydłuża okres oczekiwania na miejsce w trybie planowym do wielu tygodni.

Należy również podkreślić, że zmienia się obraz kliniczny zaburzeń afektywnych (częściej w ich przebiegu dochodzi do zachowań agresywnych), a także zamierzonych samookaleceń, prób samobójczych w epizodach depresyjnych, co wymaga większego zaangażowania służb psychiatrycznych w leczenie.

Dostępność do usług w dziedzinie zaburzeń psychicznych wieku rozwojowego

W ostatnich latach dostępność do opieki ambulatoryjnej poprawiła się nieznacznie jedynie w niektórych dużych miastach (posiadających ośrodki szkoleniowe i zwiększoną liczbę specjalistów). W pozostałych regionach

Polski okres oczekiwania na wizytę pierwszorazową do psychiatry i/lub psychologa wynosi nawet do kilku miesięcy, a do psychoterapeuty jeszcze dłużej.

Jest to wynik braku jakichkolwiek zachęt do podejmowania pracy przez specjalistów w mniejszych ośrodkach.

Sytuacja w lecznictwie stacjonarnym jest tylko pozornie dobra. Postulowany przez Narodowy Program Ochrony Zdrowia Psychicznego (NPOZP) współczynnik wynosi 0,4 łóżka na 10 000 mieszkańców, obecnie liczba łóżek wynosi zaś 0,34. Należy jednak podkreślić, że ten pozornie niewielki niedobór łóżek w lecznictwie stacjonarnym jest fikcją, gdyż owe 0,4 łóżka na 10 000 zaplanowano dla kraju, w którym miało być 30–80 Centrów Zdrowia Psychicznego dla dzieci i młodzieży — nie ma tymczasem żadnego (pozostaje nadzieja, że w NPOZP 2016–2020 będzie miejsce dla takich form pomocy w psychiatrii dzieci i młodzieży), ponadto 256 zespołów leczenia środowiskowego dla dzieci i młodzieży (są pojedyncze), 17 hosteli dla młodzieży (są pojedyncze) i 3800 miejsc na oddziałach dziennych dla dzieci i młodzieży (jest około 1000). Istniejące oddziały stacjonarne przejmują więc funkcje nieistniejących form pomocy środowiskowej. Powoduje to czas, że oczekiwania na przyjęcie planowe wynosi od 1 do 3 miesięcy. Ponadnormatywne obłożenie oddziałów zagraża bezpieczeństwu pacjentów oraz powoduje nadmierne obciążenie personelu, zatrudnionego w wymiarze „minimum” według Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych (dającym możliwość funkcjonowania placówek przy niedoborach kadrowych).

Niedobór kadry medycznej

Mimo że w ostatnich latach wyraźnie wzrasta liczba specjalistów, co jest niewątpliwie pochodną zwiększenia ilości miejsc specjalizacyjnych oraz adekwatnym do istniejących niedoborów przyznawaniem miejsc

Adres do korespondencji:

Małgorzata Janas-Kozik
Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieku
Rozwojowego, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii SUM,
Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II
w Sosnowcu Sp. z o.o.
ul. Gabrieli Zapolskiej 3, 41–218 Sosnowiec
e-mail: janaskozik@gmail.com

rezydenckich przez Ministerstwo Zdrowia, liczba około 300 specjalistów w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży wykonujących zawód jest częściowo przeszacowana — część z nich jest w wieku emerytalnym i okołoemerytalnym. Brakuje również informacji o liczbie specjalistów, którzy wyemigrowali do innych krajów Unii Europejskiej.

Dodatkowym, nowym zjawiskiem jest odchodzenie od pracy z dziećmi i młodzieżą osób posiadających zarówno specjalizację z psychiatrii dorosłych, jak i dziecięco-młodzieżowej.

