

Praca oryginalna

Original paper

TOMASZ SZAFRAŃSKI¹, MAREK JAREMA¹, MARCIN OLAJOSSY², JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA³, JANUSZ RYBAKOWSKI⁴

Objawy depresyjne w pierwszym epizodzie schizofrenii – analiza polskich wyników badania EUFEST

Depressive symptoms in the first episode of schizophrenia – analysis of Polish results of the EUFEST Study

¹III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Lublinie

³Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Założenia. Celem pracy była analiza częstości występowania i przebiegu objawów depresyjnych u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, uczestniczących w polskim ramieniu badania EUFEST oraz ocena wyników leczenia.

Metody. Badaniem objęto 94 chorych z pierwszym epizodem schizofrenii przydzielonych w sposób randomizowany do terapii haloperidolem w małych dawkach (n=26), amisulpridem (n=27), kwetiapiną (n=12), olanzapiną (n=26) lub ziprasidonem (n=3). Leczenie prowadzono przez okres 12 miesięcy. Objawy depresyjne oceniano za pomocą skali Calgary (CDSS) przed leczeniem, a następnie po miesiącu, po 3 miesiącach, po 6 miesiącach oraz po roku leczenia.

Wyniki. U 44,7% pacjentów stwierdzono na początku badania objawy depresji o nasileniu >6 na skali CDSS. Średnie nasilenie tych objawów było nieco niższe niż w innych polskich badaniach dotyczących chorych z pierwszym epizodem schizofrenii i podobne jak w całej grupie EUFEST. Grupa chorych z objawami depresji była młodsza i charakteryzowała się gorszą jakością życia w skali MANSA. Poza tym nie stwierdzono zależności pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych a wybranymi danymi demograficznymi, nasileniem objawów w skali PANSS, a także poprawą po leczeniu. Najczęstszym typem była depresja towarzysząca ostrym objawom psychotycznym i ustępująca wraz z nimi: depresję popsychotyczną obserwowano u <10% przypadków. Podobnie jak w całej grupie EUFEST, u pacjentów w polskim ramieniu badania nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności poszczególnych leków przeciwpsychotycznych (haloperidol w małych dawkach, amisulprid, kwetiapina i olanzapina) wobec objawów depresyjnych. W grupie w polskim ramieniu badania trzykrotnie częściej niż w całej grupie EUFEST stosowano leki przeciwdepresyjne jako dodatek do leczenia neuroleptycznego (w > 90% leki z grupy SSRI). Grupa otrzymująca leczenie przeciwdepresyjnie i nie otrzymująca takiego leczenia osiągnęły podobny stopień redukcji nasilenia objawów.

Wnioski: Objawy depresyjne są częste w pierwszym epizodzie schizofrenii i zwykle ustępują w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego. Nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności poszczególnych leków neuroleptycznych wobec objawów depresyjnych. W grupie w polskim ramieniu badania bardzo często stosowano leki przeciwdepresyjne, głównie z grupy SSRI, jako dodatek do leczenia neuroleptycznego. Nie potwierdzono korzystnego znaczenia prognostycznego obecności objawów depresyjnych na początku choroby

SUMMARY

Objective. The aim of the study was an analysis of the frequency and course of depressive symptoms in Polish patients with the first episode of schizophrenia and an assessment of treatment results.

Methods. The study included 94 patients with the first episode of schizophrenia allocated in a randomized fashion to the treatment with low dose haloperidol (n=26), amisulpride (n=27), olanzapine (n=26), quetiapine (n=12) or ziprasidone (n=3), for the period of 12 months. Depressive symptoms were assessed using the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) at baseline, and then after 1, 3, 6 and 12 months.

Results. At baseline, depressive symptoms with the score of >6 on CDSS were found in 44.7% of cases. The mean intensity of these symptoms was slightly lower than in other Polish studies on patients with the first episode of schizophrenia but similar as in the whole EUFEST group. Patients with depressive symptoms were younger and had lower quality of life as assessed by MANSA. Otherwise, no relationship was found between the intensity of depressive symptoms and selected demographic parameters, intensity of psychopathology measured by PANSS and improvement after treatment. Antidepressant drugs were added to antipsychotic treatment three times more frequently in Polish group compared with the whole EUFEST group, SSRIs being used in $>90\%$ of the cases. The reduction of depressive symptoms was similar in the group receiving antidepressant treatment as in the group without such treatment.

Conclusion. Depressive symptoms are frequent among patients with the first episode of schizophrenia and usually improve with antipsychotic treatment. No significant differences were found between antipsychotic drugs studied in their efficacy against depressive symptoms. In Polish patients, antidepressant drugs were used very frequently (mainly SSRIs) as an addition to antipsychotic treatment. A favorable prognostic value of depressive symptoms occurring in the early stages of schizophrenia was not confirmed.

