

# Relationships between the pharmacological treatment method and negative symptoms, depression, social functioning and quality of life in schizophrenia patients during 11–15 years after a first psychiatric hospitalisation

## Zależność pomiędzy sposobem leczenia farmakologicznego a objawami negatywnymi, depresją, funkcjonowaniem społecznym i jakością życia chorych na schizofrenię w okresie 11–15 lat po pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej

Krystyna Jaracz<sup>1</sup>, Krystyna Górna<sup>2</sup>, Justyna Kiejda<sup>2</sup>, Katarzyna Gołębiowska<sup>2</sup>, Jan Jaracz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurological Nursing, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland;  
Zakład Pielęgniarstwa Neurologicznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

<sup>2</sup> Department of Psychiatric Nursing, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland;  
Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>3</sup> Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland;  
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

### ABSTRACT

**Aim.** The present study aims to analyse relationships between the way of pharmacological treatment (antipsychotic vs antipsychotic + antidepressant) and negative symptoms in a group of schizophrenia patients

hospitalised for the first time 11 to 15 years ago. Depressive symptoms, social functioning, and quality of life were also scrutinised.

**Methods.** 56 patients were assessed one month after the hospitalisation (Time 1), and then as follows: 1 year later, 4–6, 7–11 and 11–15 years after Time 1. The following measures were used: Marder's Negative Symptoms Factor Score (NSFS), Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), Social Functioning (SFS) and WHOQoL – Bref scales.

**Results.** Most patients received antipsychotic medications throughout the whole observation period (85.7–94.6%). Out of them, 69.6–77.6% were treated with antipsychotics only and 22.9–32.4% with antipsychotics + antidepressants. There were no significant relationships between the mode of treatment and the frequency of negative symptoms or significant differences between the compared groups regarding the mean scores of the CDSS, SFS, and WHOQoL at any time point of the observation.

**Conclusions.** The way of treatment in terms of monotherapy (antipsychotics only) vs polytherapy (+ antidepressants) did not differentiate the frequency of



Received: 3.04.2022  
Accepted: 5.05.2022

#### KEY WORDS:

- negative symptoms
- schizophrenia
- pharmacotherapy

#### SŁOWA KLUCZOWE:

- objawy negatywne
- schizofrenia
- farmakoterapia

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Professor Krystyna Jaracz  
Poznan University of Medical Sciences,  
Department of Neurological Nursing  
11 Smoluchowskiego Str., 60-179 Poznań, Poland  
email: [jaracz@ump.edu.pl](mailto:jaracz@ump.edu.pl)

negative symptoms and the levels of other clinical and psychosocial indicators of the course of the disease. The findings seem to reflect lack of satisfactory fulfilment of patients' needs concerning relieving negative symptoms of schizophrenia.

#### STRESZCZENIE

**Cel.** Celem niniejszej pracy była analiza zależności pomiędzy sposobem leczenia farmakologicznego (leki przeciwpsychotyczne vs przeciwpsychotyczne + przeciwdepresyjne) a występowaniem objawów negatywnych w grupie pacjentów hospitalizowanych po raz pierwszy 11–15 lat wcześniej. Zanalizowano także inne aspekty funkcjonowania chorych – występowanie objawów depresyjnych, funkcjonowanie społeczne, jakość życia – i dokonano analizy porównawczej.

**Metoda.** Badanie objęło 56 pacjentów, których oceniano miesiąc po wypisie ze szpitala (badanie 1) i następnie: po roku, 4–6, 7–11 i 11–15 latach po badaniu 1. Zastosowano następujące narzędzia badawcze: Skalę Objawów Negatywnych Mardera (NSFS), Skalę Depresji dla Schizofrenii

(CDSS), Skalę Funkcjonowania Społecznego (SFS) i Skalę Jakości Życia WHOQoL.

**Wyniki.** Większość pacjentów otrzymywała leki przeciwpsychotyczne przez cały okres obserwacji (85,7–94,6%). Wśród nich 69,6–77,6% przyjmowało tylko leki przeciwpsychotyczne, a 22,9–32,4% przeciwpsychotyczne wraz z przeciwdepresyjnymi. Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy sposobem leczenia a częstością występowania objawów negatywnych oraz żadnych istotnych różnic w zakresie średnich punktacji w skalach CDSS, SFS i WHOQoL w żadnym z punktów czasowych badania.

**Wnioski.** Sposób leczenia – monoterapia (tylko leki przeciwpsychotyczne) vs politerapia (leki przeciwpsychotyczne i leki przeciwdepresyjne) – nie miał wpływu na częstość występowania objawów negatywnych oraz innych klinicznych i psychospołecznych wskaźników przebiegu choroby. Uzyskane wyniki zdają się odzwierciedlać brak satysfakcjonującego zaspokojenia potrzeb pacjentów w zakresie łagodzenia objawów negatywnych schizofrenii.

#### Introduction

Negative symptoms in schizophrenia are most generally defined as a deterioration or impairment of functioning associated with both reduced motivation (avolition, anhedonia, social withdrawal) and expressive functions (blunted affect, alogia). Negative symptoms are present during all stages of the illness, starting from the prodromal phase, before the first psychotic episode, during exacerbations, up to the remission period. The prevalence of symptoms is estimated to be more than 60%, although data in the literature vary, depending on the population studied and how symptoms are defined (Sauvé *et al.*, 2019; Mosolov and Yaltonskaya, 2022).

The basic division distinguishes primary symptoms – which are an integral part of the schizophrenic process, and secondary symptoms – which are the result of factors not directly related to the disease process, such as positive symptoms, co-occurring depression, anxiety, side effects of antipsychotic drugs, including extrapyramidal symptoms and social deprivation. Although there are criteria developed to distinguish between the different types of negative symptoms, in practice the distinction is not straightforward (Kaiser *et al.*, 2011; Moslov and Yaltonskaya, 2021), especially as both types of symptoms can overlap and occur at the same time.

However, regardless of the type of negative symptoms, it is important to identify their presence and to treat them appropriately if they are severe (Correll and Schooler, 2021). This is all the more important because increased

negative symptoms, especially when they are persistent, have an adverse impact on the patient's daily functioning, social relationships, occupational activities, and quality of life for both themselves and their immediate family (García-Fernández *et al.*, 2022; Siegrist *et al.*, 2015).

