

Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Leki przeciwpsychotyczne II generacji w terapii pacjentów z objawami negatywnymi schizofrenii

Second generation antipsychotics in the therapy of patients with negative symptoms of schizophrenia

Abstract

The pharmacotherapy of schizophrenia, and particularly its negative symptoms, is a difficult and complex process. It is necessary to properly identify groups of patients, and especially individual patients, depending on the nature of negative symptoms, i.e. whether they are primary or secondary, predominant or significant, or predominant and persistent. The literature regarding the efficacy of various second-generation antipsychotics in the treatment of negative symptoms is not uniform; the assessment of negative symptoms is based on different methods, and the studies involve diversified patient groups where patients' responses to the studied drugs probably vary depending on whether their negative symptoms are significant, predominant or predominant and persistent. Moreover, a vast majority of studies concern the general population of schizophrenic patients, where the intensity of negative symptoms was evaluated amongst other parameters. All of these factors make it practically impossible to evaluate and compare these studies. In addition, the selection of a second-generation anti-psychotic that would show superiority over others is also difficult.

As a part of this study, a review of the literature for randomized trials directly comparing second-generation key antipsychotics used in the treatment of negative symptoms was performed. In most of the analyzed studies, no statistically significant differences were found between the analyzed drugs (comparison of risperidone, amisulpride, aripiprazole, and olanzapine between them). Only individual studies have shown that olanzapine is superior to risperidone in assessing the effect of both drugs on negative symptoms. However, it should be emphasized that the results were characterized by limited credibility in terms of the possibility of drawing conclusions about the direct influence of drugs on negative symptoms. The reason for this state of affairs should be sought, i.a. in the fact that in these studies the obtained effects were not adjusted for the confounding factors whose influence on negative symptoms was confirmed. However in patients with predominant and persistent negative symptoms cariprazine is superior to risperidone.

Complementary analysis of secondary studies for the analysed drugs indicated greater efficacy of second-generation antipsychotics over first-generation drugs and placebo in various groups of patients with negative symptoms.

It must be underlined, however, that these studies are difficult to compare due to their non-homogeneity.

Another problem that arises in the context of clinical trials and daily practice is the proper diagnosis and differentiation of primary negative symptoms from secondary negative symptoms.

Psychiatry 2020; 17, 3: 134–144

Key words: schizophrenia, negative symptoms, second generation antipsychotics

Adres do korespondencji:

Agata Szulc
Klinika Psychiatryczna
WNoZ WUM, MSCZ Pruszków
e-mail: aszulc@wum.edu.pl

Wstęp

Współczesne podejście do leczenia schizofrenii zakłada zastosowanie wielokierunkowej interwencji terapeutycznej koniecznej do uzyskania pełnej remisji objawów i powrotu chorego do pełnego funkcjonowania psycho-

społecznego. W poprzednich dekadach (od lat 50. XX wieku) stosowanie leków przeciwpsychotycznych miało na celu głównie opanowanie objawów pozytywnych (agresja, pobudzenie). Kolejne dziesięciolecia (od lat 80.) przyniosły możliwość zastosowania leków nowej generacji o mniejszej liczbie działań niepożądanych. Niektóre z tych leków okazały się również pomocne w łagodzeniu objawów negatywnych, co dawało niektórym chorym szansę powrotu do normalnego funkcjonowania. Nadal jednak uważa się, że pacjenci chorujący na schizofrenię z dominującymi lub przetrwałymi objawami negatywnymi stanowią największe wyzwanie terapeutyczne.

Klasyczna dychotomia, koncepcja trwająca ponad 100 lat, dzieliła schizofrenię na postaci paranoidalną i prostą (zdominowaną przez objawy negatywne). Podział ten nadal w dużej części obowiązuje w klasyfikacji *International Classification of Diseases and Health Related Problems* (ICD-10). Natomiast w amerykańskim systemie diagnostycznym *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM V) obowiązuje wymiarowy opis kliniczny [1].

Zwolennicy koncepcji osobnej jednostki nozologicznej, schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi, proponują kolejne modele, zmieniające luźny zbiór objawów w spójny zespół [2].

Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną w publikacji Marder i wsp. [3] występują dwie kategorie pacjentów: z przeważającymi objawami negatywnymi oraz ze znaczącymi objawami negatywnymi. Jako przeważające definiowano objawy w sytuacji, kiedy u chorego mogły występować również inne objawy, w szczególności pozytywne, jednak ich nasilenie było relatywnie łagodne i dobrze kontrolowane. Z kolei jako populację ze znaczącymi objawami negatywnymi definiowano chorych ze znacznym nasileniem objawów negatywnych, niezależnie od nasilenia objawów pozytywnych.

Znaczące objawy negatywne definiuje się jako umiarkowane nasilenie objawów negatywnych (≥ 4 punkty uzyskane w co najmniej trzech domenach podskali *Positive and Negative Syndrome Scale* [PANSS] dotyczącej objawów negatywnych) lub ciężkie nasilenie objawów negatywnych (≥ 5 punktów uzyskanych w co najmniej dwóch domenach podskali PANSS dotyczącej objawów negatywnych) [1]. Istotą rozróżnienia objawów przeważających i znaczących jest to, że w przypadku tych drugich nie jest wymagane niskie nasilenie objawów pozytywnych.

Kryteria diagnostyczne schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi są następujące:

1. Utrzymywanie objawów negatywnych przewlekłe przez co najmniej 6 miesięcy.
2. Uzyskanie następującej punktacji w Kwestionariuszu do Oceny Przeważających Objawów Negatywnych:

- a) suma punktów w podskali objawów negatywnych ≥ 24 ;
- b) 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na ≥ 4 :
 - błąd afekt,
 - awolicja,
 - brak spontaniczności/płynności w rozmowie;
- c) suma punktów w podskali objawów pozytywnych ≤ 19 [1].

Żeby zapewnić optymalne warunki leczenia farmakologicznego chorych na schizofrenię, należy ustalić indywidualny plan terapii. Leczenie powinno być wieloetapowe i modyfikowane w zależności od zrealizowanych lub niezrealizowanych celów. Farmakoterapia powinna uwzględniać kompleks interwencji o charakterze farmakologicznym i psychospołecznym.

W związku z powyższym konieczne jest właściwe rozpoznanie grup pacjentów, a w szczególności indywidualnych pacjentów — w zależności od tego, czy objawy negatywne są pierwotne, czy wtórne, przeważające czy znaczące, a także przeważające i przetrwałe.

Badania leków prowadzone są w szerokiej populacji chorych na schizofrenię. W piśmiennictwie można przede wszystkim znaleźć badania dotyczące pacjentów po prostu z rozpoznaniem schizofrenii (np. z zaostrzeniem lub postacią stabilną), wśród których oceniano też objawy negatywne, na przykład jako część skali PANSS, rzadziej badania dotyczą tylko chorych ze znaczącymi objawami negatywnymi, dużo rzadziej z przeważającymi objawami negatywnymi [4].