Zasadniczymi czynnikami wpływającymi na zapotrzebowanie na kadry medyczne w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży, oprócz rozpowszechnienia zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży ma system pozapsychiatrycznej pomocy dla dzieci i młodzieży z zaburzonym zachowaniem. W Polsce dodatkowe przeciążenie systemu leczenia psychiatrycznego wynika z faktu, że w odróżnieniu od wielu krajów europejskich problemem jest osamotnienie systemu psychiatrycznej opieki zdrowotnej w całościowej opiece nad dziećmi i młodzieżą z zaburzeniami zachowania, i z niekorzystnych warunków środowiskowych. Praktycznie nie ma opieki psychologicznej ani pedagogicznej w centrach pomocy rodzinie, poradnie psychologiczno-pedagogiczne zajmują się głównie diagnozą problemów edukacyjnych — dzieci wagarujące, uciekające z domów, agresywne wobec rodziców i nauczycieli kierowane są do poradni i oddziałów psychiatrycznych, nieprzygotowanych lokalowo i kadrowo do zajmowania się dużymi grupami agresywnych nastolatków. Ponadto działanie placówek resocjalizacyjnych (młodzieżowych ośrodków wychowawczych i resocjalizacyjnych) opiera się na przestarzałym założeniu, że mają się zajmować wychowaniem tylko zdemoralizowanych lecz zdrowych psychicznie dzieci i nastolatków, nie świadcząc tym samym pomocy psychologicznej i psychoterapeutycznej. Jest to sprzeczne z istniejącą wiedzą, że ponad połowa dzieci i młodzieży kierowanych do placówek resocjalizacyjnych ma przynajmniej jedną diagnozę psychiatryczną, niewymagającą zwykle hospitalizacji psychiatrycznej, ale leczenia w trybie ambulatoryjnym i oddziaływań psychoterapeutycznych. Ponieważ ośrodki resocjalizacyjne nie oferują pomocy terapeutycznej, pacjenci z samookaleczeniami, uciekający z ośrodków, podejmujący próby samobójcze są przewożeni na oddziały psychiatryczne, które nie mogą mieć dla nich oferty terapeutycznej wobec braku wystarczającej liczby personelu i ograniczeń czasowych pobytu finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Rozwiązaniem do rozważenia jest zatrudnienie psychiatry dzieci i młodzieży jako konsultanta.

Osobnym problemem jest działanie sądów rodzinnych i systemu psychiatrii sądowej dla nieletnich. Przez sądy do oddziałów psychiatrycznych kierowani są nieletni poważnie łamiący normy (sprawcy czynów zabronionych, kontestujący obowiązki, zbuntowani, agresywni, używający narkotyków, pijący alkohol) i podlegający wpływom niewydolnego lub zdemoralizowanego środowiska, opuszczeni, poza kontrolą i wpływem dorosłych, zwykle wymagający przede wszystkim oddziaływań wychowawczych i resocjalizacyjnych, nie zaś wyłącznie leczniczych. System leczenia psychiatrycznego nie może wypełniać zadań wychowawczych i resocjalizacyjnych.

Według założeń NPOZP w Polsce powinien być jeden psychiatra dziecięcy na 100 000 ludzi (czyli ok. 390 czynnych zawodowo psychiatrów dziecięcych). Liczba ta stoi jednak w jaskrawej sprzeczności ze wskazaniem Światowej Organizacji Zdrowia (*Child and adolescent mental health policies and plans. Mental health policy and service guidance package*, WHO 2005), która postuluje, aby dla kraju o średnim poziomie dochodów (*country with a medium level of resources*) liczba psychiatrów dziecięcych wynosiła 10 na 100 000 populacji dzieci i młodzieży, psychologów zatrudnionych w opiece psychiatrycznej dla dzieci i młodzieży 16 na 100 000, zaś pielęgniarek psychiatrycznych 100 na 100 000.

