

Sławomir Murawiec

Centrum Zdrowia Psychicznego, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Znaczenie wczesnej subiektywnej oceny leczenia przeciwpsychotycznego w grupie pacjentów ze schizofrenią dla przebiegu choroby w obserwacji wieloletniej

The impact of the early subjective response to antipsychotic treatment on the course of their illness in a group of schizophrenic patients under long-term observation

Badanie nie było sponsorowane.

Badanie zostało wykonane jako zadanie badawcze ramach Planu Naukowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii.

Abstract

Introduction. Research into the significance of early subjective response to antipsychotic medication has so far only involved observation periods of up to 1 year.

Material and methods. The Drug Attitude Inventory (DAI-10) questionnaires, completed by schizophrenic patients in 1997–1998, have been used in this research. In 2009, data on 36 patients were found whose completed DAI questionnaires were on record in the hospital register. The data included the number of hospitalizations, which enabled to calculate the total number of hospitalized days for each patient, following which a statistical analysis was conducted, which looked into possible correlations between the DAI scale results and the number of hospitalizations in 1997/1998–2009 and the number of days spent in the hospital during that period of time.

Results. Data has been obtained for 36 patients, comprising 18 women and 18 men. The total number of hospitalizations in the period of 11–12 years has shown no correlations with the results of DAI-10 scale ($p = 0.23$). However, the number of days spent in hospital in the period of catamnesis has shown a reverse correlation between the results of the DAI-10 scale in 1997–1998 and the number of hospitalized days ($p = 0.037$). The higher was the result of DAI-10 scale in 1997–1998, the fewer days of hospitalization were found in the researched period. The research group was divided according on the values of the DAI-10 scale into two subgroups. In the group of patients with the values 10–17, the median number of hospitalizations was 10,0 (± 5.0 –14), and the number of hospitalized days was 554.0 (± 251 –1082). In the group of patients with early positive response (the values of DAI 18–20), the median number of hospitalizations was 5.0 (± 2.5 –8), and the number of hospitalized days was 211.0 (± 62 –390.5). These variations were statistically significant.

Conclusions. Early subjective response to antipsychotic drugs shows a relation to the number of hospitalized days in the period of observation over 10 years.

Psychiatry 2010; 7, 4: 143–150

key words: schizophrenia, pharmacotherapy, subjective aspects, prognosis

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sławomir Murawiec
Centrum Zdrowia Psychicznego
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa
tel: (22) 45 82 751, e-mail: murawiec@ipin.edu.pl

Wstęp

Koncepcja subiektywnej odpowiedzi na neuroleptyki została opracowana w latach 70. i 80. XX wieku, głównie za sprawą takich autorów, jak Awad, Hogan [1],

Van Putten, May [2]. Obserwacje van Puttena i Maya [2] opublikowane w drugiej połowie lat 70. wskazywały na to, że subiektywna odpowiedź pacjentów na podanie chlorpromazyny pozwalała przewidzieć wystąpienie poprawy klinicznej (w postaci zmniejszenia nasilenia objawów schizofrenii) lub jej braku w czasie hospitalizacji. Pacjenci ujawniający tak zwaną „dysforyczną”, a więc negatywną odpowiedź na podawane leki, osiągnęli mniejszą poprawę kliniczną w trakcie terapii farmakologicznej w szpitalu. Przeciwnie, pacjenci z „euforyczną”, czyli pozytywną subiektywną odpowiedzią na podawany im lek, reagowali korzystnie (większą redukcją objawów psychopatologicznych) na terapię neuroleptykiem. Koncepcja wczesnej subiektywnej odpowiedzi na neuroleptyki została następnie rozwinięta w pracach Hogana i Awada [3–5], którzy w swoich badaniach skupili się na reakcji chorych w ciągu dwóch pierwszych dób po rozpoczęciu leczenia neuroleptycznego. Ta wczesna subiektywna reakcja to odpowiedź behawioralna i psychologiczna pacjenta, jaka pojawia się już po kilku pierwszych dawkach leku. Zdaniem Awada [6, 7] jest ona uwarunkowana subiektywną interpretacją odczuwanej przez chorego zmiany swojego stanu fizjologicznego (na przykład samopoczucia, aktywności motorycznej). Zaproponowany przez tego autora wielopoziomowy model działania leku zakłada, że obejmuje on poziom receptorowy, komórkowy, a wreszcie wpływ na zintegrowane funkcje organizmu. Działanie leku na ostatnim wymienionym poziomie jest przez chorych spostrzegane i subiektywnie interpretowane. Klinicysta ma możliwość obserwowania ostatnich etapów tych procesów, czyli między innymi subiektywnej odpowiedzi chorego na podany mu lek. Pacjenci z reakcją pozytywną (niekiedy nazywaną „euforyczną”) odczuwają korzyść z brania leku, w postaci polepszenia samopoczucia (np. polepszenia zdolności myślenia) i brak istotnych doznań negatywnych. Przeciwna jest reakcja negatywna („dysforyczna”), która może skutkować odstawieniem leków przez pacjentów. Negatywna subiektywna reakcja koreluje silnie z brakiem współpracy i może być wykorzystana jako wskaźnik przewidujący taką okoliczność [5]. Prowadzi to do częstszych zaostrzeń choroby, szybszego narastania deficytów w funkcjonowaniu chorych, częstszych rehospitalizacji, wzrostu obciążenia rodziny i narastania kosztów leczenia. Zarówno van Putten i May, jak i Awad i Hogan opracowali narzędzia (kwestionariusze) pozwalające na obiektywizację tej subiektywnej odpowiedzi pacjentów. Skala autorstwa van Puttena i Maya została opublikowana w 1978 roku (NDS, *Neuroleptic Dysphoria Scale*) [2], natomiast kwestionariusz Hogana i wsp. (DAI, *Drug Attitude*

