

# Depresja i schizofrenia

David Castle, Peter Bosanac

*Advances in psychiatric treatment* (2012), vol. 18, 280–288

Objawy depresji często występują u chorych na schizofrenię, istotnie wpływając na stres i dyskomfort związane z tą chorobą. Mimo to te objawy są również często niedostrzegane, nie są w wystarczającym stopniu uwzględniane przez obowiązujące obecnie systemy klasyfikacji, nie zawsze również uwzględnia się ich występowanie podczas planowania leczenia. Autorzy omawiają nozologię, implikacje praktyczne i kliniczne związane z różnicowaniem objawów, a także rolę czynników przyczynowych oraz mogących utrudniać ustalenie rozpoznania, w tym także czynników jatrogennych, jako możliwych celów interwencji terapeutycznych. Przedstawiono przegląd dostępnych danych dotyczących farmakoterapii oraz oddziaływań psychospołecznych zalecanych w terapii objawowej depresji występującej u chorych na schizofrenię.

Choć depresja często współwystępuje ze schizofrenią, to w praktyce klinicznej nierzadko pozostaje niedostrzeżona. Po części przyczyną jest to, że jedną z podstawowych cech schizofrenii jest swoiste zaburzenie afektywne związane z trudnością uzewnętrzniania emocji. Ponadto restrykcyjny charakter kryteriów diagnostycznych DSM-IV-TR pozwala na formalne rozpoznanie współwystępujących zaburzeń nastroju jedynie wówczas, gdy pacjent spełnia wszystkie wymagania dla rozpoznania tego typu zaburzeń. Na przykład rozpoznanie epizodu dużej depresji wymaga, zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, aby obniżony nastrój lub brak zainteresowań trwał bez przerwy przez dwa tygodnie, do tego wymaga się jeszcze występowania wielu innych objawów zespołu depresyjnego.<sup>1</sup> Jeśli przyjmiemy, że depresję należy rozpoznawać jedynie wówczas, gdy udaje się stwierdzić wszystkie jej objawy, to częstość występowania dużej depresji w przebiegu schizofrenii można ocenić na 25%.<sup>2</sup> Innym problemem jest nakładanie się objawów schizofrenii i zaburzeń afektywnych, bez jednoznacznej, wyraźnej linii podziału.<sup>3</sup> W rzeczywistości u wielu chorych na schizofrenię obserwuje się „łżejsze” postaci depresji, nie-

koniecznie spełniające kryteria diagnostyczne, ale mimo to będące przyczyną istotnego dyskomfortu i cierpienia. Osoby takie rzadko są uczestnikami badań klinicznych, co sprawia, że klinicyści przy rozpoznawaniu zaburzeń afektywnych w przebiegu schizofrenii muszą polegać na danych zebranych w badaniach z udziałem mało reprezentatywnych grup chorych w pełni spełniających kryteria DSM.

Inna trudność nozologiczna jest związana z tym, w jaki sposób DSM radzi (lub nie radzi) sobie z rozpoznaniem psychozy schizofrennej. Opisana po raz pierwszy przez Kasanina<sup>4</sup> psychoza schizofrenna jest przyczyną problemów komitetów opracowujących DSM już od dziesiątek lat. W klasyfikacji DSM III<sup>5</sup> była to jedyna duża choroba, dla której nie podano zoperacjonalizowanych kryteriów rozpoznawania. Kiedy wreszcie w roku 1987 takie kryteria zostały wprowadzone w ramach DSM-III-R<sup>6</sup> przyjęto bardzo restrykcyjny zestaw wymagań. To samo podejście stosowano w kolejnych wersjach DSM, a DSM-IV-TR wymaga rozpoznania pełnego zespołu zaburzeń afektywnych (duża depresja, mania, epizod mieszany), występowania rzeczywistych objawów pozytywnych (kryterium A

David Castle, szef Katedry Psychiatrii St Vincent's Mental Health Service, Melbourne i Uniwersytetu w Melbourne. Jego szerokie zainteresowania kliniczne i badawcze dotyczą schizofrenii i zaburzeń pokrewnych, choroby afektywnej dwubiegunowej, nadużywania konopi indyjskich, zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych oraz zaburzeń obrazu ciała. Jest autorem około 350 artykułów i rozdziałów w książkach oraz 16 książek. Peter Bosanac, dyrektor Clinical Services, St Vincent's Mental Health Service, Melbourne. Jego zainteresowania kliniczne koncentrują się na psychiatrii dorosłych, w tym doraźnym leczeniu szpitalnym i terapii środowiskowej. Jest starszym wykładowcą na wydziale psychiatrii uniwersytetu w Melbourne. Prowadził badania kliniczne dotyczące zaburzeń odżywiania się i psychiatrii doraźnej. Opublikował liczne artykuły o jadłowstręciu psychicznym i zaburzeniach psychotycznych. Aktywnie uczestniczy w kształceniu studentów i lekarzy, jak również w rozwoju systemu opieki psychiatrycznej.

Adres do korespondencji: Professor David Castle, The University of Melbourne, Level 2, 46 Nicholson Street, Fitzroy, Victoria 3065, Australia; e-mail: david.castle@svhm.org.au

Konflikt interesów: D.C. otrzymywał granty od firm Eli Lilly, Janssen-Cilag, Roche, Allergan, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Lundbeck, AstraZeneca i Hospira; stypendia podróże oraz honoraria za wykłady i konsultacje od Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Lundbeck, Janssen-Cilag, Pfizer, Organon, Sanofi-Aventis, Wyeth i Hospira; jest także członkiem komitetu doradczego w firmach Lundbeck, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Wyeth, Pfizer i Janssen Cilag, a w przeszłości był także zatrudniony przez Schering Plough. P.B. uzyskał wsparcie finansowe na badania własne od firmy AstraZeneca i zwrot kosztów podróży od AstraZeneca, Eli Lilly oraz Janssen-Cilag.

objawów koniecznych dla rozpoznania schizofrenii) i objawów psychotycznych pod nieobecność objawów zaburzeń nastroju. We wstępnym szkicu do wersji DSM-5 uwzględniono inne ograniczenie, zgodnie z którym objawy zaburzeń afektywnych miałyby występować co najmniej przez 30% całkowitego czasu trwania choroby.<sup>7</sup> Żadne z tych ograniczeń nie jest przydatne z punktu widzenia klinicysty, dlatego też praktycy zazwyczaj ignorują te kryteria, często decydując się na rozpoznanie psychozy schizoafektywnej ze względu na mniej stygmatyzujący, w porównaniu ze schizofrenią, charakter tego rozpoznania i opierając rozpoznanie na stwierdzeniu określonych objawów, więcej na ten temat poniżej [w Polsce dodatkowym problemem jest całkowity brak refundacji dla osób z rozpoznaniem psychozy schizoafektywnej, w związku z tym jest to rozpoznanie niezwykle mało popularne – przyp. tłum.].