Przyjmując zalecenia WHO, należy uznać za docelową w Polsce liczbę 700 psychiatrów dzieci i młodzieży (10/100 000 populacji). Obecnie, wskaźnik ten wynosi 3,9/100 000, co pozornie nie jest wartością niską, należy jednak pamiętać o wymienionych powyżej czynnikach — z jednej strony przeszacowanie osób czynnych zawodowo, z drugiej zaś niedostatki pomocy profesjonalnej dla dzieci z zaburzonym zachowaniem w ramach służb społecznych i oświaty.

Kształcenie kadry specjalistycznej a warunki pracy

Zainteresowania szkoleniem w psychiatrii dzieci i młodzieży jest obecnie małe, pomimo dostępności miejsc szkoleniowych. Liczba miejsc szkoleniowych wciąż jest większa niż grono osób chętnych do szkolenia, mimo uznania specjalizacji za deficytową.

Przyczynę tego stanowi między innymi mało atrakcyjne warunki finansowe pracy psychiatry dzieci i młodzieży, wynikająca z poziomu finansowania świadczeń, nadmierne przeciążenie pracą wobec redukcji zatrudnienia na deficytowych (czyli wszystkich) oddziałach. Osobnym problemem jest postępująca pauperyzacja pracy na oddziałach psychiatrycznych dla dzieci i młodzieży, brak pieniędzy na bieżące naprawy, ograniczenia w dostępie

do badań diagnostycznych, ograniczenia czasowe hospitalizacji przez NFZ (przy braku jakichkolwiek procedur odwoławczych), stawiającego lekarza w sytuacji konfliktu między interesem pacjenta a kondycją finansową oddziału.

Finansowanie leczenia stacjonarnego

Nadal mamy do czynienia z niedoszacowaniem psychiatrii dzieci i młodzieży.

Propozycje rozwiązania problemów — w ramach rozwiązań szczegółowych wskazane są:

1. Zmiana finansowania leczenia psychiatrycznego dla dzieci i młodzieży.
2. Stworzenie zachęt finansowych i organizacyjnych dla tworzenia centrów zdrowia psychicznego dla dzieci i młodzieży, łącznie z powstaniem modelowych centrów zdrowia psychicznego — co podkreśla NPOZP 2016-2020, pod warunkiem uwzględnienia psychiatrii dzieci i młodzieży.
3. Powierzenie psychologom większej roli w zakresie organizacji opieki ambulatoryjnej. Ograniczeniem są tu jednak utrudnienia w kształceniu psychologów klinicznych i psychoterapeutów (brak uregulowań prawnych zawodu psychologa i psychoterapeuty).

Rozwiązania systemowe wymagają oddziaływań międzyresortowych, w tym:

1. Koordynacja działań psychiatrów dziecięco-młodzieżowych z systemem edukacji (MEN) oraz wsparciem społecznym (Ministerstwa Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej).
2. Wprowadzenie obowiązku zatrudniania psychologów i psychoterapeutów oraz prowadzenia psychoterapii w placówkach opiekuńczych i resocjalizacyjnych (domach dziecka, młodzieżowych ośrodkach socjoterapii oraz młodzieżowych ośrodkach wychowawczych).
3. Usprawnienie pracy centrów pomocy rodzinie, prowadzenie przez nie pomocy wychowawczej i poradnictwa dla rodzin zagrożonych wykluczeniem społecznym i niewydolnych wychowawczo poprzez asystentów rodzinnych, dysponujących odpowiednim przygotowaniem i czasem.
4. Usprawnienie pracy sądów rodzinnych i opieki kuratorskiej, gdyż część pacjentów zajmuje miejsca w leczeniu psychiatrycznym, oczekując na decyzje sądu dotyczącą ich miejsca pobytu.
5. Wprowadzenie zadań z zakresu terapii rodzin i profilaktyki niedostosowania społecznego do zadań poradni psychologiczno-pedagogicznych oraz ułatwienie dostępu do psychologa szkolnego.