

Sintomi depressivi e d'ansia nella schizofrenia. Impatto sul decorso e utilizzo degli antidepressivi in un campione di pazienti trattati in un setting territoriale

Depressive and anxiety symptoms in schizophrenia. Impact on course of illness and use of antidepressants in a sample of out-patients

N. Bartolommei, A. Benedetti,
L. Lattanzi, B. Berti, F. Luchini,
G.B. Cassano

Dipartimento di Psichiatria,
Neurobiologia, Farmacologia
e Biotecnologie, Università di Pisa

Summary

Objective

The risk of depression among patients with DSM-IV schizophrenia-spectrum is higher than in the general population (7-75%). It has been associated with more frequent relapses and longer duration of illness, disability, and suicide. Moreover, patients with schizophrenia suffer from at least one DSM-IV anxiety disorder up to 45% of cases and when subthreshold manifestations are considered, this rate increases.

Although antipsychotic drugs are the mainstay of treatment for schizophrenia, the use of adjunctive pharmacological treatments is considered, albeit not encouraged, by several Treatment Guidelines. For example the use of adjunctive medications such as antidepressants may be prescribed when depressive and anxiety symptoms are prominent.

The study aimed to assess the incidence and the impact of depressive and anxiety symptoms on social functioning in a sample of patients with a DSM-IV diagnosis of schizophrenia and related disorders (schizophrenia, delusional disorder, substance-induced psychotic disorder and psychotic disorder, NOS) treated in nine Italian Mental Health Departments in the community. We also measured the frequency and the type of treatment with antidepressant. Finally, we evaluated the association between the use of antidepressants and the presence of depression and anxiety disorders.

Methods

Enrolled patients were required to meet the following inclusion criteria: age between 18 and 65 years, treatment received at the Mental Health Department

for at least one year, capacity to provide written informed consent, and presence of psychotic symptoms (current or past). Patients were excluded if they had a diagnosis of psychotic disorder due to a general medical condition or organic mental disorder, or substance dependence over the previous six months. We report here on the 91 patients (of the 260 who composed the entire sample) who had a DSM-IV diagnosis of schizophrenia and related disorders.

Diagnoses were confirmed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV; functioning was assessed by means of the HoNOS-Roma, and data on treatments were recorded through the LIFE.

Results

Eighteen patients (19.8%) had a diagnosis of lifetime depressive disorder NOS, twenty-four patients (26.4%) had at least one comorbid anxiety disorder (Table II). A history of depression was associated with higher scores on the HoNOS (total scores and disability, symptoms, behavior subscales) and to the presence of past suicide attempts. Comorbidity with anxiety disorders was weakly associated with higher scores in the behavior subscale of HoNOS. Thirty patients (33%) were treated with antidepressants. Twenty-eight patients received a single antidepressant, and two patients were prescribed two antidepressants. The comparison between patients treated and not treated with antidepressants showed that women were more frequently treated with antidepressants and more likely endorsed a history of any anxiety disorder. Logistic regression analysis showed that after adjusting for confounders (age, sex), anti-

Key words

Schizophrenia • Anxiety • Depression • Antidepressants • Treatment

Corrispondenza:

Lorenzo Lattanzi, Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa, via Roma 67, 56126 Pisa, Italia • Tel. +39 050 992479 • E-mail: llattanzi@blu.it

depressant treatment was associated with the presence of lifetime anxiety disorders (Table V). However, no specific anxiety disorder predicted antidepressant treatment.

Conclusions

Depression and, at lower extent, anxiety are associated to poor function-

ing in patients with severe psychotic disorders. A relatively high number of patients with schizophrenia-related disorders are treated with antidepressants in Italian Mental Health Departments in the community, but treatment with antidepressants was mainly adopted to treat comorbid anxiety disorders.

Introduzione

La schizofrenia è una malattia invalidante che affligge l'1% della popolazione mondiale, caratterizzata da decorso cronico, ricadute psicotiche e deficit persistenti caratteristici, quali compromissione neurocognitiva e sintomi negativi (alogia, coartazione affettiva, avolizione, asocialità). Dal punto di vista epidemiologico presenta la stessa distribuzione nei due sessi, sebbene l'età di esordio sembri essere più precoce negli uomini. Il trattamento farmacologico di scelta dei disturbi di spettro schizofrenico è rappresentato dagli antipsicotici tipici (o di prima generazione), la cui azione terapeutica si esplica in un prevalente blocco del recettore D2 e dagli antipsicotici atipici (o di seconda generazione). I primi, pur dimostrandosi efficaci nel controllo della sintomatologia positiva, hanno un effetto limitato nei confronti dei sintomi negativi e dei deficit cognitivi e producono effetti secondari extrapiramidali (EPS) tra cui parkinsonismo, acatisia e discinesia tardiva. I secondi invece, svolgendo un potente effetto antagonista sui recettori serotoninergici 2A ed essendo caratterizzati da una rapida dissociazione dal recettore D2, hanno maggiore efficacia nei confronti della dimensione negativa e non causano EPS.

Nonostante gli antipsicotici rappresentino il cardine della terapia dei disturbi di spettro schizofrenico, molti pazienti che presentano comorbidità per altri disturbi di interesse psichiatrico – in particolare abuso di sostanze, disturbi depressivi e disturbi d'ansia – necessitano di terapie farmacologiche aggiuntive. L'abuso di sostanze *lifetime* è il disturbo in comorbidità più frequente nei pazienti con diagnosi di schizofrenia, ma quasi la metà di questi pazienti soffre anche di un disturbo d'ansia definito secondo i criteri del DSM-IV (disturbo di panico nel 15% dei casi, disturbo post-traumatico da stress nel 29%, disturbo ossessivo-compulsivo nel 50%)¹. I disturbi depressivi si presentano in comorbidità in una percentuale che oscilla tra il 7 e il 75%.

Depressione

Il rischio di depressione nei pazienti con diagnosi di schizofrenia e disturbi correlati è molto più elevato rispetto alla popolazione generale (7-75%)^{2,3}. I sintomi depressivi possono manifestarsi in qualsiasi momento del decorso: a) nelle fasi prodromiche (cosiddette "prepsychotic precursor syndromes" o sindromi d'avamposto), b) nella fase di acuzie, c) nelle fasi di remissione psicotica (fase post-psicotica), ma anche d) nella fase di cronicità⁴. La complessità di presentazione clinico-sintomatologica del fenomeno depressivo nel corso della schizofrenia rende necessaria un'accurata valutazione diagnostica. Esistono infatti condizioni che possono mimare o sovrapporsi alle manifestazioni depressive, quali le sindromi extrapiramidali da neurolettici (caratterizzate, oltre che da sintomi neurologici come acinesia e acatisia, da sentimenti di malumore e disforia)^{3,5} ed i sintomi negativi, che possono manifestarsi con appiattimento dell'affettività, riduzione dell'iniziativa, dell'attività motoria, della gestualità e della mimica. Non vanno inoltre ignorati i quadri depressivi indotti dall'uso di sostanze quali amfetamine e cannabinoidi⁶, ma anche alcol⁷ oppure farmaci come beta-bloccanti, tranquillanti minori, stimolanti e barbiturici. La presenza di depressione è associata ad una peggiore prognosi del disturbo psicotico in termini di maggior numero di ricadute, più grave compromissione del funzionamento globale e un maggior numero di suicidi rispetto alle forme non complicate da sintomatologia depressiva^{8,9}.