### Czynniki przyczynowe i utrudniające rozpoznanie

Opinie o charakterze związku między depresją a schizofrenią są bardzo rozbieżne: jedni sądzą, że depresja jest nieodłącznym elementem schizofrenii, inni – że jest to skutek stosowania leków przeciwpsychotycznych, a jeszcze inni – że to ekspresja objawów negatywnych lub reakcja psychologiczna na wystąpienie psychozy.<sup>3</sup> Na podstawie tej heurystycznej perspektywy w ramce 1 zestawiono niektóre czynniki związane zarówno z występowaniem depresji, jak i schizofrenii. Można je uważać zarówno za przyczynowe, jak i utrudniające ustalenie rozpoznania, jednak z punktu widzenia lekarza są to potencjalne cele interwencji terapeutycznych. Część z tych czynników podlega w istocie wielu innym wpływom, które mogą wzmacniać ich oddziaływanie i zwiększać nasilenie depresji. Na przykład w grupie chorych na schizofrenię często zdarza się nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych,<sup>8</sup> co przynajmniej częściowo jest związane z „negatywnym afektem”, w tym także z depresją.<sup>9</sup> Przyjmowanie wielu z tych substancji psychoaktywnych prowadzi do zwiększenia nasilenia depresji i dalszego nadużywania substancji, a więc uruchomienia mechanizmu błędnego koła. Zatem samo nadużywanie substancji staje się istotnym celem oddziaływań terapeutycznych mających za zadanie poradzenie sobie z depresją i vice versa.<sup>10</sup>

Inny ważny problem to potencjalne jatrogenne przyczyny występowania depresji u chorych na schizofrenię. Wiele leków stosowanych z powodu problemów somatycznych występujących u chorych na schizofrenię może zwiększać ryzyko wystąpienia depresji. Również niektóre leki przeciwpsychotyczne mogą zwiększać nasilenie depresji.<sup>11</sup> Odnosi się to prawdopodobnie szczególnie do starszych typowych leków przeciwpsychotycznych, chociaż wyniki badań, w których poszukiwano odpowiedzi na pytanie, czy takie leki jak haloperydol powodują depresję, nie są jednoznaczne. Lekarze muszą mieć świadomość, że niektórzy pacjenci przyjmujący takie leki jak haloperydol zgłaszają obniżenie nastroju, które ustępuje po zmianie

#### Ramka 1

##### Czynniki związane z występowaniem zarówno schizofrenii, jak i depresji

- Izolacja społeczna
- Utrata
- Brak zatrudnienia
- Stresy psychospołeczne
- Trudności finansowe
- Niekorzystne wydarzenia życiowe
- Stygmatyzacja
- Nadużywanie alkoholu
- Przyjmowanie substancji zabronionych

leku na jeden z nowszych atypowych leków przeciwpsychotycznych. Dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest jasny, znaczenie może jednak mieć odstawienie silnie blokującego i swoistego leku wiążącego się z receptorami D<sub>2</sub>, co może bezpośrednio wpływać na nastrój, lub wpływ pośredni związany z poprawą funkcji poznawczych lub zmniejszeniem nasilenia objawów pozapiramidowych. To, czy atypowe leki przeciwpsychotyczne rzeczywiście działają przeciwdepresyjnie, to inne zagadnienie (patrz poniżej).

### Odróżnienie depresji od objawów psychotycznych

Uważa się, że objawy depresji ujawniają się bardzo wyraźnie w prodromalnej fazie psychozy, a ich nasilenie zwiększa się po wystąpieniu pierwszej fazy schizofrenii.<sup>3</sup> Upthergrove i wsp.<sup>12</sup> wykazali, że depresja występuje u większości osób z pierwszym epizodem psychozy, jak również w dalszym przebiegu choroby (faza prodromalna, ostra faza choroby, długotrwała katamneza). Ponadto wyniki badań tych autorów wskazują, że występowanie depresji w fazie prodromalnej jest najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym depresji i ryzyka samouszkodzenia w dalszym przebiegu choroby.

Jak już wcześniej wspomniano, jeden z problemów związanych z występowaniem depresji u chorych na schizofrenię polega na tym, że objawy każdej z tych chorób mogą być mylnie uznane za objawy tej drugiej. Jest to szczególnie prawdziwe w odniesieniu do różnicowania objawów depresji i negatywnych objawów schizofrenii. Carpeneter i wsp.<sup>13</sup> zwracają uwagę, że objawy negatywne mogą mieć charakter wtórny w przeciwieństwie do pierwotnych, rdzennych objawów pierwotnych, takich jak apatia, zblednięcie afektu czy zubożenie myślenia (tab. 1). Objawy podobne do negatywnych mogą więc być wywołane stosowaniem typowych leków przeciwpsychotycznych (tak zwany poneuroleptyczny zespół ubytkowy),<sup>11</sup> występowaniem objawów pozytywnych i, co ma szczególne znaczenia dla tych rozważań, przez depresję (oraz przez lęk). Odróżnienie wtórnych i pierwotnych objawów negatywnych ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ skutkuje poważnymi implikacjami klinicznymi. Na przykład pier-

## Ramka 2

**Obszary uwzględnione w Skali Calgary depresji w schizofrenii<sup>17</sup>**

- Obniżony nastrój
- Poczucie beznadziejności
- Poczucie małej wartości
- Poczucie obwinienia
- Patologiczna wina
- Poranna depresja
- Wczesne budzenie się
- Tendencje samobójcze
- Depresja obserwowana

wotne objawy negatywne są zwykle przyczyną niezdolności do pracy zawodowej i niemal zawsze są bardzo trudne do leczenia: prawdopodobnie jedynie klozapina<sup>14</sup> i amisulpryd stosowany w małych dawkach<sup>15</sup> mogą przynieść poprawę w tym zakresie. Z drugiej strony nasilenie wtórnych objawów negatywnych związanych z podawaniem typowych neuroleptyków może ulec zmniejszeniu po obniżeniu dawki tych leków lub ich zmianie na atypowe leki przeciwpsychotyczne; tak więc leczenie wtórnych objawów wymaga zastosowania innej strategii terapeutycznej niż w przypadku objawów pierwotnych, osobnego postępowania wymaga leczenie depresji, opisane w dalszej części artykułu.

**OBNIŻONY NASTRÓJ I ZBLĘDNIĘCIE AFEKTYWNE**

W praktyce klinicznej wiele cech może być przydatnych przy różnicowaniu depresji i objawów negatywnych. Należy jednak pamiętać, że w przypadku chorych na schizofrenię z towarzyszącą depresją, odmiennie niż w przypadku chorych z samą depresją, często trudno liczyć na relacje pacjenta dotyczące jego własnego samopoczucia – chorym na schizofrenię opis swojego

samopoczucia sprawia zwykle duże trudności. Być może najbardziej przydatne jest pytanie o zainteresowanie otaczającym światem. Chorzy na depresję zwykle opisują wyraźną różnicę między obecnym a typowym dla siebie stopniem zainteresowania światem, wyrażają także żal lub nawet poczucie udręki z powodu utraty tych zainteresowań. W przeciwieństwie do nich chorzy na schizofrenię najczęściej mówią o swoich zainteresowaniach lub ich braku w sposób neutralny, pozbawiony zabarwienia emocjonalnego, zazwyczaj jest to w ich przypadku utrzymujący się długotrwale wzorec relacji z otoczeniem. Także stwierdzenie występowania poczucia winy, beznadziejności czy myśli samobójczych może z jednej strony pomóc w różnicowaniu depresji, a z drugiej strony pozwolić na ocenę stopnia ryzyka.