Słowa kluczowe: EUFEST, schizofrenia, depresja, pierwszy epizod, skala Calgary

Key words: EUFEST, schizophrenia, depression, first episode, Calgary Depression Scale for Schizophrenia

WSTĘP

Objawy depresyjne występują w schizofrenii istotnie częściej niż w populacji ogólnej – ich rozpowszechnienie w przebiegu choroby jest określane średnio na 25%, a najwyższe wskaźniki (sięgające 75%) dotyczą pacjentów w okresie zaostrzenia psychozy (Szafranski, 2003). Objawy depresyjne należą również do często stwierdzanych objawów poprzedzających nawrót psychozy – obniżenie nastroju, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia snu, kłopoty z koncentracją i wycofanie z kontaktów społecznych poprzedzające wystąpienie objawów psychotycznych bywają często zgłaszane nie tylko przez pacjentów, ale również zauważane przez rodzinę. Niemieckie badanie ABC potwierdziło, że depresyjny nastrój jest jednym z najczęstszych objawów poprzedzających wystąpienie pierwszego epizodu psychozy – depresja występowała u blisko 20% pacjentów i pojawiała się zwykle na ponad 4 lata przed pierwszym przyjęciem do szpitala. Natomiast liczba pacjentów, u których nastrój depresyjny występował co najmniej 2 tygodnie przed pierwszym przyjęciem do szpitala wynosiła 81% (Bustamante i wsp., 1994). Wśród chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, nie leczonych neuroleptykami, stwierdzano objawy depresyjne u około 50%, a nawet 75% pacjentów (w tym u ok. 20-30% były spełnione kryteria rozpoznania epizodu depresyjnego). Niektórzy sugerują, że objawy depresyjne u pacjentów z pierwszym epizodem występują częściej niż u pacjentów z kilkoma nawrotami schizofrenii (Szafranski i Bronowska, 2004).

Pojawienie się objawów depresyjnych w schizofrenii wymaga interwencji terapeutycznej. Publikowane badania, prace przeglądowe i wytyczne dotyczące leczenia schizofrenii, proponują szereg strategii nakierowanych na wymiar depresyjny schizofrenii. Należy

jednak podkreślić, że wiele zagadnień pozostaje słabo zbadanych, a część obserwacji ma charakter kazuistyczny lub wynika z badań małych grup chorych (Siris i wsp., 2001; Addington i wsp., 2002; Szafranski, 2003; Jarema i wsp., 2006). Dwie najważniejsze kwestie to możliwość różnic w działaniu przeciwdepresyjnym poszczególnych leków przeciwpsychotycznych oraz celowość stosowania leków przeciwdepresyjnych jako dodatek do leków neuroleptycznych.

Celem niniejszej analizy była ocena występowania i dynamiki objawów depresyjnych u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii uczestniczących w polskim ramieniu badania EUFEST oraz wpływu rocznego podawania leków przeciwpsychotycznych na te objawy.

METODY

Badanie EUFEST (The European First Episode Schizophrenia Trial) zostało przeprowadzone w 13 krajach Europy i Izraelu. Do badania włączono 498 pacjentów w wieku 18-40 lat, którzy spełniali kryteria rozpoznania schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych lub zaburzeń schizofrenopodobnych wg DSM-IV, u których łączny czas trwania psychozy nie przekraczał 2 lata, zaś dotychczasowy czas leczenia przeciwpsychotycznego w ciągu roku, przed włączeniem do badania, nie przekraczał 2 tygodni.

Chorzy byli w sposób losowy przydzielani do jednej z 5 grup otrzymujących: haloperidol w dawkach 1-4 mg/dobę, amisulprid w dawkach 200-800 mg/dobę, olanzapinę w dawkach 5-20 mg/dobę, kwetiapinę w dawkach 200-750 mg/dobę i ziprasidon w dawkach 40-160 mg/dobę. Po randomizacji wybrany schemat leczenia był znany pacjentowi i lekarzowi prowadzą-

cemu leczenie, które kontynuowano przez okres 12 miesięcy. Dozwolone było stosowanie leków dodatkowych (benzodiazepin, leków przeciwdepresyjnych, leków normotymicznych, leków cholinolitycznych). Główna publikacja opisująca wyniki badania EUFEST ukazała się w ubiegłym roku (Kahn i wsp., 2008).

W czterech ośrodkach w Polsce włączono 94 pacjentów, co stanowi 19,3% ogółu pacjentów biorących udział w badaniu EUFEST. Polska grupa obejmowała 48 kobiet i 46 mężczyzn o średniej wieku 25 lat. Przeważały osoby ze średnim lub wyższym wykształceniem: wykształcenie podstawowe miało 13 osób (13,8%), zaś średnie 18 osób (19,1%). Badani mieli za sobą średnio 14,2 lat edukacji.