Ansia

Fino al 45% dei pazienti con diagnosi di schizofrenia presenta almeno un disturbo d'ansia definito secondo i criteri del DSM-IV (disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo di panico, fobia sociale, ansia generalizzata, disturbo post-traumatico da stress, fobie specifiche, disturbo d'ansia NAS); le

percentuali aumentano quando si includono le manifestazioni ansiose subcliniche¹⁰. La maggior parte degli studi riguardanti il trattamento dei disturbi d'ansia nella schizofrenia si sono peraltro focalizzati sul disturbo e sui sintomi ossessivo-compulsivi, che sarebbero predittivi di un peggior funzionamento e di una peggiore prognosi¹¹. Alcuni Autori hanno sottolineato che la comorbidità con i sintomi ed i disturbi d'ansia nella schizofrenia non si correla con la presenza di sintomi depressivi¹²; secondo altre ricerche i disturbi d'ansia sono più frequentemente associati alla sintomatologia positiva rispetto a quella negativa, suggerendo come la maggior parte dei disturbi d'ansia siano legati all'episodio psicotico acuto¹³. Infine, è la presenza di sintomi ansiosi, più che di quelli depressivi, che si associa ad una peggior qualità di vita nei pazienti con schizofrenia ed è stato osservato che la riduzione dell'intensità dei sintomi ansiosi conduce ad un miglioramento nei livelli di soddisfazione soggettiva. A questo proposito è stato suggerito che questo fenomeno sia legato ad una maggiore attenzione verso il sé manifestata dai soggetti con disturbi d'ansia, rispetto a coloro che non li presentano¹⁴.

Terapia

Nonostante il trattamento farmacologico con antipsicotici rappresenti il cardine della terapia per la schizofrenia e disturbi correlati, il numero dei pazienti che riceve una monoterapia con antipsicotici è relativamente basso. In particolare, quando è presente una comorbidità con un disturbo d'ansia come il disturbo di panico, gli antipsicotici non risultano efficaci¹⁵ e nel disturbo ossessivo-compulsivo gli antipsicotici atipici come la clozapina¹⁶, l'olanzapina¹⁷, il risperidone¹⁸ e la quetiapina¹⁹ possono peggiorare il quadro clinico^{17,20-22}. Nonostante numerosi studi suggeriscano l'insorgenza di sintomi ossessivo-compulsivi indotti da clozapina²³⁻²⁴, uno studio di Poyurosky et al.²⁵ ha descritto l'insorgenza di sintomi ossessivo-compulsivi a seguito della sospensione della terapia con clozapina.

A partire dagli anni '80, è stato proposto l'impiego di *farmaci antidepressivi* in associazione ai comuni antipsicotici per il trattamento sia dei sintomi negativi^{26,27} che di quelli depressivi od ansiosi in questi pazienti. In diversi studi, gli antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI)^{26,28} e talvolta anche i tricyclici (TCA)²⁹

sono stati utilizzati con successo come terapia aggiuntiva in pazienti con sintomi negativi trattati con antipsicotici. La prescrizione di questi farmaci in associazione agli antipsicotici oscilla tra l'11 ed il 43% dei casi³⁰, nonostante le conoscenze circa l'efficacia di tale associazione siano troppo limitate per poter sostenere qualsiasi conclusione al riguardo²⁷. Studi condotti con antidepressivi triciclici (TCA) portano generalmente a concludere che la terapia combinata con antipsicotici è efficace nei confronti della depressione senza esacerbare i sintomi psicotici, anche se i singoli risultati sono spesso contraddittori³¹; in alcuni casi inoltre è stato osservato che una terapia di mantenimento con antidepressivi è in grado di prevenire sia le ricadute depressive che psicotiche. L'associazione tra antipsicotici e TCA richiede cautela per le possibili interazioni farmacologiche tra questi due classi di farmaci. Gli antipsicotici inibiscono il metabolismo dei TCA, probabilmente a causa di una inibizione competitiva degli enzimi microsomiali epatici: questa interazione è responsabile dell'innalzamento dei livelli plasmatici degli antidepressivi fino al 70%. Anche i livelli plasmatici degli antipsicotici, in associazione con i TCA, possono aumentare fino al 50%; ciò può comportare un maggior rischio di sviluppo di sintomi extrapiramidali. Infine, se da un lato i triciclici con elevata attività anticolinergica possono contrastare l'insorgenza di effetti collaterali quali il parkinsonismo, l'effetto anticolinergico cumulativo degli antipsicotici e dei triciclici può risultare tossico, soprattutto nei casi in cui la terapia comprenda anche un farmaco antiparkinsoniano.

Numerosi studi hanno dimostrato che l'aggiunta degli SSRI, ma non dei TCA, agli antipsicotici sia tipici che atipici (olanzapina e clozapina) può migliorare la fenomenica negativa resistente al trattamento con i soli antipsicotici. La risposta al trattamento si verificherebbe entro due settimane dall'introduzione dell'SSRI e non sarebbe esclusivamente attribuibile alle interazioni farmacocinetiche (infatti gli SSRI per l'inibizione competitiva del sistema dei citocromi p-450 innalzano i livelli plasmatici degli antipsicotici) fra le due classi farmacologiche. L'efficacia inoltre non sarebbe da ascrivere all'azione generica antidepressiva di questi farmaci ma alla loro azione serotoninergica²⁶.

Numerosi studi, negli ultimi anni, hanno evidenziato un miglioramento significativo della

sintomatologia depressiva in pazienti schizofrenici trattati con l'associazione farmacologica tra antidepressivi SSRI o inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI) ed i comuni antipsicotici³². L'effetto terapeutico degli SSRI sui sintomi depressivi e sulle esacerbazioni psicotiche della schizofrenia è avvalorato dalla teoria che assegna al sistema serotoninergico un ruolo di modulazione inibitoria nei confronti di quello dopaminergico. L'associazione antipsicotico-SSRI o SNRI sembrerebbe essere esente dal rischio di effetto rebound sui sintomi positivi: infatti, l'azione degli antidepressivi serotoninergici si esplicherebbe con una azione di tipo più modulatore che di blocco^{32 33} anche se le conoscenze attuali sono ancora troppo limitate per poter sostenere una conclusione certa²⁷.