**CECHY MELANCHOLII**

Do innych użytecznych wskaźników występowania depresji można zaliczyć cechy melancholii, takie jak pogorszenie snu i zmiana apetytu. Trzeba jednak pamiętać o tym, że u chorych na schizofrenię często występują zaburzenia rytmu snu i czuwania (np. niesypianie nocą i odsypianie w ciągu dnia), a podawanie niektórych leków przeciwpsychotycznych może być związane z występowaniem sedacji, zwiększeniem apetytu i przyrostem masy ciała.

**SKALE OCENY**

Omawiane powyżej trudności diagnostyczne sprawiają, że przydatność standardowych skal stosowanych w ocenie depresji jest w przypadku chorych na schizofrenię ograniczona. Mimo to warto poświęcić nieco uwagi dwóm tego rodzaju narzędziom. Pierwsze z nich to Skala oceny objawów ubytkowych (Schedule for Deficit Syndrome)<sup>16</sup> służąca do odróżnienia pierwotnych i wtórnych objawów depresji. Skala składa się z sześciu elementów obejmujących zarówno pytania stosowane podczas wywiadu, jak i elementy obserwacyjne. Drugim narzędziem o większej użyteczności klinicznej jest Skala Calgary depresji w schizofrenii (CDSS),<sup>17</sup> opracowana specjalnie w celu pomiaru nasilenia depresji u chorych na schizofrenię. Ta skala może pomóc w różnicowaniu objawów depresji od negatywnych objawów schizofrenii, a także wtórnych objawów negatywnych związanych z podawaniem leków przeciwpsychotycznych.<sup>3</sup> Ocenia się takie objawy jak anhedonia i poczucie winy, a także objawy melancholii i myśli oraz tendencje samobójcze. Każdy element ocenia się w skali od 0 do 3 punktów, uzyskanie co najmniej siedmiu punktów wskazuje na depresję istotną z klinicznego punktu widzenia. Główne oceniane obszary wymieniono w ramce 2.

**Tabela 1.** Przyczyny i metody leczenia objawów negatywnych w schizofrenii

Przyczyna objawu	Metoda leczenia
Objaw ubytkowy (pierwotny objaw negatywny)	Klozapina, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny ?, trening umiejętności społecznych, poprawa funkcjonowania poznawczego
Inne czynniki (wtórne objawy negatywne, objawy typu negatywnych)	
Inne objawy schizofrenii, np. urojenia prześladowcze, które prowadzą do izolowania się od otoczenia.	Trening umiejętności społecznych, poprawa funkcji poznawczych
Depresja	Farmakoterapia, psychoterapia, np. wspierająca, terapia poznawczo-behawioralna
Leki przeciwpsychotyczne, które powodują zblednięcie emocji lub wystąpienie objawów pozapiramidowych	Zmiana leku
Choroby somatyczne takie jak choroba Parkinsona	Leczenie współwystępujących chorób somatycznych
Czynniki środowiskowe lub słaba stymulacja prowadzące do zmniejszenia motywacji	Trening umiejętności społecznych, poprawa funkcji poznawczych

## Postępowanie

W przypadku chorego na schizofrenię, u którego stwierdza się objawy depresji ważna jest ocena ewentualnych egzogennych przyczyn takiego stanu, takich jak np. nadużywanie substancji psychoaktywnych lub zaburzeń somatycznych mogących być podstawową lub przynajmniej towarzyszącą przyczyną tego rodzaju sytuacji klinicznej. U chorych na schizofrenię często występują problemy zdrowotne, które nie zostały w pełni zdiagnozowane lub nie są odpowiednio leczone, a objawy depresji mogą być wywołane zaburzeniami czynności tarczycy lub chorobą nowotworową. Jak już wspomniano, ważne jest również zebranie wywiadu dotyczącego przyjmowanych leków, ponieważ one także mogą być przyczyną występowania objawów depresji.

Niezwykle ważna jest ocena ryzyka, ponieważ depresja zwiększa ryzyko samobójstwa, a jak wiadomo jest to główna przyczyna zgonu w grupie chorych na schizofrenię. Chociaż samookaleczenia zdarzają się we wszystkich fazach pierwszego epizodu psychozy, to jednak są najbardziej prawdopodobne w okresie poprzedzającym leczenie (w okresie nieleczonej psychozy).<sup>12,18</sup> Należy także zwrócić uwagę na ryzyko znacznego zaniedbania, jako że wielu chorych na schizofrenię to osoby samotne, które nie mogą liczyć ani na pomoc, ani nawet na zwrócenie uwagi ze strony otoczenia.

## PARAMETRY PSYCHOSPOŁECZNE

Tak jak w przypadku chorych na depresję częścią planu postępowania powinna być ocena szeroko pojętych parametrów psychospołecznych. W przypadku chorych na schizofrenię, dla których izolacja od rodziny, brak zatrudnienia, zamieszkiwanie w złych warunkach socjalnych i brak środków finansowych są raczej normą niż wyjątkiem, taka strategia jest nawet istotniejsza niż w przypadku chorych na depresję. Chorzy na schizofrenię mogą także potrzebować pomocy w pogodzeniu się z chorobą oraz w radzeniu sobie ze związaną z tą chorobą stygmatyzacją. Upadek na duchu jest elementem obrazu choroby i wymaga zwrócenia szczególnej uwagi.