Current pharmacological treatment options for negative symptoms are limited. This is partly due to the fact that, despite many efforts, it has not yet been possible to sufficiently explain the underlying cause of these symptoms. It is hypothesised that these mechanisms may be shared to some extent between primary and secondary symptoms. Nevertheless, guidelines and recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms have been developed based on available data (Galderisi *et al.*, 2021a; Szulc *et al.*, 2019a,b). They also include pharmacotherapy standards and a review of the practice of polytherapy, understood as the inclusion of other drugs, including antidepressants, alongside antipsychotics.

Having at our disposal data from several years of observation of a group of patients after their first episode of schizophrenia in “real life” conditions, we decided to analyse the negative symptoms and other indicators of the course of the illness, taking into account the relationship between them and the treatment.

This study aims to analyse the relationship between negative symptoms, depressive social functioning and subjective assessment of quality of life and pharmacological treatment (antipsychotics vs antipsychotics + antidepressants) among patients after a first episode of

schizophrenia during a dozen years after the first psychiatric hospitalisation.

## Methods

### Respondents

The present study is part of a larger study designed to evaluate the long-term natural course of schizophrenia in people with newly diagnosed illness between 1998 and 2002. Observation was conducted in stages for 11–15 years from the first psychiatric hospitalisation in the Department of Adult Psychiatry at Poznań University of Medical Sciences (UMP) and in the “Dziekanka” Provincial Hospital for Neurotic and Mentally Ill in Gniezno, during which schizophrenia was diagnosed in accordance with the DSM III criteria.

Patients were evaluated 1 month after hospital discharge (study 1), 1 year later (study 2) and then 4–6 years (study 3), 7–11 years (study 4), and 11–15 years after study 1 (study 5). More details are provided in earlier publications (Gorna *et al.*, 2008; Jaracz *et al.*, 2008; Gorna *et al.*, 2014; Jaracz *et al.*, 2015). Out of the 86 patients, 56 (65.1%) patients (19 females and 37 males), aged 18–47 years; mean 24.8, SD = 6.2) participated at all study time points (study 1). The analyses included only those individuals who received antipsychotics or antipsychotics and antidepressants. The study was conducted with the approval of the UMP bioethics committee, which was obtained at the beginning of the study (No. 783/98) and before further stages of the study (No. 791/09).

### Research tools

The study was conducted using standardised scales and a socio-demographic and clinical data questionnaire. Information about medications taken was obtained from both patients and their caregivers. Negative symptoms were assessed using the Negative Symptoms Factor Score (NSFS) according to Marder *et al.* (1997). The NSFS includes seven symptoms present on the PANSS scale: blunted affect (N1), emotional withdrawal (N2), poor rapport (N3), social withdrawal (N4), lack of spontaneity (N6), motor retardation (G7), and active social avoidance (G16). If at least one of the listed symptoms was of significant severity, i.e. scored 4 or more on a 7-point scale (where 1 = no symptom and 7 = extreme severity), regardless of the severity of the positive symptoms, this indicated the presence of negative symptoms (Marder *et al.*, 2013). Depressive symptoms were examined at the 3rd, 4th and 5th follow-up time points. The Polish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) was used (Addington *et al.*, 1993; Szafranski, 1997). The CDSS contains 9 items rated on a scale from 0 (= no symptom) to 4 (= significant symptom severity).

The range of the total score is from 0 to 27. A score of 6 or more indicates the presence of a major depressive episode. Social functioning was assessed using the Polish version of the Social Functioning Scale by Birchwood (1990) (Zańska, 1997). The SFS contains 97 items grouped into 7 subscales. The overall score represents an average score ranging from 55 to 145, with higher scores indicating better social functioning. A score above 115 indicates a state of functional remission (Jaracz *et al.*, 2015). The quality of life was measured using the Polish version of the WHOQoL-Bref scale. It includes 24 test items and two separate questions; question 1 regards overall quality of life assessment and question 2 – satisfaction with health status, according to a 5-point scale from 1 (very bad/very dissatisfied) to 5 = very good/very satisfied) (Skevington and Lotfy, 2004; Jaracz *et al.*, 2006). The above two general questions are taken into consideration in this study.

### Statistical analyses

Calculations were performed using Statistica 13 software from TIBCO.  $\alpha = 0.05$  was used as the significance level. The result was considered statistically significant when  $p < \alpha$ . The chi-squared test or Fisher's exact test was used to examine the relationship between the mode of pharmacotherapy and negative and depressive symptoms. The Mann-Whitney test was used to examine differences in social functioning, quality of life, and severity of depressive symptoms between patients taking an antipsychotic drugs and those taking an antipsychotic drugs + an antidepressant.

## Results

The vast majority of patients took antipsychotics throughout the follow-up period. These percentages were, respectively, between studies 1 and 2: 94.6% ( $n = 53$ ); between studies 2 and 3: 92.3% ( $n = 52$ ); between studies 3 and 4: 89.3% ( $n = 50$ ); between studies 4 and 5: 85.7% ( $n = 49$ ). Most patients received second-generation antipsychotics at subsequent time points, respectively, i.e. 74%, 79%, 70%, and 77.5%. First-generation (typical) drugs were taken by 9.4%, 9.6%, 10%, and 8.2%. Others received typical and atypical drugs, i.e. 16.6%, 11.4%, 20%, and 14.3%, respectively. Approximately 30% of patients (Table 1) were taking additional antidepressants (most commonly serotonin reuptake inhibitors, but also serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, lithium salts, and others). It is important to note that the information on medication does not include the duration of hospital stays. The mean number of hospitalisations between study points was, respectively, as follows: study 1–2: 0.43; study 2–3: 1.13; study 3–4: 0.70, and study 4–5: 0.65. Overall, the number of hospitalisations ranged from 0 to 7.

**Table 1.** The way of treatment of the patients at consecutive time – points of the study

Study	Type of drugs	
	antipsychotic n (%)	antipsychotic + antidepressant n (%)
study 1 – study 2	41 (77.6)	12 (32.4)
study 2 – study 3	39 (75.0)	13 (25.0)
study 3 – study 4	39 (69.6)	11 (30.4)
study 4 – study 5	37 (77.1)	11 (22.9)

\* Patients receiving antipsychotics in subsequent stages of the study: study 1–2:  $n = 53$ ; study 2–3:  $n = 52$ ; study 3–4:  $n = 50$ ; study 4–5:  $n = 48$ .

The presence of at least one aggravated negative symptom ( $\geq 4$  points) in each study was found, respectively, in the following: 52%, 65.4%, 62%, and 60.4%. There was no significant association between the frequency of negative symptoms and the mode of pharmacotherapy, i.e. monotherapy (antipsychotics) vs polytherapy (antipsychotics + antidepressants), at any of the follow-up time points ( $p > 0.05$ ) (Table 2).