Obiettivi dello studio

Lo studio è stato condotto su di un campione di pazienti con diagnosi di schizofrenia, disturbo delirante, psicosi indotta da sostanze e disturbo psicotico NAS secondo i criteri del DSM-IV, trattati presso alcuni Dipartimenti di Salute Mentale operanti in Toscana. Con questo studio ci siamo proposti di esplorare:

1. l'incidenza e l'impatto dei sintomi e disturbi depressivi e d'ansia su alcuni aspetti del funzionamento;
2. la frequenza e il tipo di trattamento con antidepressivi;
3. la correlazione tra l'uso di antidepressivi e la comorbidità per episodi depressivi e per disturbi d'ansia.

Materiali e metodo

Lo studio è stato coordinato dal Dipartimento di Psichiatria, di Neurobiologia, di Farmacologia e di Biotecnologie dell'Università di Pisa ed è stato condotto dal 2003 al 2005 in nove Dipartimenti di Salute Mentale (DSM di Empoli, Grosseto, Viareggio, Massa, Montecatini, Lucca, Pisa, Pistoia, Pontedera). Lo scopo principale dello studio era di valutare in maniera approfondita il profilo diagnostico e la terapia dei pazienti con sintomi psicotici seguiti presso i DSM del territorio di nord-est e di parte del sud della Toscana. Il protocollo di studio è stato approvato dai Comitati Etici Locali e tutti i partecipanti hanno sottoscritto un consenso informato.

I criteri di inclusione erano:

- a) età: 18-65 anni;
- b) trattamento continuativo al DSM da almeno un anno;
- c) capacità di comprendere e sottoscrivere il consenso informato scritto;
- d) presenza di sintomi psicotici (attuali o in anamnesi);

Criteri di esclusione erano invece:

- a) diagnosi di disturbo psicotico legato ad una condizione medica generale o ad un disturbo mentale organico;
- b) dipendenza da sostanze durante i precedenti sei mesi.

Per questo studio sono stati selezionati 91 soggetti affetti da disturbi psicotici i cui criteri diagnostici (DSM IV) non includono la presenza di alterazioni dell'umore, oppure in cui le alterazioni dell'umore sono previste ma presenti solo in brevi periodi rispetto alla durata del disturbo psicotico. I pazienti selezionati avevano le seguenti diagnosi: schizofrenia (n = 81), disturbo delirante (n = 3), disturbo psicotico indotto da sostanze (n = 2) e disturbo psicotico NAS (n = 5).

Strumenti di valutazione

La diagnosi è stata formulata in accordo ai criteri del DSM IV con la SCID-IV^{34 35}. Inoltre, è stato utilizzato il Modulo anamnestico che registra l'anamnesi familiare, fisiologica, le condizioni mediche pregresse, il pregresso uso di sostanze e l'anamnesi psichiatrica. La LIFE (*Longitudinal Interval Follow-up Evaluation*)³⁶ è stata usata per registrare i trattamenti nelle ultime 26 settimane. La valutazione del funzionamento globale è stata eseguita attraverso la *Global Assessment of Functioning Scale*^{37 38}, secondo una scala che comprende punteggi che variano da 0 a 100. Infine, attraverso la HoNOS-Roma^{39 40} abbiamo indagato alcuni aspetti clinici e di funzionamento dei pazienti. In particolare lo strumento esplora: 1) comportamenti iperattivi, aggressivi, distruttivi ed agitati, 2) pensieri o comportamenti deliberatamente autolesivi, 3) abuso di alcol o droghe, o altre dipendenze, ad esempio il gioco d'azzardo, 4) memoria, orientamento, comprensione e disorganizzazione del pensiero, 5) malattie organiche e disabilità fisica, 6) allucinazioni e deliri, 7) umore depresso, 8) altra sintomatologia psichica, 9) relazioni con i conviventi, 10) relazioni sociali, 11) autonomia nella vita quotidiana, 12) lavoro, studio e attività lavoro

equivalenti, 13) condizioni finanziarie e abitative, 14) carico familiare, 15) opportunità ambientali nella zona in cui abita il paziente, 16) disponibilità e possibilità dei familiari a collaborare all'assistenza, 17) gravosità del paziente, 18) capacità di programmazione e pianificazione di obiettivi del paziente.

Tutte le valutazioni sono state eseguite da medici specializzandi del Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Pisa, che precedentemente avevano eseguito un apposito training volto all'apprendimento dell'uso dei vari strumenti e in particolare della SCID (almeno 10 interviste eseguite in parallelo con un esperto, con una concordanza minima del 90% tra supervisore e allievo). Tutti i medici erano supervisionati dal responsabile dello studio, la documentazione clinica veniva sottoposta a controllo di qualità e ogni eventuale divergenza era discussa e risolta.

Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state condotte con il software "Intercooled Stata 8.2" (2004, Stata Corp., College Station, TX, USA). Le differenze nelle variabili continue sono state valutate attraverso il test T di Student o il test Wilcoxon-Mann-Whitney quando necessario, una successiva analisi della covarianza ha permesso di valutare le differenze tra le variabili continue indipendentemente dall'utilizzo di farmaci antidepressivi o ansiolitici. Le differenze tra variabili categoriali sono state analizzate con il test del χ^2 -quadrato. La regressione logistica, controllata per sesso, età, utilizzo di farmaci antidepressivi e utilizzo di farmaci ansiolitici, è stata utilizzata per valutare l'influenza di sintomi negativi della schizofrenia, sintomi extrapiramidali, abuso di sostanze, tentativi di suicidio sulle variabili d'interesse.

Risultati

La descrizione del campione di pazienti preso in esame è riportata nella Tabella I.

La Tabella II mostra invece la distribuzione dei disturbi in comorbidità.

Depressione

Diciotto pazienti (19,8%) soddisfacevano i criteri per depressione NAS lifetime, solo uno al momento attuale; 11/89 (12,4%) pazienti avevano sintomatologia depressiva subclinica. Quattro pazienti

TABELLA I.