Mimo bardzo obszernego piśmiennictwa dotyczącego roli metod psychoterapeutycznych, takich jak terapia poznawczo-behawioralna i terapia interpersonalna, w leczeniu depresji oraz badań dotyczących stosowania interwencji tego typu w leczeniu schizofrenii (głównie terapia skierowana na leczenie objawów pozytywnych) niezwykle mało poprawnych metodologicznie prac poświęcono psychoterapii depresji u chorych na schizofrenię. W większości badań zmniejszenie nasilenia depresji jest traktowane jako drugo- lub trzeciorzędowa miara skuteczności, często również nie stosuje się właściwych skal oceny depresji. Te badania, w których zwrócono jednak uwagę na zmiany nastroju występujące podczas psychoterapii u chorych na schizofrenię, z reguły wskazują na korzystny wpływ tej metody leczenia. Na przykład wyniki metaanalizy, którą objęto 1297 chorych na schizofrenię,<sup>19</sup> wykazały, że stosowanie terapii poznawczo-behawioralnej korzystnie wpływa na nasilenie

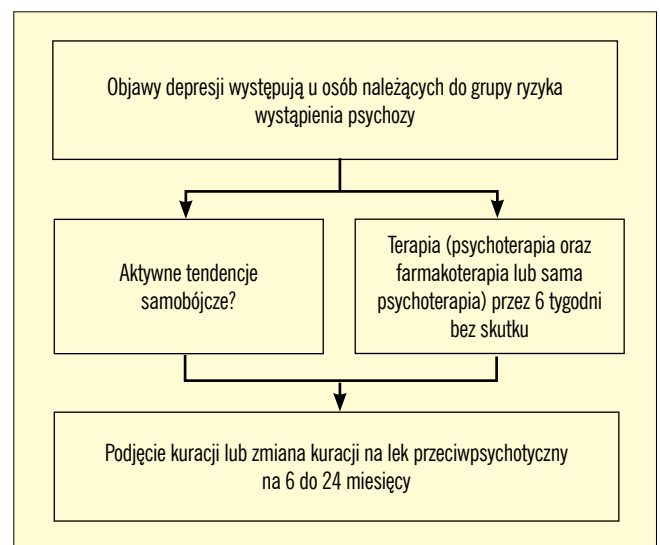
zarówno objawów psychotycznych, jak i depresji. Działanie to utrzymuje się podczas 18-miesięcznej obserwacji. Wydaje się, że jest to obiecujący kierunek postępowania, jednak potrzebne są dalsze badania z udziałem chorych na schizofrenię z współwystępującą depresją (w celu zwiększenia mocy statystycznej co pozwoli wykryć ewentualne zmiany występujące pod wpływem terapii) lub zaplanowane w szczególności pod kątem oceny zmian nastroju u osób ze schizofrenią.

## ASPEKTY FARMAKOLOGICZNE

„Międzynarodowy poradnik praktyczny leczenia wczesnych psychoz”<sup>20</sup> zaleca stosowanie minimalnej skutecznej dawki leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (atypowych) zamiast leków pierwszej generacji (typowych neuroleptyków) a także terapie dostosowaną do fazy choroby. Poradnik zaleca również takie samo postępowanie u tych młodych pacjentów z depresją należących do grupy ryzyka wystąpienia wczesnej psychozy, którzy aktywnie poszukują leczenia i dla których objawy są przyczyną dyskomfortu lub utrudniają im funkcjonowanie. Choć poradnik nie zaleca leczenia atypowymi środkami przeciwpsychotycznymi póki nie są spełnione kryteria DSM-IV<sup>21</sup> lub ICD-10 dla rozpoznania zaburzenia psychotycznego, dopuszcza jednak możliwość przeprowadzenia ograniczonej w czasie próby terapeutycznej (6 miesięcy do 2 lat w zależności od reakcji po pierwszych 6 tygodniach leczenia) w przypadku osób z poważnymi tendencjami samobójczymi lub w przypadku, gdy leczenie depresji nie było wystarczająco skuteczne (ryc. 1). U chorych na depresję, którzy nie zareagowali na podawanie leku przeciwdepresyjnego, stosowanie atypowego leku przeciwpsychotycznego można przedłużyć do pięciu lat.

Choć wydaje się, że skrócenie czasu trwania nieleczonej psychozy oraz wczesne leczenie depresji powinny w istotny

Rycina 1. Leczenie objawów depresji w okresie prodromalnym



## Ramka 3

**Problemy metodologiczne związane z oceną skuteczności leków przeciwdepresyjnych w badaniach z udziałem chorych na schizofrenię**

- Mała moc badań – zbyt mało osób z depresją
- Ciężka depresja lub występowanie tendencji samobójczych stanowią kryterium wykluczające z udziału w badaniu
- Nadużywanie substancji często jest kryterium wykluczającym, co zwiększa ryzyko błędów w ocenie
- Ocena nasilenia depresji przy pomocy metod niewłaściwych w przypadku chorych na schizofrenię
- Nieuwzględnienie wpływu leków przeciwpsychotycznych na takie procesy jak sen lub apetyt
- Nieuwzględnienie w analizie statycznej czynników wtórnych, takich jak zmniejszenie nasilenia objawów psychotycznych lub pozapiramidowych działań niepożądanych.

sposób zmniejszać ryzyko samobójstwa,<sup>12</sup> piśmiennictwo dotyczące ewentualnej skuteczności farmakoterapii w przypadku depresji występującej ogólnie u chorych na schizofrenię, jak również w przypadku poszczególnych faz psychozy z uwzględnieniem okresu ostrego, prodromalnego i późniejszego jest bardzo skromne i dotknięte znaczną liczbą fundamentalnych problemów zestawionych w ramce 3.

Wydaje się, że odpowiedzi wymagają dwa podstawowe pytania dotyczące farmakoterapii. Po pierwsze, na ile skuteczne są leki przeciwdepresyjne u chorych na schizofrenię? Po drugie, czy atypowe leki przeciwpsychotyczne mają istotne działanie przeciwdepresyjne?

**Rola leków przeciwdepresyjnych**

Większość (z nielicznych dostępnych) badań dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u chorych na schizofrenię to badania krótkotrwałe. W przeglądzie piśmiennictwa opublikowanym przez Sirisa i Bencha<sup>23</sup> uwzględniono 13 randomizowanych badań kontrolowanych placebo, w których leki przeciwdepresyjne były dodawane do przeciwpsychotycznych: we wszystkich z wyjątkiem dwóch stosowano trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (w dwóch sertraline). Z tych 13 badań jedynie w czterech uzyskano pozytywny wynik, jeśli chodzi o założony pierwotny miernik skuteczności, były to terapie: amitryptyliną dołączoną do perfenazyny,<sup>24</sup> imipraminą dołączoną do flufenazyny (z benzotropiną);<sup>25</sup> fluoksetyną dołączoną do typowego leku przeciwpsychotycznego w formie depot<sup>26</sup> oraz sertralina dodaną do „ustabilizowanej kuracji lekiem przeciwpsychotycznym”.<sup>27</sup> W przeglądzie bazy Cochrane<sup>28</sup> uwzględniono 11 randomizowanych badań kontrolowanych, w których łącznie wzięło udział 470 pacjentów. Autorzy zwracają uwagę na niewielką liczbę uczestników i inne niedociągnięcia metodologiczne i podsumowują „w chwili obecnej nie ma przekonujących dowodów pozwalających potwierdzić lub zanegować przydatność leków przeciwdepresyjnych w terapii depresji u chorych na schizofrenię”.