**Table 2.** Frequency of negative symptoms in relation to the type of pharmacotherapy

Negative symptoms	Type of drugs		p
	antipsychotic n (%)	antipsychotic + antidepressant n (%)	
study 2	20 (48.8)	8 (66.7)	0.27
study 3	23 (59.0)	11 (84.6)	0.18
study 4	23 (60.5)	8 (72.7)	0.36
study 5	24 (64.9)	5 (45.5)	0.30

Depressive symptoms were reported in 28.8%, 56%, and 56.3% of patients in the last three studies. There was no significant correlation between their frequency and type of pharmacotherapy ( $p > 0.05$ ) (Table 3). There were also no differences in mean CDSS scores between the compared groups ( $p > 0.05$ ).

For the sake of completeness, additional analyses were conducted on the association between negative symptoms and depression and selected socio-demographic factors and number of hospitalisations. There were no significant correlations between the frequency of negative symptoms and gender ( $p > 0.05$ ) or education (primary + basic vocational vs secondary + higher), although symptoms were more frequently (%) present in men and those with lower levels of education. No correlation was found for the number of psychiatric hospitalisations, either; except for study 5, where the recorded mean frequency of hospital stays between studies 4 and 5 was

higher in patients with negative symptoms (mean 0.21 vs 0.93,  $p = 0.04$ ). For depressive symptoms, the results of the analyses were similar, i.e. indicating no significant relationship with socio-demographic factors and number of hospitalisations ( $p > 0.05$ ).

**Table 3.** Frequency of depressive symptoms in relation to the type of pharmacotherapy

Depressive symptoms	Type of drugs		p
	antipsychotic n (%)	antipsychotic + antidepressant n (%)	
study 3	15 (38.0)	9 (69.0)	0.11
study 4	22 (56.0)	6 (55.0)	0.91
study 5	20 (54.0)	7 (64.0)	0.57

The mean level of social functioning was quite low ( $< 115$  points). Overall quality of life and satisfaction with health scores oscillated around 3 (3 = neither good/nor bad). Both social functioning and quality of life (except for self-assessment of health status – question 2 in study 4) did not differ significantly depending on the type of pharmacotherapy ( $p > 0.05$ ), although the mean scores of the analysed variables in the group of patients using monotherapy were generally slightly higher – Figure 1 and Table 4.

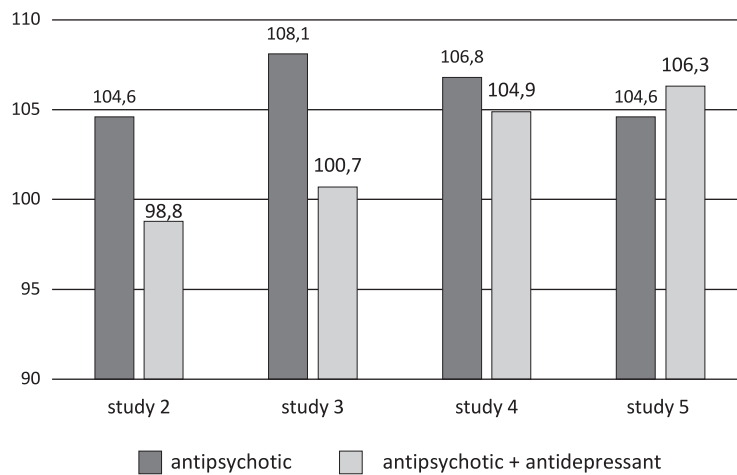
**Table 4.** Quality of life (item 1) and satisfaction with health (item 2) according to WHOQoL-Bref in relation to the type of pharmacotherapy ( $p > 0.05$ ) at subsequent time points of the study

WHOQoL Bref*	Type of drugs	p		
		antipsychotic mean: (SD)	antipsychotic + antidepressant mean: (SD)	
study 2	question 1	3.4 (0.9)	2.9 (1.0)	0.12
	question 2	3.0 (1.0)	2.7 (1.0)	0.31
study 3	question 1	3.4 (1.2)	3.2 (0.9)	0.86
	question 2	3.2 (1.2)	3.0 (1.1)	0.87
study 4	question 1	3.2 (1.1)	3.0 (1.1)	0.49
	question 2	3.3 (0.9)	2.5 (0.9)	0.03
study 5	question 1	3.1 (1.1)	2.9 (0.8)	0.52
	question 2	3.4 (1.1)	2.9 (1.0)	0.88

## Discussion

In the study group of patients who were treated with antipsychotics, negative symptoms one year after the end of the first hospitalisation were present in 52% of





**Figure 1.** Social functioning (mean score, SFS) of the patients in relation to the type of pharmacotherapy ( $p > 0.05$ )

patients. In subsequent stages of the disease, negative symptoms were already present in more than 60% of the subjects; and in a significant percentage, they were present throughout the entire follow-up period (detailed results are not shown in this paper). The data obtained are consistent with findings from other studies, including the ABC Schizophrenia Study (an der Heiden *et al.*, 2016), in which the percentage of patients with at least one negative symptom approximately 5 and 11 years after the first hospitalisation was 50%, and the CLAMORS Study, where the percentage of such patients was 60.5% among patients with a mean duration of illness of 15 years and receiving antipsychotics, mostly second-generation (Bobes *et al.*, 2010). Essentially, our own results, as well as those of the studies cited above and others – older and more recent reports (Mäkinen *et al.*, 2008; Sicras-Mainar *et al.*, 2014; Patel *et al.*, 2015; Sauvé *et al.*, 2019) – confirm that negative symptoms in schizophrenia have been a notable, serious clinical and therapeutic problem for several years.

Throughout the follow-up period, most of the subjects were taking antipsychotic medications, mostly new generation. In fact, this group of drugs is the one recommended for the treatment of negative symptoms as their prompt use reduces the risk of these symptoms developing and also increases the extent of clinical improvement that can be achieved (Szulc *et al.*, 2019b). However, a prerequisite is the correct recognition of negative symptoms, including distinguishing them from other symptoms of schizophrenia (Galderisi *et al.*, 2021b) and differentiating at least into primary and secondary symptoms. With respect to the latter, occurring far more frequently than the primary symptoms, it is necessary to accurately identify and, if possible, eliminate their sources. In this context, it is desirable, among other things, to optimise antipsychotic treatment in order to effectively control positive symptoms on the one hand and to avoid side

effects in the form of sedation, reduced motivation, and extrapyramidal symptoms on the other. Furthermore, it is important to use non-pharmacological interventions of a psychosocial support nature, appropriately selected for the individual, and to promote a healthy lifestyle (Szulc *et al.*, 2019b).