Inventory) [1, 8] w 1983 roku. Początkowo opracowano jego 30-punktową wersję, a następnie wersję składającą się z 10 punktów. Wyniki badań psychometrycznych dowiodły wysokiej rzetelności kwestionariusza, a także jego powtarzalności i zdolności różnicowania grup pacjentów z pozytywną i negatywną odpowiedzią na lek. W badaniach przeprowadzonych w tamtym okresie potwierdzono założenie, że wczesna subiektywna odpowiedź na neuroleptyki pozwala przewidzieć skuteczność leczenia. Awad i Hogan [3] zbadali 55 pacjentów leczonych haloperidolem i chlorpromazyną w 24 i 48 godzin po rozpoczęciu ich podawania. Stwierdzili, że subiektywna negatywna reakcja na te neuroleptyki korelowała znacząco z wynikami leczenia po 3 tygodniach. Pacjenci zakwalifikowani jako „euforyczni” na podstawie badania kwestionariuszem DAI w 82% wykazywali istotną poprawę stanu psychicznego po 3 tygodniach leczenia. Poprawę stanu psychicznego u pacjentów zakwalifikowanych na podstawie wyników kwestionariusza jako „dysforyczni” obserwowano natomiast zaledwie w 23%. Pacjenci z obu grup nie różnili się na początku leczenia w sposób znaczący nasileniem symptomatologii (mierzonym Krótką Skalą Oceny Psychiatrycznej [BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale*]) ani dawką neuroleptyku. Obserwowane różnice nie mogły być też tłumaczone wystąpieniem i nasileniem objawów ubocznych. Hogan i Awad [4] dokonali także porównania między kwestionariuszem DAI a skalą NDS. Zbadali 55 nowo przyjętych chorych z rozpoznaniem schizofrenii. Pacjenci byli leczeni haloperidolem i chlorpromazyną. Subiektywną reakcję na leki mierzono za pomocą skali DAI-10 i NDS w 24 i 48 godzin po rozpoczęciu leczenia. Przy użyciu obu skal uzyskano zbliżone wyniki. Korelacja ich wyników po 24 godzinach leczenia wynosiła 0,76 ($p < 0,001$), a po upływie 48 godzin 0,74 ($p < 0,001$). Zgodność między skalami w zakwalifikowaniu chorych do dwóch grup, wykazujących pozytywną bądź negatywną reakcję na leczenie, wynosiła: 93% po 24 godzinach i 83% po 48 godzinach. Stwierdzono, że spośród chorych, którzy ukończyli badanie, u 18 z 22 pacjentów z reakcją „niedysforyczną” odnotowano znaczącą poprawę (82%). Tylko u 6 (27%) pacjentów z reakcją „dysforyczną” wystąpiła znacząca poprawa w zakresie objawów psychopatologicznych. Wyniki badań Vorugantiego i wsp. [9] dostarczyły wiedzę na temat biologicznych uwarunkowań występowania negatywnej odpowiedzi na leki przeciwpsychoetyczne. Badacze ci wykazali, że grupa pacjentów leczonych z rozpoznaniem schizofrenii jest heterogenna, jeśli chodzi o podstawową aktywność przekąźnictwa dopaminergicznego w prądkowiu, i nie u wszystkich cho-

rych poziom tego neuroprzekaźnika jest podwyższony. Grupa z niższą podstawową funkcją dopaminy ujawnia „dysforyczną” odpowiedź w wyniku dalszego obniżenia aktywności neuroprzekaźnika, spowodowanego podaniem leku przeciwpsychotycznego.