W randomizowanym badaniu kontrolowanym oceniającym skuteczność citalopramu dodawanego w dawkach zależnych od potrzeb do leku przeciwpsychotycznego w grupie chorych na schizofrenię w średnim i późniejszym wieku stwierdzono zmniejszenie nasilenia myśli samobójczych w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia, dotyczyło to zwłaszcza pacjentów, u których nasilenie objawów depresji zmniejszyło się w wyniku leczenia. Badanie trwało 12 tygodni.<sup>29</sup>

Wyniki badań długoterminowych są jeszcze mniej przekonujące. Siris i wsp.<sup>25</sup> leczyli chorych na schizofrenię z towarzyszącą depresją za pomocą terapii skojarzonej flufenazyną (z benzotropiną) i imipraminą aż do uzyskania stabilizacji stanu psychicznego, a następnie u części chorych odstawiali imipraminę, a pozostali podawali lek przeciwdepresyjny przez kolejny rok. U osób, u których kontynuowano podawanie leku przeciwdepresyjnego stwierdzono mniejszą częstość nawrotów depresji. Autorzy innego, naturalistycznego, badania<sup>30</sup> obserwując grupę chorych na schizofrenię ze współwystępującą, szeroko zdefiniowaną, depresją leczonych głównie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz lekami przeciwdepresyjnymi innymi niż trójpierścieniowe, stwierdzili, że w grupie 22 osób, u których lek przeciwdepresyjny został odstawiony u 18 nie obserwowano żadnych wyraźnych zmian nastroju, u 3 stwierdzono poprawę nastroju, a jedynie u jednej osoby wystąpiło pogorszenie. Odnosząc się do wyników przedstawionych przez Sirisa i wsp. Glick i wsp.<sup>31</sup> stwierdzili: Jesteśmy przekonani, że w grupie pacjentów z przewlekłą schizofrenią i umiarkowanymi lub ciężkimi objawami depresji (lub upadkiem morale) są tacy, u których stosowanie leków przeciwdepresyjnych mogłoby być korzystne, jednak Siris i wsp. nie dają nam żadnych wskazówek, co do tego, których pacjentów mogłoby to dotyczyć”.

Należy więc uznać, że obecnie trudno znaleźć dowody wskazujące na celowość stosowania leków przeciwdepresyjnych u chorych na schizofrenię, niezależnie od tego, że jest to powszechna praktyka i, że jak napisał Glick „niektórzy” pacjenci odnoszą korzyść z takiego leczenia.<sup>31</sup> Można by również zaryzykować przypuszczenie, że leki przeciwdepresyjne powinny być skuteczniejsze u chorych z cięższą depresją, a także oczywiście u chorych z depresją o cechach melancholii lub z dużym ryzykiem samobójstwa.

Innym czynnikiem, który należy brać pod uwagę, jest ryzyko interakcji lekowych (np. podawanie fluoksaminy powoduje bardzo wyraźne zwiększenie poziomu stosowanej równocześnie klopazyny z powodu hamowania aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450) i niebezpieczeństwo zwiększenia nasilenia działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych. Na przykład leki selektywnie hamujące wychwyty zwrotny serotoniny oraz leki selektywnie hamujące wychwyty zwrotny noradrenaliny mogą wywoływać działania niepożądane przypominające akatyję oraz upośledzać funkcjonowanie seksualne, natomiast mirtazapina może powodować senność i przyrost masy ciała. Biorąc pod uwagę te zagrożenia, należy rozważyć,

na ile prowadzenie politerapii może pogorszyć stosowanie się przez pacjenta do zaleceń.

### Czy atypowe leki przeciwpsychotyczne są także lekami przeciwdepresyjnymi?

Wiele osób twierdzi, że atypowe leki przeciwpsychotyczne są lepsze od typowych ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, zwiększoną skuteczność w leczeniu objawów negatywnych, lepszy wpływ na funkcje poznawcze oraz skuteczność w leczeniu objawów depresji. Działania te nie są w pełni rozłączne, gdyż na przykład zmniejszenie nasilenia objawów pozapiramidowych jest związane ze zmniejszeniem nasilenia wtórnych objawów negatywnych, a poczucie większej sprawności poznawczej bez wątpienia dobrze robi na nastrój. Tak więc każdy rzetelny test, który miałby wykazać, że atypowe leki przeciwpsychotyczne rzeczywiście działają swoiście przeciwdepresyjnie musi uwzględniać wspomnianą złożoność zjawisk – zrobiono tak przy okazji jedynie kilku badań.

Można by twierdzić, że wykazana skuteczność określonego leku przeciwpsychotycznego w terapii depresji u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym lub jednobiegunowym (depresją nawracającą) jest dowodem na to, że lek ten działa również przeciwdepresyjnie w schizofrenii. Rzeczywiście wykazano, że kwetiapina<sup>32,34</sup> oraz olanzapina<sup>35,36</sup> są skuteczne w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, ponadto kwetiapina stosowana w monoterapii jest skuteczna w leczeniu choroby afektywnej jednobiegunowej,<sup>37-39</sup> w tym samym wskazaniu kwetiapina jest także skuteczna jako składnik kuracji złożonej z lekiem przeciwdepresyjnym,<sup>40</sup> w kuracjach złożonych w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej<sup>41-47</sup> oraz dwubiegunowej<sup>45,48,49</sup> skuteczny jest również aripiprazol. Przyjęcie założenia, że ze skuteczności tych leków w zaburzeniach afektywnych wynika ich skuteczność w terapii depresji u chorych na schizofrenię wcale nie jest jednak tak w oczywisty sposób logiczne, biorąc pod uwagę złożony charakter schizofrenii, jej odmienną i wieloczynnikową etiologię oraz symptomatologię.

Przeprowadzono niewiele poprawnych metodologicznie badań, które pozwalają na bezpośrednią ocenę przeciwdepresyjnego działania atypowych leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię. Przyczyną tak niewielkiej liczby badań są przynajmniej częściowo trudności, które zestawiono w ramce 3. W tabeli 2 zestawiono podstawowe badania dotyczące przeciwdepresyjnego działania atypowych leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię.

Przeprowadzony ostatnio przegląd danych zebranych w ramach Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) obejmujący 1460 chorych z przewlekłą schizofrenią nie wykazał żadnych różnic między działaniem przeciwdepresyjnym mierzonym za pomocą CDSS, powodowanym przez atypowe leki przeciwpsychotyczne i przez lek typowy użyty do porównania – perfenazynę. Wyniki innych badań najczęściej wskazują na kwetiapinę i olanzapinę jako

na leki o potencjale przeciwdepresyjnym. W przypadku olanzapiny szczególnie interesujący jest wynik badania przeprowadzonego przez Tollefsona i wsp.<sup>51</sup> Autorzy po uwzględnieniu w analizie czynników pośrednio wpływających na nastrój, takich jak zmniejszenie objawów pozytywnych i nasilenia objawów pozapiramidowych, wyliczyli, że 57% obserwowanego wpływu leku na nastrój można przypisać bezpośredniemu działaniu przeciwdepresyjnemu.