The results of some studies suggest that the addition of an antidepressant to antipsychotics may have a beneficial effect on negative symptoms, if only by possibly reducing secondary symptoms resulting from depressed mood (Cerveri *et al.*, 2019). In the study group, polytherapy in the form of an antipsychotic drug combined with an antidepressant was used in 23–32% of patients, confirming the relatively high popularity of this method (Jaracz *et al.*, 2014). In the statistical analysis performed, there was no significant association between the mode of pharmacotherapy and the frequency of negative symptoms. Similarly, there was no association between mode of pharmacotherapy and the incidence of depressive symptoms, which were present in more than half of the patients at the last two follow-up time points. These findings appear to support current reports that indicate a lack of clarity regarding the effects of pharmacotherapy with an antipsychotic drug combined with an antidepressant in schizophrenic patients with negative symptoms (Galderisi *et al.*, 2021b). However, the results may reflect the real indications for antidepressants in individual patients, without which the patients' mental state would be worse.

Achieving functional remission and a state of recovery is not possible without a significant reduction in negative symptoms as they are major predictors of low social and occupational functioning and because social withdrawal and reduced social needs are among the primary indicators of negative symptoms (Bucci *et al.*, 2020; Lahera *et al.*, 2019). No differences in social functioning and quality of life were found in the study group according to type of

treatment, which is consistent with results that indicate no association between type of treatment and the presence of negative symptoms.

### Conclusions

The analysis of a long-term observation of negative symptoms, taking into account the mode of treatment of schizophrenia in real-life settings, does not indicate significant differences in the frequency of negative symptoms between the group of patients treated with antipsychotics and the group of patients treated with antipsychotics in combination with antidepressants. The results seem to reflect the current position in the field of schizophrenia treatment; namely, that the reduction in negative symptoms is a clearly unmet need for patients and their caregivers.

### Limitations

The results obtained should be interpreted taking into account a number of limitations of the study. First, this was a surveillance study and the treatment of patients was not aimed at comparative assessment of effectiveness in the sense of monotherapy vs polytherapy in terms of

negative symptoms. Second, antipsychotics and antidepressants may have had different mechanisms of action and different likelihood of causing side effects, which, regardless of the classification used in this study, may have influenced the results obtained. Third, because of the small sample size, the follow-up period of several years and time intervals of several years between study points, differences including first- and second-generation drugs, as well as their forms and dosages, were not considered. Fourth, we relied on the patients' and caregivers' declarations and did not analyse in detail the degree of patients' "compliance" to treatment recommendations, including pharmacotherapy. Fifth, only the criterion of significant symptom severity was adopted in the evaluation of negative symptoms, regardless of the duration of symptoms and regardless of the severity of positive symptoms. Despite all these concerns, however, it seems that the results obtained present a plausible overview of daily practice in the treatment of patients with schizophrenia.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank mgr Maria Wilkiewicz, dr Anna Smelkowska, and mgr Renata Przybylska from the Department of Neurological Nursing, Poznan University of Medical Sciences, for their valuable assistance in the organisational work for this study. ■

### Wstęp

Objawy negatywne w schizofrenii najogólniej definiuje się jako pogorszenie lub ograniczenie funkcjonowania związane zarówno z osłabieniem motywacji (awolucja, anhedonia, wycofanie społeczne), jak i funkcji ekspresyjnych (błady afekt, alogia). Objawy negatywne towarzyszą wszystkim okresom choroby, począwszy od fazy prodromalnej, przed pierwszym epizodem psychiatrycznym, w okresie zaostrzeń, aż po okres remisji. Częstość występowania objawów szacuje się na ponad 60%, aczkolwiek w literaturze dane na ten temat są zróżnicowane w zależności od badanej populacji i sposobu definiowania objawów (Sauvé i wsp., 2019; Mosolov i Yaltonskaya, 2022).

Podstawowy podział wyróżnia objawy pierwotne, stanowiące integralną część procesu schizofrenicznego, oraz wtórne – będące efektem niezwiązanych bezpośrednio z procesem chorobowym czynników takich jak: objawy pozytywne, współwystępująca depresja, lęk, objawy niepożądane leków antypsychotycznych, w tym objawy pozapiramidowe i deprywacja społeczna. Mimo iż opracowano kryteria rozróżniające poszczególne typy objawów negatywnych, w praktyce rozróżnienie to nie

jest proste (Kaiser i wsp., 2011; Moslov i Yaltonskaya, 2021), zwłaszcza że oba typy objawów mogą się nakładać i występować w tym samym czasie.

Niezależnie jednak od rodzaju objawów negatywnych ważne jest stwierdzenie ich obecności i w przypadku znacznego nasilenia – odpowiednie leczenie (Correll i Schooler, 2021). Jest to tym bardziej istotne, że nasilone objawy negatywne, szczególnie gdy mają charakter przetrwały, wywierają niekorzystny wpływ na codzienne funkcjonowanie pacjenta, jego relacje społeczne, aktywność zawodową, jakość życia zarówno jego samego, jak i najbliższej rodziny (García-Fernández i wsp., 2022; Siegrist i wsp., 2015).

Możliwości leczenia farmakologicznego objawów negatywnych są – jak dotąd – ograniczone. Częściowo wynika to z faktu, że pomimo wielu wysiłków nie udało się do tej pory dostatecznie wyjaśnić podłoża tych objawów. Zakłada się, że mechanizmy te mogą być w pewnym zakresie wspólne dla objawów pierwotnych i wtórnych. Tym niemniej na podstawie dostępnych danych opracowano wytyczne i rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi (Galdner i wsp., 2021a; Szulc i wsp., 2019a,b). Obejmują one także standardy farmakoterapii oraz omówienie

dotyczące praktyki politerapii, w znaczeniu dołączenia do leków przeciwpsychotycznych innych leków, w tym przeciwdepresyjnych.

Dysponując danymi z kilkunastoletniej obserwacji w warunkach „realnego życia” grupy pacjentów po pierwszym epizodzie schizofrenii, postanowiliśmy przeanalizować objawy negatywne i inne wskaźniki przebiegu choroby z uwzględnieniem zależności, jakie zachodzą pomiędzy nimi a sposobem leczenia.