Caratteristiche socio-demografiche e diagnosi principale. *Socio-demographic features and main diagnosis.*

	M	DS
Età media	43,8	9,6
Età media di esordio del disturbo psicotico	22,4	8,0

	N	%
Maschi	64	70,3
Femmine	27	29,7
Sposati o conviventi (n = 87)	9	10,3
Separati o divorziati (n = 87)	12	13,8
Celibi (n = 87)	66	75,9
Disoccupati (n = 87)	32	36,8
Pensione di invalidità (n = 87)	48	55,2
Lavoro regolare (n = 87)	6	6,9
Lavoro protetto (n = 87)	12	13,8
Licenza elementare (n = 87)	19	21,8
Licenza media (n = 87)	50	57,5
Diploma o laurea (n = 87)	18	20,7
Schizofrenia	81	89
Disturbo delirante	3	3,3
Disturbo psicotico indotto dall'abuso di sostanze	2	2,2
Disturbo psicotico NAS	5	5,5
Deliri al momento della valutazione (n = 89)	21	23,6
Anamnesi di tentativi di suicidio (n = 88)	26	29,5

(4,4%) soddisfacevano contemporaneamente i criteri diagnostici per disturbo depressivo NAS e per disturbo d'ansia. I pazienti con e senza diagnosi di disturbo depressivo NAS hanno totalizzato simili punteggi totali alla GAF (*Global Assessment of Functioning*) ($48,1 \pm 11,6$ vs. $44,2 \pm 15,1$, $F = 1,10$, $p = 0,30$) e alla HoNOS ($38,4 \pm 12,6$ vs. $40,2 \pm 9,3$, $F = 0,74$, $p = 0,39$) e nessuna differenza tra i due gruppi è emersa nelle diverse sottoscale. La presenza di sintomi depressivi al momento attuale invece era associata con punteggi più alti nel totale della HoNOS ($38,8 \pm 8,9$ vs. $47,5 \pm 14,0$, $F = 15,89$, $p < 0,001$) e nelle sottoscale disabilità ($3,4 \pm 1,1$ vs. $5,2 \pm 2,1$, $F = 25,88$, $p < 0,001$),

TABELLA II.

Comorbidità in pazienti con diagnosi di schizofrenia e disturbi correlati, trattati presso i Dipartimenti di Salute Mentale. *Comorbidity in a sample of out-patients with a DSM-IV diagnosis of schizophrenia and related disorders.*

	N	%
Disturbo depressivo NAS	18	19,8
Disturbi d'ansia	24	26,4
Disturbo di panico/agorafobia (DPA)	13	14,3
Fobia sociale	3	3,3
Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)	7	7,7
Fobia specifica	7,7	
Disturbo d'ansia generalizzata	1	1,1
DPA + DOC	2	2,2
DPA + fobia specifica	3	3,3
Fobia Sociale + fobia specifica	1	1,1
DOC + fobia specifica	1	1,1
Sintomi negativi (n = 82)	69	84,1
Disturbi da uso di sostanze	19	20,9

sintomi ($5,8 \pm 1,7$ vs. $8,6 \pm 2,6$, $F = 33,75$, $p < 0,001$), ambiente ($6,0 \pm 2,5$ vs. $7,4 \pm 3,9$, $F = 4,91$, $p = 0,029$), gravosità ($8,1 \pm 2,6$ vs. $9,4 \pm 3,6$, $F = 7,70$, $p = 0,007$) e comportamento ($3,8 \pm 1,2$ vs. $4,9 \pm 1,9$, $F = 11,37$, $p = 0,001$). I risultati ottenuti sono indipendenti dall'utilizzo di farmaci antidepressivi o ansiolitici.

L'incidenza di *effetti collaterali di tipo extrapiramidale* era simile nei soggetti con e senza sintomatologia depressiva attuale ($61,3\%$ vs. $48,3\%$, $\chi^2 = 1,37$, $p = 0,24$) e nei soggetti con e senza diagnosi di depressione NAS ($55,6\%$ vs. $52,1\%$, $\chi^2 = 0,07$, $p = 0,79$); controllando per sesso, età, utilizzo di farmaci antidepressivi, utilizzo di farmaci ansiolitici, la presenza di sintomi extrapiramidali era protettiva rispetto alla presenza di diagnosi di depressione (OR = 0,03, IC = 0,003-0,407). Non è emersa una differenza statisticamente significativa tra pazienti con e senza diagnosi di depressione NAS ($16,7\%$ vs. $21,9\%$, $\chi^2 = 0,24$, $p = 0,32$, Fisher exact = 0,76) per quanto riguarda l'*abuso di sostanze*, analogamente a quanto rilevato nel confronto tra soggetti con e senza depressione al momento attuale ($27,3\%$ vs. $20,5\%$, $\chi^2 = 0,26$, $p = 0,32$, Fisher exact = 0,70). La presenza di tentativi di suicidio in anamnesi era più frequente nei pazienti che

avevano avuto un episodio depressivo rispetto a coloro che non lo riportavano ($52,9\%$ vs. $23,9\%$, $\chi^2 = 5,54$, $p = 0,019$), mentre non differiva tra soggetti con e senza depressione al momento della valutazione ($44,4\%$ vs. $22,1\%$, $\chi^2 = 2,14$, $p = 0,21$ Fisher exact test). Non è emersa una relazione statisticamente significativa dei sintomi negativi con la diagnosi di disturbo depressivo NAS ($86,15\%$ vs. $76,5\%$, $\chi^2 = 0,95$, $p = 0,45$ -Fisher exact test) o con la presenza di sintomatologia subclinica depressiva ($82,1\%$ vs. $84,6\%$, $\chi^2 = 0,08$, $p = 0,76$), anche controllando per sesso, età e utilizzo di farmaci antidepressivi e ansiolitici.

Disturbi d'ansia

Ventiquattro pazienti ($26,4\%$) presentavano comorbidità lifetime per almeno un disturbo d'ansia. Sette ($7,7\%$) pazienti presentavano contemporaneamente due disturbi d'ansia, prevalentemente disturbo di panico. Diciassette pazienti ($18,7\%$) soddisfacevano i criteri per la diagnosi di disturbo d'ansia anche al momento della valutazione. Abbiamo analizzato i fattori legati al funzionamento in relazione alla presenza di disturbi o sintomi di ansia. I punteggi alla GAF non differivano se i pazienti avevano o meno una diagnosi di disturbi d'ansia ($42,9 \pm 16,4$ vs. $45,6 \pm 13,9$, $F = 1,48$, $p = 0,23$). Anche i punteggi totali della HoNOS non differivano tra pazienti con e senza diagnosi di disturbi d'ansia ($39,7 \pm 10,1$ vs. $40,4 \pm 10,0$, $F = 0,48$, $p = 0,49$). L'analisi delle sottoscale della HoNOS ha invece mostrato che i soggetti con disturbi d'ansia avevano punteggi superiori alla sottoscala che valuta i sintomi attuali ($7,2 \pm 2,3$ vs. $5,8 \pm 1,9$, $F = 7,45$, $p = 0,008$). Tutti i risultati ottenuti sono indipendenti dall'utilizzo di farmaci antidepressivi o ansiolitici.