Inne interesujące spostrzeżenie dotyczy korzystnego wpływu klozapiny na zmniejszenie nasilenia tendencji samobójczych. Działanie to wykazano w badaniu obserwacyjnym,<sup>52</sup> jak i polegającym na rejestrowaniu przypadków<sup>53</sup> oraz w dużym badaniu International Suicide Prevention Trial (InterSepT), porównując klozapinę z olanzapiną.<sup>54</sup> Dokładny mechanizm wpływu klozapiny na tendencje samobójcze nie jest znany, przypuszcza się jednak, że przynajmniej częściowo znaczenie ma korzystny wpływ na nastrój. Dane te powinny pomóc lekarzom w podejmowaniu decyzji o ewentualnym rozpoczęciu leczenia klozapiną chorych na schizofrenię, u których ryzyko samobójstwa ocenia się jako znaczne.

### PLAN POSTĘPOWANIA

Autor użytecznego przeglądu Siris<sup>2</sup> zaproponował praktyczny plan leczenia depresji u chorych na schizofrenię (ryc. 2). W przypadku leczenia objawowej depresji u osób ze schizofrenią proponujemy:

1. Jako priorytet należy traktować jak najskuteczniejsze leczenie objawów pozytywnych i negatywnych. Dopiero potem należy ocenić, co w sensie objawów afektywnych pozostało. Nie należy zbyt szybko podejmować terapii lekiem przeciwdepresyjnym.
2. Należy zwrócić uwagę na problemy psychologiczne i społeczne postrzegając leczenie jako proces rehabilitacji/zdrowienia.
3. Należy podjąć psychoterapię metodą o dowiedzonej skuteczności.
4. Należy rozważyć zastosowanie leku przeciwpsychotycznego o znanym działaniu przeciwdepresyjnym.
5. Jeśli konieczne jest zastosowanie leku przeciwdepresyjnego, należy zastosować taki, który jest obciążony mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i interakcji lekowych.

### Podsumowanie

Depresja jest zjawiskiem występującym często i integralnie związanym ze schizofrenią podczas całego przebiegu tej choroby. Z wielu względów nietrudno to zrozumieć, biorąc pod uwagę charakter schizofrenii i jej wpływ na życie jednostki. W praktyce klinicznej depresja u chorych na schizofrenię często pozostaje nierozpoznana, ponieważ jej objawy są mylnie uważane za objawy wynikające z choroby podstawowej lub dlatego, że właściwe pytania nie zostały we odpowiednio postawione. Lekarze muszą zdawać sobie sprawę z ryzyka wystąpienia depresji

**Tabela 2.** Podsumowanie skuteczności działania leków przeciwdepresyjnych u osób z depresją w przebiegu schizofrenii

Nazwisko pierwszego autora badania	Liczba uczestników	Lek i metoda badania	Czas trwania	Wynik
Peuskens (2002) <sup>55</sup>	612	Amisulpryd vs haloperidol vs rysperydon. Sumaryczne dane z trzech RCT	4-8 tygodni	Amisulpryd powoduje zmniejszenie liczby punktów oceniających depresję i lęk w BPRS
Kim (2007) <sup>56</sup>	87	Amisulpryd vs rysperydon. Badanie otwarte	12 tygodni	Amisulpryd skuteczniejsze obniżenie liczby punktów w CDSS, podskali depresji PANSS i BDI
Kim (2010) <sup>57</sup>	19	Zmiana aripiprazolu na zyprazydon. Badanie otwarte	12 tygodni	Zmniejszenie liczby punktów w CDSS i BDI
Meltzer (1995) <sup>52</sup>	321	Klozapina	3,5 roczne badanie katamnesticzne	Zmniejszenie częstości prób samobójczych
Jasovic-Gasic (1997) <sup>58</sup>	70	Klozapina vs niewymieniony z nazwy lek przeciwpsychotyczny plus mianseryna lub moklobemid lub placebo. RCT	4 tygodnie	Zmniejszenie liczby punktów w HAMD większe w grupie leczonych klozapiną
Walker (1997) <sup>53</sup>	67	Klozapina. Dane z narodowego rejestru przyjmujących leki porównane z rejestrem zgonów	2 lata	Zmniejszenie liczby samobójstw u osób stosujących lek obecnie w porównaniu z tym, którzy stosowali lek w przeszłości
Meltzer (2003) <sup>54</sup>	980	Klozapina vs olanzapina. RCT	2 lata	Klozapina zmniejsza częstość zachowań samobójczych/prób samobójczych
Mauri (2008) <sup>59</sup>	222	Klozapina i kwetiapina, a także inne leki przeciwpsychotyczne (flufenazyna, haloperidol, olanzapina, rysperydon, sulpiryd). Badanie obserwacyjne	12 tygodni	Zmniejszenie liczby punktów depresji w BPRS dla leków przeciwpsychotycznych innych niż kwetiapina i klozapina
Tollefson (1998) <sup>60</sup>	335	Olanzapina vs haloperidol vs placebo. RCT	6 tygodni	Olanzapina wyraźniej zmniejsza liczbę punktów w BPRS
Tran (1997) <sup>61</sup>	339	Olanzapina vs rysperydon. RCT	28 tygodni	Olanzapina wyraźniej zmniejsza liczbę punktów w podskali depresji PANSS, a także zmniejsza częstość prób samobójczych
Keck (1998) <sup>62</sup>	139	Ziprazidon vs placebo. RCT	28 dni	Zmniejszenie liczby punktów oceniających depresję w BPRS
Daniel (1999) <sup>63</sup>	312	Ziprazidon vs placebo	6 tygodni	Zmniejszenie liczby punktów oceniających depresję w BPRS
Dollfus (2005) <sup>64</sup>	76	Olanzapina vs rysperydon. RCT	8 tygodni	Zmniejszenie liczby punktów w skali MADRS
Kinon (2006) <sup>65</sup>	394	Olanzapina vs zyprazydon. RCT	24 tygodnie	Wyraźniejsze zmniejszenie liczby punktów w CDSS u leczonych olanzapiną
Tollefson (1997) <sup>51</sup>	1996	Olanzapina vs haloperidol. RCT	6 tygodni	Wyraźniejsze zmniejszenie liczby punktów w MADRS u leczonych olanzapiną
Ceskova (1993) <sup>66</sup>	62	Rysperydon vs haloperidol. RCT	8 tygodni	Zmniejszenie liczby punktów oceniających depresję/lęk w BPRS
Möller (1995) <sup>67</sup>	523	Rysperydon vs haloperidol vs placebo. RCT	8 tygodni	Zmniejszenie liczby punktów oceniających depresję/lęk w BPRS
Peuskens (1995) <sup>68</sup>	1362	Rysperydon vs haloperidol. RCT	8 tygodni	Zmniejszenie liczby punktów oceniających depresję/lęk w BPRS
Emsley (2003) <sup>69</sup>	269	Kwetiapina vs haloperidol po bezskutecznej kuracji flufenazyną. RCT	8 tygodni	Po leczeniu kwetiapina wyraźniejsze zmniejszenie liczby punktów w podskali depresji PANSS
Kasper (2004) <sup>70</sup>	415	Kwetiapina. Analiza trzech badań RCT. Faza otwarta	6 tygodni	Zmniejszenie liczby punktów oceniających depresję/lęk w BPRS
Kopala (2006) <sup>71</sup>	39	Kwetiapina. Analiza wyników leczenia po 2 latach	2 lata	Poprawa wyniku w PANSS i SOFAS
Lee (2009) <sup>72</sup>	39	Kwetiapina. Badanie otwarte	6 tygodni	Zmniejszenie liczby punktów w HAMD-17 i BPRS
Alfredsson (1984) <sup>73</sup>	50	Sulpiryd vs chlorpromazyna. RCT	12 tygodni	Zmniejszenie liczby punktów w CPRS

