

## Zależności pomiędzy wczesną subiektywną odpowiedzią pozytywną i negatywną na leki przeciwpsychotyczne a czynnikami demograficznymi i nasileniem objawów psychopatologicznych wśród chorych na schizofrenię

### Relationships between positive or negative early subjective response to antipsychotics and demographic and clinical variables in the group of patients with schizophrenia

Sławomir Murawiec

III Klinika Psychiatryczna IPiN  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

#### Summary

The early subjective response to antipsychotic treatment of patients with schizophrenia has been connected with adherence to medication, outcome, pre-treatment severity of symptoms and adverse effects of drug treatment.

**Aim.** To establish whether there are demographic and clinical differences between patients with positive and negative response to antipsychotic treatment.

**Method.** A group of 100 schizophrenic patients (46 women and 54 men) were included into the study. Patients received first generation (N=64) or second generation (N=36) antipsychotics according to the decision of the physician. To assess the subjective experience of medication the Drug Attitude Inventory and the Neuroleptic Dysphoria Scale were used 24-48 hours after the initial dose.

**Results.** The concordance rate between assessment with DAI and NDS was high (Spearman = 0.58). The group with negative subjective response (68%) differs from the group with positive subjective response (32%) as regards: gender (men 18.5%, women 47.8%,  $p=0.002$ ), age (negative response more common in the youngest - 57%, and oldest group - 62%), level of education (more dysphoric patients in the less educated group) social support (more patients with negative response received disability pension, 31% vs. 13%. More patients with positive response had a job (26.5% vs. 0%) and own family (13% vs. 6%). With respect to PANSS scores, patients with positive response were less severe ill (PANSS total 85.9) than those with negative response (PANSS total 93.2,  $p=0.07$ ).

**Conclusion.** Patients with early negative response to antipsychotics were more often in the youngest and oldest groups, were less educated, had more social support, didn't work and had more psychotic symptoms than patients with positive response.

*Słowa kluczowe:* schizofrenia, farmakoterapia, subiektywna odpowiedź

*Key words:* schizophrenia, pharmacotherapy, subjective response

Wczesna subiektywna odpowiedź na leczenie przeciwpsychotyczne była przedmiotem wielu badań [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Przegląd piśmiennictwa dotyczący tego zagadnienia przedstawiono w innej pracy [7]. Stworzona przez Hogana i wsp. [8] skala Drug Attitude Inventory (DAI) znalazła szeroki oddźwięk w wielu krajach. Przeprowadzono wiele badań, których celem było zarówno powtórzenie wyników uzyskanych przez tych autorów, jak i określenie uwarunkowań subiektywnej odpowiedzi na neuroleptyki w schizofrenii. Badania te nie przyniosły jednak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o kliniczne znaczenie wczesnej subiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz o jej korelacje z cechami demograficznymi pacjentów. W przeprowadzonych badaniach generalnie nie stwierdzano korelacji pomiędzy wczesną subiektywną odpowiedzią na leczenie a cechami demograficznymi badanych osób.

Cabeza i wsp. [4] wyszli z założenia, że co najmniej kilka czynników może wpływać na występowanie zjawiska subiektywnej odpowiedzi na leki. Może być ona mianowicie związana z objawami niepożądanymi leczenia, np. z objawami pozapiramidowymi. Może być uzależniona od immanentnych cech pacjentów lub schizofrenii jako choroby, np. od stosunku pacjentów do swojej choroby lub osobowości chorych. Mogą mieć na nią wpływ także takie czynniki, jak poprzednie doświadczenia osób leczonych z farmakoterapią, objawy depresyjne, przeciwdopaminowe działanie neuroleptyków, rodzaj leku. Zbadali oni 60 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, spośród których 56,7% przyjmowało leki klasyczne, a 43,3% leki atypowe (klozapinę i risperidon). Pacjenci byli badani na kilka dni przed opuszczeniem szpitala. Do subiektywnej oceny farmakoterapii użyto skali DAI. Oceniano także objawy psychopatologiczne (za pomocą BPRS), wgląd (za pomocą skali Birchwooda), przebieg choroby, społeczne funkcjonowanie pacjentów (za pomocą GAS) oraz objawy niepożądane leczenia (za pomocą skali UKU). Większość pacjentów włączonych do badania ujawniała pozytywne nastawienie do leczenia, średnia wartość w skali DAI-30 wynosiła 10,42 (odchylenie standardowe 11,6, zakres (-)18–30). Grupa pacjentów z odpowiedzią pozytywną ( $n = 45$ ) była bardziej liczna niż osób z odpowiedzią negatywną ( $n = 15$ ). Subiektywna odpowiedź na neuroleptyki była uzależniona od dwóch zmiennych: wglądu ( $p = 0,001$ ) i podskali BPRS dotyczącej objawów paranoidalnych ( $p = 0,05$ ). Oba te czynniki wyjaśniały 31% zmienności. Nie znaleziono zależności pomiędzy wynikami skali DAI-30 a objawami niepożądanymi mierzonymi w skali UKU. Nie było zależności pomiędzy poszczególnymi rodzajami działań niepożądanych, takimi jak objawy neurologiczne, psychologiczne, autonomiczne i pozostałe, a subiektywną odpowiedzią na leczenie. Stwierdzono także korelację pomiędzy wynikami skali DAI-30 a współpracą w leczeniu, krótszym czasem hospitalizacji oraz lepszymi relacjami w rodzinie i społecznymi, jak również poziomem autonomii pacjenta. Nie było natomiast różnic demograficznych pomiędzy pacjentami ujawniającymi pozytywną i negatywną subiektywną odpowiedź na leki. Nie znaleziono różnic w subiektywnym nastawieniu pomiędzy pacjentami przyjmującymi risperidon i klozapinę a otrzymującymi leki klasyczne. Jednym z bardziej zaskakujących, ale kilkakrotnie potwierdzonych wyników badań, jest brak różnicy w subiektywnej ocenie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi I i II generacji w tych badaniach, w których używano skali Drug Attitude Inventory (DAI).