La presenza di sintomi di ansia ($40/89$ pazienti, $44,9\%$) al momento della valutazione era associata ad una maggiore compromissione del comportamento ($3,7 \pm 1,2$ vs. $4,3 \pm 1,5$, $t = -1,97$, $p = 0,053$), anche se non in modo statisticamente significativo.

I pazienti con diagnosi di disturbo d'ansia ($21,1\%$ vs. 25% , $\chi^2 = 0,12$, $p = 1,00$) e con sintomatologia attuale ($30,8\%$ vs. $22,7\%$, $\chi^2 = 0,38$, $p = 0,50$) non presentavano maggiori percentuali di tentativi di suicidio rispetto ai soggetti senza ansia. L'uso di alcol e sostanze non differiva tra pazienti con e senza disturbi d'ansia ($29,2\%$ vs. $17,9\%$, $\chi^2 = 1,35$, $p = 0,24$) o ansia al momento della valutazione

(27,5% vs. 16,3%, $\chi^2 = 1,64$, $p = 0,20$). Non è emersa una relazione statisticamente significativa tra sintomi negativi e diagnosi di disturbo d'ansia (83,9% vs. 85%, $\chi^2 = 0,01$, $p = 1,0$ -Fisher exact test) o sintomi di ansia attuali (82,4% vs. 84,8%, $\chi^2 = 0,08$, $p = 0,77$).

Una regressione logistica ha mostrato che la sola variabile associata alla presenza di disturbo d'ansia è l'utilizzo di farmaci antidepressivi (OR = 6,10, IC = 1,64-22,69), mentre nessuna associazione è stata trovata relativamente alla presenza di sintomi d'ansia.

Uso degli antidepressivi

Le analisi relative ai trattamenti hanno rivelato che 30 pazienti (33%) erano in terapia con antidepressivi. La Tabella III descrive il tipo e le dosi degli antidepressivi utilizzati nel campione dei pazienti esaminato. A 28 pazienti è stato somministrato un singolo antidepressivo, a 2 pazienti sono stati somministrati 2 antidepressivi (clomipramina + paroxetina in un caso e clomipramina + mirtazapina nell'altro caso). Le dosi degli antidepressivi rientravano nel range di dosi comunemente utilizzate per il trattamento della depressione o talvolta risultavano essere più basse.

Il confronto relativo alle caratteristiche sociodemografiche nel gruppo con antidepressivi rispetto a quello senza, ha mostrato che età media

($41,8 \pm 10,1$; $44,7 \pm 9,3$; $t = 1,34$; $p = 0,18$) ed età media di esordio del disturbo ($23,0 \pm 9,6$; $22,1 \pm 7,2$; $t = -0,47$; $p = 0,64$) erano simili nei due gruppi, mentre le donne più frequentemente erano trattate con AD (56,7% vs. 43,3%; $\chi^2 = 4,00$; $p = 0,045$) ed avevano disturbi d'ansia (43,3% vs. 18%, $\chi^2 = 6,6293$; $p = 0,01$). La Tabella IV confronta il tipo di trattamento in questi due gruppi di pazienti.

I farmaci prescritti erano pressoché simili tra i due gruppi, fatta eccezione per l'olanzapina, che era prescritta più frequentemente nei pazienti trattati con antidepressivi e fatta eccezione per i farmaci anticolinergici che venivano prescritti per lo più nell'altro gruppo (quello che non assumeva antidepressivi).

L'analisi di regressione logistica ha mostrato che, dopo aver corretto per fattori confondenti quali sesso, età e presenza di sintomi negativi che potrebbero sovrapporsi alla fenomenica depressiva, il trattamento con AD continuava ad essere associato con la presenza di disturbi d'ansia in anamnesi. Nessun specifico disturbo d'ansia era invece associato all'uso di AD (Tab. V).

Discussione

I 91 pazienti esaminati avevano un'età media di 44 anni e una lunga storia di malattia, nella mag-

TABELLA III.

Uso di Antidepressivi in pazienti con diagnosi di schizofrenia e disturbi correlati, trattati presso i Dipartimenti di Salute Mentale. *Use of Antidepressants (ADs) in a sample of out-patients with a DSM-IV diagnosis of schizophrenia and related disorders.*

	N	Dose media giornaliera (mg)	SD
TCA			
Amitriptilina	2	35,0	21,2
Clomipramina	4	62,5	43,3
SSRI			
Citalopram	6	13,3	5,2
Fluoxetina	2	20,0	0
Fluvoxamina	4	125,0	64,5
Paroxetina	6	22,0	11,0
Sertralina	4	62,5	25,0
Altri			
Mirtazapina	3	45,0	15,0
Trazodone	1	150,0	0

TABELLA IV.

Confronto tra pazienti trattati con antidepressivi e pazienti non trattati con antidepressivi. *Comparison between patients treated and not treated with antidepressants (ADs).*

	No ADs N = 61		ADs N = 30		DF	t	p
	M	Sd	M	Sd			
Numero di farmaci - eccetto AD	2,8	1,4	2,7	1,0	89	0,19	0,85
Numero di effetti collaterali	5,2	5,3	6,5	6,1	89	-1,00	0,31\$
	N	%	N	%		χ^2	p
Più di un antipsicotico	27	45,0	13	43,3	1	0,02	0,88
Antipsicotici di prima generazione	34	55,7	15	50,0	1	0,27	0,61
Neurolettici Depot	7	11,5	3	10,0	1	0,04	1,0
Antipsicotici atipici	51	83,6	27	90,0	1	0,67	0,43
Clozapina	22	36,1	10	33,3	1	0,07	0,78
Olanzapina	13	21,3	14	46,7	1	6,20	0,013
Quetiapina	8	13,1	3	10,0	1	0,18	1,00
Risperidone	8	13,1	3	10,0	1	0,18	1,00
Benzodiazepine	29	47,5	14	46,7	1	0,00	0,94
Anticonvulsivanti	17	27,9	11	36,7	1	0,73	0,39
Ipnocici	1	1,8	0	-	1		
Antiparkinson	21	34,4	3	10,0	1	6,19	0,013

gioranza dei casi la diagnosi principale era quella di schizofrenia (90%); al momento della inclusione nello studio il quadro clinico era relativamente stabilizzato, infatti, solo il 24% dei soggetti presentava una sintomatologia delirante o allucinatoria. La compromissione del funzionamento era di grado elevato, come testimoniato dal fatto che solo il 7% aveva una occupazione regolare e il 20% aveva raggiunto un livello scolastico superiore. La prevalenza di comorbidità per depressione

NAS secondo i criteri del DSM IV era di circa il 20%, percentuale che saliva al 29% quando si includevano anche i sintomi subclinici. Questi dati sono compatibili con quelli della letteratura, anche se la diversa accezione con la quale è stato utilizzato il termine depressione (depressione come sintomo e come sindrome) rende difficilmente comparabili i dati dei vari studi, in particolare quelli sulla schizofrenia¹³¹. Ciò è attribuibile ai diversi criteri diagnostici e strumenti di *assessment*

TABELLA V.