BDI – Inwentarz depresji Becka, BPRS – krótka skala oceny stanu psychicznego, CDSS – Skala Calgary depresji w schizofrenii, CPRS – Całościowa skala oceny psychologicznej, HAMD-17 – 17- elementowa Skala oceny depresji Hamiltona, MADRS – Skala oceny depresji Montgomery Asberg, PANSS – Skala objawów pozytywnych i negatywnych, RCT – randomizowane badanie kontrolowane, SOFAS – Skala oceny funkcjonowania społecznego i zawodowego

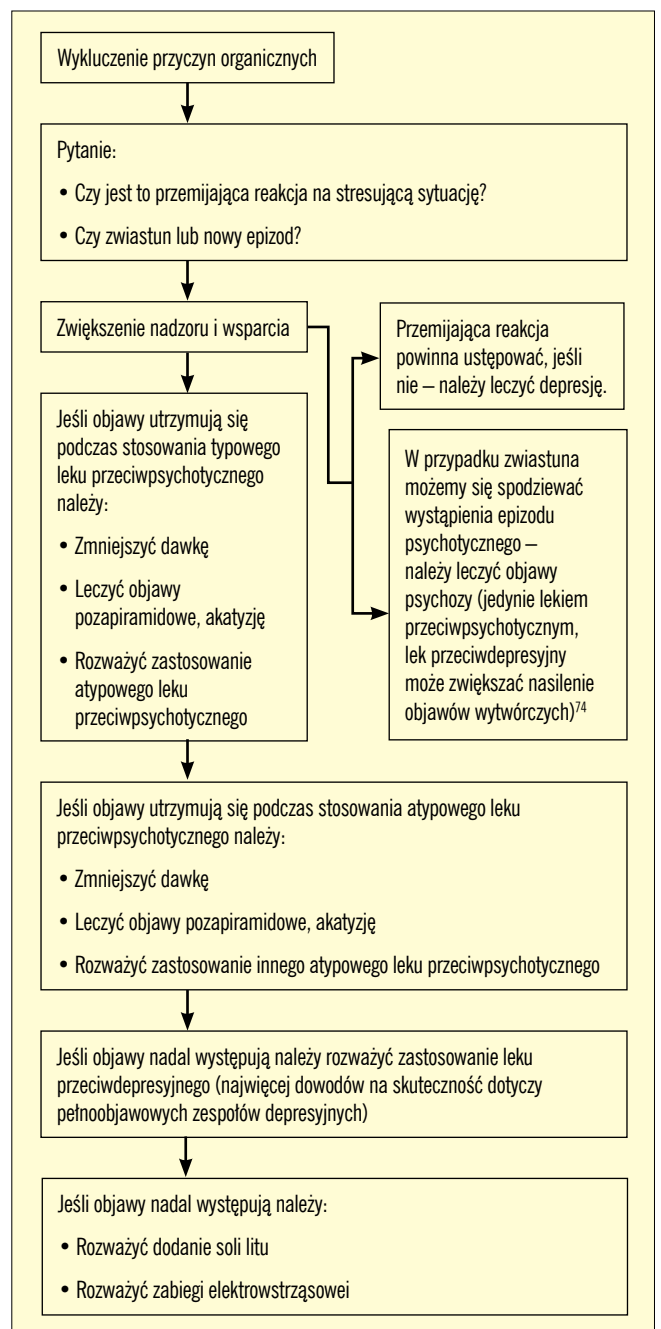
u chorych na schizofrenię (zwłaszcza we wczesnej fazie choroby, kiedy możliwość zmniejszenia ryzyka samobójstwa jest szczególnie duża), a po rozpoznaniu zaburzeń nastroju muszą umieć je leczyć, korzystając z biopsychosocjalnych metod oddziaływania. Jeśli chodzi o farmakoterapię, to wydaje się, że niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne mają bezpośrednie działanie przeciwdepresyjne, co powinno być wskazówką dla lekarza przy doborze leku u chorego na depresję.

From the *Advances in psychiatric treatment* (2012), vol. 18, 280–288. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyrights ©2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

## Piśmiennictwo

- American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th edn, text revision) (DSM-IV-TR). APA.
- Siris SG (2000) Depression in schizophrenia: perspective in the era of 'atypical' antipsychotic agents. *American Journal of Psychiatry* 157: 1379-89.
- Uphengrove R (2009) Depression in schizophrenia and early psychosis: implications for assessment and treatment. *Advances in Psychiatric Treatment* 15: 372-9.
- Kasarin J (1933) The acute schizoaffective psychoses. *American Journal of Psychiatry* 90: 97-126.
- American Psychiatric Association (1980) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd edn) (DSM-III). APA.
- American Psychiatric Association (1987) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd edn, revised) (DSM-III-R). APA.
- Faraone SV, Blehar M, Pepple J, et al (1996) Diagnostic accuracy and confusability analyses: an application to the Diagnostic Interview for Genetic Studies. *Psychological Medicine* 26: 401-10.
- Margolese H, Malchy S, Negrete JC, et al (2004) Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophrenia Research* 67: 157-66.
- Dixon L, Haas G, Weiden PJ, et al (1991) Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *American Journal of Psychiatry* 148: 224-30.
- Lybrand J, Caroff S (2009) Management of schizophrenia with substance use disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 32: 821-33.
- Lewander T (1994) Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 89 (suppl 380): 8-13.
- Uphengrove R, Birchwood M, Ross K, et al (2010) The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 122: 211-8.
- Carpenter Jr WT, Heinrichs DW, Wagman AMI (1988) Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *American Journal of Psychiatry* 145: 578-83.
- Essali A, Al-Haj HN, Li C, et al (2009) Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1: CD000059.
- Storosum JG, Elferink AJA, van Zwieten BJ, et al (2002) Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? *Schizophrenia Bulletin* 28: 193-201.
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, et al (1989) The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Research* 30: 119-23.
- Addington D, Addington J, Schissel B (1990) A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research* 3: 247-51.
- Barrett EA, Sundet K, Faerden A, et al (2010) Suicidality before and in the early phases of psychosis. *Schizophrenia Research* 119: 11-7.
- Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, et al (2002) Psychological treatments in schizophrenia. I: Meta-analysis of family interventions and cognitive behaviour therapy. *Psychological Medicine* 32: 763-82.
- International Early Psychosis Association Writing Group (2005) The international clinical practice guidelines for early psychosis. *British Journal of Psychiatry* 187 (suppl 48): s120-4.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th edn) (DSM-IV). APA.
- World Health Organization (1992) *The ICD-10 Classification of mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. WHO.
- Siris SG, Bench C (2003) Depression and schizophrenia. In *Schizophrenia* (2nd edn) (eds S Hirsch, D Weinberger): 142-67. Blackwell.
- Prusoff BA, Williams DH, Weismann MM, et al (1979) Treatment of secondary depression in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 36: 569-75.
- Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, et al (1994) Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia. A controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 51: 109-15.
- Goff DC, Brotman AW, Waites M, et al (1990) Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 147: 492-4.
- Cooper SJ, Mulholland C, Lynch G, et al (2000) Sertraline in the treatment of depressive symptoms in stable, chronic schizophrenia: a placebo controlled study. *Schizophrenia Research* 41: 209.