W badaniu przeprowadzonym w III Klinice Psychiatrycznej IPiN [6] wzięło udział 105 pacjentów ze schizofrenią. Reakcję dysforyczną na otrzymywany lek (mierzoną za pomocą skali Van Puttena NDS [9, 10]) ujawniało 47% chorych, a pozytywną 53% osób. Po pierwszym dniu leczenia subiektywna reakcja na lek była nieistotnie statystycznie lepsza w grupie pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne II generacji w stosunku do osób otrzymujących leki I generacji ( $p < 0,766$ ). Po zakończeniu badania ocena farmakoterapii lekami II generacji nadal nie różniła się w grupach pacjentów otrzymujących leki klasyczne i atypowe. Stwierdzono jedynie trend w kierunku lepszej oceny leczenia środkami II generacji ( $p < 0,598$ ).

W ośrodku kierowanym przez prof. Lewisa [5] przeprowadzono badanie obejmujące 97 pacjentów przyjmowanych kolejno do szpitala z powodu pierwszorazowych psychoz (schizofrenii lub psychoz z kręgu schizofrenii, według DSM-IV). Badanie za pomocą skali DAI przeprowadzono po 6 tygodniach i 18 miesiącach leczenia. Nie stwierdzono różnicy w średnich wartościach skali DAI pomiędzy pacjentami otrzymującymi leki przeciwpsychotyczne I generacji (32%) a zażywającymi leki II generacji (33%). Natomiast ci pacjenci, którzy nie przyjmowali leków, po 6 tygodniach i 18 miesiącach ujawniali niższe wartości subiektywnych ocen farmakoterapii w skali DAI. Autorzy konkludują, że DAI jest skalą, która pozwala na odróżnienie tych pacjentów, którzy otrzymują leki, od tych, którzy ich nie otrzymują. Nie pomagają jednak w rozróżnieniu, które osoby otrzymują leki przeciwpsychotyczne I, a które II generacji.

### Metoda

Do oceny subiektywnych aspektów leczenia zastosowano skalę DAI (Drug Attitude Inventory) [8, 11] oraz skalę NDS (Neuroleptic Dysphoria Scale) [9]. Ocenę subiektywnej reakcji na lek przeprowadzono w ciągu 24–48 godzin od podania pierwszej dawki. Dane demograficzne pacjentów obejmowały płeć, wiek, wykształcenie oraz charakterystykę dotychczasowego przebiegu choroby i liczbę hospitalizacji. Objawy psychopatologiczne oceniano za pomocą skali PANSS, a działania niepożądane za pomocą skali UKU przed rozpoczęciem leczenia. Objawy depresyjne oceniano na podstawie skali Calgary. Ponieważ część pacjentów otrzymywała leczenie przeciwpsychotyczne w okresie poprzedzającym hospitalizację, objawy niepożądane były obecne u niektórych w okresie wstępnej oceny. Analizy statystycznej wyników dokonano za pomocą pakietu STATISTICA for Windows. Korelacje między badanymi zmiennymi oceniano, stosując test korelacji rang Spearmana. Do oceny istotności dystrybucji zmiennych w grupie z odpowiedzią pozytywną i negatywną zastosowano test  $\chi^2$ . Za dopuszczalny poziom istotności statystycznej przyjęto  $p = 0,05$ .

### Wyniki

Do badania zakwalifikowano 100 chorych, w tym 46 kobiet i 54 mężczyzn (tabela 1).

Pomiędzy grupami kobiet i mężczyzn, którzy wzięli udział w badaniu, występowały pewne różnice dotyczące danych demograficznych (tabela 2). Kobiety były starsze od mężczyzn (średnia wieku kobiet 34,304 ( $\pm 13,9$ ) roku w porównaniu z 28,796 ( $\pm 8,2$ )).

roku w grupie mężczyzn ( $p=0,0163$ ). Nie różniły się one czasem choroby: w grupie kobiet  $7,8 \pm 7,9$  i  $6,9 \pm 8,1$  roku w grupie mężczyzn ( $p = 0,5742$ ), natomiast liczba hospitalizacji w grupie kobiet była wyższa – średnia w grupie kobiet wynosiła  $4,891 \pm 5,7$ , a w grupie mężczyzn  $3,0185 \pm 2,75$  ( $p=0,0339$ ).

Tabela 1

**Charakterystyka demograficzna całej grupy badanej**

| LP | Zmienna                  | Średnia | Mediana | Minimum | Maksimum | SD    |
|----|--------------------------|---------|---------|---------|----------|-------|
| 1  | Wiek                     | 31,33   | 27      | 19      | 63       | 11,5  |
| 2  | Edukacja                 | 12,7    | 12      | 10      | 18       | 1,73  |
| 3  | Czas choroby             | 7,365   | 4       | 0       | 35       | 8,054 |
| 4  | Liczba hospitalizacji    | 3,88    | 3       | 1       | 20       | 4,41  |
| 5  | Czas od początku epizodu | 13,99   | 8       | 1       | 150      | 19,00 |

Tabela 2

**Porównanie danych demograficznych w badanych grupach kobiet (K) i mężczyzn (M)**

| LP | Zmienna               | Średnia K          | Średnia M          | p       |
|----|-----------------------|--------------------|--------------------|---------|
| 1  | Wiek                  | $34,304 \pm 13,9$  | $28,796 \pm 8,2$   | 0,0163* |
| 2  | Edukacja              | $12,673 \pm 1,88$  | $12,8333 \pm 1,58$ | 0,0647  |
| 3  | Czas choroby          | $7,858 \pm 7,9$    | $6,9444 \pm 8,2$   | 0,5742  |
| 4  | Liczba hospitalizacji | $4,891 \pm 5,7$    | $3,0185 \pm 2,75$  | 0,0339* |
| 5  | Czas epizodu          | $14,326 \pm 24,59$ | $13,703 \pm 12,69$ | 0,871   |

\* Różnice statystycznie znaczące

Pomiędzy grupami mężczyzn i kobiet występowały też pewne różnice dotyczące nasilenia niektórych objawów psychopatologicznych na początku badania. W tym poprzedzającym badanie okresie całkowity wynik skali PANSS nie różnicował grupy mężczyzn i kobiet ( $p$  dwustronne = 0,265), jednak różnice dotyczyły objawów negatywnych w skali PANSS, które były bardziej nasilone w grupie mężczyzn ( $24,92 \pm 6,8$ ), a u kobiet wynosiły  $22,17 \pm 5,6$  ( $p = 0,029$ ). Badane kobiety ujawniały natomiast większe nasilenie objawów depresyjnych mierzonych za pomocą skali Calgary, której wynik wynosił średnio  $5,78 \pm 4,6$  w grupie kobiet i  $3,22 \pm 3,9$  w grupie mężczyzn ( $p = 0,038$ ) (tabela 3). Grupa kobiet i mężczyzn różniła się także istotnie, jeśli chodzi o występowanie objawów niepożądanych na początku badania – dotyczyło to trzeciej i czwartej podskali w skali UKU (tabela 3).