Wybór odpowiedniego leku przeciwpsychotycznego dla pacjenta cechującego się objawami negatywnymi — znaczącymi lub przeważającymi, lub współwystępującymi z objawami pozytywnymi jest bardzo trudny. W piśmiennictwie jest niewiele badań dotyczących oceny skuteczności leków w opisywanych grupach pacjentów. Większość badań klinicznych opiera się na porównaniu leku badanego z placebo, a ocena, który z rozważanych do zastosowania leków jest bardziej skuteczny, powinna się opierać między innymi na badaniach porównujących leki z aktywnym komparatorem.

Celem pracy było porównanie skuteczności wybranych leków przeciwpsychotycznych II generacji w zakresie działania na objawy negatywne — w tym znaczące i przeważające, na podstawie dostępnych badań klinicznych. Dokonano przeglądu badań dotyczących leczenia objawów negatywnych, analizowano najważniejsze leki stosowane w terapii schizofrenii z objawami negatywnymi: aripiprazol, amisulpryd, olanzapina, risperidon i karyprazyna. Leki te wybrano, ponieważ są najczęściej stosowane w praktyce niwelowania objawów negatywnych schizofrenii.

W tym kontekście przeanalizowano badania porównujące je. Dokonano systematycznego przeglądu bazy PubMed z lat 1990–2020, kryteria włączenia — badanie kliniczne z randomizacją w populacji dorosłych chorych na schizofrenię, przy zastosowaniu wymienionych leków (porównania bezpośrednie tzw. *head to head*). Badania dotyczyły pacjentów ze znaczącymi i przeważającymi, objawami negatywnymi, a także ogólnie ze schizofrenią, w tym w populacji pacjentów z objawami negatywnymi. W drugiej części dokonano podsumowania opracowań przeglądowych i metaanaliz dotyczących tych leków, niezależnie od zastosowanych komparatorów. W obu analizach wyszczególniono badania dotyczące pacjentów ze znaczącymi objawami negatywnymi oraz pacjentów z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.

Najważniejsze badania porównujące bezpośrednio działanie aripiprazolu, amisulprydu, olanzapiny, risperidonu i kariprazyny na objawy negatywne

W piśmiennictwie można znaleźć 4 badania kliniczne z randomizacją, w których uczestniczyli chorzy ze znaczącymi objawami negatywnymi:

1. Porównanie olanzapiny z risperidonem (Feldman i wsp., 2003; Alvarez et al., 2006) [5, 6].
2. Porównanie olanzapiny z aripiprazolem (Chrzanowski i wsp., 2006) [7].
3. Porównanie olanzapiny z amisulprydem (Leclubier i wsp., 2006) [8].

W pierwszym badaniu [5] po 28 tygodniach terapii wykazano istotną statystycznie przewagę olanzapiny w porównaniu z risperidonem dla zmiany wyniku w skali PANSS-N (*PANSS-negative*). Różnicy takiej nie wykazano jednak dla wyniku ogółem w *Scale for assessment of negative symptoms* (SANS), jak również dla większości jej składowych (oprócz alogii i sptyczenia afektywnego). Badanie to posiada jednak liczne ograniczenia mogące wpływać na uzyskiwane wyniki, do których można zaliczyć między innymi niską liczebność próby, metodę (analiza *post-hoc*), ograniczenie wnioskowania do populacji w wieku 50–65 lat. Sami autorzy badania wskazują na możliwe ograniczenia, uznając, że średnia dawka leku była wyższa niż zalecana w analizowanej populacji chorych (średnia dawka 7,8 mg na dobę), a stosowanie risperidonu w większych dawkach może skutkować zwiększeniem jego wpływu na receptory D2, co skutkuje zwiększeniem częstości występowania zaburzeń pozapiramidowych. Indukcja objawów pozapiramidowych może zaś doprowadzić do nasilenia objawów negatywnych i pogorszenia ogólnych efektów leczenia. W kolejnym badaniu [6] (należy zwrócić uwagę, że na

podstawie jego wyników opublikowano w sumie trzy prace obejmujące jedną populację pacjentów), w zakresie wpływu na objawy negatywne u chorych na schizofrenię, u których występowały znaczące objawy negatywne, wykazano przewagę olanzapiny po 48 tygodniach dla wyniku w skali SANS ogółem (dla sumarycznego wyniku [*summary*] i wyniku złożonego [*composite*]) oraz dwóch jej składowych (sptyczenie afektywne i awolacja/apatia). Dla pozostałych składowych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Autorzy badania, mając na uwadze jego ograniczenia, wykonali dodatkowo model określający możliwy wpływ innych czynników na wyniki uzyskiwane w skali SANS. Wykazał on, że bezpośredni efekt działania olanzapiny był wyższy niż risperidonu, jednak uzyskana różnica nie była znamienna statystycznie — co więcej — wykazano w nim, że głównym czynnikiem wpływającym na poprawę w zakresie objawów negatywnych była poprawa w skali SAPS oceniającej objawy pozytywne, której wpływ oceniono na 43% wielkości przewagi olanzapiny nad risperidonem.

W następnej analizowanej pracy [7] przeprowadzono porównawczą ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu z olanzapiną u chorych z ostrą, nawracającą lub przewlekłą, stabilną postacią schizofrenii. Po 52 tygodniach leczenia w podgrupie chorych ze stabilną postacią schizofrenii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmiany wyniku w skali PANSS ani dla objawów negatywnych, ani pozytywnych [7].

Ograniczenia niniejszego badania nie są znaczące, jednak wartym odnotowania jest fakt, że dane w tej publikacji dotyczą fazy przedłużonej innego badania (Pigott i wsp., 2003 [9]), w którym porównywano aripiprazol względem placebo, a następnie w fazie przedłużonej, chorych, którzy uprzednio zostali poddani leczeniu aripiprazolem lub placebo randomizowano do grup stosujących aripiprazol lub olanzapinę.

Porównanie skuteczności olanzapiny i amisulprydu było możliwe na podstawie badania z randomizacją, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym uczestniczyły osoby chore na schizofrenię (zgodnie z definicją DSM IV) od co najmniej jednego roku. Do badania włączono chorych z przeważającymi objawami negatywnymi definiowanymi jako nasilenie objawów negatywnych w skali SANS wynoszące co najmniej 10 pkt i brak wyniku przekraczającego 4 pkt w odniesieniu do objawów pozytywnych, takich jak „halucynacje” lub „złudzenia” według skali PANSS. Badanie miało na celu porównanie olanzapiny z placebo przy wykorzystaniu amisulprydu jako dodatkowego aktywnego komparatora, analizowano jednak również wyniki dla porównania wszystkich grup pomiędzy sobą. W badaniu tym nie wykazano istotnej

statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do sumarycznego wyniku w skali SANS. [8]. Interesujące jest jednak, że wykazano w nim przewagę w skali SANS jednej z analizowanych dawek olanzapiny nad placebo, przewagi takiej nie wykazano dla wyższej dawki olanzapiny jak również dla amisulprydu.