**Rycina 2.** Plan postępowania terapeutycznego w przypadku występowania depresji w przebiegu schizofrenii, jeśli objawy utrzymują się mimo stosowania leku przeciwpsychotycznego





28. Furtado VA, Srihari V, Kumar A (2008) Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1: CD005377.
29. Zisook S, Kasckow JW, Lanouette NM, et al (2010) Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged or older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder who have subthreshold depressive symptoms: a randomized control trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 71: 915-22.
30. Glick ID, Pham D, Davis JM (2006) Concomitant medications may not improve outcome of antipsychotic monotherapy for stabilized patients with nonacute schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 67: 1261-5.
31. Glick ID, Siris SG, Davis JM (2008) Treating schizophrenia with comorbid depressive or demoralization symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry* 69: 501.
32. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, et al (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *American Journal of Psychiatry* 162: 1351-60.
33. Thase W, Macfadden RH, Weisler W, et al (2006) Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of Clinical Psychopharmacology* 26: 600-9.
34. Suppes T, Datto C, Minkwitz M (2009) Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *Journal of Affective Disorders* 121: 106-15.
35. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al (2003) Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of General Psychiatry* 60: 1079-88.
36. Vieta E, Locklear J, Gunter O, et al (2010) Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30: 579-90.
37. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, et al (2009) Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 70: 526-39.
38. McIntyre RS, Muzina DJ, Adams A, et al (2009) Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 10: 3061-75.
39. Weisler R, Joyce M, McGill L, et al (2009) Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectrums* 14: 299-313.
40. Danilowski U, Baune BT, Böckermann I, et al (2008) Adjunctive antidepressant treatment with quetiapine in agitated depression: positive effects on symptom reduction, psychopathology and remission rates. *Human Psychopharmacology* 23: 587-93.
41. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, et al (2005) Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 66: 1326-30.
42. Patkar AA, Peindl K, Mago R, et al (2006) An open-label, rate-blinded, augmentation study of aripiprazole in treatment-resistant depression. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 8: 82-7.
43. Rutherford B, Sneed J, Miyazaki M, et al (2007) An open-label trial of aripiprazole augmentation for SSRI non-remitters with late-life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22: 986-91.
44. Schwartz TL, Nasra GS, Chilton M, et al (2007) Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder. *Primary Psychiatry* 14: 67-9.
45. Arbaizar B, Dierssen-Sotos T, Gomez-Acebo I, et al (2009) Aripiprazole in major depression and mania: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *General Hospital Psychiatry* 31: 478-83.
46. Berman RM, Fava M, Thase ME, et al (2009) Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectrums* 14: 197-206.
47. Steffens DC, Nelson C, Eudicone JM, et al (2011) Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder in older patients: a pooled subpopulation analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26: 564-72.
48. Kemp DE, Gilmer WS, Fleck J, et al (2007) Aripiprazole augmentation in treatment-resistant bipolar depression: early response and development of akathisia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31: 574-7.
49. Sokolski KN (2007) Adjunctive aripiprazole in bipolar I depression. *Annals of Pharmacotherapy* 41: 35-40.
50. Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, et al (2011) Impact of second generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 72: 75-80.
51. Tollefson GD, Beasley Jr CM, Tran PV, et al (1997) Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *American Journal of Psychiatry* 154: 457-65.
52. Meltzer HY, Okayli G (1995) Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *American Journal of Psychiatry* 152: 183-90.
53. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, et al (1997) Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 8: 671-7.
54. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, et al (2003) Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry* 60: 82-91.
55. Peuskens J, Möller HJ, Puech A (2002) Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. *European Neuropsychopharmacology* 12: 305-10.
56. Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al (2007) Amisulpride versus risperidone in the treatment of depression in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31: 1504-9.
57. Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al (2010) Effectiveness of switching from aripiprazole to ziprasidone in patients with schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology* 33: 121-5.
58. Jasovic-Gasic M, Crnobaric C, Miljevic C (1997) Antidepressants versus clozapine in the treatment of depressive syndrome in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* S2: 272.
59. Mauri MC, Moliterno D, Rossattini M, et al (2008) Depression in schizophrenia: comparison of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research* 99: 7-12.
60. Tollefson GD, Sanger TM, Beasley CM, et al (1998) A double-blind controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia. *Biological Psychiatry* 43: 803-10.
61. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al (1997) Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 17: 407-8.
62. Keck P, Buffenstein A, Ferguson J, et al (1998) Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 140: 173-84.
63. Daniel DG, Zimbroff D, Potkin SG, et al (1999) Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. *Ziprasidone Study Group. Neuropsychopharmacology* 20: 491-505.
64. Dollfus S, Olivier V, Chabot B, et al (2005) Olanzapine versus risperidone in the treatment of post-psychotic depression in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 78: 157-9.
65. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards B, et al (2006) A 24 week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 26: 157-62.
66. Ceskova E, Svestka J (1993) Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry* 26: 121-4.
67. Möller HJ, Muller H, Borison RL, et al (1995) A path analytical approach to differentiate between direct and indirect drug effects on negative symptoms in schizophrenic patients: a re-evaluation of the North American risperidone study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 245: 45-9.
68. Peuskens J (1995) Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Risperidone Study Group. British Journal of Psychiatry* 166: 712-26.
69. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, et al (2003) Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 17: 210-5.
70. Kasper S (2004) Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia. *Depression and Anxiety* 20: 44-7.
71. Kopala LC, Good KP, Milliken H, et al (2006) Treatment of a first episode of psychotic illness with quetiapine: an analysis of 2 year outcomes. *Schizophrenia Research* 81: 29-39.
72. Lee KU, Jeon YW, Lee HK, et al (2009) Efficacy and safety of quetiapine for depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 24: 447-52.
73. Alfrédsson G, Harnryd C, Wiesel FA (1984) Effects of sulphiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients - relationship to drug concentrations. *Psychopharmacology* 84: 237-41.
74. Kramer MS, Vogel WH, DiJohnson C, et al (1989) Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients: a controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 46: 922-8.