Na podstawie wyników skal dotyczących oceny subiektywnego nastawienia do leczenia osoby badane zostały podzielone na grupy z wczesną subiektywną odpowiedzią negatywną na leczenie przeciwpsychotyczne (nazywaną dalej w tekście: odpowiedzią negatywną) i wczesną subiektywną odpowiedzią pozytywną na leczenie przeciwpsychotyczne (nazywaną dalej w tekście: odpowiedzią pozytywną). Podziału na grupy z odpowiedzią pozytywną i negatywną dokonano w zależności od wyników uzyskanych w obu skalach. W przypadku skali NDS przyjęto, że wynik skali równy medianie 19 oraz poniżej (wyniki ujemne) wskazywały na odpowiedź negatywną.

W przypadku skali DAI za podstawę także przyjęto medianę wartości wyników skali (wartość punktową 18). Wartości poniżej mediany przyjęto za wskazujące na odpowiedź negatywną, a równe i powyżej mediany za wskazujące na odpowiedź pozytywną.

Tabela 3

**Porównanie nasilenia objawów schizofrenii mierzonych za pomocą PANSS i objawów depresyjnych mierzonych za pomocą skali Calgary oraz działań niepożądanych mierzonych za pomocą skali UKU w grupie mężczyzn i kobiet objętych badaniem. Przyjęto oznaczenie PANSS poz = podskala objawów pozytywnych skali PANSS, PANSS neg + podskala objawów negatywnych skali PANSS, PANSS og = podskala objawów ogólnych skali PANSS**

| LP | Zmienna     | Średnia K   | Średnia M    | p         |
|----|-------------|-------------|--------------|-----------|
| 1  | PANSS       | 87,1 ± 17,2 | 91,5 ± 22,6  | 0,265     |
| 2  | PANSS – poz | 18,8 ± 7,6  | 20,4 ± 6,4   | 0,265     |
| 3  | PANSS – neg | 22,17 ± 5,6 | 24,92 ± 6,8  | 0,029*    |
| 4  | PANSS – og  | 46,13 ± 9,1 | 46,24 ± 12,4 | 0,959     |
| 5  | Calgary     | 5,78 ± 4,6  | 3,22 ± 3,9   | 0,0038*   |
| 10 | UKU 1       | 3,8 ± 3,7   | 2,5 ± 3,4    | 0,073     |
| 11 | UKU 2       | 1,21 ± 1,5  | 0,85 ± 1,4   | 0,23      |
| 12 | UKU 3       | 1,13 ± 1,6  | 0,27 ± 0,76  | 0,002*    |
| 13 | UKU 4       | 0,65 ± 0,9  | 0,03 ± 0,2   | 0,000053* |

\* Różnice statystycznie znaczące

Tabela 4

**Porównanie pacjentów z wczesną subiektywną odpowiedzią pozytywną i negatywną na leczenie. Wartość graniczna = 18 pkt. DAI (mediana). Ocena na podstawie DAI. Przyjęto oznaczenie PANSS poz = podskala objawów pozytywnych skali PANSS, PANSS neg + podskala objawów negatywnych skali PANSS, PANSS og = podskala objawów ogólnych skali PANSS**

| LP | Zmienna      | Gr. odp. negatywnej | Gr. odp. pozytywnej | p      |
|----|--------------|---------------------|---------------------|--------|
| 1  | Wiek         | 30,2 ± 11,7         | 32,0 ± 11,4         | 0,44   |
| 2  | Edukacja     | 12,94 ± 2,17        | 12,63 ± 1,36        | 0,43   |
| 3  | Czas choroby | 8,03 ± 8,3          | 6,9 ± 7,9           | 0,5    |
| 4  | Liczba hosp. | 3,7 ± 3,3           | 3,98 ± 5,02         | 0,75   |
| 5  | Czas epizodu | 18,87 ± 27,5        | 10,87 ± 9,5         | 0,087* |
| 6  | PANSS        | 95,56 ± 22,46       | 85,65 ± 17,97       | 0,02*  |
| 7  | PASS – poz   | 20,7 ± 7,45         | 19 ± 6,7            | 0,23   |
| 8  | PANSS – neg  | 25,1 ± 6,79         | 22,7 ± 6,02         | 0,07   |
| 9  | PANSS – og   | 49,7 ± 11,85        | 43,95 ± 9,87        | 0,01*  |
| 10 | CGI          | 4,5 ± 1,07          | 4,3 ± 0,82          | 0,3    |
| 11 | Calgary      | 4,9 ± 5,3           | 4,0 ± 3,8           | 0,4    |
| 15 | UKU 1        | 3,1 ± 3,1           | 3,0 ± 4,0           | 0,88   |
| 16 | UKU 2        | 0,9 ± 1,3           | 1,0 ± 1,6           | 0,6    |
| 17 | UKU 3        | 1,2 ± 1,8           | ,3 ± 0,74           | 0,005* |
| 18 | UKU 4        | 0,4 ± 0,9           | ,2 ± 0,5            | 0,2    |

\* Różnice statystycznie znaczące

Kierując się podziałem na podstawie skali Van Puttena, przy wartości granicznej 19 punktów, 32% osób badanych zaliczono do grupy odpowiedzi negatywnej, a 68% badanych do grupy odpowiedzi pozytywnej na leczenie.