Celem pracy była analiza związku pomiędzy objawami negatywnymi, depresyjnymi, funkcjonowaniem społecznym i subiektywną oceną jakości życia a leczeniem farmakologicznym (leki przeciwpsychotyczne vs leki przeciwpsychotyczne + przeciwdepresyjne) wśród pacjentów po pierwszym epizodzie schizofrenii w okresie kilkunastu lat od pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej.

## Metody

### Osoby badane

Niniejsza praca jest częścią większego badania mającego na celu długoterminową ocenę naturalnego przebiegu schizofrenii u osób z nowo rozpoznaną chorobą w okresie od 1998 do 2002 r. Obserwację prowadzono etapami przez 11–15 lat od pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (UMP) i w Wojewódzkim Szpitalu dla Nerwowo i Psychicznie Chorych „Dziekanka” w Gnieźnie, w trakcie której ustalono diagnozę schizofrenii wg kryteriów DSM III.

Pacjenci byli oceniani miesiąc po wypisie ze szpitala (badanie 1 [bad. 1]), 1 rok później (bad. 2) i następnie: 4–6 lat (bad. 3), 7–11 lat (bad. 4), 11–15 lat po badaniu 1 (bad. 5). Więcej szczegółów zamieszczono we wcześniejszych publikacjach (Górna i wsp., 2008; Jaracz i wsp., 2008; Górna i wsp., 2014; Jaracz i wsp., 2015). Spośród 86 chorych we wszystkich punktach czasowych badania uczestniczyło 56 (65,1%) pacjentów (19 kobiet i 37 mężczyzn), w wieku 18–47 lat; śr. 24,8, SD = 6,2) (bad. 1). W analizach uwzględniono tylko te osoby, które otrzymywały leki przeciwpsychotyczne lub przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne. Badanie prowadzono za zgodą komisji bioetycznej UMP, którą uzyskano na początku badania (nr 783/98) oraz przed dalszymi etapami badania (nr 791/09).

### Narzędzia badawcze

Badanie prowadzono przy użyciu standaryzowanych skal oraz kwestionariusza danych społeczno-demograficznych i klinicznych. Informacje o przyjmowanych lekach uzyskiwano zarówno od pacjentów, jak i od ich opiekunów. Objawy negatywne oceniano za pomocą czynnika objawów negatywnych Negative Symptoms Factor Score (NSFS) według Mardera i wsp. (1997). NSFS

obejmuje siedem objawów obecnych w skali PANSS: błądź afektywna (N1), wycofanie emocjonalne (N2), utrudniony kontakt z badającym (N3), wycofanie społeczne (N4), brak spontaniczności (N6), spowolnienie ruchowe (G7) i aktywne unikanie kontaktów społecznych (G16). Jeśli co najmniej jeden z wymienionych objawów był o znacznym nasileniu, tzn. uzyskał 4 lub więcej punktów na 7-punktowej skali (gdzie 1 = brak objawu, a 7 = ekstremalne nasilenie), niezależnie od nasilenia objawów pozytywnych oznaczało to obecność objawów negatywnych (Marder i wsp., 2013). Objawy depresyjne badano w 3., 4. i 5. punkcie czasowym obserwacji. Zastosowano polską wersję Skali Calgary do Oceny Depresji w Schizofrenii (Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS) (Addington i wsp., 1993; Szafranski, 1997). CDSS zawiera 9 pozycji ocenianych na skali od 0 (= brak objawu) do 4 (= znaczne nasilenie objawu). Rozpiętość wyniku sumarycznego wynosi od 0 do 27. Uzyskanie 6 pkt. lub więcej wskazuje na obecność dużego epizodu depresji. Funkcjonowanie społeczne oceniano przy użyciu polskiej wersji Skali Funkcjonowania Społecznego (Social Functioning Scale) Birchwooda (1990), (Załużska, 1997). SFS zawiera 97 pozycji pogrupowanych w 7 podskal. Wynik ogólny stanowi średnia punktów w zakresie od 55 do 145, z wyższą punktacją wskazującą na lepsze funkcjonowanie społeczne. Punkcja powyżej 115 wskazuje na stan remisji funkcjonalnej (Jaracz i wsp., 2015). Jakość życia badano przy pomocy polskiej wersji skali WHOQoL-Bref. Obejmuje ona 24 pozycje testowe oraz dwa odrębne pytania: pyt. 1, dotyczące ogólnej oceny jakości życia, i pyt. 2, dotyczące zadowolenia ze stanu zdrowia według 5-stopniowej skali od 1 (bardzo źle/ bardzo niezadowolony) do 5 = bardzo dobrze/ bardzo zadowolony) (Skevington i Lotfy, 2004; Jaracz i wsp., 2006). W niniejszej pracy uwzględniono ww. dwa pytania ogólne.

### Analizy statystyczne

Obliczenia wykonano przy pomocy programu Statistica 13 firmy TIBCO. Jako poziom istotności przyjęto  $\alpha = 0,05$ . Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy  $p < \alpha$ . W celu zbadania zależności pomiędzy sposobem farmakoterapii i objawami negatywnymi oraz depresyjnymi zastosowano test chi-kwadrat lub test dokładny Fishera. W celu zbadania różnic funkcjonowania społecznego, jakości życia i nasilenia objawów depresyjnych w grupie chorych przyjmujących lek przeciwpsychotyczny i przyjmujących lek przeciwpsychotyczny + lek przeciwdepresyjny zastosowano test Manna-Whitney'a.

## Wyniki

Zdecydowana większość pacjentów przyjmowała leki przeciwpsychotyczne przez cały okres obserwacji.

Odsetki te wynosiły odpowiednio: pomiędzy bad. 1 i 2: 94,6% ( $n = 53$ ), pomiędzy bad. 2 i 3: 92,3% ( $n = 52$ ), pomiędzy bad. 3 i 4: 89,3% ( $n = 50$ ), pomiędzy bad. 4 i 5: 85,7% ( $n = 49$ ). Większość chorych w kolejnych punktach czasowych otrzymywała leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, odpowiednio: 74%, 79%, 70%, 77,5%. Leki pierwszej generacji (typowe) pobierało odpowiednio: 9,4%, 9,6%, 10% i 8,2%. Pozostali otrzymywali leki typowe i atypowe: odpowiednio 16,6%, 11,4%, 20% i 14,3%. Około 30% chorych (tabela 1) przyjmowało dodatkowo leki przeciwdepresyjne (w tym najczęściej inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, ale również inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, leki trójpierścieniowe, sole litu i inne). Trzeba nadmienić, że informacja dotycząca leków nie obejmuje czasu pobytów w szpitalu. W okresach pomiędzy poszczególnymi punktami badania średnia liczba hospitalizacji wynosiła odpowiednio: bad. 1 – bad. 2: 0,43; bad. 2 – bad. 3: 1,13; bad. 3 – bad. 4: 0,70 i bad. 4 – bad. 5: 0,65. Ogółem liczba hospitalizacji u chorych wahała się od 0 do 7.