Nasilenie objawów oceniane skalą PANSS na początku badania wynosiło w całej grupie średnio 92,4 punkty. Poziom funkcjonowania był wyraźnie upośledzony – średnia na skali GAF wynosiła 43,9 punktu, 43,6% badanych było bez pracy, wśród pozostałych 37,2% studiowało, zaś zatrudnionych było jedynie 19,1%.

Po dokonaniu randomizacji, 27 chorych otrzymało amisulprid, 26 – haloperidol, 26 – olanzapinę, 12 – kwetiapinę i 3 ziprasidon. Ze względu na małą liczebność, grupa otrzymująca ziprasidon nie została włączona do analizy porównawczej poszczególnych leków.

Objawy depresyjne były oceniane za pomocą Skali Calgary (CDSS) na początku badania, po miesiącu, po 3 miesiącach, po 6 miesiącach i na zakończenie badania – po roku. Przebieg objawów depresyjnych oceniano również wg kryteriów, które zaproponowali Birchwood i wsp. (2000): 1. Brak objawów depresyjnych (CDSS < 6) na początku leczenia i w trakcie rocznej obserwacji; 2. Brak objawów depresyjnych na początku leczenia, objawy pojawiają się po 6 miesiącach leczenia (depresja popsychotyczna); 3. Objawy

depresyjne obecne na początku, zmniejszają się w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia i ponownie pojawiają się po 6 miesiącach; 4. Objawy depresyjne obecne na początku, zmniejszają się w trakcie pierwszych 3 miesięcy i potem już nie pojawiają się do końca rocznej obserwacji

Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując pakiet STATISTICA 7.0. Ze względu na charakter analizowanych zmiennych stosowano testy nieparametryczne. Tam gdzie było to zasadne, analizy wykonano odrębnie dla pacjentów, którzy ukończyli 12 miesięczny okres obserwacji (OC – *observed cases*) jak i dla całej grupy, z zastosowaniem metody przeniesienia na koniec ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF – *last observation carried forward*).

WYNIKI

1. Objawy depresji w badanej grupie i ich przebieg

W tabeli 1. przedstawiono nasilenie objawów depresyjnych w badanej grupie. Średnie nasilenie objawów depresyjnych na początku leczenia wynosiło $5,4 \pm 4,8$ punktu i ulegało systematycznemu zmniejszeniu w przebiegu rocznej obserwacji. U 42 osób (44,7%) stwierdzono nasilenie objawów wyższe lub równe 6 punktom w skali CDSS, wynik powyżej 2 w skali CDSS odnotowano wśród 60,9% badanych.

Myśli samobójcze (CDSS – punkt C8 > 0) odnotowano na początku badania u 16 chorych, u większości ich nasilenie oceniono na łagodne. Myśli samobójcze o lekkim nasileniu odnotowano zaledwie wśród 6 pacjentów po miesiącu leczenia, u 3 pacjentów po 3 miesiącach leczenia i u 5 pacjentów po 6 miesiącach leczenia. Na zakończenie badania – po roku – nie stwierdzono myśli samobójczych u żadnego z pacjentów.

Tabela 1. Nasilenie objawów depresyjnych w polskim ramieniu badania EUFEST

	Początek leczenia	Po miesiącu	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach	Po roku (OC)	Po roku (LOCF)	Zmiana V1-V9 (LOCF)
N=	94	89	80	75	71	94	94
Średnia	$5,4 \pm 4,8$	$3,3 \pm 3,9$	$2,8 \pm 3,3$	$1,9 \pm 2,7$	$1,1 \pm 1,6$	$1,9 \pm 3,1$	$3,5 \pm 4,8$
Średnia**	$5,3 \pm 5$	$3,2 \pm 3,9$	$3 \pm 3,4$	$2 \pm 2,7$	$1,1 \pm 1,5$	$2,1 \pm 3,3$	$3,2 \pm 4,9$
Mediana	5	2	2	1	0	0,5	2
Min-max	0-21	0-18	0-15	0-12	0-5	0-18	-10-17

** tylko chorzy z rozpoznaniem schizofrenii

N – liczba badanych

OC – przypadki obserwowane przez rok leczenia

LOCF – cała obserwowana populacja z wykorzystaniem ostatniej dostępnej obserwacji

Zmiana V1-V9 – zmiana nasilenia objawów depresyjnych pomiędzy pierwszą a ostatnią wizytą

Zarówno na początku leczenia, jak i w jego trakcie, nie stwierdzono różnic w średnim nasileniu objawów depresyjnych w grupie chorych z rozpoznaniem schizofrenii ($n=77$) i wśród chorych z rozpoznaniem zaburzenia schizoafektywnego i zaburzeń podobnych do schizofrenii ($n=17$).