Tabela 5

**Porównanie pacjentów z wczesną subiektywną odpowiedzią negatywną i pozytywną na leczenie. Wartość graniczna = 19 pkt. NDS (mediana). Ocena na podstawie NDS. Przyjęto oznaczenie PANSS poz = podskala objawów pozytywnych skali PANSS, PANSS neg + podskala objawów negatywnych skali PANSS, PANSS og = podskala objawów ogólnych skali PANSS**

| LP | Zmienna      | Gr. odp. negatywnej | Gr. odp. pozytywnej | p     |
|----|--------------|---------------------|---------------------|-------|
| 1  | Wiek         | 32,6± 12,9          | 30,0± 9,9           | 0,24  |
| 2  | Edukacja     | 12,3                | 13,1                | 0,02* |
| 3  | Czas choroby | 8,2± 8,4            | 6,4± 7,6            | 0,27  |
| 4  | Liczba hosp. | 4,0± 4,5            | 3,6± 4,3            | 0,65  |
| 5  | Czas epizodu | 17,14± 24,0         | 10,96± 11,8         | 0,10  |
| 6  | PANSS        | 93,2 ± 20,31        | 85,9 ± 19,87        | 0,07  |
| 7  | PASS – poz   | 20,95± 6,4          | 18,4± 7,4           | 0,07  |
| 8  | PANSS – neg  | 24,2± 7,3           | 23,1± 5,5           | 0,39  |
| 9  | PANSS – og   | 48,0 ± 10,3         | 44,4 ± 11,4         | 0,09  |
| 11 | Calgary      | 4,0± 4,3            | 4,7± 4,5            | 0,42  |
| 15 | UKU 1        | 3,7 ± 3,9           | 2,4± 3,2            | 0,08  |
| 16 | UKU 2        | 1,2± 1,7            | 0,8± 1,2            | 0,18  |
| 17 | UKU 3        | 0,8 ± 1,5           | 0,5 ± 1,1           | 0,16  |
| 18 | UKU 4        | 0,3± 0,68           | 0,3± 0,73           | 0,92  |

\* Różnice statystycznie znaczące

Zgodność podziału na grupy z odpowiedzią negatywną i pozytywną, za pomocą skali DAI i skali Van Puttana (NDS), była istotna statystycznie, jednak niepełna (współczynnik korelacji Spearmana  $r = 0,518$ ;  $p = 0,000$ ). Może to wskazywać, że obie skale mierzą to samo zjawisko wczesnej subiektywnej odpowiedzi na lek, jednak także, że występują pomiędzy nimi pewne różnice. Jeśli oceniono, że wystąpiła odpowiedź negatywna w skali NDS, to w 75% przypadków występowała odpowiedź negatywna w DAI. Ta sama korelacja w odniesieniu do odpowiedzi pozytywnej wynosiła 81,6%.

Biorąc pod uwagę podział na podstawie skali NDS, grupa chorych z odpowiedzią negatywną ujawniała kilka różnic w porównaniu z grupą z odpowiedzią pozytywną. Stwierdzono występowanie przewagi kobiet w grupie z odpowiedzią negatywną. Wśród mężczyzn zaledwie 10 chorych (18,5%) ujawniało odpowiedź negatywną. Wśród kobiet taką odpowiedź ujawniały 22 chore (47,8%). Spośród całej grupy z odpowiedzią negatywną kobiety stanowiły większość (68,8%) ( $p = 0,002$ ).

Występowały różnice dotyczące wieku chorych ujawniających odpowiedź negatywną i pozytywną na leczenie (tabela 6). W wieku pomiędzy 20 a 35 lat (całość 66 osób), 22 (33,3%) osoby ujawniały odpowiedź negatywną, a 44 (66,7%) pozytywną; przeważała więc odpowiedź pozytywna. W wyższych grupach wiekowych ta różnica była jeszcze większa. W grupie pomiędzy 35 a 50 rokiem życia odpowiedź pozytywną na leczenie ujawniało 18 z 19 osób, co stanowi 94,7%. Najwięcej osób ujawniających odpowiedź negatywną na leczenie było w obu skrajnych grupach wiekowych, poniżej

20 i powyżej 50 roku życia (odpowiednio, odsetek spośród całości osób w danym wieku: 57% i 62,5%). Obie te grupy wiekowe były jednak stosunkowo mało liczne (odpowiednio 7 i 8 osób).

Tabela 6

**Zależność pomiędzy wczesną subiektywną odpowiedzią pozytywną i negatywną na leczenie, ocenianą za pomocą skali NDS, a wiekiem osób badanych. Różnica istotna statystycznie  $\chi^2$  11,75,  $p = 0,008$**

| Wiek       | Odp. negatywna | Odp. pozytywna | Całkowite  |
|------------|----------------|----------------|------------|
| Do 20      | 4 (12,5%)      | 3 (4,4%)       | 7 (7%)     |
| 20–35      | 22 (68,8%)     | 44 (64,7%)     | 66 (66%)   |
| 35–50      | 1 (3,1%)       | 18 (26,5%)     | 19 (19%)   |
| Powyżej 50 | 5 (15,6%)      | 3 (4,4%)       | 8 (8%)     |
| Cała grupa | 32 (100%)      | 68 (100%)      | 100 (100%) |

Kolejna odnotowana różnica dotyczyła wykształcenia osób ujawniających odpowiedź negatywną i pozytywną (tabela 7, wykres 1). Osoby o niższym wykształceniu przeważały wśród chorych ujawniających odpowiedź negatywną. Wśród osób z odpowiedzią negatywną 25% miało 10 i 11 lat edukacji za sobą, a 50% 12 lat edukacji. Wśród chorych z odpowiedzią pozytywną na leczenie przeważały osoby mające 12 lat edukacji (61,8%) ( $p=0,00$ ).

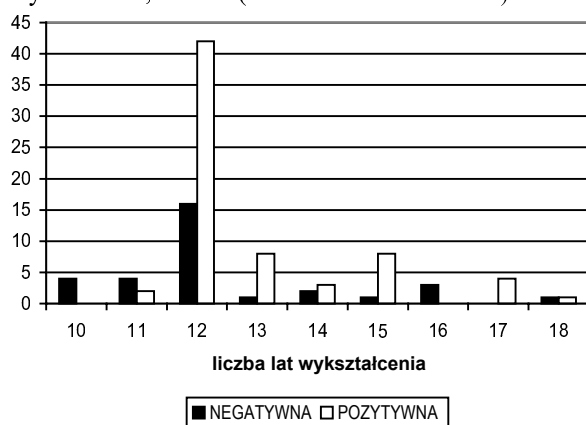
Tabela 7

**Zależność pomiędzy wczesną subiektywną odpowiedzią pozytywną i negatywną na leczenie, ocenianą za pomocą skali NDS, a wykształceniem osób badanych**

| Liczba lat edukacji | Odpowiedź negatywna | Odpowiedź pozytywna | Cała grupa badana |
|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| 10                  | 4                   | 0                   | 4                 |
| 11                  | 4                   | 2                   | 6                 |
| 12                  | 16                  | 42                  | 58                |
| 13                  | 1                   | 8                   | 9                 |
| 14                  | 2                   | 3                   | 5                 |
| 15                  | 1                   | 8                   | 9                 |
| 16                  | 3                   | 0                   | 3                 |
| 17                  | 0                   | 4                   | 4                 |
| 18                  | 1                   | 1                   | 2                 |
| Cała grupa          | 32                  | 68                  | 100               |