**Tabela 1.** Sposób farmakoterapii pacjentów w poszczególnych punktach czasowych badania

Badania*	Rodzaj leków	
	przeciwpsychotyczny $n$ (%)	przeciwpsychotyczny + lek przeciwdepresyjny $n$ (%)
Bad. 1 – bad. 2	41 (77,6)	12 (32,4)
Bad. 2 – bad. 3	39 (75,0)	13 (25,0)
Bad. 3 – bad. 4	39 (69,6)	11 (30,4)
Bad. 4 – bad. 5	37 (77,1)	11 (22,9)

\* Pacjenci otrzymujący leki przeciwpsychotyczne w kolejnych etapach badania: bad. 1 – bad. 2:  $n = 53$ ; bad. 2 – bad. 3:  $n = 52$ ; bad. 3 – bad. 4:  $n = 50$ ; bad. 4 – bad. 5:  $n = 48$ .

Obecność co najmniej jednego nasilonego objawu negatywnego ( $\geq 4$  pkt.) w poszczególnych badaniach stwierdzono odpowiednio u: 52%, 65,4%, 62% i 60,4%. W żadnym z punktów czasowych obserwacji nie wykazano istotnego związku pomiędzy częstością objawów deficytowych a sposobem farmakoterapii: monoterapia (leki przeciwpsychotyczne) vs politerapia (leki przeciwpsychotyczne + leki przeciwdepresyjne) ( $p > 0,05$ ), (tabela 2).

Objawy depresyjne w trzech ostatnich badaniach odnotowano u 28,8%, 56% i 56,3% pacjentów. Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy częstością ich występowania a sposobem farmakoterapii ( $p > 0,05$ ), (tabela 3). Nie stwierdzono też różnic w zakresie średnich punktacji w skali CDSS pomiędzy porównywanymi grupami ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 2.** Częstość występowania objawów negatywnych w zależności od sposobu farmakoterapii

Objawy negatywne	Rodzaj leków		$p$
	przeciwpsychotyczny $n$ (%)	przeciwpsychotyczny + lek przeciwdepresyjny $n$ (%)	
Bad. 2	20 (48,8)	8 (66,7)	0,27
Bad. 3	23 (59,0)	11 (84,6)	0,18
Bad. 4	23 (60,5)	8 (72,7)	0,36
Bad. 5	24 (64,9)	5 (45,5)	0,30

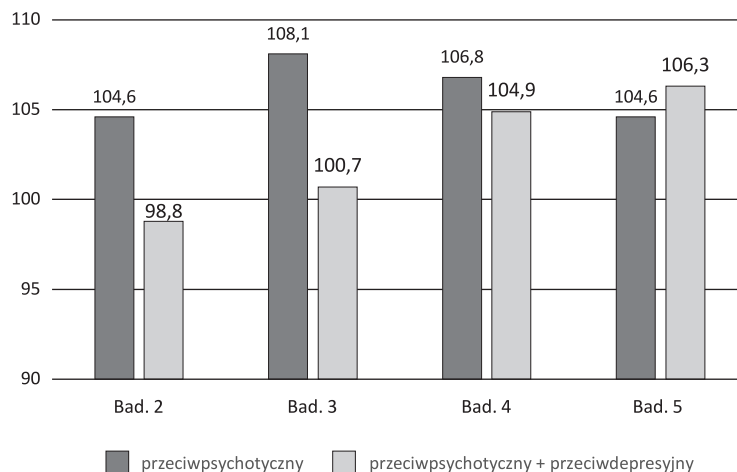
Dla uzupełnienia przeprowadzono dodatkowe analizy dotyczące związku pomiędzy objawami negatywnymi i depresją a wybranymi czynnikami społeczno-demograficznymi i liczbą hospitalizacji. Nie wykazano istotnych zależności pomiędzy częstością występowania objawów negatywnych i płcią ( $p > 0,05$ ) oraz wykształceniem (podstawowe + zasadnicze zawodowe vs średnie + wyższe), chociaż objawy te częściej (%) były obecne u mężczyzn i u osób z niższym poziomem wykształcenia. Zależności nie stwierdzono również w odniesieniu do liczby hospitalizacji psychiatrycznych, poza bad. 5, w którym odnotowana średnia częstość pobytów w szpitalu pomiędzy bad. 4 i 5 była większa u chorych z objawami negatywnymi (śr. 0,21 vs 0,93,  $p = 0,04$ ). W przypadku objawów depresyjnych wyniki analiz były podobne, tzn. wskazujące na brak istotnych zależności z czynnikami społeczno-demograficznymi i liczbą hospitalizacji ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 3.** Częstość występowania objawów depresyjnych w zależności od sposobu farmakoterapii

Objawy depresyjne	Rodzaj leków		$p$
	przeciwpsychotyczny $n$ (%)	przeciwpsychotyczny + lek przeciwdepresyjny $n$ (%)	
Bad. 3	15 (38,0)	9 (69,0)	0,11
Bad. 4	22 (56,0)	6 (55,0)	0,91
Bad. 5	20 (54,0)	7 (64,0)	0,57

Średni poziom funkcjonowania społecznego był dość niski ( $< 115$  pkt.). Ogólna ocena jakości życia oraz zadowolenie ze stanu zdrowia oscyływały wokół 3 pkt. (3 = ani dobrze/ ani źle). Zarówno funkcjonowanie społeczne, jak i jakość życia (poza samooceną stanu zdrowia – pyt. 2 w badaniu 4) nie różniły się istotnie w zależności od rodzaju farmakoterapii ( $p > 0,05$ ), aczkolwiek średnia punktacja analizowanych zmiennych w grupie chorych z monoterapią była na ogół nieco wyższa – ryцина 1 i tabela 4.