Grupa chorych z objawami depresji była nieco młodsza w porównaniu z grupą bez depresji ($24\pm 3,8$ vs $26\pm 5,1$ lat; $p<0,05$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w nasileniu objawów w zależności od płci, stanu cywilnego, wykształcenia (lata edukacji), zamieszkania i aktywności zawodowej.

Nie stwierdzono także istotnych różnic między grupami w nasileniu objawów pozytywnych i negatywnych w skali PANSS, czasie trwania choroby, używaniu substancji psychoaktywnych oraz współpracy w leczeniu. W grupie chorych z objawami depresyjnymi na początku leczenia stwierdzono niższą ocenę jakości życia w skali MANSA ($p<0,05$) niż w grupie chorych bez depresji.

Na początku leczenia, w grupie bez depresji stwierdzono niższy poziom cholesterolu ($162\pm 29,8$ vs $180\pm 36,9$ mg/dl; $p<0,05$) oraz triglicerydów ($92,8\pm 46$ vs 116 ± 85 ; $p<0,1$), nie stwierdzono różnic w poziomie prolaktyny (61 ± 47 vs 51 ± 27 ; ns).

U niemal połowy pacjentów (47,4%) nie stwierdzano objawów depresji zarówno na początku leczenia, jak i w trakcie rocznej obserwacji. U 1/3 chorych (37,2%) objawy depresyjne obecne na początku zmniejszały się w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia i potem już nie pojawiały się do końca rocznej obserwacji. U 11,5% chorych objawy depresji były obecne na początku, zmniejszyły się w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia i ponownie pojawiły się po 6 miesiącu leczenia. Najmniejszą grupę (3,8%) stanowiła depresja popsychotyczna, która pojawiła się u chorych po ustąpieniu objawów psychozy i dopiero po 6 miesiącach leczenia.

2. Wpływ leczenia neuroleptycznego na objawy depresji

Początkowe nasilenie objawów depresyjnych było najwyższe w grupie przydzielonej do leczenia haloperidolem (6,6), nieco niższe w przypadku grupy amisulpridu i olanzapiny (5,2 i 5) zaś najniższe w grupie kwetiapiny (3,7). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W wyniku leczenia doszło do istotnego zmniejszenia się nasilenia objawów depresyjnych we wszystkich grupach chorych. Nie stwierdzono istotnych różnic zarówno w nasileniu objawów depresyjnych po roku leczenia, jak i w poprawie w zakresie objawów depresyjnych pomiędzy poszczególnymi lekami (zarówno w ocenie OC jak i LOCF).

U 41 chorych (43,6% grupy) do leczenia neuroleptycznego dołączono leki przeciwdepresyjne. Odnotowanym w dokumentacji wskazaniem do takiego postępowania była depresja i w 2 przypadkach objawy natręctw. Lek przeciwdepresyjny był najczęściej dołączany w grupie chorych leczonych haloperidolem – 59,3% ($n=16/26$), następnie leczonych olanzapiną 46,1% ($n=12/26$), amisulpridem 34,6% ($n=9/27$) oraz kwetiapiną 33,3% (4/12). Obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny zastosowano w 95,1% przypadków. Najczęściej dodawanym lekiem przeciwdepresyjnym była fluoksetyna ($n=28$, 68,3%), następnie sertralina ($n=6$, 14,6%), paroksetyna ($n=3$, 7,3%), citalopram ($n=2$, 4,9%). U pojedynczych pacjentów zastosowano amitrypylinę, mianserynę i tianeptynę. Grupa chorych, u których dołączono lek przeciwdepresyjny nie różniła się nasileniem objawów depresyjnych na początku leczenia od pozostałych pacjentów (odpowiednio $5,9\pm 4,7$ vs $5,1\pm 4,9$), natomiast charakteryzowała się wyższym średnim nasileniem objawów depresyjnych w 4. tygodniu ($n=87$; $4,4\pm 4,1$ vs $2,5\pm 3,5$; $p<0,05$), po 3 miesiącach ($n=78$; $9,5\pm 4,1$ vs $1,7\pm 1,8$; $p<0,005$) i po sześciu miesiącach leczenia ($n=73$; $2,6\pm 3,2$ vs $1,3\pm 2$; $p<0,05$).

Średni czas do podania leku przeciwdepresyjnego wynosił 66 ± 56 dni. W trakcie pierwszych 4 tygodni od randomizacji lek przeciwdepresyjny dołączono u 24,4% chorych, w następnych 4 tygodniach u 29,2%, a w kolejnych 4 tygodniach u dalszych 22%.