Obserwowana zależność pomiędzy odpowiedzią negatywną na leczenie a niższym wykształceniem pacjentów mogła być także kwestią wieku, ponieważ stwierdzono, że pacjenci z odpowiedzią negatywną przeważają w najniższej grupie wiekowej. Wyodrębniono w związku z tym początkowo pacjentów z 10 i 11 latami wykształcenia. Stwierdzono, że istotnie w przypadku osób posiadających 10 lat wykształcenia średnia wieku wynosi 21,25 roku, a więc jest istotnie niższa od średniej. Średnia wieku pacjentów legitymujących się 11 latami wykształcenia była bardziej zbliżona do średniej dla całej grupy i wynosiła 27,33 roku. Jednak w przypadku pacjentów 21-letnich liczba lat wykształcenia (10) pozostawała w dysproporcji do oczekiwanej (14). Aby zweryfikować zależność pomiędzy wiekiem a wykształceniem, wyodrębniono w grupie

badanej chorych w wieku do 22 lat ( $n = 27$ ) i określono średnią lat wykształcenia dla tej grupy, która wynosiła 12,37 roku (zakres od 10 do 16 lat).



Wykres 1. Zależność pomiędzy wczesną subiektywną odpowiedzią pozytywną i negatywną na leczenie, ocenianą za pomocą skali NDS, a wykształceniem osób badanych

Spośród 19 chorych w grupie badanej, które pracowały zawodowo, 18 (94,7%) ujawniało odpowiedź pozytywną na leczenie. Rentę otrzymywało 31,3% osób z odpowiedzią negatywną, a na utrzymaniu rodziny było 65,5%. Natomiast rentę otrzymywało mniej, bo 14,7%, osób z odpowiedzią pozytywną na leczenie, a na utrzymaniu rodziny było 52,9% tych chorych. Pracowało zawodowo z całej grupy z odpowiedzią pozytywną 26,5% osób. Tak więc, jeśli wziąć pod uwagę całą grupę osób, które ujawniały odpowiedź pozytywną, to więcej spośród tych osób pracowało zawodowo, a mniej było na rencie.

Nie stwierdzono istotnych różnic, jeśli chodzi o liczbę hospitalizacji. Można odnotować, że w grupie osób hospitalizowanych po raz pierwszy (30 osób) 16,7% (5 osób) ujawniało odpowiedź negatywną, a 83,3% (25 osób) odpowiedź pozytywną. Przy bardzo wielu hospitalizacjach ujawniała się przewaga osób z odpowiedzią negatywną na leczenie (spośród osób z odpowiedzią negatywną 9,4% miało 18–20 hospitalizacji), a spośród osób z odpowiedzią pozytywną 2,9% miało 18–20 hospitalizacji). Spośród wszystkich osób z odpowiedzią negatywną najwięcej miało za sobą 2 (21,9%), 3 (21,9%) i 4 hospitalizacje (15,6%).

Obie grupy różniły się czasem trwania epizodu psychiatrycznego poprzedzającego rozpoczęcie leczenia. Przy podziale na podstawie skali NDS, czas epizodu do podjęcia terapii w grupie z odpowiedzią negatywną wynosił 17,14 tygodnia, a w grupie z odpowiedzią pozytywną 10,9 tygodnia, co nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,1$ ). Natomiast przy podziale na podstawie skali DAI trend obecny w powyższych wartościach uległ wzmocnieniu, czas epizodu w grupie odpowiedzi negatywnej wynosił 18,8 ( $\pm 27,54$ ) tygodnia, a w grupie z odpowiedzią pozytywną 10,8 ( $\pm 9,508$ ); poziom istotności  $p = 0,04$ .

Spośród 68 chorych z pozytywną odpowiedzią na leczenie 44 osoby (64,7%) mieszkaly z rodziną generacyjną. Proporcja ta w odniesieniu do osób z odpowiedzią

negatywną była zbliżona (17 z 32 osób, czyli 53,1%). Różnica dotyczyła natomiast proporcji osób mieszkających z rodziną prokreacyjną. Odsetek takich osób był 2 razy większy w przypadku odpowiedzi pozytywnej (9 z 68 osób, co stanowi 13,2%) niż w przypadku odpowiedzi negatywnej (2 z 32 osób, co stanowi 6,3%).

Pacjenci ujawniający odpowiedź negatywną na leki na początku badania mieli większe nasilenie objawów psychopatologicznych mierzonych za pomocą skali PANSS. Przy podziale na podstawie wyników skali DAI pacjenci w grupie dysforycznej mieli średnio 95,56 ( $\pm 22,46$ ) pkt w skali PANSS w porównaniu z pacjentami z grupy z odpowiedzią pozytywną, którzy osiągnęli średnio 85,65 ( $\pm 17,97$ ) pkt ( $p = 0,02$ ) (tabela 4). Różnica ta wynikała głównie z większego nasilenia ogólnych objawów psychopatologicznych, mierzonych za pomocą skali PASS, które wynosiły 49,7 ( $\pm 11,85$ ) pkt w grupie z odpowiedzią negatywną i 43,95 ( $\pm 9,87$ ) w grupie z odpowiedzią pozytywną (poziom istotności  $p$  dwustronne = 0,01). Przy podziale na podstawie skali NDS grupa z odpowiedzią negatywną osiągała średnią wartość całkowitą PANSS równą 93,2 ( $\pm 20,31$ ), a grupa z odpowiedzią pozytywną 85,9 ( $\pm 19,87$ ), co jednak nie osiągało poziomu istotności statystycznej ( $p$  dwustronne = 0,07) (tabela 5). Także w przypadku objawów ogólnych w skali PANSS zaznaczał się trend w wynikach w kierunku wyższych wartości tych objawów w grupie z odpowiedzią negatywną ( $48 \pm 10,34$  pkt), w porównaniu z grupą z odpowiedzią pozytywną ( $44,4 \pm 11,40$  pkt), nie osiągający jednak poziomu istotności statystycznej ( $p=0,098$ ).