Fattori associati all'utilizzo di antidepressivi, OR corretti per sesso, età e presenza di sintomi negativi. *Factors associated with Antidepressant use, Odds Ratios adjusted for age, sex and presence of negative symptoms.*

	No AD		AD		p	OR	OR 95° CI
	N	%	N	%			
Depressione lifetime	11	18,0	7	23,3	0,55	1,33	0,44- 3,97
Disturbo d'ansia lifetime	11	18,0	13	43,3	0,01	4,03	1,42-11,39
Disturbo ossessivo-compulsivo	3	4,9	4	13,3	0,21	3,64	0,73-18,16
Disturbo d'ansia sociale	1	1,6	2	6,7	0,25	4,18	0,34-51,26
Disturbo di panico-agorafobia	6	9,8	7	23,3	0,84	3,14	0,91-10,89

utilizzati, nonché alle diverse fasi di malattia nelle quali i pazienti sono stati osservati⁴¹. Di conseguenza, le percentuali di depressione rilevate nei pazienti con schizofrenia sono molto variabili, dal 7 al 75%, con una percentuale modale del 25%. Mentre gli studi che riportano le percentuali più elevate si riferiscono alla presenza di sindromi o sintomi depressivi valutati mediante *rating scale* in pazienti al primo episodio depressivo e seguiti per 5 anni, le percentuali più basse derivano da studi trasversali su pazienti cronici.

Nel nostro campione la presenza di sintomatologia depressiva attuale, ma non la presenza di una diagnosi *lifetime* di depressione, si associava ad un peggiore outcome in termini di disabilità. Inoltre, nei pazienti con diagnosi di depressione *lifetime* abbiamo riscontrato una maggiore incidenza di tentativi di suicidio. Vari studi hanno sottolineato che tentativi e gesti suicidari nei pazienti con schizofrenia sono associati a sintomi (disturbi psicomotori, idee di colpa, mancanza di autostima, *hopelessness*) e sindromi depressive o anche all'uso pregresso di antidepressivi⁴². Poiché nei pazienti con schizofrenia i gesti autolesivi si associano inoltre a maggiori livelli di *insight*, è stato ipotizzato che siano la conseguenza di una stima realistica della disabilità legata alla malattia e della incapacità di raggiungere alcuni obiettivi futuri.

Nel nostro campione la presenza di effetti collaterali di tipo extrapiramidale non era più frequente in presenza di una sintomatologia depressiva, mentre nei pazienti con depressione *lifetime* i sintomi extrapiramidali si presentavano in misura minore. Questo risultato potrebbe essere attribuito ad un diverso uso di antipsicotici nei pazienti con schizofrenia associata a depressione (es. minore utilizzo di neurolettici e maggiore utilizzo di antipsicotici atipici). L'impiego degli antipsicotici atipici (ad esempio *olanzapina*, *risperidone*, *ziprasidone*) rispetto ai tipici si associa ad una minore incidenza di effetti collaterali di tipo extrapiramidale e ad un'efficacia antidepressiva, almeno per alcuni di essi. Quest'ultima sembra legata non solo ai minori effetti collaterali di tipo parkinsoniano^{43,44}, ma anche ad uno spettro di attività antidepressiva che non si spiega solo con il miglioramento dei sintomi positivi, ma sembra legata a specifici meccanismi farmacologici differenti per i vari antipsicotici atipici⁴⁵. Una recente meta-analisi di Leucht et al.⁴⁶ non sembra però confermare questi dati: quattro antipsicotici atipici (*amisulpride*, *olanzapina*, *clo-*

zapina e *risperidone*), pur risultando in generale più efficaci degli antipsicotici tipici, non sembrano differire da questi ultimi per quanto concerne la dimensione negativa della schizofrenia e l'eventuale sviluppo di sintomi extrapiramidali.

Più di un quarto del campione (24/91) presentava una diagnosi di almeno un *disturbo d'ansia*, mentre circa l'8% ne presentava due. Queste percentuali sono simili a quelle riportate da vari studi che hanno analizzato l'incidenza di sintomi ansiosi in campioni clinici di pazienti con schizofrenia^{10,47,48}. Tuttavia, è interessante notare come l'ansia si presenti in percentuali elevate anche in pazienti trattati in un *setting* di tipo territoriale. Il campione in esame era caratterizzato da lunga durata di malattia, decorso cronico del disturbo e un quadro clinico attuale di relativa stabilizzazione clinica del disturbo psicotico, seppure con residua disabilità. Il nostro studio conferma l'importanza di una attenta valutazione dei sintomi di ansia che risultano essere frequenti anche nei pazienti considerati "cronici", clinicamente stabilizzati o comunque nelle fasi residue di malattia, in cui la disabilità prevale sui sintomi attivi. Futuri studi prospettici potrebbero indagare l'impatto della presenza di sintomi ansiosi sull'evoluzione del disturbo psicotico.

Il 33% dei pazienti assumeva *antidepressivi*: questo dato è in linea con la maggior parte dei dati riportati in letteratura a riguardo dell'uso di tali farmaci nella schizofrenia^{2,49,50}.

Nel nostro campione gli antidepressivi venivano prescritti con maggiore frequenza nelle donne; probabilmente ciò è dovuto al fatto che nel sesso femminile è più alta l'incidenza di disturbi d'ansia e disturbi depressivi²⁸. Nei pazienti in terapia con antidepressivi il trattamento farmacologico concomitante non era differente da quello dei pazienti non trattati con antidepressivi, ai quali tuttavia più frequentemente era somministrata l'*olanzapina*. Questo risultato è di difficile interpretazione, anche se possiamo ipotizzare che il clinico abbia scelto sulla base dell'indicazione dell'*olanzapina* nel trattamento dei disturbi affettivi¹. Per contro, sebbene gli antipsicotici di seconda generazione possano avere una superiore efficacia per quanto concerne i sintomi negativi, il funzionamento cognitivo e la qualità di vita, è stata riportata la possibilità che essi peggiorino i sintomi ossessivo-compulsivi⁵¹. Non possono essere tratte conclusioni riguardo alla relazione tra l'uso di *olanzapina* e la presenza dei sintomi osses-

sivo-compulsivi: non è stato infatti possibile stabilire se questi sintomi precedessero o fossero la conseguenza dell'uso di questo antipsicotico atipico.