Szczegółowa analiza przedstawionych danych nie pozwala wyciągnąć jednoznacznych wniosków w zakresie różnic w skuteczności, w zakresie wpływu uwzględnionych leków przeciwpsychotycznych II generacji na objawy negatywne. Wiąże się to z faktem, że badania, w których wykazano przewagę olanzapiny nad risperidonem, mają istotne ograniczenia, wskazywane przez samych ich autorów, a — co więcej — korekta wyników w jednym z badań o czynnikach zakłócających wykazała, że uzyskana różnica pomiędzy risperidonem i olanzapiną przestała być istotna statystycznie. Zmiany w zakresie objawów negatywnych mogą być pseudospecyficzne. To znaczy, że mogą być na przykład zakłócone przez inne zmienne, włączając upośledzenie funkcji poznawczych, objawy pozytywne czy działania niepożądane leków oraz depresję. Ten wpływ może być zredukowany, jeżeli w badaniu klinicznym zastosuje się odpowiednią metodykę, polegającą na uwzględnieniu chorych w stabilnym stanie klinicznym, z przeważającymi objawami negatywnymi.

Jedynе w piśmiennictwie badanie dotyczące populacji pacjentów z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi

W badaniu tym wykazano znamiennej statystycznie przewagę karyprazyny nad risperidonem w zakresie redukcji objawów negatywnych [10]. Jednocześnie wpływ obu leków na objawy pozytywne i depresyjne był zbliżony. Było to największe spośród włączonych do przeglądu badań obejmujące 461 chorych.

Warunkiem włączenia do badania były:

1. Duże nasilenie objawów negatywnych (spłycony afekt, awolucja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie) i małe nasilenie objawów pozytywnych.
2. Stan kliniczny stabilny od co najmniej 6 miesięcy.

Wyłączeni z badania byli chorzy z wtórnymi objawami negatywnymi spowodowanymi:

- a) zaburzeniami depresyjnymi — o nasileniu od umiarkowanych do ciężkich;
- b) polekowymi objawami parkinsonowskimi.

Badania dotyczące ogólnej populacji chorych na schizofrenię

Zidentyfikowano 35 publikacji dotyczących porównania ocenianych leków, w tym:

- 22 badania porównujące **olanzapinę z risperidonem** [11–32],

- 7 badań porównujących **arypiprazol z risperidonem** [11, 21, 33–37],
- 3 badania porównujące **amisulpryd z risperidonem** [38–40],
- 4 badania porównujące **olanzapinę z arypiprazolem** [11, 12, 21, 41],
- 4 badania porównujące **amisulpryd z olanzapiną** [42–45].

Porównanie olanzapiny z risperidonem

Do analizy włączono 22 publikacje opisujące wyniki 19 badań. **W większości badań nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy risperidonem i olanzapiną.** Wyniki te dotyczą zarówno populacji chorych z pierwszym epizodem zaostrzenia schizofrenii, jak również chorych leczonych przewlekle.

Z punktu widzenia możliwych relacji pomiędzy uzyskiwanymi wynikami w zakresie wpływu na objawy negatywne a innymi zmiennymi ocenianymi w badaniu, istotne wydaje się być badanie Crespo-Facorro i wsp. [17], którym dla wyniku w skali SANS po roku terapii w przypadku analizy jednoczynnikowej wykazano przewagę olanzapiny ($p = 0,045$), jednak po skorygowaniu wyników o wpływ objawów pozapiramidowych i depresyjnych uzyskany rezultat nie był już istotny statystycznie. Doskonale obrazuje to sytuację opisaną już powyżej w części dotyczącej badań dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi, jak wiele różnych zmiennych należy wziąć pod uwagę w dążeniu do przedstawienia jak najbardziej wiarygodnej oceny efektu leczenia w zakresie wybranego aspektu skuteczności czy bezpieczeństwa.

Zidentyfikowano również pojedyncze publikacje wskazujące na przewagę olanzapiny w porównaniu z risperidonem. W jednej z nich [32] wykazano, że 80% chorych miało znaczące rezydualne objawy negatywne, niemniej jednak uwzględniając początkową charakterystykę chorych obejmującą wyniki w skalach PANSS (i podskalach), jak również *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), SANS i *Clinical Global Impression — Severity of Illness* (CGI-S) uznano, że objawy u chorych były ciężkie i mieszane (tj. pozytywne, negatywne i depresyjne). W badaniu tym po 28 tygodniach terapii dla wyniku w skali PANSS-N nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, jednak udowodniono przewagę olanzapiny dla wyniku w skali SANS. Należy zwrócić uwagę na ograniczenia wnioskowania na jego podstawie przytoczone przez samych autorów badania, którzy wskazują, że wyniki początkowe dla skali SANS były znamienne statystycznie wyższe w grupie leczonej olanzapiną niż leczonej risperidonem, co może wpływać na uzyskiwane efekty. Ponadto wykazano interakcję pomiędzy wynikami w skali SANS i regionem geograficznym. W ograniczeniach badania autorzy wysoką dawkę risperidonu (śred-

nia 7,2 mg/d.) rozpatrywali w kontekście indukowania objawów pozapiramidowych, jednak nie wiązali tego z objawami negatywnymi. Warto jednak zaznaczyć, że w badaniu tym, pozapiramidowe zdarzenia niepożądane występowały znamienne częściej w grupie risperidonu, a indukcja objawów pozapiramidowych może doprowadzić do nasilenia wtórnych objawów negatywnych i pogorszenia ogólnych efektów leczenia.

Porównanie aripiprazolu z risperidonem

Zidentyfikowano 7 badań klinicznych z randomizacją, w których przedstawiono porównawczą ocenę skuteczności leczenia aripiprazolem w porównaniu z risperidonem u chorych na schizofrenię.

Ocena objawów negatywnych schizofrenii była oparta najczęściej na skali SANS lub odpowiedniej podskali skali PANSS, w badaniach tych nie stwierdzono istotnych różnic między lekami. Wyniki dotyczyły zarówno populacji chorych z pierwszym epizodem psychozy, chorych hospitalizowanych z powodu ostrego nawrotu schizofrenii, jak również chorych na schizofrenię rozpoczynających stosowanie nowego leku antypsychotycznego lub zmieniających lek z przyczyn klinicznych.

Porównanie amisulprydu z risperidonem

Zidentyfikowano 3 badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w których porównywano wymienione leki.

Ocena objawów negatywnych schizofrenii we włączonych badaniach została przeprowadzona na podstawie podskali PANSS-N, a w jednym [39] — skali SANS. Nie stwierdzono istotnych różnic.

Porównanie olanzapiny z aripiprazolem

Zidentyfikowano 4 badania kliniczne z randomizacją porównujące skuteczność olanzapiny wobec aripiprazolu u chorych na schizofrenię.

Badania różniły się także pod względem okresu obserwacji chorych (od 8 tygodni [12, 21] do 36 miesięcy [11]) i metodyki badań.