Nie stwierdzono jednak różnic w nasileniu objawów depresyjnych po roku leczenia w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne i w grupie, w której nie stosowano takiego leczenia – w analizie zarówno OC ($n=69$; $1,3\pm 1,7$ vs $1,0\pm 1,4$; ns), jak i LOCF ($n=92$; $2,2\pm 3,1$ vs $1,9\pm 3,3$; ns). W obydwu grupach spadek nasilenia objawów depresyjnych w trakcie obserwacji (LOCF) był podobny ($n=92$; $3,6\pm 4,4$ vs $3,2\pm 5,0$; ns).

Analizując grupę chorych, którzy wyjściowo mieli nasilenie objawów depresyjnych powyżej 6 punktów CDSS, również nie stwierdzono, aby grupa chorych, u których dołączono lek przeciwdepresyjny różniła się nasileniem objawów depresyjnych na początku leczenia ($n=39$; $10,2\pm 3,4$ vs $10,1\pm 3,2$; ns). Natomiast po 3 miesiącach leczenia nasilenie objawów w tej grupie było wyższe ($n=32$; $6,1\pm 4,4$ vs $2,7\pm 1,6$; $p<0,01$). Podobnie jak w całej badanej populacji EUFEST nie stwierdzono różnic w nasileniu objawów depresyjnych po roku leczenia w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne i w grupie, w której nie stosowano takiego leczenia – zarówno w analizie OC ($n=30$;

2,1±2,2 vs 1,5±1,7; ns), jak i LOCF (n=39; 3,8±4,1 vs 3,1±4,5; ns). W obydwu grupach spadek nasilenia objawów depresyjnych w trakcie obserwacji (LOCF) był podobny (n=39; 6,5±4,8 vs 7±5;5 ns).

OMÓWIENIE

1. Objawy depresji w badanej grupie i ich przebieg

W obecnym badaniu zarówno częstość występowania (44,7%), jak i średnie nasilenie objawów depresji (5,4 w skali CDSS) były niższe niż w innych publikacjach, dotyczących chorych z pierwszym epizodem leczonych w Polsce, a pochodzących z ośrodków warszawskiego (Bronowska, 2005) czy lubelskiego (Karaś, 1998), gdzie nasilenie depresji wynosiło odpowiednio 7,9 (n=50) i 7,3 (n=66). Średnie nasilenie objawów depresyjnych w grupie pacjentów w polskim ramieniu badania było natomiast podobne jak w całej grupie badanej EUFEST (5,1) (Kahn i wsp., 2008). W naszym materiale nasilenie objawów depresyjnych było podobne w grupie z rozpoznaniem schizofrenii jak i w pozostałych grupach diagnostycznych, co potwierdza, że sama obecność objawów depresyjnych jest niezależna od obowiązujących kategorii nozologicznych.

Palmer i wsp. (2005) stwierdzili, że ryzyko próby samobójczej wśród chorych z pierwszym epizodem jest względnie wysokie, a zatem badanie stanu psychicznego pacjenta z pierwszym epizodem psychozy zawsze powinno zawierać wnikliwą ocenę myśli i tendencji samobójczych. W naszym materiale, oprócz okresu początkowego, myśli samobójcze miały łagodne nasilenie i dotyczyły <5% badanych w przebiegu rocznej obserwacji. Może to wskazywać na korzystny wpływ leczenia i systematycznej, ciągłej opieki, związanej z udziałem w badaniu. Znajduje to także potwierdzenie w niektórych publikacjach z innych ośrodków leczenia pierwszego epizodu, również pokazujących niski odsetek prób samobójczych i dokonanych samobójstw (Addington i wsp., 2004).

Badanie nasze wykazało, że grupa chorych z objawami depresji była młodsza w porównaniu z chorymi bez takich objawów, co potwierdzają też inne badania (Bronowska, 2005). Stwierdziliśmy również, że objawy depresji wpływały negatywnie na subiektywnie ocenianą przez pacjentów jakość życia. Nasze badanie nie potwierdziło natomiast związku pomiędzy obecnością objawów depresyjnych a poziomem funkcjonowania, nasileniem deficytów funkcji poznawczych, czy poprawą stanu klinicznego, ocenianą skalą

PANSS. Jest to kolejne doniesienie, które nie potwierdza korzystnego znaczenia prognostycznego objawów afektywnych w schizofrenii (Szafranski, 2003; Jäger i wsp., 2008).

Analiza występowania objawów depresyjnych, oparta o typologię zaproponowaną w badaniu Birchwooda i wsp. (2000) wykazała, że depresja popsychotyczna – zarówno definiowana „klasycznie” jak i uwzględniająca obecność objawów depresji na początku choroby, była w populacji badanych w EUFEST rzadkim zjawiskiem, dotyczącym tylko ok. jednego z 10 chorych. Najczęstszą formą okazała się depresja towarzysząca objawom psychotycznym – zarówno w naszym materiale, jak i u Birchwooda i wsp. (2000): około 1/3 chorych miało objawy depresyjne tylko w okresie ostrego epizodu psychozy – na początku leczenia.