Przy podziale na grupy z odpowiedzią negatywną i pozytywną na podstawie skali DAI, ta pierwsza grupa ujawniała znacząco więcej objawów niepożądanych z układu autonomicznego (podskala 3) w skali UKU ( $1,2 \pm 1,8$  pkt, w porównaniu z  $0,3 \pm 0,74$  pkt,  $p$  dwustronne = 0,005). Różnica ta traciła istotność statystyczną w przypadku podziału na podstawie skali NDS ( $0,85 \pm 1,5$  pkt), w porównaniu z  $0,5 \pm 1,1$  pkt,  $p$  dwustronne = 0,16).

W przypadku objawów negatywnych schizofrenii mierzonych za pomocą skali PANSS różnice nie osiągały poziomu istotności statystycznej, choć w przypadku podziału na podstawie wyników skali DAI pojawiał się trend w kierunku wyższych wartości u chorych z odpowiedzią negatywną na leki ( $25,1 \pm 6,79$  pkt, w porównaniu z  $22,7 \pm 6,02$  pkt,  $p$  dwustronne = 0,07). Przy podziale z użyciem skali Van Puttena nie obserwowano tendencji w kierunku tej zależności.

### Dyskusja

W dotychczas opublikowanych pracach dotyczących wczesnej subiektywnej odpowiedzi na leczenie uzyskano potwierdzenie wpływu rodzaju tej odpowiedzi na wyniki farmakologicznego leczenia schizofrenii [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Brak było jednak danych dotyczących szerszego podejścia do tego zagadnienia. Jakiego rodzaju osoby ujawniają wczesną subiektywną odpowiedź negatywną na leczenie? Czy istnieje powiązanie pomiędzy taką negatywną odpowiedzią a nasileniem objawów psychopatologicznych? Odpowiedzi na to drugie pytanie dostarczają niektóre badania, np. praca Awada i wsp. [3], którzy stwierdzili związek pomiędzy wczesną negatywną reakcją na neuroleptyk a niektórymi wynikami w skali PANSS: wyższymi wynikami w podskali objawów

pozytywnych, ogólnej psychopatologii, depresji, wglądu i całkowitym wynikiem skali PANSS. Wykazano także korelację odpowiedzi negatywnej z nasileniem akatyzi (mierzonej za pomocą Hillside Akathisia Scale) i łączną dawką neuroleptyku. Zdaniem autorów wyniki te pozwalają łączyć wczesną negatywną reakcję na neuroleptyk z takimi faktami klinicznymi, jak pozytywne i depresyjne objawy w schizofrenii, objawy pozapiramidowe (zwłaszcza akatyzi) i wyższe dawki neuroleptyku. Wyniki aktualnego badania potwierdzają dane uzyskane przez cytowanych autorów. Potwierdzenie znalazły też dane Cabeza i wsp. [4], który stwierdzili istnienie zależności pomiędzy wczesną negatywną odpowiedzią na leczenie a wyższym nasileniem objawów paranooidalnych w skali BPRS. Natomiast nowym elementem wiedzy, mogącym częściowo wyjaśniać uzyskane zależności, jest stwierdzenie, że pacjenci ujawniający wczesną subiektywną negatywną odpowiedź na leczenie mają dłuższy czas trwania epizodu psychiatrycznego przed hospitalizacją.

W świetle uzyskanych w niniejszym badaniu danych można stwierdzić, że rodzaj wczesnej odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne pozostaje w związku z niektórymi demograficznymi cechami chorych. Po pierwsze, stwierdzono większą częstość występowania odpowiedzi negatywnej wśród kobiet, co jednak może wiązać się z faktem, że kobiety zakwalifikowane do badania były znacząco starsze od mężczyzn i chorowały dłużej. Wynik ten może więc być skutkiem niejednorodności grupy badanej. Stwierdzono ponadto, że osoby z wczesną odpowiedzią negatywną na leczenie przeważają w skrajnych grupach wiekowych (osoby najstarsze i najmłodsze). Istotne różnice pomiędzy grupami z odpowiedzią pozytywną i negatywną na leczenie dotyczyły także wykształcenia, z przewagą pacjentów z odpowiedzią negatywną wśród osób z krótszym okresem nauki. Stwierdzono także, że osoby ujawniające pozytywną odpowiedź na leczenie częściej pracowały zarobkowo, rzadziej otrzymywały rentę, natomiast częściej zakładały własne rodziny prokreacyjne. Osoby ujawniające wczesną subiektywną odpowiedź negatywną na leczenie miały dłuższy czas epizodu do podjęcia leczenia i bardziej nasilone objawy psychopatologiczne w momencie rozpoczęcia terapii. Wydaje się, że różnica między uzyskanymi wynikami a opublikowanymi w innych pracach, w których nie stwierdzano demograficznych różnic pomiędzy grupami pacjentów z odpowiedzią pozytywną i dysforyczną, może wynikać z bardziej szczegółowego sposobu zbierania danych w niniejszym badaniu. Przykładowo, w ocenie całościowej nie stwierdzono, aby obie grupy różniły się wiekiem, jednak podział grupy badanej na poszczególne podgrupy wiekowe ujawnił istnienie znaczących różnic opisanych powyżej.

*Badanie nie było sponsorowane.*

**Зависимости между ранней субъективной позитивной и негативной реакцией на противопсихотические лекарства и демографическими факторами с утяжелением психопатологических симптомов среди больных шизофренией**

**Содержание**

**Введение.** Известные исследования, относящиеся к раннему субъективному ответу на вводимые противопсихотические лекарства указывали на факт, что пациенты с патологическим ответом к методам лечения, хуже адаптируются при терапии, а клиническое улучшение во время лечения менее эффективно, чем у пациентов, проявляющих ранний субъективный позитивный ответ. В литературе находятся также данные о большем

утяжелением психопатологических симптомов шизофрении, а также о более широком радиусе появления побочных осложнений среди этих пациентов.

**Задание.** Предметом исследования было определение присутствия демографических изменчивых и клинических различий среди пациентов с ранним субъективным негативным ответом к проводимому лечению.