Ocena objawów negatywnych schizofrenii w 3 badaniach [12, 21, 41] została przeprowadzona na podstawie podskali PANSS-N, w jednym badaniu [11] — objawy negatywne oceniano na podstawie skali SANS. Ponownie, nie wykazano istotnych różnic.

Porównanie amisulprydu z olanzapiną

Zidentyfikowano 4 badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w których przedstawiono porównawczą ocenę skuteczności leczenia amisulprydem względem olanzapiny u chorych na schizofrenię.

Włączone badania były zróżnicowane pod względem uczestniczącej w nich populacji (wiek chorych, czas trwania choroby, liczebność grup), celu terapeutycznego (leczenie zaostrzenia, leczenie przewlekłe) oraz stosowanego schematu dawkowania leków. Badania różniły się także pod względem okresu obserwacji chorych (od 8 tygodni [42, 44] do 6 miesięcy [45]).

Ocena objawów negatywnych schizofrenii w 3 badaniach ([42, 44, 45]) została przeprowadzona na podstawie podskali PANSS-N, w jednym [43] — objawy negatywne oceniano na podstawie skali SANS również nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Podsumowując, w zdecydowanej większości opisywanych badań nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi lekami w zakresie skuteczności w leczeniu objawów negatywnych, natomiast nieliczne, wskazujące na przewagę którejś z opcji terapeutycznych, były obciążone ograniczeniami wpływającymi na wiarygodność wnioskowania. Badania prowadzono w różnych grupach pacjentów, w różnym czasie (od kilku tygodni do roku), a skuteczność danego leku oceniano ogólnie w stosunku do objawów schizofrenii. W żadnym z badań nie oceniano pacjentów ze znaczącymi lub przeważającymi objawami negatywnymi. Żadne ze zidentyfikowanych badań z randomizacją nie było zaprojektowane w celu oceny wpływu leków na objawy negatywne schizofrenii w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego, a raczej jako parametr towarzyszący. W konsekwencji wyniki tych badań powinny być interpretowane bardziej w kontekście wpływu tych leków na objawy negatywne wtórne do objawów pozytywnych.

Potwierdzeniem istotnego wpływu czynników zakłócających na wyniki uzyskiwane w zakresie poprawy w objawach negatywnych są wyniki badań Crespo-Facorro i wsp. [17] czy Alvarez i wsp. [6], uwzględnionych w niniejszej analizie.

Znajduje to również odzwierciedlenie w opracowaniu dotyczącym wpływu olanzapiny na objawy negatywne (Tollefson i wsp. [46]). W publikacji tej na podstawie wyników badania z randomizacją dla olanzapiny (placebo v. haloperidol), w którym okres obserwacji wynosił 52 tygodnie, oceniano, jaką część całkowitego wpływu olanzapiny na objawy negatywne była jej bezpośrednim działaniem, a na ile działaniem pośrednim (np. jaki wpływ miał efekt uzyskiwany w zakresie objawów pozytywnych, objawów pozapiramidowych czy nastroju). W publikacji tej wykazano, że dla porównania olanzapiny z placebo różnica w wyniku w skali SANS wynosiła 3,5 punktu, przy czym tylko 55% efektu w grupie olanzapiny uznano za efekt bezpośredni, a pozostały efekt związany był wpływem olanzapiny na objawy pozytywne czy pozapiramidowe. W przypadku porównania z halo-

peridolem wykazano, że 84% uzyskanego efektu było działaniem bezpośrednim. Autorzy badania wskazali, że w kontekście poprawy w zakresie objawów negatywnych schizofrenii istnieje korelacja z wynikami uzyskanymi dla objawów pozytywnych, zaburzeń nastroju czy pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych.

Wszystkie wskazane powyżej przykłady pokazują jednoznacznie, że w przypadku, gdy badania nie zaprojektowano w celu oceny objawów negatywnych schizofrenii, wnioskowanie na jego podstawie jest obciążone znaczącą niepewnością i w konsekwencji jest nieadekwatne.

Podsumowanie opracowań przeglądowych i metaanaliz dotyczących zastosowania arypiprazolu, amisulprydu, olanzapiny, risperidonu i kariprazyny leków w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii

Amisulpryd

Wyniki metaanalizy 4 badań (przegląd systematyczny Krause i wsp. [47]), w których uczestniczyli chorzy z przeważającymi objawami negatywnymi, wskazują na istotną statystycznie przewagę amisulprydu względem placebo w zakresie redukcji objawów negatywnych. W trzech spośród włączonych badań [48–50] wykazano istotną statystycznie przewagę amisulprydu, natomiast w jednym badaniu (opisywanym wcześniej Lecrubier i wsp. [8]) nie wykazano takiej różnicy (autorzy przeglądu wskazują, że było to jedyne badanie niesponsorowane przez producenta amisulprydu). W przeglądzie tym oceniano również wpływ leków na objawy depresyjne i objawy pozytywne. W odniesieniu do amisulprydu wskazano na istotną zmianę również w zakresie objawów depresyjnych, co w opinii autorów publikacji może wskazywać, że nie jest jasne, czy lek ten wpływa na pierwotne czy wtórne objawy negatywne.

Wyniki przeglądów systematycznych Fusar-Poli i wsp. [51] i Leuchta i wsp. [52], w których oceniano wpływ różnych interwencji na redukcję objawów negatywnych względem placebo, potwierdziły opisane wyżej wyniki odnośnie do istotnej statystycznie przewagi amisulprydu względem placebo w populacji pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi. W obu metaanalizach uwzględniono dodatkowo wyniki badania Paillère-Martinot i wsp. [53], które ze względu na sposób definiowania populacji zostało wykluczone w przeglądzie Krause i wsp. [47], jednak autorzy tego badania wskazują, że dotyczy ono populacji z pierwotnymi objawami negatywnymi. Wyniki opisane w badaniu i w innej publikacji poglądowej wskazują na wynik granicznie nieistotny statystycznie dla wyniku skali PANSS ogółem (przy istotnej przewadze amisulprydu dla trzech składowych tej skali), natomiast

analiza w przeglądach systematycznych za pomocą innych parametrów statystycznych wskazywała na przewagę amisulprydu.

Opisane wyżej wyniki dotyczą populacji z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi. W odniesieniu do wpływu na objawy negatywne dla szerszej populacji (tj. chorych niezależnie od nasilenia objawów negatywnych) w metaanalizie Leuchta i wsp. [54] wykazano, że na podstawie wyników 10 badań można wnioskować o istotnej statystycznie przewadze amisulprydu nad lekami pierwszej generacji w redukcji objawów negatywnych u chorych na schizofrenię. Podobnej przewagi amisulprydu w zakresie redukcji objawów negatywnych nie wykazano jednak w metaanalizie Leuchta i wsp. [55], w której analizowano wyniki badań bezpośrednio porównujących amisulpryd z lekami drugiej generacji (olanzapina — metaanaliza 4 badań, risperidon — metaanaliza 3 badań, ziprazidon — 1 badanie).