Fakt wysokiej częstości występowania objawów depresyjnych w okresie epizodu psychotycznego oraz ich ustępowanie wraz z objawami pozytywnymi pod wpływem leczenia przeciwpsychotycznego może wskazywać, że objawy depresyjne stanowią integralny element procesu chorobowego.

2. Wpływ leczenia na objawy depresji

W naszym badaniu dotyczącym wpływu poszczególnych leków na objawy depresyjne oceniane skalą CDSS – nie stwierdzono istotnych różnic w pomiędzy grupami chorych otrzymujących różne leki, co jest zgodne z danymi całej grupy EUFEST. Natomiast leki przeciwdepresyjne dołączono w polskim ramieniu badania u 43,7% pacjentów, czyli około trzykrotnie częściej niż w całej populacji EUFEST (15,3%). Podobnie, jak w badaniu całej grupy EUFEST, leki przeciwdepresyjne dodawano najczęściej w przypadku chorych leczonych haloperidolem i olanzapiną. W całym badaniu EUFEST haloperidol stosowano u 18% chorych, a olanzapinę u 29% badanych (Kahn i wsp., 2008).

Częste dołączanie leków przeciwdepresyjnych w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia (75,6% przypadków włączenia leku przeciwdepresyjnego) – może wskazywać z jednej strony na duże znaczenie przywiązywane do skutecznego leczenia objawów afektywnych, z drugiej zaś na przekonanie o niewystarczającym (zbyt wolnym?) efekcie samego leczenia lekiem przeciwpsychotycznym. Na uwagę zasługuje zwłaszcza częste dodawanie leków przeciwdepresyjnych do olanzapiny (w całym badaniu EUFEST był to lek, do którego leki przeciwdepresyjne dodawano najczęściej), mimo sugestii, również w badaniach polskich, że olanzapina wywiera korzystny wpływ na objawy afektywne w schizofrenii (Meder i wsp., 2008).

Wśród leków przeciwdepresyjnych w polskim ramieniu badania najczęściej (>90%) stosowano leki z grupy SSRI. Leki z tej grupy były także preferowane w badaniu kwestionariuszowym, które objęło 3443 lekarzy z całego świata i dotyczyło leczenia objawów depresyjnych w schizofrenii (Siris i wsp., 2001; Addington i wsp., 2002). Jednakże w piśmiennictwie, obok prac wykazujących pewną skuteczność tych leków wobec objawów depresyjnych w schizofrenii (Kasckow i wsp., 2009; Mulholland i wsp., 2003), są także takie, które taką skuteczność kwestionują (Addington i wsp., 2002). Polskie standardy krajowe również nie preferują leków z grupy SSRI w leczeniu objawów depresyjnych w schizofrenii (Jarema i wsp., 2006). Whitehead i wsp. (2003) w swej metaanalizie (*Cochrane Review*) dołączania leków przeciwdepresyjnych w schizofrenii (Whitehead, Moss, 2003) zwracają uwagę na słabą jakość większości przeprowadzonych dotychczas badań i stwierdzają, że w chwili obecnej nie ma wystarczających danych przemawiających za przyjęciem lub odrzuceniem hipotezy korzystnego wpływu leków przeciwdepresyjnych na objawy depresji w schizofrenii.

W polskim ramieniu badania, podobnie jak w całym badaniu EUFEST, nasilenie objawów depresyjnych obecnych na początku leczenia zmniejszało się w trakcie leczenia i odpowiadało zmianie nasilenia objawów pozytywnych. Dotyczyło to zarówno chorych leczonych nowymi lekami przeciwpsychotycznymi, jak również tych, którzy wykazali poprawę w skali PANSS po leczeniu małymi dawkami haloperidolu. Szereg badań wskazuje, że również typowe leki neuroleptyczne zmniejszają nasilenie objawów depresyjnych, obecnych w zaostrzeniu schizofrenii (Shergill i Murray, 2001). W naszym badaniu poprawa wśród chorych, którym dołączono lek przeciwdepresyjny nie była ani większa, ani szybsza niż wśród tych, którzy pozostali w monoterapii.

Wyniki uzyskane w badaniu EUFEST wpisują się w najnowsze wyniki meta-analiz (Leucht i wsp., 2009), wskazujących na to, że jeżeli nawet istnieją różnice pomiędzy lekami drugiej generacji i haloperidolem, to w zakresie skuteczności, także wobec objawów depresyjnych, są one dużo mniejsze niż oczekiwano.