**Rycina 1.** Funkcjonowanie społeczne (śr. pkt. SFS) chorych w zależności od sposobu farmakoterapii w poszczególnych punktach czasowych badania ( $p > 0,05$ )

**Tabela 4.** Jakość życia (śr. pyt. 1) i zadowolenie stanu zdrowia (śr. pyt. 2) wg WHOQoL-Bref w zależności od sposobu farmakoterapii w poszczególnych punktach czasowych badania

	WHOQoL Bref*	Rodzaj leków		p
		przeciwpyschotyczny śr.: (SD)	przeciwpyschotyczny + lek przeciwdepresyjny śr.: (SD)	
Bad. 2	Pyt. 1	3,4 (0,9)	2,9 (1,0)	0,12
	Pyt. 2	3,0 (1,0)	2,7 (1,0)	0,31
Bad. 3	Pyt. 1	3,4 (1,2)	3,2 (0,9)	0,86
	Pyt. 2	3,2 (1,2)	3,0 (1,1)	0,87
Bad. 4	Pyt. 1	3,2 (1,1)	3,0 (1,1)	0,49
	Pyt. 2	3,3 (0,9)	2,5 (0,9)	0,03
Bad. 5	Pyt. 1	3,1 (1,1)	2,9 (0,8)	0,52
	Pyt. 2	3,4 (1,1)	2,9 (1,0)	0,88

## Dyskusja

W badanej grupie pacjentów, którzy leczeni byli lekami przeciwpyschotycznymi, objawy negatywne po upływie roku od zakończenia pierwszej hospitalizacji występowały u 52% osób. W kolejnych etapach choroby objawy negatywne były obecne już u ponad 60% badanych, a u znacznego odsetka występowały przez cały okres obserwacji (szczegółowe wyniki nie są pokazane w tej pracy). Uzyskane dane są zgodne z wynikami innych badań, m.in. ABC Schizophrenia Study (an der Heiden i wsp., 2016), w którym odsetek pacjentów z co najmniej jednym objawem negatywnym po ok. 5 i 11 latach od pierwszej hospitalizacji wynosił 50%, oraz CLAMORS Study, w którym wśród chorych ze średnim czasem trwania choroby wynoszącym 15 lat i otrzymujących leki przeciwpyschotyczne, w większości drugiej generacji, odsetek takich

pacjentów wynosił 60,5% (Bobes i wsp., 2010). Zasadniczo wyniki własne, a także cytowanych wyżej badań, jak również innych – starszych i najnowszych doniesień (Mäkinen i wsp., 2008; Sicras-Mainar i wsp., 2014; Patel i wsp., 2015; Sauvé i wsp., 2019) – potwierdzają, że objawy negatywne w schizofrenii od kilkunastu lat stanowią widoczny, poważny problem kliniczny i terapeutyczny.

Większość badanych przez cały okres obserwacji przyjmowała leki przeciwpyschotyczne, głównie nowej generacji. To właśnie ta grupa leków jest rekomendowana w leczeniu objawów negatywnych, ponieważ szybkie ich zastosowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia tych objawów, a także zwiększa zakres możliwej do uzyskania poprawy klinicznej (Szulc i wsp., 2019b). Warunkiem jest jednak prawidłowe rozpoznanie objawów negatywnych, w tym odróżnienie ich od innych objawów schizofrenii (Galderisi i wsp., 2021b) oraz zróżnicowanie co najmniej na objawy pierwotne i wtórne. W odniesieniu do tych drugich, występujących zdecydowanie częściej niż objawy pierwotne, konieczna jest trafna identyfikacja i w miarę możliwości eliminacja ich źródeł. W tym kontekście pożądana jest m.in. optymalizacja leczenia przeciwpyschotycznego, tak aby z jednej strony skutecznie kontrolować objawy wytwórcze, a z drugiej uniknąć objawów niepożądanych w postaci sedacji, osłabionej motywacji i objawów pozapiramidowych. Ponadto istotne jest zastosowanie odpowiednio dobranych dla danej osoby oddziaływań nefarmakologicznych o charakterze wsparcia psychospołecznego oraz promowanie zdrowego stylu życia (Szulc i wsp., 2019b).

Wyniki niektórych badań sugerują, że dodanie leku przeciwdepresyjnego do leków przeciwpyschotycznych może mieć korzystny wpływ na objawy negatywne, chociażby poprzez ewentualną redukcję objawów wtórnych wynikających z obniżonego nastroju (Cerveri i wsp., 2019). W badanej grupie politerapię w postaci leku przeciwpyschotycznego w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym stosowano u 23–32% pacjentów,

co potwierdza stosunkowo dużą popularność tej metody (Jaracz i wsp., 2014). W przeprowadzonej analizie statystycznej nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy sposobem farmakoterapii a częstością występowania objawów negatywnych. Podobnie nie odnotowano związku pomiędzy sposobem farmakoterapii a częstością występowania objawów depresyjnych, które w dwóch ostatnich punktach czasowych obserwacji były obecne u ponad połowy pacjentów. Wyniki te zdają się potwierdzać aktualne doniesienia, które wskazują na brak jasności co do efektów farmakoterapii z dołączonym do leku przeciwpsychotycznym lekiem przeciwdepresyjnym u chorych na schizofrenię z objawami negatywnymi (Galderisi i wsp., 2021b). Wyniki mogą jednakowoż odzwierciedlać realne wskazania do stosowania leków przeciwdepresyjnych u indywidualnych pacjentów, bez których to leków stan psychiczny pacjentów byłby gorszy.

Uzyskanie remisji funkcjonalnej i stanu wyzdrowienia (ang. *recovery*) nie jest możliwe bez istotnej redukcji objawów negatywnych, gdyż stanowią one główne predyktory niskiego poziomu funkcjonowania społecznego i zawodowego, a także ze względu na fakt, że wycofanie społeczne i zmniejszone potrzeby społeczne należą do podstawowych wskaźników objawów negatywnych (Bucci i wsp., 2020; Lahera i wsp., 2019). W badanej grupie nie stwierdzono różnic w zakresie funkcjonowania społecznego i jakości życia w zależności od sposobu leczenia, co jest spójne z wynikami, które wskazują na brak związku pomiędzy sposobem leczenia a występowaniem objawów negatywnych.

## Wnioski

Analiza długoterminowej obserwacji objawów negatywnych uwzględniającej sposób leczenia schizofrenii w warunkach realnego życia nie wskazuje na istotne różnice w zakresie częstości występowania objawów negatywnych pomiędzy grupą pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi a grupą chorych, u których stosowano leki przeciwpsychotyczne w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Uzyskane wyniki zdają się

odzwierciedlać istniejący stan rzeczy w obszarze leczenia schizofrenii – mianowicie fakt, że zmniejszenie objawów negatywnych stanowi wyraźnie niezaspokojoną potrzebę pacjentów i ich opiekunów.