Dotychczasowe badania z użyciem skali DAI-10 były prowadzone w krótkoterminowych okresach, obejmujących najczęściej okres hospitalizacji lub założony w protokole badania okres kilku tygodni. Natomiast brakuje w piśmiennictwie doniesień na temat związku między wczesną subiektywną odpowiedzią na leki przeciwpsychotyczne a przebiegiem choroby i wynikami leczenia w perspektywie wieloletniej. W związku z tym nie ma potwierdzonych naukowo danych walidujących koncepcję wczesnej subiektywnej odpowiedzi na leki w schizofrenii, rozumianej w szerszej niż perspektywa wystąpienia ostrej psychozy i leczenia epizodu psychotycznego. Celem prezentowanej pracy jest więc próba wyjścia poza dotychczas posiadaną wiedzę i szukanie odpowiedzi na pytanie o znaczenie wczesnej reakcji na leki przeciwpsychotyczne w odniesieniu do schizofrenii jako procesu chorobowego obejmującego kilkadziesiąt lat życia pacjentów.

Materiał i metody

Wypełnione przez pacjentów w latach 1997–1998 oryginalne kwestionariusze DAI-10 zostały wykorzystane jako podstawa aktualnego badania. Kwestionariusze te posłużyły również do opracowania innych publikacji poświęconych tematowi subiektywnej odpowiedzi na neuroleptyki. Były one następnie przechowywane. Kwestionariusze demograficzne chorych uzyskane w tamtym okresie, zawierały także, między innymi, dane na temat liczby hospitalizacji poprzedzających wskazane badanie kwestionariuszem DAI-10.

W 2009 roku w rejestrze Działu Ruchu Chorych Instytutu Psychiatrii i Neurologii przeprowadzono poszukiwania informacji o pacjentach, co do których dysponowano wypełnionymi kwestionariuszami DAI-10. Wśród 46 osób, których kwestionariusze były przechowywane, uzyskano dane na temat 36 pacjentów, które obejmowały liczbę i czas trwania hospitalizacji. Na tej podstawie wyliczono sumaryczną liczbę dni hospitalizacji dla każdego pacjenta.

W okresie wypełniania kwestionariusza DAI pacjenci przyjmowali klasyczne leki przeciwpsychotyczne (najczęściej zuklopentiksol, flufenazynę, perfenazynę, haloperidol i perazynę). Trzech pacjentów (8,3%) przyjmowało klozapinę.

Za pomocą testu Spearmana sprawdzono zależności między wynikami skali DAI a liczbą hospitalizacji w latach 1997/1998–2009 oraz liczbą dni spędzonych w szpitalu w tym okresie. W celu sprawdzenia różnic między grupami płci, wieku i kodu DAI-10 zastosowano test Kruskala-Wallisa. Do analiz statystycznych przeznaczono pakiet statystyczny SPSS 14.0.

Całkowita badana grupa obejmowała 46 osób, w tym 22 kobiety (48%) i 24 mężczyzn (52%). Dane po okresie obserwacji (2009 r.) uzyskano dla 36 osób — 18 kobiet i 18 mężczyzn. Średnia wieku tych osób w czasie rozpoczęcia badania wynosiła 34,3 (\pm 1,8 roku). W grupie kobiet średnia wieku była wyższa niż w grupie mężczyzn i wynosiła 38,9 (\pm 2,6 roku), w porównaniu z 29,7 (\pm 1,7 roku). Aktualny wiek badanych osób wynosił w 2009 roku odpowiednio 11–12 lat więcej. Badanych podzielono na grupy wiekowe: poniżej 25 lat, w wieku 26–40 lat i powyżej 40 lat. Rozkład grup wiekowych pokazano w tabeli 1. Nie zauważono istotnych różnic statystycznych w badanej grupie w odniesieniu do płci i wieku.

Nie stwierdzono rozbieżności w odniesieniu do mediany wyników skali DAI w grupie kobiet i mężczyzn. Nie było także różnic w odniesieniu do mediany liczby hospitalizacji przed wykonaniem badania skalą DAI, liczby hospitalizacji w okresie obserwacji po wykonaniu skali DAI i liczby dni hospitalizacji w tym okresie między grupą kobiet i mężczyzn. Dane te zawarto w tabeli 2.