Główne ograniczenia prezentowanego badania związane są z jego otwartym charakterem. Nie można też wykluczyć, że badanie objawów depresyjnych nie zawsze było w pełni precyzyjne. Badanie objawów depresyjnych przeprowadzono kilkakrotnie w cią-

gu roku, jednak duże odstępstwa pomiędzy badaniami (3 miesiące, a następnie pół roku) mogły sprawić, że u części chorych nie uchwycono istotnych klinicznie epizodów depresji, co mogło spowodować np. niedoszacowanie częstości występowania depresji popsychoicznej. Otwarty charakter badania i niewielka liczba chorych w niektórych grupach, leczonych poszczególnymi lekami ogranicza także wartość prowadzonych porównań, dotyczących skuteczności leczenia objawów depresyjnych.

WNIOSKI

1. U niemal połowy (44,7%) pacjentów w polskim ramieniu badania EUFEST stwierdzono na początku badania objawy depresji o nasileniu >6 na skali CDSS. Średnie nasilenie tych objawów było nieco niższe niż w innych polskich badaniach dotyczących chorych z pierwszym epizodem schizofrenii i podobne jak w całej grupie EUFEST.

2. Grupa chorych na schizofrenię z objawami depresji była młodsza i charakteryzowała się gorszą jakością życia w skali MANSA. Poza tym nie stwierdzono istotnych związków pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych a wybranymi danymi demograficznymi, nasileniem objawów w skali PANSS, a także poprawą po leczeniu. Nie potwierdzono korzystnego znaczenia prognostycznego obecności objawów depresyjnych na początku choroby.

3. Analiza dynamiki zmian nasilenia objawów depresyjnych pozwoliła stwierdzić, że najczęstszym typem występowania objawów depresyjnych w pierwszym epizodzie schizofrenii jest depresja towarzysząca ostrym objawom psychoicznym i ustępująca wraz z nimi. Depresja popsychoiczna była obserwowana w badanym materiale u 3,8% przypadków.

4. Podobnie jak w całej grupie EUFEST, u pacjentów w polskim ramieniu badania nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności poszczególnych leków przeciwpsychotycznych (haloperidol w małych dawkach, amisulprid, kwetiapina i olanzapina) wobec objawów depresyjnych.

5. U pacjentów w polskim ramieniu badania trzykrotnie częściej niż w całej grupie EUFEST stosowano leki przeciwdepresyjne jako dodatek do leczenia neuroleptycznego. W ponad 90% przypadków były to leki z grupy SSRI. Grupa otrzymująca leczenie przeciwdepresyjnie i nie otrzymująca takiego leczenia osiągnęły podobny stopień redukcji nasilenia objawów depresji i schizofrenii.

Tabela 2. Nasilenie objawów depresyjnych, liczba leczonych i dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w polskim ramieniu badania EUFEST

Nasilenie objawów depresyjnych (CDSS) na początku leczenia, stosowane dawki leków					
	amisulprid	haloperidol	olanzapina	kwetiapina	Ziprasidon
Dawka maks.	576 mg	3,7 mg	17,7 mg	604 mg	93 mg
Dawka ost.	332 mg	2,3 mg	10,3 mg	576 mg	80 mg
N=	27	26	26	12	3
Średnia	5,2±0,92	6,6±0,93	5±0,93	3,7±1,37	7,3±2,7
95% CI	3,4-7	4,7-8,5	3,2-6,9	0,9-6,4	1,9-12,8
ANOVA p=ns					
Nasilenie objawów depresyjnych (CDSS) po roku leczenia (LOCF)					
	amisulprid	haloperidol	olanzapina	kwetiapina	ziprasidon
N=	27	26	26	12	3
Średnia	1,8±0,6	2,6±0,6	1,8±0,6	0,75±0,9	3±1,79
95% CI	0,6-3	1,4-3,9	0,6-3	-1-2,5	-0,5-6,5
ANOVA p=ns					
Poprawa objawów depresyjnych (CDSS) po roku leczenia (V1-V9 – LOCF)					
	amisulprid	haloperidol	olanzapina	kwetiapina	ziprasidon
N=	27	26	26	12	3
Średnia	3,4±0,9	4±0,9	3,3±0,9	2,9±1,4	4,3±2,8
95% CI	1,5-5,3	2,1-5,8	1,3-5,1	0,13-5,7	-1,2-9,9
ANOVA p=ns					
Nasilenie objawów depresyjnych (CDSS) po roku leczenia (OC i LOCF) oraz poprawa objawów depresyjnych (CDSS) po roku leczenia (LOCF) analiza w grupie chorych z początkowym nasileniem objawów depresyjnych > 6 punktów CDSS					
	amisulprid	haloperidol	olanzapina	kwetiapina	Ziprasidon
N=	9	8	9	3	1
V9	1,4±2	2,1±1,9	1±1,6	2,7±2,1	5
N=	10	13	11	3	2
LOCF	2,5±3,8	4,1±5,1	2,6±3,9	2,7±2,1	8±4,2
V1-V9 (LOCF)	8,7±4,7	6,1±6,1	6,5±5	8,3±2,3	1±1,4
ANOVA p=ns (analiza grup bez leczonych kwetiapiną i ziprasidonem gdyż n<5)					