Un dato interessante è che solo il 43% dei pazienti con diagnosi di disturbo d'ansia, e solo il 23% di coloro che avevano una diagnosi di depressione NAS, era trattato con antidepressivi.

Tuttavia, la presenza di un disturbo d'ansia nel contesto della patologia di spettro schizofrenico risultava essere predittiva dell'uso di antidepressivi, senza però poter specificare il tipo. Al contrario, nel nostro campione la diagnosi di depressione non è risultata predittiva dell'uso di antidepressivi. Questo risultato potrebbe essere stato diverso se i sintomi depressivi fossero stati studiati con una *Rating Scale*. Per esempio, Chackos et al.⁵⁰ hanno osservato che il trattamento con antidepressivi era correlato a più alti punteggi della *Calgary Depression Rating Scale*.

L'uso degli antidepressivi in associazione agli antipsicotici, sebbene sia comune nella pratica clinica, è stato solo in parte accolto dalle Linee Guida della terapia della schizofrenia (APA Guidelines, 2004), che ne consiglia l'utilizzo quando sia presente un quadro significativo di depressione o ansia. Come tutte le politerapie, questo tipo di associazione pone alcuni problemi di gestione del trattamento. In primo luogo, gli antidepressivi potrebbero portare alla riesacerbazione dei sintomi positivi, nonostante questo rischio sia stato ridimensionato nello studio di Berman et al.¹¹ In secondo luogo, dovrebbero essere considerate attentamente le interazioni farmacologiche tra antidepressivi e antipsicotici. Nonostante gli studi in questo campo siano scarsi, è stato dimostrato che fenotiazine e aloperidolo aumentano la tossicità degli antidepressivi triciclici (TCA); al contrario gli SSRI, forti inibitori del citocromo p-450 (per esempio la *paroxetina* e la *fluoxetina* per il citocromo p-450 2D6 e la *fluvoxamina* per il citocromo p-450 1A2), possono provocare l'aumento dei livelli plasmatici degli antipsicotici⁵².

Comunque, l'uso degli antidepressivi potrebbe risultare utile, almeno in alcuni casi selezionati. Per esempio Ritsner e Gibel⁵³, hanno evidenziato che il trattamento con antidepressivi e ansiolitici, ma non quello con stabilizzatori dell'umore o farmaci anti-Parkinsoniani, era associato ad un miglioramento nel punteggio nella scala Q-Les-Q in un campione di pazienti schizofrenici. Inoltre, nello studio di Huppert et al.¹⁴, bassi livelli di qualità di

vita, scarsa soddisfazione nelle attività quotidiane, scarso appagamento nel contesto familiare, nella salute e nelle relazioni sociali erano associati con i sintomi d'ansia piuttosto più che con quelli depressivi nei pazienti schizofrenici. In alcuni casi quindi, l'ansia sembra compromettere il benessere del soggetto molto di più dei sintomi psicotici o di quelli depressivi.

Limitazioni dello studio

La scarsa numerosità del campione può avere limitato il potere statistico delle analisi; inoltre non abbiamo calcolato, per la natura esplorativa dello studio, un potere statistico a priori.

Uno degli strumenti di valutazione utilizzati (LIFE), pur essendo utilizzato in numerosi studi nel mondo anglosassone, non è ancora stato sottoposto a studi di validazione nella sua versione italiana. Un ulteriore limite di questo studio è da ricondursi alla mancata somministrazione di schede di valutazione trasversali, volte ad una quantificazione della gravità di malattia al momento del reclutamento. L'inclusione di una tale valutazione come covariata nelle analisi avrebbe potuto modificare i risultati relativi all'incidenza di diagnosi di depressione o ansia.

Conclusioni

Dal nostro studio è emerso che la schizofrenia costituisce un complesso sindromico eterogeneo che si compone di elementi appartenenti ad ambiti psicopatologici diversi; questa complessità si riflette sul piano delle risposte terapeutiche, rendendo spesso necessari trattamenti farmacologici di associazione, oltre che approcci riabilitativi e psicoterapici integrati. Come evidenziato in altri studi, abbiamo inoltre confermato l'utilizzo di antidepressivi in circa un terzo dei pazienti con schizofrenia, nonostante la ridotta evidenza scientifica sui loro rischi e benefici in questa popolazione. L'uso degli antidepressivi nel nostro campione era legato alla presenza di sintomi e sindromi ansiose più che alla presenza di depressione. Allo scopo di migliorare i livelli di funzionamento globale di questi pazienti, appare quindi importante la valutazione ed il trattamento da un lato dei sintomi e delle sindromi ansiose, dall'altro di sintomi e sindromi depressivi in quanto associati ad un peggiore outcome in termini di disabilità e compromissione del comportamento

oltre che ad un maggiore rischio di suicidio. Studi estesi, randomizzati e controllati volti a studiare l'impatto di queste due dimensioni psicopatologiche (ansiosa e depressiva) sono auspicabili e potrebbero anche suggerire l'opportunità di includerle nella definizione di "remissione" della schizofrenia ⁵⁴.