Arypiprazol

W ramach przeglądu systematycznego Krause i wsp. [47] nie zidentyfikowano badań, w których oceniano wpływ arypiprazolu na redukcję objawów negatywnych w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi. Dostępne dowody naukowe dla tego leku dotyczą zatem populacji ogólnej pacjentów ze schizofrenią, w ramach której analizowany jest wpływ arypiprazolu na objawy negatywne. Wyniki metaanaliz Leuchta i wsp. [52] oraz Fusar-Poli i wsp. [51] wskazują na istotną statystycznie przewagę arypiprazolu nad placebo w redukcji objawów negatywnych. Wyniki te potwierdzają dane uzyskane w późniejszych badaniach

Wyniki metaanalizy Leucht i wsp. [54] wskazują natomiast, że na podstawie wyników 5 badań nie można wnioskować o istotnej statystycznie przewadze arypiprazolu nad lekami pierwszej generacji w redukcji objawów negatywnych u chorych na schizofrenię (wyniki granicznie nieistotne). W przypadku bezpośredniego porównania z lekiem drugiej generacji (risperidon) metaanaliza wyników 2 badań nie wykazała istotnych różnic w zakresie redukcji objawów negatywnych [55].

Olanzapina

W ramach przeglądu systematycznego Krause i wsp. [47] zidentyfikowano 3 badania, w których oceniano wpływ olanzapiny na redukcję objawów negatywnych w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi [8, 56, 57] i 3 badania w populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi [6, 58, 59]. Część z tych badań opisano powyżej.

W populacji z przeważającymi objawami negatywnymi wyniki badań wskazują na brak istotnych statystycznie

różnic pomiędzy olanzapiną i asenapiną oraz na przewagę względem haloperidolu (w opinii autorów przeglądu wyniki badania dla porównania z haloperidolem obejmujące bardzo małą populację chorych wymagają potwierdzenia). Wyniki porównania względem placebo nie były jednoznaczne i w zależności od zastosowanej metody analizy danych i dawki leku wskazywały na brak różnic lub przewagę olanzapiny.

Z kolei w populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi nie wykazano różnicy względem kwetiapiny oraz wskazano na przewagę olanzapiny względem risperidonu. Autorzy badania dotyczącego porównania z risperidonem wskazują, że oba leki wpływają na redukcję objawów negatywnych jednak efekt uzyskiwany w grupie chorych leczonych olanzapiną był większy. Podobnie w innej publikacji [59] dotyczącej populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi wykazano istotną statystycznie przewagę olanzapiny nad risperidonem w zakresie redukcji objawów negatywnych, jednocześnie różnica ta była też istotna w zakresie redukcji objawów pozytywnych, co może świadczyć o potencjalnym wpływie poprawy w tym zakresie na wyniki uzyskiwane dla objawów negatywnych, należy zwrócić uwagę, że było to badanie otwarte, oparte na wynikach opisywanego badania Alvarez i wsp. [6].

Dla podgrupy chorych ze znaczącymi objawami negatywnymi oraz dla populacji z zespołem ubytkowym wyodrębniono dane w badaniu Tollefson i wsp. [46]. Dla obu podgrup chorych wykazano znamienne statystycznie przewagę nad placebo i haloperidolem jedynie dla najwyższej spośród trzech analizowanych dawek olanzapiny. Pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły populacji ogólnej chorych na schizofrenię. W przeglądzie Leuchta i wsp. [52] na podstawie metaanalizy wyników 5 badań wykazano znamienne statystycznie przewagę olanzapiny nad placebo.

Wyniki metaanalizy 17 badań dla porównania względem leków pierwszej generacji wskazują na istotną statystycznie przewagę olanzapiny [54]. Wyniki badań opublikowanych w późniejszym okresie lub niezakwalifikowanych do tej analizy nie są jednoznaczne.

Brak różnic dla porównania względem risperidonu potwierdzają wyniki metaanalizy 12 badań przeprowadzonej w ramach przeglądu Leuchta i wsp. [55]. W przeglądzie tym nie wykazano znamienych statystycznie różnic również względem innych leków drugiej generacji: amisulprydu (4 badania), kłozapiny (6 badań), kwetiapiny (6 badań) i ziprazidonu (2 badania).

Risperidon

W ramach przeglądu Krause i wsp. [47] zidentyfikowano jedno badanie dla porównania risperidonu z kariprazyną

w populacji z przeważającymi objawami negatywnymi [10] oraz trzy badania względem kwetiapiny, olanzapiny i flupentiksolu [6, 61, 62] w populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi.

Pozostałe zidentyfikowane dowody naukowe dotyczą populacji ogólnej chorych na schizofrenię, w której to populacji oceniano również wpływ leku na nasilenie objawów negatywnych. W przeglądzie Leuchta i wsp. [52] na podstawie metaanalizy wyników 6 badań wykazano znamienne statystycznie przewagę risperidonu nad placebo.

Wyniki metaanalizy 30 badań dla porównania względem leków pierwszej generacji wskazują na istotną statystycznie przewagę risperidonu [54].

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych dla porównania risperidonu względem leków drugiej generacji nie wykazały znamienych statystycznie różnic względem: amisulprydu (3 badania), aripiprazolu (2 badania), kłozapiny (4 badania), olanzapiny (12 badań), kwetiapiny (7 badań), sertindolu (1 badanie), ziprazidonu (2 badania).

Podsumowując wyniki badań, należy stwierdzić, że piśmiennictwo jest niejednorodne, a ocena objawów negatywnych oparta na różnych metodologiach i dotycząca przede wszystkim różnorodnych grup pacjentów, którzy najprawdopodobniej w zróżnicowany sposób reagują na badane leki, w zależności od tego, czy wykazują znaczące, przeważające lub też przeważające i przetrwałe objawy negatywne. Dodatkowo zdecydowana większość badań dotyczy ogólnej populacji chorych na schizofrenię, wśród których oceniano między innymi nasilenie objawów negatywnych. W związku z tym ocena tych badań i ich porównanie między sobą jest praktycznie niemożliwa. Również wybór leku przeciwpsychotycznego II generacji, który wykazywałby zdecydowaną przewagę nad innymi, jest również trudny.

Dodatkowym problemem, który pojawia się w kontekście badań klinicznych, a także codziennej praktyki, jest właściwa diagnoza i odróżnienie pierwotnych objawów negatywnych od wtórnych objawów negatywnych.

Pierwotne i wtórne objawy negatywne

Wtórne objawy negatywne mogą być związane z występowaniem lub współwystępowaniem u pacjentów chorujących na schizofrenię takich zjawisk, jak:

- depresja,
- przewlekła „medykalizacja”, nadmierna sedacja, leki przeciwlękowe, nasenne, cholinolityczne,
- choroba somatyczna,
- upośledzenie umysłowe,
- lęk społeczny,

- deprywacja środowiskowa,
- objawy pozapiramidowe,
- psychoza (podejrzliwość, urojenia prześladowcze),
- zaburzenia osobowości,
- nadużywanie substancji,
- inne [63–65].