N – liczba osób leczonych

Dawka maks. – dawka maksymalna leku

Dawka ost. – ustalona dawka ostateczna leku (na końcu badania)

95% CI – 95% przedział ufności

CDSS – skala depresji Calgary

ANOVA – analiza wariancji

P= ns – brak istotności statystycznej

(V1-V9 – LOCF) różnica pomiędzy nasileniem objawów na początku leczenia i na ostatniej wizycie –LOCF)

LOCF – metoda wykorzystania ostatniej dostępnej obserwacji

OC – przypadki obserwowane – pacjenci, którzy ukończyli całe badanie

Uwaga: w tabeli dla porównania umieszczono dane dotyczące ziprasidonu jednakże grupa otrzymująca ten lek nie była brana pod uwagę w analizie statystycznej ANOVA (wyjaśnienie w tekście pracy).

PIŚMIENNICTWO

1. Addington DD, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR, Siris SG. Clinical issues related to depression in schizophrenia: an international survey of psychiatrists. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 189-9.
2. Addington D, Addington J, Patten S, Remington G, Moamai J, Labelle A i wsp. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 20-5.
3. Addington J, Williams J, Young J, Addington D. Suicidal behaviour in early psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 116-20.
4. Birchwood M, Iqbal Z, Chadwick P, Trower P. Cognitive approach to depression and suicidal thinking in psychosis. 1. Ontogeny of post-psychotic depression. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 516-21.
5. Bronowska Z. Analiza obrazu klinicznego pierwszego epizodu zaburzeń psychiatrycznych u osób w okresie dorastania. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2005.
6. Bustamante S, Maurer K, Löffler W, Häfner H. Depression in the early course of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1994; 62: 317-29.
7. Jäger M, Riedel M, Schmauss M, Pfeiffer H, Laux G, Naber D i wsp. Depression during an acute episode of schizophrenia or schizophreniform disorder and its impact on treatment response. *Psychiatry Res* 2008; 158: 297-305.
8. Jansson L. The subjective experiences of schizophrenia and the differential diagnosis of melancholia. 16th ISPS International Congress, Copenhagen, Denmark, 16-19 June 2009. *Psychosis* 2009; 1: 1-8.
9. Jarema M, Kiejna A, Landowski J, Meder J, Rabe-Jabłońska J, Rybakowski J. Farmakologiczne standardy leczenia schizofrenii. *Psychiatr Pol* 2006; 40: 1171-205.
10. Jaroszyński J, Rzewuska-Szatkowska M, Skowrońska J, Tarczyńska K. The course of treatment in schizophrenia in relation to the presence of affective disturbances. *Pol Med Sci Hist Bull* 1975; 15: 479-85.
11. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP i wsp. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-97.
12. Karakuła H, Grzywa A. [Depressive symptoms in active phase of paranoid schizophrenia. Part I: Their link to negative symptoms] *Psychiatr Pol* 1998; 32: 15-23.
13. Kasckow J, Lanouette N, Patterson T, Fellows I, Golshan S, Solorzano E i wsp. Treatment of subsyndromal depressive symptoms in middle-aged and older adults with schizophrenia: effect on functioning. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; Aug 26. [Epub ahead of print].
14. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.
15. Meder J, Tyszkowska M, Jarema M, Araszkiwicz A, Szafranski T. Leki przeciwpsychotyczne w praktyce lekarza psychiatry. Leczenie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lekoopornej. *Psychiatr Pol* 2008; 42: 859-73.
16. Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *Psychopharmacol* 2003; 17: 107-12.
17. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 247-53.
18. Shergill SS, Murray RM. Affective Symptoms in Schizophrenia. W: *Comprehensive care of schizophrenia: a textbook of clinical management*. Lieberman JA, Murray RM. Martin Dunitz, Londyn, 2001.
19. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res* 2001; 47: 185-97.
20. Szafranski T. Ocena objawów depresyjnych w schizofrenii. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2003.
21. Szafranski T, Bronowska Z. Depressive symptoms: do patients with first-episode psychosis differ from patients with chronic schizophrenia? 4th International Early Psychosis Association Conference (IEPA), Vancouver, Canada, September 28th–October 1st 2004. *Schizophrenia Res* 2004; 70: 1-115.
22. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med* 2003; 33: 589-99.

Adres korespondencyjny:

Tomasz Szafranski

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9

02-957 Warszawa

telefon 022 45 82 510, fax 022 84 24 987

e-mail: szafr@ipin.edu.pl