**Метод.** В исследование выбрано 100 больных, в том числе 46 женщин и 54 мужчин, леченных в III. Психиатрической клинике Института психиатрии и неврологии в Варшаве с диагнозом параноидальной шизофрении (по критериям ICD-10). Подбор лекарств и дозирование исходили из свободного решения врачей, проводящих терапию больных. Противопсихотические лекарства II генерации применены у 36 больных, лекарства I генерации получали 64 исследованных. Для оценки субъективных аспектов лечения применено, в течение 24–48 часов с введения первой дозы лекарства, исследование шкалой DAI (Drug Attitude Inventory) и шкалу NDS (Neuroleptic Dysphoria Scale).

Психопатологические симптомы были оценены при помощи шкалы PANSS, побочные проявления при помощи шкалы WKW, а депрессивные симптомы шкалой Calgary.

**Результаты.** Согласность разделения на группы позитивной и негативной ответов, оцененные шкалами DAI и DNS была высокой ( $p = 0,000$ ). Отмечено превалирование женщин в группе с негативным ответом. Лица с негативным ответом доминировали в самой старшей и самой младшей группах по возрасту. Лица с низким образованием превалировали среди больных с негативным ответом. Среди лиц с позитивным ответом на лечение чаще встречались больные с более 12 летним образованием (61,8%)  $p = 0,00$ . Среди 19 лиц в исследованной группе, которые работали 18 лет (94,7) проявляли позитивный ответ на лечение. Пенсию получало 31,3% лиц с негативным ответом, а на содержании семьи было 6 5,5% лиц. С позитивным ответом на лечение пенсию получало 14,7% а на содержании семьи находилось 52,9% этих лиц.

Время эпизода к началу лечения равнялось 18,8 неделям, в группе с негативным ответом на лечение 10, 8 неделям, в группе с позитивным ответом  $p = 0,04$ .

Пациенты проявляли негативный ответ на лечение, что сопровождалось появлением большой частотой психопатологических симптомов, определенных шкалой PANSS в начале лечения, 95,6 пункта в шкале PANSS в сравнении с пациентами с позитивным ответом на лечение, который достигал в среднем 85,6 пункта ( $p = 0,02$ ). Кроме того, в этой группе значительно чаще присутствовали побочные симптомы в автономической системе (подшкала 3) в шкале WKW (1,2 пункта versus 0,3 пункта,  $p = 0,005$ ).

**Выводы.** Больные, проявляющие раннюю субъективную негативную реакцию на лечение, отличаются, с точки зрения демографических и клинических черт, от пациентов с позитивным ответом на лечение. Они доминируют в противоположных возрастных группах а их образование более низкое, редко работают и находятся в кругу семьи. Они также отличаются большим проявлением психопатологических симптомов и более длительным психотическим эпизодом перед началом лечения.

### **Abhängigkeiten zwischen der frühen subjektiven positiven und negativen Antwort auf die antipsychotischen Mittel und zwischen den demographischen Faktoren und Intensität der Symptome**

#### **Zusammenfassung**

**Einleitung.** Bisherige Studien zur frühen subjektiven Antwort auf antipsychotische Mittel zeigten, dass die Patienten, die von der ungünstigen Antwort auf die Behandlung sprachen, schlechter in der Therapie mitarbeiteten, und die klinische Besserung war bei ihnen während der Behandlung kleiner als bei Patienten, die von einer frühen subjektiven positiven Antwort sprachen. Man meldete auch eine größere Intensität der psychopathologischer Symptome der

Schizophrenie und ein breiteres Auftreten der unerwünschten Nebenwirkungen unter diesen Patienten.

**Ziel.** Das Ziel der Studie war zu bestimmen, ob es demographische und klinische Variablen gibt, die die Patienten mit früher subjektiver negativer oder positiver Antwort auf die Behandlung unterscheiden.

**Methode.** An der Studie nahmen 100 Personen teil, darunter 46 Frauen und 54 Männer, die in der III. Psychiatrischen Klinik IPiN mit der Diagnose paranoide Schizophrenie (nach ICD-10 Kriterien) behandelt wurden. Die Anpassung des Medikaments und der Dosis erfolgte nach freier Wahl der leitenden Ärzte. Die antipsychotischen Mittel der II. Generation bekamen 36 Personen, die Medikamente der I. Generation bekamen 64 Personen. Zur Beurteilung der subjektiven Aspekte der Behandlung wurden die DAI - Skala (Drug Attitude Inventory) und die NDS-Skala (Neuroleptic Dysphoria Scale) angewandt (in 24 - 48 Stunden nach der Verabreichung der ersten Dosis des Medikaments). Die psychopathologischen Symptome wurden mit Hilfe der PANSS - Skala, und die unerwünschten Nebenwirkungen mit der UKU- Skala, die Depressionssymptome mit der Calgary - Skala beurteilt.

**Ergebnisse.** Die Richtigkeit der Teilung in die Gruppen der positiven und der negativen Antwort zwischen den DAI und NDS Skalen war hoch ( $p=0,000$ ). Es wurde die Überlegenheit der Frauen in der Gruppe mit der negativen Antwort bemerkt. Die Personen mit der negativen Antwort überwogen in der ältesten und in der jüngsten Altersgruppe. Die Personen mit niedrigerer Ausbildung überwogen unter den Kranken mit einer negativen Antwort. Unter den Personen mit der positiven Antwort auf die Behandlung überwogen die Personen mit 12 - jähriger Ausbildung (61,8%) ( $p=0,00$ ). Aus 19 Personen in der untersuchten Gruppe, die berufstätig waren, zeigten 18 eine positive Antwort auf die Behandlung auf. Die Rente bekamen 31,3% der Personen mit einer negativen Antwort, und 65,5% von ihnen wurden von der Familie erhalten. Die Rente bekamen 14,7% Personen mit der positiven Antwort auf die Behandlung, und 52,9% von ihnen wurden von der Familie erhalten.

Die Zeitdauer der Episode bis zum Beginn der Therapie dauerte 18,8 Wochen in der Gruppe mit der negativen Antwort und 10,8 Wochen in der Gruppe mit positiver Antwort,  $p=0,04$ .

Die Patienten mit der negativen Antwort auf die Behandlung wiesen mehr psychopathologische Symptome auf, die mit der PANSS - Skala am Anfang der Behandlung gemessen wurden, 95,6 Scores in der PANSS - Skala im Vergleich mit den Patienten mit der Gruppe mit positiver Antwort, die 85,6 Scores erzielten ( $p=0,02$ ) und sie zeigten bedeutend mehr unerwünschte Symptome vom autonomem System (Unterskala 3) in der UKU - Skala (1,2 Scores versus 0,3,  $p=0,005$ ).