Wyniki

Średnia liczba hospitalizacji przed badaniem skalą DAI wynosiła w całej grupie 9,16 (\pm 1,8). Średni wynik uzyskany przez badanych w skali DAI wynosił 16,33 (\pm 0,34), mediana skali DAI wynosiła 16 punktów. Średnia liczba hospitalizacji w okresie obserwacji po wykonaniu badania DAI wynosiła 8,44 (\pm 1), natomiast średnia liczba dni hospitalizacji w okresie obserwacji wynosiła 520,44 dnia (\pm 85,09). Mediana dni hospitalizacji dla całej grupy badanej w okresie obserwacji wynosiła 373,5 dnia (tab. 3).

Całkowita liczba hospitalizacji w ciągu 11–12 lat nie wykazywała korelacji z wynikami skali DAI-10 ($n = 36$, $r = -0,205$, $p = 0,23$). Natomiast liczba dni spędzonych w szpitalu w okresie katamnezy wykazywała odwrotną korelację między wynikiem skali DAI a liczbą dni hospitalizacji ($n = 36$, r -Spearmana = $-0,350$, $p = 0,037$). Im wyższy był wynik w skali DAI-10 w latach 1997–1998, tym mniej było dni hospitalizacji w okresie objętym badaniem (tab. 4).

Badaną grupę podzielono na podstawie wyników kwestionariusza DAI na dwie podgrupy. Wyodrębniono osoby z pozytywną jednoznacznie wczesną subiektywną

Tabela 1. Rozkład wieku w badanej grupie w okresie rozpoczęcia obserwacji w zależności od płci**Table 1.** The distribution of age in the group, at the time of the beginning of the research, in respect to the sex of the patients

Wiek p = 0,118		Płeć		Ogółem
		Kobiety	Mężczyźni	
≤ 25 lat	N	5	8	13
	%	38,5%	61,5%	100,0%
26–40	N	5	10	15
	%	33,3%	66,7%	100,0%
≥ 40 lat	N	12	6	18
	%	66,7%	33,3%	100,0%
Ogółem	N	22	24	46
	%	47,8%	52,2%	100,0%

Tabela 2. Wyniki kwestionariusza DAI, liczby hospitalizacji przed okresem obserwacji, liczby hospitalizacji i liczby dni hospitalizacji w latach 1997/1998–2009 w zależności od płci**Table 2.** The result of the DAI questionnaire, number of hospitalized days before the observation period and the number of hospitalizations and of hospitalization days in the period of 1997/1998–2009 in respect to sex

Cecha	Płeć	Liczba	Mediana	Per. 25	Per. 75
DAI p = 0,697	Kobiety	22	16,0	16,0	18,0
	Mężczyźni	24	17,0	14,0	18,0
Liczba hospitalizacji przed okresem obserwacji p = 0,196	Kobiety	18	3,0	2,8	10,5
	Mężczyźni	20	6,0	4,0	9,8
Liczba hospitalizacji w okresie obserwacji p = 0,824	Kobiety	18	6,0	3,0	13,3
	Mężczyźni	18	7,0	4,0	11,3
Liczba dni hospitalizacji w okresie obserwacji p = 0,537	Kobiety	18	443,0	228,3	820,3
	Mężczyźni	18	264,0	106,0	801,0

DAI — Drug Attitude Inventory

odpowiedzią na leczenie (w zakresie powyżej 75 percentyla) oraz podgrupę obejmującą wyniki kwestionariusza DAI poniżej 75 percentyla. Grupa pacjentów z pozytywną odpowiedzią na leczenie (wartości punktacji skali DAI w zakresie 18–20 pkt) miała istotnie mniej dni hospitalizacji w okresie obserwacji (mediana 211 ± 62 –390,5 dnia, $p = 0,008$) niż pozostała grupa pacjentów (wartość punktacji w skali DAI w zakresie $p < 18$ pkt,

mediana 554 ± 251 –1082 dni). Różnica mediany liczby hospitalizacji między tymi grupami (odpowiednio mediana 5 i 10 hospitalizacji) nie osiągała progu istotności statystycznej ($p = 0,064$). Wyniki te w odniesieniu do wartości mediany i wartości średnich zobrazowano w tabeli 5.