Usunięcie niekorzystnych oddziaływań jatrogennych, na przykład ze strony leków przeciwpsychotycznych (sedacja, akinezja, objawy autonomiczne, objawy pozapiramidowe) oraz przeciwdziałanie izolacji społecznej stwarza warunki dla ustąpienia wtórnych objawów negatywnych.

Różnicowanie objawów negatywnych z objawami deficytów funkcji poznawczych i objawami depresyjnymi może powodować trudności [66, 67]. Korelacja wyników skal neurokognitywnych i objawów negatywnych jest bardzo ścisła — także u pacjentów dotychczas nigdy nieleczonych, a więc rozróżnienie wynika bardziej z koncepcyjnej decyzji o odseparowaniu tych zjawisk niż z naturalnego rozgraniczenia zjawisk [67].

Inaczej wygląda różnicowanie objawów negatywnych i zaburzeń depresyjnych. W przeciwieństwie do wyników skal neurokognitywnych, zaburzenia depresyjne w schizofrenii nie korelują istotnie z objawami negatywnymi [5]. Stworzono pomocne narzędzie diagnostyczne — skalę *Maryland Trait and State Depression* (MTSD), która umożliwia wyodrębnienie z obrazu klinicznego u pacjentów ze schizofrenią zarówno przemijających, jak i długotrwałych stanów depresyjnych [66].

Staranna diagnoza pacjenta, analiza dotychczas stosowanego leczenia przeciwpsychotycznego i towarzyszącego, jego sytuacji społecznej, a także ewentualnie współwystępujących zaburzeń typu depresja czy stany lękowe, pozwala właściwie zdiagnozować pierwotne objawy negatywne, zanalizować ich charakter, na ile są znaczące lub przeważające (i przetrwałe) i zastosować odpowiednio dobrane leczenie.

Streszczenie

Farmakoterapia schizofrenii jest trudnym i złożonym procesem, szczególnie w kontekście objawów negatywnych. Konieczne jest właściwe rozpoznanie grup pacjentów, a w szczególności indywidualnych — w zależności od tego, objawy negatywne są pierwotne czy wtórne, przeważające czy znaczące, bądź przeważające i przetrwałe.

Piśmiennictwo dotyczące oceny skuteczności różnych leków przeciwpsychotycznych II generacji w leczeniu objawów negatywnych jest niejednorodne, a ocena objawów negatywnych, oparta na różnych metodologiach, dotyczy przede wszystkim różnorodnych grup pacjentów, którzy najprawdopodobniej w zróżnicowany sposób reagują na badane leki, w zależności od tego, czy wykazują znaczące, przeważające lub też przeważające i przetrwałe objawy negatywne. Dodatkowo zdecydowana większość badań dotyczy ogólnej populacji chorych na schizofrenię, wśród których oceniano między innymi nasilenie objawów negatywnych. W związku z tym ocena tych badań i ich porównanie między sobą jest praktycznie niemożliwe. Wybór leku przeciwpsychotycznego II generacji, który wykazywałby zdecydowaną przewagę nad innymi, jest również trudny.

W ramach niniejszego opracowania dokonano przeglądu literatury dotyczącej badań z randomizacją bezpośrednio porównujących kluczowe leki przeciwpsychotyczne II generacji stosowane w terapii objawów negatywnych. W większości analizowanych badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami (porównanie risperidonu, amisulprydu, aripiprazolu, olanzapiny pomiędzy sobą). Tylko w pojedynczych badaniach wykazano przewagę olanzapiny nad risperidonom w ocenie wpływu obu tych leków na objawy negatywne. Należy jednak podkreślić, że wyniki cechowały się ograniczoną wiarygodnością w zakresie możliwości wnioskowania o bezpośrednim wpływie leków na objawy negatywne. Przyczynę takiego stanu rzeczy należy upatrywać między innymi w tym, że w badaniach tych nie korygowano uzyskiwanych efektów o czynniki zakłócające, których wpływ na objawy negatywne został potwierdzony. Natomiast w grupie chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi stwierdza się przewagę karyprazyny nad risperidonom.

Uzupełniająca analiza opracowań wtórnych dla analizowanych leków wykazała wyższą skuteczność leków II generacji nad lekami I generacji i placebo w różnych grupach pacjentów z objawami negatywnymi.

Należy jednak podkreślić, że badania ze względu na swoją niejednorodność są trudne do porównania.

Dodatkowym problemem, który pojawia się w kontekście badań klinicznych, a także codziennej praktyki, jest właściwa diagnoza i odróżnienie pierwotnych objawów negatywnych od wtórnych objawów negatywnych.

Psychiatria 2020; 17, 3: 134–144

Słowa kluczowe: schizofrenia, objawy negatywne, leki przeciwpsychotyczne II generacji

Piśmiennictwo:

1. Szulc A, Samochowicz J, Galecki P, et al. Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 1. *Psychiatria Polska*. 2019; 53(3): 497–524, doi: [10.12740/pp/onlinefirst/100698](https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/100698).
2. Kirkpatrick B, Mucci A, Galderisi S. Primary, Enduring Negative Symptoms: An Update on Research. *Schizophr Bull*. 2017; 43(4): 730–736, doi: [10.1093/schbul/sbx064](https://doi.org/10.1093/schbul/sbx064), indexed in Pubmed: [28575513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28575513/).
3. Marder SR, Alphas L, Angheliescu IG, et al. Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013; 150(2-3): 328–333, doi: [10.1016/j.schres.2013.07.058](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.058), indexed in Pubmed: [24028744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24028744/).
4. Szulc A, Dudek D, Samochowicz J, et al. Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 2. *Psychiatria Polska*. 2019; 53(3): 525–540, doi: [10.12740/pp/onlinefirst/100697](https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/100697).
5. Feldman PD, Kaiser CJ, Kennedy JS, et al. Comparison of risperidone and olanzapine in the control of negative symptoms of chronic schizophrenia and related psychotic disorders in patients aged 50 to 65 years. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(9): 998–1004, doi: [10.4088/jcp.v64n0904](https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0904), indexed in Pubmed: [14628974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14628974/).
6. Gurpegui M, Alvarez E, Boussoño M, et al. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(3): 238–249, doi: [10.1097/01.jcp.0000222513.63767.de](https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000222513.63767.de), indexed in Pubmed: [16702888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702888/).
7. 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/).
8. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, et al. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 114(5): 319–327, doi: [10.1111/j.1600-0447.2006.00887.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00887.x), indexed in Pubmed: [17022791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17022791/).
9. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al. Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(9): 1048–1056, doi: [10.4088/jcp.v64n0910](https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0910), indexed in Pubmed: [14628980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14628980/).
10. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10074): 1103–1113, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0), indexed in Pubmed: [28185672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28185672/).
11. Gómez-Reuella M, Pelayo-Terán JM, Juncal-Ruiz M, et al. Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020; 23(4): 217–229, doi: [10.1093/ijnp/pyaa004](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa004), indexed in Pubmed: [31974576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31974576/).
12. Cheng Z, Yuan Y, Han X, et al. An open-label randomised comparison of aripiprazole, olanzapine and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia: Eight-week outcomes. *J Psychopharmacol*. 2019; 33(10): 1227–1236, doi: [10.1177/0269881119872193](https://doi.org/10.1177/0269881119872193), indexed in Pubmed: [31487208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487208/).
13. Lestari ET, Effendy E, Amin MM, et al. The Comparison of Olanzapine and Risperidone Treatment in Male Schizophrenic Patients using Positive and Negative Syndromes Scale (PANSS). *Open Access Maced J Med Sci*. 2018; 6(4): 638–642, doi: [10.3889/oamjms.2018.153](https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.153), indexed in Pubmed: [29731930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731930/).
14. Suresh Kumar PN, Anish PK, Rajmohan V. Olanzapine has better efficacy compared to risperidone for treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2016; 58(3): 311–316, doi: [10.4103/0019-5545.192016](https://doi.org/10.4103/0019-5545.192016), indexed in Pubmed: [28066010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28066010/).
15. Shoja Shafiqi S, Gilanipoor M. A Comparative Study between Olanzapine and Risperidone in the Management of Schizophrenia. *Schizophr Res Treatment*. 2014; 2014: 307202, doi: [10.1155/2014/307202](https://doi.org/10.1155/2014/307202), indexed in Pubmed: [25247096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25247096/).
16. Chen JJ, Chan HY, Chen CH, et al. Risperidone and olanzapine versus another first generation antipsychotic in patients with schizophrenia inadequately responsive to first generation antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2012; 45(2): 64–71, doi: [10.1055/s-0031-1291293](https://doi.org/10.1055/s-0031-1291293), indexed in Pubmed: [22086749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22086749/).
17. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, et al. Effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine in the treatment of first-episode non-affective psychosis: results of a randomized, flexible-dose, open-label 1-year follow-up comparison. *J Psychopharmacol*. 2011; 25(6): 744–754, doi: [10.1177/0269881110388332](https://doi.org/10.1177/0269881110388332), indexed in Pubmed: [21292922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292922/).
18. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, et al. Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine: results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012; 219(1): 225–233, doi: [10.1007/s00213-011-2392-3](https://doi.org/10.1007/s00213-011-2392-3), indexed in Pubmed: [21735072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21735072/).
19. Ritchie CW, Chiu E, Harrigan S, et al. A comparison of the efficacy and safety of olanzapine and risperidone in the treatment of elderly patients with schizophrenia: an open study of six months duration. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21(2): 171–179, doi: [10.1002/gps.1446](https://doi.org/10.1002/gps.1446), indexed in Pubmed: [16416458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16416458/).
20. Cuesta MJ, Jalón EG, Campos MS, et al. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009; 194(5): 439–445, doi: [10.1192/bjp.bp.108.055137](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.055137), indexed in Pubmed: [19407274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407274/).
21. Hatta K, Sato K, Hamakawa H, et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009; 113(1): 49–55, doi: [10.1016/j.schres.2009.05.030](https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.05.030), indexed in Pubmed: [19553086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553086/).
22. Sacchetti E, Valsecchi P, Parrinello G, et al. QUERISOLA Group. A randomized, flexible-dose, quasi-naturalistic comparison of quetiapine, risperidone, and olanzapine in the short-term treatment of schizophrenia: the QUERISOLA trial. *Schizophr Res*. 2008; 98(1-3): 55–65, doi: [10.1016/j.schres.2007.09.011](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.011), indexed in Pubmed: [17933497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17933497/).
23. Keefe RSE, Sweeney JA, Gu H, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(7): 1050–1060, doi: [10.1176/ajp.2007.164.7.1050](https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.7.1050), indexed in Pubmed: [17606657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17606657/).
24. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(4): 611–622, doi: [10.1176/appi.ajp.163.4.611](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.4.611), indexed in Pubmed: [16585435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16585435/).
25. Keefe RSE, Young CA, Rock SL, et al. HGGN Study Group. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006; 81(1): 1–15, doi: [10.1016/j.schres.2005.07.038](https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.038), indexed in Pubmed: [16202565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16202565/).
26. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(3): 415–427, doi: [10.1176/ajp.2007.164.3.415](https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.415), indexed in Pubmed: [17329466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329466/).
27. Wang X, Savage R, Borisov A, et al. Efficacy of risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia previously on chronic conventional antipsychotic therapy: a switch study. *J Psychiatr Res*. 2006; 40(7): 669–676, doi: [10.1016/j.jpsychires.2006.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.03.008), indexed in Pubmed: [16762371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16762371/).
28. Gureje O, Miles W, Keks N, et al. Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophr Res*. 2003; 61(2-3): 303–314, doi: [10.1016/s0920-9964\(02\)00226-8](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00226-8), indexed in Pubmed: [12729882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12729882/).
29. van Bruggen J, Tijssen J, Dingemans P, et al. Symptom response and side-effects of olanzapine and risperidone in young adults with recent onset schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003; 18(6): 341–346, doi: [10.1097/00004850-200311000-00005](https://doi.org/10.1097/00004850-200311000-00005), indexed in Pubmed: [14571154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14571154/).
30. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(5): 765–774, doi: [10.1176/appi.ajp.158.5.765](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.5.765), indexed in Pubmed: [11329400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11329400/).