**Schlussfolgerungen.** Die Patienten, die von einer frühen, subjektiven, negativen Antwort auf die Behandlung sprechen, unterscheiden sich im Hinblick auf die demographischen und klinischen Eigenschaften von den Patienten mit einer positiven Antwort - sie überwiegen in extremen Altersgruppen, haben eine niedrigere Ausbildung, sind seltener berufstätig und haben seltener Familien. Sie unterscheiden sich auch in einer größerer Intensität der psychopathologischen Symptome und in einer längeren Zeitdauer der psychotischen Episode vor dem Beginn der Behandlung.

### **Les corrélations de la réaction précoce subjective (positive et négative) aux médicaments antipsychotiques, facteurs démographiques et l'intensité des symptômes psychopathologiques des patients schizophréniques**

#### **Résumé**

**Introduction.** Les recherches concernant la réaction précoce subjective aux médicaments antipsychotiques indiquent que chez les patients dont la réaction subjective est défavorable on observe la coopération faible avec le médecin et leur rémission est aussi plus faible que celle

des patients dont la réaction subjective est positive. On note aussi chez ces premiers la plus grande intensité des symptômes psychopathologiques et plus d'effets défavorables.

**Objectif.** Trouver les différences démographiques et cliniques dans les réactions précoces subjectives (positives et négatives) à la thérapie.

**Méthode.** On examine 100 patients (46 femmes et 54 hommes) de la III Clinique Psychiatrique IPiN diagnostiqués schizophrènes d'après ICD-10. Le choix du médicament et sa dose dépendent du psychiatre. 36 patients suivent la thérapie des antipsychotiques de la II<sup>ème</sup> génération, 64 – de la I<sup>ère</sup> génération. Pour analyser les aspects subjectifs après 24-48 heures du traitement on utilise les échelles: DAI (Drug Attitude Inventory) et NSD (Neuroleptic Dysphoria Scale), pour décrire les symptômes psychopathologiques on profite de l'échelle PANSS, effets défavorables – de l'échelle UKU, symptômes dépressifs – de l'échelle Calgary.

**Résultats.** La concordance du groupe positif et négatif de l'échelle DAI et NDS est très élevée ( $p=0,000$ ). On note la prédominance des femmes dans le groupe avec la réaction négative, ce groupe domine aussi dans les groupes des patients les plus jeunes et les plus âgés. Les personnes moins cultivées prédominent encore dans le groupe avec la réaction subjective négative. Le groupe avec la réaction positive se compose avant tout des patients assez cultivés – plus de 12 ans d'éducation (61,8%) ( $p=0,00$ ) et des personnes qui travaillent (18 – 94,7%). Dans le groupe avec la réaction négative 31,3% de patients sont pensionnaires d'invalidité professionnelle, le reste (65,5%) vit aux frais de leurs familles. Dans le groupe avec la réaction positive – 14,7% sont pensionnaires d'invalidité professionnelle, 52,9% - vit aux frais de leurs familles. La durée de l'épisode – 18,8 semaines avant la thérapie dans le groupe négatif, 10,8 semaines – dans le groupe positif,  $p=0,04$ .

Les patients avec la réaction négative ont plus de symptômes psychopathologiques (95,6 points) mesurés à l'aide de PANSS au début de leur thérapie, tandis que ceux-ci du groupe positif – 85,6 points en moyenne ( $p=0,02$ ). Les patients de ce groupe négatif ont aussi plus d'effets défavorables (sous-échelle 3 de l'échelle UKU) – 1,2 points versus 0,3 points,  $p=0,005$ .

**Conclusions.** Les patients avec la réaction précoce subjective – négative diffèrent des patients du groupe avec la réaction positive en ce qui concerne les traits démographiques et cliniques. Ils dominent dans les groupes les plus jeunes et les plus âgés, ils ne sont pas très éduqués, ils ne travaillent plus, leurs symptômes psychopathologiques sont plus intenses et la durée de leur maladie est plus longue.

#### Piśmiennictwo

1. Hogan TP, Awad AG. *Subjective response to neuroleptics and outcome in schizophrenia: a re-examination comparing two measures.* Psychol. Med. 1992; 22: 347–352.
2. Awad AG, Hogan TP. *Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome.* Acta Psychiatr. Scand. 1994; 89 (supl. 380): 27–32.
3. Awad AG, Voruganti LNP, Heslegrave RJ, Hogan TP. *Assesment of the patient's subjective experience in acute neuroleptic treatment: implications for compliance and outcome.* Int. Clin. Psychopharmacol. 1996; 11 (supl. 2): 55–59.
4. Cabeza IG, Amador MS, Lopez CA, Chavez MG, de. *Subjective response to antipsychotics in schizophrenic patients: clinical implications and related factors.* Schizophr. Res. 2002; 41: 349–355.
5. Haley C, Drake RJ, Bentall R, Lewis SW. *Class of drug treatment does not affect drug attitudes in early schizophrenia.* Schizophr. Res. 2002; 53: 196 (supl.).
6. Jarema M, Murawiec S, Szafranski T, Szaniawska A, Koniecznyńska Z. *Subiektywna i obiektywna ocena leczenia schizofrenii lekami klasycznymi i atypowymi.* Psychiatr. Pol. 2001; 35: 5–19.
7. Szafranski T, Murawiec S. *Badania subiektywnych odczuć pacjentów leczonych neuroleptykami.* Post. Psychiatr. Neurol. 1996; 5: 265–283.

8. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. *A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity*. Psychol. Med. 1983;13: 177–183.
9. Van Putten T, May PRA. *Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy*. Arch. Gen. Psychiatry 1978; 35: 477–480.
10. Van Putten T, May PRA, Marder SR, Whittman LA. *Subjective response to antipsychotic drugs*. Arch. Gen. Psychiatry 1981; 38: 187–190.
11. Murawiec S. „*Kwestionariusz postawy wobec leku*” – przedstawienie skali klinicznej. Post. Psychiatr. Neurol. 1997; 6: 325–332.

Otrzymano: 3.11.2004

Zrecenzowano 10.01.2005

Przyjęto do druku: 7.06.2005

Adres: III Klinika Psychiatryczna  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
02-957 Warszawa, al. Sobieskiego 9