Analizowano także zależność między poszczególnymi punktami skali DAI-10 a liczbą hospitalizacji i dni

Tabela 3. Wartości średnie oraz wartości mediany liczby dni hospitalizacji przed okresem obserwacji oraz wyniku kwestionariusza DAI i liczby hospitalizacji i dni hospitalizacji w latach 1997/1998–2009

Table 3. Mean values and median values of the number of hospitalized days before the observation period, and the result of the DAI questionnaire and the number of hospitalizations and of hospitalization days in the period of 1997/1998–2009

Cecha	Liczba	Średnia	SE	Mediana	Per. 25	Per. 75
Liczba hospitalizacji przed okresem obserwacji	36	9,16	1,80	4	3	9,25
Wynik skali DAI	36	16,33	0,34	16	15	18
Liczba hospitalizacji po badaniu skalą DAI	36	8,44	1,00	6,5	4	11,75
Liczba dni hospitalizacji po badaniu skalą DAI	36	520,44	85,09	373,5	121,5	757,75

DAI — Drug Attitude Inventory; SE (standard error) — błąd standardowy

Tabela 4. Zależność między wynikami kwestionariusza DAI a liczbą hospitalizacji i dni hospitalizacji w latach 1997/1998–2009

Table 4. The correlation between the results of the DAI questionnaire and the number of hospitalizations and the hospitalized days in 1997/1998–2009

Cecha		Liczba hospitalizacji przed badaniem DAI	DAI	Liczba hospitalizacji po badaniu DAI
DAI	<i>r</i>	0,187		
	<i>p</i>	0,261		
	<i>n</i>	38		
Liczba hospitalizacji po badaniu DAI	<i>r</i>	–0,093	–0,205	
	<i>p</i>	0,631	0,230	
	<i>n</i>	29	36	
Liczba dni hospitalizacji po badaniu DAI	<i>r</i>	–0,091	–0,350	0,802
	<i>p</i>	0,638	0,037*	0,000*
	<i>n</i>	29	36	36

DAI — Drug Attitude Inventory; *istotne statystycznie

hospitalizacji w okresie objętym badaniem. Stwierdzono istnienie zależności ($p = 0,44$) w odniesieniu do 8. stwierdzenia kwestionariusza: „Bycie pod kontrolą leku jest nienaturalne dla mojego umysłu i ciała”. Pozostałe punkty skali DAI-10 nie wykazały statystycznie istotnej zależności z liczbą hospitalizacji ani z liczbą dni spędzonych w szpitalu.

Dyskusja

Stwierdzono w badaniu, że grupa pacjentów z wczesną subiektywną pozytywną odpowiedzią na leczenie (wartości punktacji skali DAI w zakresie 18–

–20 pkt) miała istotnie mniej dni hospitalizacji w 11–12-letnim okresie obserwacji niż pozostała grupa pacjentów (wartość punktacji w skali DAI w zakresie poniżej 18 pkt). Mediana liczby dni hospitalizacji w tej pierwszej grupie wynosiła 211 dni, natomiast w tej drugiej grupie 554 dni. Średnie liczby dni hospitalizacji wynosiły odpowiednio 230 ± 50 i $684,09 \pm 117,82$. Różnice między czasem hospitalizacji w obu grupach różniły się znacznie (2,5–3-krotnie) i były istotne statystycznie.

Według najlepszej wiedzy autora tej pracy są to pierwsze wyniki świadczące o wartości koncepcji wczesnej

Tabela 5. Zależność między wynikami kwestionariusza DAI a liczbą hospitalizacji i dni hospitalizacji w latach 1997/1998–2009 z uwzględnieniem podziału pacjentów na dwie grupy na podstawie wyniku kwestionariusza DAI: 10–17 punktów i 18–20 punktów

Table 5. The correlation between the results of the DAI questionnaire and the number of hospitalizations and hospitalized days in 1997/1998–2009, with division of the patients into two groups, based on the results of the DAI scale: 10–17 points and 18–20 points

Cecha	DAI	Liczba	Mediana	Per. 25	Per. 75	Średnia	SE
Liczba hospitalizacji przed okresem obserwacji p = 0,274	10–17	26	4,0	3,0	9,3	9,42	2,48
	18–20	12	6,0	4,0	11,0	8,58	2,09
Liczba hospitalizacji w okresie obserwacji p = 0,064	10–17	23	10,0	5,0	14,0	9,74	1,32
	18–20	13	5,0	2,5	8,0	6,15	1,34
Liczba dni w okresie obserwacji p = 0,008*	10–17	23	554,0	251,0	1082,0	684,09	117,82
	18–20	13	211,0	62,0	390,5	230,92	50,17