Bibliografia

- 1 Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. *Psychiatric comorbidities and schizophrenia*. Schizophr Bull 2009;35:383-402.
- 2 Micallef J, Fakra E, Blin O. *Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression*. Encephale 2006;32:263-9.
- 3 Hausmann A, Fleischhacker WW. *Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review*. Acta Psychiatr Scand 2002;106:83-96.
- 4 Maggini C, Garlini S, Uslenghi S. *Depressione e sintomi di base nella schizofrenia*. Noos aggiornamenti in psichiatria 1999;5:243-54.
- 5 Jeste DV. *Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults*. J Clin Psychiatry 2004;65:21-4.
- 6 Bovasso GB. *Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms*. Am J Psychiatry 2001;158:2033-7.
- 7 Sitharthan G, Hough MJ, Sitharthan T, Kavanagh DJ. *The alcohol helplessness scale and its prediction of depression among problem drinkers*. J Clin Psychology 2001;57:1445-57.
- 8 Möller HJ. *Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosyndromality in schizophrenic psychoses: conceptual and treatment issues*. World J Biol Psychiatry 2005;6:247-63.
- 9 Fenton WS. *Depression, suicide and suicide prevention in schizophrenia*. Suicide and Life-Threat Behav 2000;30:34-49.
- 10 Cosoff SJ, Hafner RJ. *The prevalence of comorbid anxiety in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder*. Aust N Z J Psychiatry 1998;32:67-72.
- 11 Berman I, Sapers BL, Chang HH, Losonczy MF, Schmiedler J, Green AI. *Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine*. J Clin Psychopharmacology 1995;15:206-10.
- 12 Huppert JD, Weiss KA, Lim R, Pratt S, Smith TE. *Quality of life in Schizophrenia: contribution of anxiety and depression*. Schizophr Res 2001;51:171-80.
- 13 Emsley RA, Oosthuisen PP, Joubert AF, Roberts MC, Stein DJ. *Depressive and Anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder*. J Clin Psychiatry 1999;60:747-51.
- 14 Huppert JD, Smith TE. *Longitudinal analysis of subjective quality of life in schizophrenia: anxiety as the best symptom predictor*. J Nerv Ment Dis 2001;189:669-75.
- 15 Argyle N. *Panic attacks in chronic schizophrenia*. Br J Psychiatry 1990;157:430-3.
- 16 De Haan, Beuk N, Hoogenboom B, Dingemans P, Linszen D. *Obsessive-compulsive symptoms observed during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent onset schizophrenia or related disorders*. J Clin Psychiatry 2002;63:104-7.
- 17 Van Nimwegen L, de Haan L, van Beveren N, Laan W, van den Brink W, Linszen D. *Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis*. J Clin Psychopharmacology 2008;28:214-8.
- 18 Alevizos B, Lykouras L, Zervas IM, Christodoulou GN. *Risperidone induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases*. J Clin Psychopharmacology 2002;22:461-7.
- 19 Khullar A, Chue P, Tibbo P. *Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS*. J Psychiatry Neurosci 2001;26:55-9.
- 20 Mahendran R, Liew E, Subramaniam M. *De novo emergence of obsessive-compulsive symptoms in atypical antipsychotics in Asian patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a retrospective, cross-sectional study*. J Clin Psychiatry 2007;68:542-5.
- 21 Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P, Rabavilas A. *Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases*. Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:333-46.
- 22 Sareen J, Kirshner A, Lander M, Kjernisted KD, Eleff MK, Reiss JP. *Do antipsychotics ameliorate or exacerbate obsessive compulsive disorder symptoms? A systematic review*. J Affect Disord 2004;82:167-74.
- 23 Lin SK, Su SF, Pan CH. *Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive-compulsive symptoms*. Ther Drug Monit 2006;28:303-7.
- 24 Ertugul A, Anil Yagcioglu AE, Eni N, Yazici KM. *Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients*. Psychiatry Clin Neurosci 2005;59:219-22.
- 25 Poyurovsky M, Bergman Y, Shoshani D, Schneidman M, Weizman A. *Emergence of obsessive compulsive*

- symptoms and tics during clozapine withdrawal. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:97-100.
- 26 Silver H, Chertkow Y, Weinreb O, Danovich L, Youdim M. Multifunctional pharmacotherapy: what can we learn from study of selective serotonin reuptake inhibitor augmentation of antipsychotics in negative-symptom schizophrenia?. *Neurotherapeutics* 2009;6:86-93.
- 27 Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:604-10.
- 28 Silver H, Shmugliakov N. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: Evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study. *J Clin Psychopharmacology* 1998;18:208-11.
- 29 Siris SG, Bermanzohn PC, Gonzalez A, Mason SE, White CV, Shuwall MA. The use of antidepressants for negative symptoms in a subset of schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:331-5.
- 30 Conley Robert R, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;90:186-97.
- 31 Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2000;157:1379-89.
- 32 Mazeh D, Shahal B, Saraf R, Melamed Y. Venflaxine for the treatment of depressive episode during the course of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacology* 2004;24:653-5.
- 33 Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003;17:107-12.
- 34 First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID)*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1997.
- 35 Guaraldi GP, De Girolamo G, Mazzi F, Morosini P, Lussetti M. *SCID-I. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (Italian version)*. Firenze: Organizzazioni Speciali 2000.
- 36 Keller MB, Lavori PW, Friedman B, Nielsen E, Endicott J, McDonald-Scott P, et al. The longitudinal interval follow-up evaluation: a comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:540-8.
- 37 Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, Dunn G. A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiatry* 1995;166:654-9.
- 38 Mirandola M, Baldassari E, Beneduce R, Italo A, Segala M, Tansella M. A standardized and reliable method to apply the Global Assessment of functioning (GAF) scale to psychiatric case records. *Int J Methods Psychiatr Res* 2000;9:79-86.
- 39 Morosini P, Gigantesco A, Mazzarda A, Gibaldi L. HoNOS-Rome: an extended, customized, and longitudinal oriented version of the HoNOS. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 2003;12:53-62.
- 40 Gigantesco A, Picardi A, De Girolamo G, Morosini P. Validità discriminante della Health of the Nation Outcome Scales nelle strutture residenziali psichiatriche italiane. *Giorn Ital Psicopatol* 2005;11.
- 41 Müller MJ, Wetzel H. Dimensionality of depression in acute schizophrenia: a methodological study using the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (BRMES). *J Psychiatr Res* 1998;32:369-78.
- 42 Moller HJ. Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosindromality in schizophrenic psychoses: conceptual and treatment issues. *W J Biol Psychiatry* 2005;6:247-63.
- 43 Kulisevsky J, Otermin P. Extrapiramidal effects of antipsychotics drugs. *Neurologia* 2003;18:262-8.
- 44 Hoiberg MP, Nielsen B. Antipsychotics treatment and extrapyramidal symptoms among schizophrenic inpatients. *Nord J Psychiatry* 2006;60:207-12.
- 45 Moller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics. Two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:190-201.
- 46 Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotics drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
- 47 Cassano GB, Pini S, Saettoni M, Rucci P, Dell'Osso L. Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1998;59:60-8.
- 48 Neria Y, Bromet EJ, Sievers S, Lavelle J, Fochtmann LJ. Trauma exposure and post traumatic stress disorder in psychosis: findings from first admission cohort. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:246-51.
- 49 Braga RJ, Petrides G, Figueira I. Anxiety disorders in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2004;45:460-8.
- 50 Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller Del D, Patel JK, et al. Baseline Use of Concomitant Psychotropic Medications to Treat Schizophrenia in the CATIE Trial. *Psychiatr Serv* 2006;57:1094-101.
- 51 MacCabe JH, Travis M. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:1209.

- ⁵² Fang J, Gorrod JW. *Metabolism, pharmacogenetics, and metabolic drug-drug interactions of antipsychotic drugs*. Cell Mol Neurobiol 1999;19:491-510.
- ⁵³ Ritsner MS, Gibel A. *The effectiveness and predictors of response to antipsychotic agents to treat impaired quality of life in schizophrenia: a 12-month naturalistic follow-up study with implications for confounding factors, antidepressants, anxiolytics, and mood stabilizers*. Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:1442-52.
- ⁵⁴ Nasrallah HA, Lasser R. *Improving patient outcomes in schizophrenia: achieving remission*. J Psychopharmacol 2006;20(Suppl 6):57-61.