31. Purdon SE, Jones BD, Stip E, et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(3): 249–258, doi: [10.1001/archpsyc.57.3.249](https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.3.249), indexed in Pubmed: [10711911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10711911/).
32. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17(5): 407–418, doi: [10.1097/00004714-199710000-00010](https://doi.org/10.1097/00004714-199710000-00010), indexed in Pubmed: [9315992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9315992/).
33. Robinson DG, Gallego JA, John M, et al. A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. *Schizophr Bull*. 2015; 41(6): 1227–1236, doi: [10.1093/schbul/sbv125](https://doi.org/10.1093/schbul/sbv125), indexed in Pubmed: [26338693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338693/).
34. Li H, Luo J, Wang C, et al. Efficacy and safety of aripiprazole in Chinese Han schizophrenia subjects: a randomized, double-blind, active parallel-controlled, multicenter clinical trial. *Schizophr Res*. 2014; 157(1-3): 112–119, doi: [10.1016/j.schres.2014.05.040](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.040), indexed in Pubmed: [24994555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24994555/).
35. Sato G, Yoshimura S, Yamashita H, et al. The neurocognitive effects of aripiprazole compared with risperidone in the treatment of schizophrenia. *Hiroshima J Med Sci*. 2012; 61(4): 75–83, indexed in Pubmed: [23342824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23342824/).
36. Liemburg E, Aleman A, Bous J, et al. An open randomized pilot trial on the differential effects of aripiprazole versus risperidone on anhedonia and subjective well-being. *Pharmacopsychiatry*. 2011; 44(3): 109–113, doi: [10.1055/s-0031-1271688](https://doi.org/10.1055/s-0031-1271688), indexed in Pubmed: [21432752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21432752/).
37. Chan HY, Lin WW, Lin SK, et al. Efficacy and safety of aripiprazole in the acute treatment of schizophrenia in Chinese patients with risperidone as an active control: a randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(1): 29–36, doi: [10.4088/jcp.v68n0104](https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0104), indexed in Pubmed: [17284127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17284127/).
38. Hwang TJ, Lee SM, Sun HJ, et al. Amisulpride versus risperidone in the treatment of schizophrenic patients: a double-blind pilot study in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2003; 102(1): 30–36, indexed in Pubmed: [12684609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12684609/).
39. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, et al. Amisulpride Study Group. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27(6): 1071–1081, doi: [10.1016/S0893-133X\(02\)00375-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00375-5), indexed in Pubmed: [12464464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12464464/).
40. Peuskens J, Bech P, Möller HJ, et al. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride study group. *Psychiatry Res*. 1999; 88(2): 107–117, doi: [10.1016/s0165-1781\(99\)00075-x](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(99)00075-x), indexed in Pubmed: [10622347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10622347/).
41. Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA, et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(4): 572–581, doi: [10.4088/jcp.08m04421](https://doi.org/10.4088/jcp.08m04421), indexed in Pubmed: [19323965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19323965/).
42. Pawar GR, Phadnis P, Paliwal A. Evaluation of efficacy, safety, and cognitive profile of amisulpride per se and its comparison with olanzapine in newly diagnosed schizophrenic patients in an 8-week, double-blind, single-centre, prospective clinical trial. *ISRN Psychiatry*. 2012; 2012: 703751, doi: [10.5402/2012/703751](https://doi.org/10.5402/2012/703751), indexed in Pubmed: [23738210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23738210/).
43. Bhowmick S, Hazra A, Ghosh M. Amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia in Indian patients: randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010; 44(3): 237–242, doi: [10.3109/00048670903487134](https://doi.org/10.3109/00048670903487134), indexed in Pubmed: [20050717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20050717/).
44. Quednow BB, Wagner M, Westheide J, et al. Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(2): 381–390, doi: [10.1038/sj.npp.1300626](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300626), indexed in Pubmed: [15578006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15578006/).
45. Mortimer A, Martin S, Lõo H, et al. SOLIANOL Study Group. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004; 19(2): 63–69, doi: [10.1097/00004850-200403000-00002](https://doi.org/10.1097/00004850-200403000-00002), indexed in Pubmed: [15076013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076013/).
46. Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(4): 466–474, doi: [10.1176/ajp.154.4.466](https://doi.org/10.1176/ajp.154.4.466), indexed in Pubmed: [9090332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9090332/).
47. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27(9): 835–844, doi: [10.1016/j.euroneuro.2017.06.011](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.011), indexed in Pubmed: [28669774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669774/).
48. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, et al. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry*. 1995; 166(1): 68–72, doi: [10.1192/bjp.166.1.68](https://doi.org/10.1192/bjp.166.1.68), indexed in Pubmed: [7894879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7894879/).
49. Danion JM, Rein W, Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(4): 610–616, doi: [10.1176/ajp.156.4.610](https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.610), indexed in Pubmed: [10200742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10200742/).
50. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1997; 170: 18–22, doi: [10.1192/bjp.170.1.18](https://doi.org/10.1192/bjp.170.1.18), indexed in Pubmed: [9068769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9068769/).
51. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2015; 41(4): 892–899, doi: [10.1093/schbul/sbu170](https://doi.org/10.1093/schbul/sbu170), indexed in Pubmed: [25528757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25528757/).
52. Leucht S, Arbter D, Engel RR, et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(4): 429–447, doi: [10.1038/sj.mp.4002136](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002136), indexed in Pubmed: [18180760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18180760/).
53. Paillère-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL, et al. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(1): 130–134, doi: [10.1176/ajp.152.1.130](https://doi.org/10.1176/ajp.152.1.130), indexed in Pubmed: [7802104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7802104/).
54. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9657): 31–41, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X), indexed in Pubmed: [19058842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19058842/).
55. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarcz S, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(2): 152–163, doi: [10.1176/appi.ajp.2008.08030368](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030368), indexed in Pubmed: [19015230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19015230/).
56. Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, et al. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(3): 368–379, doi: [10.4088/jcp.v68n0303](https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0303), indexed in Pubmed: [17388705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17388705/).
57. Buchanan RW, Panagides J, Zhao J, et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32(1): 36–45, doi: [10.1097/JCP.0b013e31823f880a](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823f880a), indexed in Pubmed: [22198451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198451/).
58. Kinon BJ, Noordsy DL, Liu-Seifert H, et al. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(5): 453–461, doi: [10.1097/01.jcp.0000236658.16286.25](https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000236658.16286.25), indexed in Pubmed: [16974184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16974184/).
59. Sirota P, Pannet I, Koren A, et al. Quetiapine versus olanzapine for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2006; 21(4): 227–234, doi: [10.1002/hup.763](https://doi.org/10.1002/hup.763), indexed in Pubmed: [16783811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16783811/).
60. Ciudad A, Olivares JM, Bousoño M, et al. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(3): 238–249, doi: [10.1097/01.jcp.0000222513.63767.de](https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000222513.63767.de), indexed in Pubmed: [16702888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702888/).
61. Riedel M, Müller N, Strassnig M, et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255(6): 432–437, doi: [10.1007/s00406-005-0622-6](https://doi.org/10.1007/s00406-005-0622-6), indexed in Pubmed: [16267634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16267634/).
62. Ruhrmann S, Kissling W, Lesch OM, et al. Efficacy of flupentixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.

- 2007; 31(5): 1012–1022, doi: [10.1016/j.pnpbp.2007.02.014](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.02.014), indexed in Pubmed: [17412473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17412473/).
63. Hanson E, Healey K, Wolf D, et al. Assessment of pharmacotherapy for negative symptoms of schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*. 2010; 12(6): 563–571, doi: [10.1007/s11920-010-0148-0](https://doi.org/10.1007/s11920-010-0148-0).
64. Wójciak P, Rybakowski J. Clinical picture, pathogenesis and psychometric assessment of negative symptoms of schizophrenia. *Psychiatria Polska*. 2018; 52(2): 185–197, doi: [10.12740/pp/70610](https://doi.org/10.12740/pp/70610).
65. Wójciak P, Domowicz K, Rybakowski J. Objawy negatywne schizofrenii pierwotne i wtórne, zespół deficytowy, uporczywe objawy negatywne. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*. 2017; 12(3): 108–117.
66. Chiappelli J, Nugent KL, Thangavelu K, et al. Assessment of trait and state aspects of depression in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014; 40(1): 132–142, doi: [10.1093/schbul/sbt069](https://doi.org/10.1093/schbul/sbt069), indexed in Pubmed: [23686021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23686021/).
67. Huang M, Huang Yi, Yu L, et al. Relationship between negative symptoms and neurocognitive functions in adolescent and adult patients with first-episode schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2016; 16(1): 344, doi: [10.1186/s12888-016-1052-x](https://doi.org/10.1186/s12888-016-1052-x), indexed in Pubmed: [27716115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716115/).