DAI — Drug Attitude Inventory; SE (standard error) — błąd standardowy; *istotne statystycznie

subiektywnej odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne w odniesieniu do długoterminowej obserwacji przebiegu schizofrenii. Dotychczas publikowane wyniki odnosiły się do krótkoterminowych obserwacji (kilku tygodni) i wskazywały na związek między wczesną odpowiedzią subiektywną a wynikami leczenia ostrych epizodów psychotycznych. Ten związek można na podstawie dostępnego piśmiennictwa uznać za udowodniony. Natomiast schizofrenia jest procesem o przebiegu wieloletnim, obejmującym często większą część życia chorych. Brakowało dotychczas danych, czy subiektywna odpowiedź na leki przeciwpsychotyczne jest istotna tylko w odniesieniu do leczenia ostrego epizodu psychotycznego, czy ma znaczenie bardziej podstawowe dla całości przebiegu schizofrenii. Uzyskane dane przemawiają za koncepcją, że wczesna subiektywna odpowiedź na leki obrazuje podstawowe dla leczenia schizofrenii zależności między subiektywnymi odczuciami chorych, odpowiedzią na leczenie przeciwpsychotyczne, neurobiologicznymi zaburzeniami leżącymi u jej podłoża i rokowaniem w tej chorobie.

Interesująca wydaje się zwłaszcza hipoteza, że wczesna subiektywna odpowiedź na leki przeciwpsychotyczne pozwala wydzielić w grupie osób z rozpoznaniem schizofrenii podgrupy o różnym charakterze istniejących u nich zaburzeń neurobiologicznych i w związku z tym różną odpowiedzią (negatywną i pozytywną) na leczenie. Postawienie tego samego rozpoznania na

poziomie klinicznym nie jest równoznaczne ze stwierdzeniem tego samego rodzaju neurobiologicznego podłoża obserwowanego procesu chorobowego, a poszukiwanie i wyodrębnianie bardziej jednolitych grup chorych jest jednym z celów współczesnej psychiatrii. Wydaje się, że wczesna subiektywna odpowiedź na leczenie stanowi jedną z możliwości wyodrębnienia takich grup. Ułatwia jednocześnie przewidywanie istotnych danych dotyczących przebiegu choroby i wyników leczenia, zarówno w odniesieniu do okresu psychozy, jak i do przebiegu schizofrenii w ciągu wielu lat. Kwestionariusz DAI jest powszechnie stosowany w światowym piśmiennictwie naukowym jako wiarygodne narzędzie oceny wczesnej subiektywnej odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne. Przetłumaczono go na wiele języków, między innymi polski, włoski [10], hiszpański [11], japoński i chiński [12]. Dotychczasowe badania z zastosowaniem kwestionariusza DAI obejmowały:

- porównanie subiektywnej odpowiedzi na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi. Kim i wsp. [13] porównywali grupy pacjentów leczonych kłozapiną i risperidonem i stwierdzili, że chorzy otrzymujący kłozapinę osiągnęli wyższe wyniki w podskali odpowiedzi pozytywnej kwestionariusza DAI, co, biorąc pod uwagę lekooporność tej grupy pacjentów, mogłoby wskazywać na bardziej korzystną subiektywną odpowiedź na kłozapinę w porównaniu z risperidonem;

- porównanie elementów jakości życia pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne I i II generacji. Mortimer i Al-Agib [14] porównywali jakość życia w grupach pacjentów leczonych tymi dwoma generacjami leków i stwierdzili, że jest ona wyższa wśród leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Kwestionariusz DAI został przez tych autorów zastosowany jako jedna z miar jakości życia wykorzystująca subiektywną perspektywę pacjenta;
- ocenę zależności między subiektywną odpowiedzią na leczenie a czynnikami klinicznymi i demograficznymi, które potencjalnie mogłyby na nią wpływać. Freudenreich i wsp. [15] stwierdzili, że mniejsza świadomość co do aktualnego występowania objawów psychopatologicznych, obecność zespołu deficytowego oraz bycie zatrudnionym pomagało przewidzieć negatywne nastawienie do leków. Występowanie objawów pozapiramidowych nie pozwalało na przewidywanie stosunku do leków. Stosunek ten nie różnił się w grupach pacjentów przyjmujących leki I i II generacji oraz kłozapinę. Osoby pracujące mogły ujawniać negatywne nastawienie do leków z powodu poczucia stygmatyzacji;
- porównywanie nastawienia do leków w różnych grupach pacjentów w odmiennych kręgach kulturowych. Kuroda i wsp. [12] oceniali przy użyciu kwestionariusza DAI-30 nastawienie do leczenia w grupach pacjentów ze schizofrenią leczonych w Tokio i w Pekinie. Nie stwierdzili różnic między wynikami kwestionariusza DAI w grupach badanych w obu wymienionych miastach. Odsetek pacjentów z pozytywną odpowiedzią na leczenie wynosił 84,2% w Tokio i 92,1% w Pekinie. Największą różnicę w odniesieniu do poszczególnych punktów kwestionariusza odnotowano w punkcie 13 („Przyjmuję leki, tylko kiedy jestem chory”). W Tokio nie uzyskano na to pytanie pozytywnych odpowiedzi, w Pekinie 67,1%. W Tokio stwierdzono zależność między wynikami DAI a długością trwania choroby oraz występowaniem objawów negatywnych. W Pekinie stwierdzono podobną zależność w odniesieniu do takich zmiennych, jak płeć męska i wyniki skali BPRS;
- oceny zależności między subiektywną odpowiedzią na leki a czynnikami socjodemograficznymi, nasileniem objawów psychopatologicznych i ich zmianami pod wpływem leczenia. Hofer i wsp. [16] przeprowadzili badanie prospektywne trwające 3 miesiące w grupie pacjentów ze schizofrenią rozpoczynających leczenie przeciwpsychotyczne. Wyniki kwestionariusza DAI związały się w okre-

— sie od badania początkowego do pierwszego miesiąca leczenia. Długość trwania choroby była znaczącym czynnikiem pozwalającym przewidywać pozytywne nastawienie do leków. Wiek w momencie włączenia do badania wykazywał istotny związek z kilkoma podskalami kwestionariusza DAI. Ani płeć pacjentów, ani dotychczasowa liczba hospitalizacji nie korelowały z wynikami skali DAI. Wyjściowe wartości skali *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) nie pozostawały w związku z subiektywną oceną leczenia (poza jedną podskalą „zależne od zdrowia/choroby zachowania związane z przyjmowaniem leku”). W trakcie obserwacji i leczenia stwierdzono, że wczesne zmiany objawów oceniane w całkowitej skali PANSS były istotnie związane z oceną kwestionariuszem DAI (poprawa objawów mierzonych skalą PANSS pozwalała przewidzieć bardziej pozytywne wyniki DAI). Objawy pozytywne pozwalały na przewidywanie wyników skali DAI i jej podskal. Podobna zależność odnosiła się do objawów lęku i depresji. Wyższym wartościom w skali PANSS odpowiadały niższe wartości subiektywnej oceny reakcji na leki. Stwierdzono także zależności między objawami negatywnymi a całkowitym wynikiem skali DAI oraz wynikami podskali odczuć pozytywnych i podskali objawów ubocznych. Uzyskane rezultaty wskazywały też na to, że poprawa w zakresie dysfunkcji seksualnych pozwalała przewidzieć zwiększenie całkowitego wyniku kwestionariusza DAI w ciągu 3 miesięcy leczenia.

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych danych jest zawężona do 36 liczba osób objętych badaniem. Uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w większej grupie chorych z uwzględnieniem większej liczby czynników mogących mieć wpływ na przebieg choroby, obejmujących na przykład informacje o współpracy w leczeniu i bezpośrednich przyczynach hospitalizacji. Istotnych danych mogłyby dostarczyć także badania łączące ocenę subiektywnych aspektów leczenia przez chorych z obiektywnymi danymi dotyczącymi neurobiologicznych nieprawidłowości, na przykład rodzaju i lokalizacji zaburzeń aktywności dopaminergicznej u pacjentów z poszczególnych wyodrębnionych wyżej grup.

Wnioski

Wczesna subiektywna odpowiedź na leki przeciwpsychotyczne wykazuje związek z liczbą dni hospitalizacji w grupie pacjentów ze schizofrenią, w okresie obserwacji powyżej 10 lat.

Streszczenie

Wstęp. Dotychczas opublikowane badania nad znaczeniem wczesnej subiektywnej odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne obejmowały okres maksymalnie do kilku tygodni.

Materiał i metody. Wypełnione przez pacjentów ze schizofrenią w latach 1997–1998 kwestionariusze Drug Attitude Inventory (DAI-10) zostały wykorzystane do aktualnego badania. W rejestrze szpitalnym (w roku 2009) uzyskano dane na temat 36 pacjentów, których wypełnione kwestionariusze DAI posiadano. Obejmowały one liczbę hospitalizacji, dzięki której wyliczono sumaryczną liczbę dni hospitalizacji dla każdego pacjenta. Dokonano analizy statystycznej, poszukując korelacji między wynikami skali DAI a liczbą hospitalizacji oraz liczbą dni spędzonych w szpitalu w okresie 1997/1998–2009.

Wyniki. Dane uzyskano dla 36 osób — 18 kobiet i 18 mężczyzn. Całkowita liczba hospitalizacji w ciągu 11–12 lat nie wykazywała korelacji z wynikami skali DAI-10 ($p = 0,23$). Natomiast liczba dni spędzonych w szpitalu w okresie katamnezy wykazywała odwrotną korelację pomiędzy wynikiem skali DAI a liczbą dni hospitalizacji ($p = 0,037$). Im wyższy był wynik w skali DAI-10 w latach 1997–1998, tym mniej było dni hospitalizacji w okresie objętym badaniem. Badaną grupę podzielono na podstawie uzyskanych wartości skali DAI-10 na dwie podgrupy. W grupie osób z wartościami punktacji 10–17 mediana liczby hospitalizacji w okresie katamnezy wynosiła 10 ($\pm 5,0$ –14,0), a liczby dni hospitalizacji 554 (± 251 –1082). W grupie osób z pozytywną subiektywną odpowiedzią (18–20 pkt w kwestionariuszu DAI) mediana liczby hospitalizacji wynosiła 5,0 ($\pm 2,5$ –8), a liczby dni hospitalizacji 211,0 (± 62 –390,5). Różnice te były istotne statystycznie ($p = 0,008$).

Wnioski. Wczesna subiektywna odpowiedź na leki przeciwpsychotyczne wykazuje związek z liczbą dni hospitalizacji w okresie obserwacji powyżej 10 lat.

Psychiatria 2010; 7, 4: 143–150

słowa kluczowe: schizofrenia, farmakoterapia, subiektywne aspekty, rokowanie

Piśmiennictwo

- Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol. Med.* 1983; 13: 177–183.
- VanPutten T., May P.R.A. Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 1978; 35: 477–480.
- Awad A.G., Hogan T.P. Early treatment events and prediction of response to neuroleptics in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1985; 9: 585–588.
- Hogan T.P., Awad A.G. Subjective response to neuroleptics and outcome in schizophrenia: a re-examination comparing two measures. *Psychol. Med.* 1992; 22: 347–352.
- Awad A.G., Voruganti L.N.P., Heslegrave R.J., Hogan T.P. Assessment of the patient's subjective experience in acute neuroleptic treatment: implications for compliance and outcome. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 11 (supl. 2): 55–59.
- Awad A.G. Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1993; 19: 609–618.
- Awad A.G., Hogan T.P. Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994; 89 (supl. 380): 27–32.
- Murawiec S. „Kwestionariusz postawy wobec leku” — przedstawienie skali klinicznej. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 1997; 6: 325–332.
- Voruganti L., Slomka P., Zabel P. i wsp. Subjective effects of AMPT-induced dopamine depletion in schizophrenia: correlation between dysphoric responses and striatal D2 binding ratios on SPECT imaging. *Neuropsychopharmacol.* 2001; 25: 642–650.
- Rossi A., Arduini L., DeCataldo S., Stratta P. Subjective response to neuroleptic medication: a validation study of the Italian version of the Drug Attitude Inventory (DAI). *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* 2001; 10 (2): 107–114.
- Robles G.R., Salazar A.V., Páez A.F., Ramírez B.F. [Assessment of drug attitudes in patients with schizophrenia: psychometric properties of the DAI Spanish version. *Actas Esp. Psiquiatr.* 2004; 32 (3): 138–142.
- Kuroda N., Sun S., Lin C.K. i wsp. Attitudes toward taking medication among outpatients with schizophrenia: cross-national comparison between Tokyo and Beijing. *Environ. Health Prev. Med.* 2008; 13: 288–295.
- Kim J.H., Kim S.Y., Ahn Y.M., Kim Y.S. Subjective response to clozapine and risperidone treatment in outpatients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2006; 30: 301–305.
- Mortimer A.M., Al-Agib A.O. Quality of life in schizophrenia on conventional versus atypical antipsychotic medication: a comparative cross-sectional study. *Int. J. Soc. Psychiatry* 2007; 53: 99–107.
- Freudenreich O., Carter C., Evins A.E., Henderson D.C., Goff D.C. Attitudes of schizophrenia outpatients toward psychiatric medications: relationship to clinical variables and insight. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 1372–1376.
- Hofer A., Rettenbacher A.A., Edlinger M., Semmler G., Widschwendter C.G., Fleischhacker W.W. Subjective response and attitudes toward antipsychotic drug therapy during the initial treatment period: a prospective follow-up study in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 2007; 116: 354–361.