## Ograniczenia

Uzyskane wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem szeregu ograniczeń badania. Po pierwsze, było to badanie obserwacyjne i sposób leczenia pacjentów nie był ukierunkowany na ocenę porównawczą efektywności w znaczeniu: monoterapia vs politerapia w odniesieniu do objawów negatywnych. Po drugie, wśród stosowanych leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych mogły znajdować się leki o różnym mechanizmie działania i różnym prawdopodobieństwie powodowania działań ubocznych, co – niezależnie od przyjętego w pracy podziału – mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Po trzecie, z uwagi na niewielką liczebność próby, kilkunastoletni okres obserwacji oraz kilkuletnie interwały czasowe pomiędzy poszczególnymi punktami badania nie rozpatrywano różnic uwzględniających leki pierwszej i drugiej generacji, jak również ich postaci i dawkowania. Po czwarte, oparto się na deklaracjach pacjentów i ich opiekunów i nie analizowano szczegółowo stopnia „spolegliwości” pacjentów wobec zaleceń terapeutycznych, w tym farmakoterapii (ang. *compliance*). Po piąte, w ocenie objawów negatywnych przyjęto jedynie kryterium znacznego nasilenia objawów, niezależnie od czasu ich trwania i od nasilenia objawów pozytywnych. Pomimo tych wszystkich zastrzeżeń, wydaje się jednak, że uzyskane wyniki przedstawiają realistyczny obraz codziennej praktyki w zakresie leczenia chorych na schizofrenię.

**Podziękowania:** Autorzy składają serdeczne podziękowania mgr Marii Wilkiewicz, dr Annie Smelkowskiej, mgr Renacie Przybylskiej z Zakładu Pielęgniarstwa Neurologicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu za cenną pomoc w pracach organizacyjnych dotyczących tego badania. ■

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## References / Piśmiennictwo

1. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. Br J Psychiatry. Suppl. 1993; 22: 39–44.
2. Birchwood M, Smith J, Cochrane R, Wetton S, Copestake S. The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1990;157: 853–859.
3. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. CLAMORS Study Collaborative Group. Prevalence of negative symptoms in

- outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(3): 280–286.
4. Bucci P, Mucci A, van Rossum IW, Aiello C, Arango C, Baandrup L i wsp. Persistent negative symptoms in recent-onset psychosis: Relationship to treatment response and psychosocial functioning. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020; 34: 76–86.
  5. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 1525–1535.
  6. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 519–534.
  7. Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, Nordentoft M, Mucci A, Sabé M i wsp. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2021; 64(1): e21. (a)
  8. Galderisi S, Mucci A, Dollfus S, Nordentoft M, Falkai P, Kaiser S i wsp. EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2021; 1864(1): e23. (b)
  9. García-Fernández L, Romero-Ferreiro V, Sánchez-Pastor L, Dompablo M, Martínez-Gras I, Espejo-Saavedra JM i wsp. Impact of negative symptoms on functioning and quality of life in first psychotic episodes of schizophrenia. *J Clin Med* 2022; 11(4): 983.
  10. Górna K, Jaracz K, Jaracz J, Kiejda J, Grabowska-Fudala B, Rybakowski J. Funkcjonowanie społeczne i jakość życia u chorych na schizofrenię – zależność z remisją objawową i czasem trwania choroby. *Psychiatr Pol*. 2014; 48(2): 277–88.
  11. Górna K, Jaracz K, Rybakowski F, Rybakowski J. Determinants of objective and subjective quality of life in first-time-admission schizophrenic patients in Poland: a longitudinal study. *Qual Life Res*. 2008; 17(2): 237–247.
  12. an der Heiden W, Leber A, Häfner H. Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 266(5): 387–396.
  13. Jaracz J, Tetera-Rudnicka E, Kujath D, Raczynska A, Stoszek S, Czernaś W i wsp. The prevalence of antipsychotic polypharmacy in schizophrenic patients discharged from psychiatric units in Poland. *Pharmacol Rep* 2014; 66(4): 613–617.
  14. Jaracz K, Górna K, Kiejda J, Grabowska-Fudala B, Jaracz J, Suwalska A, Rybakowski JK. Psychosocial functioning in relation to symptomatic remission: A longitudinal study of first episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2015; 30(8): 907–913.
  15. Jaracz K, Górna K, Kiejda J, Rybakowski J. Prospektywna ocena wczesnego przebiegu schizofrenii u kobiet i mężczyzn po pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej. *Psychiatr Pol* 2008; 42(1): 33–46.
  16. Jaracz K, Kalfoss M, Górna K, Baczyk G. Quality of life in Polish respondents: psychometric properties of the Polish WHOQOL-Bref. *Scand J Caring Sci* 2006; 20(3): 251–260.
  17. Kaiser S, Heekeren K, Simon JJ. The negative symptoms of schizophrenia: category or continuum? *Psychopathology* 2011; 44(6): 345–53.
  18. Lahera G, Gálvez JL, Sánchez P, Martínez-Roig M, Pérez-Fuster JV, García-Portilla P i wsp. Functional recovery in patients with schizophrenia: recommendations from a panel of experts. *BMC Psychiatry* 2018; 18, 176.
  19. Mäkinen J, Miettunen J, Isohanni M, Koponen H. Negative symptoms in schizophrenia: a review. *Nord J Psychiatry* 2008; 62(5): 334–341.
  20. Marder SR, Alphas L, Anghelescu IG, Arango C, Barnes TR, Caers I i wsp. Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150(2–3): 328–333.
  21. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(12): 538–546.
  22. Mosolov SN, Yaltonskaya PA. Primary and secondary negative symptoms in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2022; 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>.
  23. Patel R, Jayatileke N, Broadbent M, Chang CK, Fokett N, Gorrell G i wsp. Negative symptoms in schizophrenia: A study in a large clinical sample of patients using a novel automated method. *BMJ Open* 2015; 5(9): e007619.
  24. Sauvé G, Brodeur MB, Shah JL, Lepage M. The prevalence of negative symptoms across the stages of the psychosis continuum. *Harv Rev Psychiatry* 2019; 27(1): 15–32.
  25. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: A population-based study. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 225.
  26. Siegrist K, Millier A, Amri I, Aballéa S, Toumi M. Association between social contact frequency and negative symptoms, psychosocial functioning and quality of life in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2015; 230(3): 860–866.
  27. Skevington S, Lotfy M. World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL. *Qual Life Res* 2004; 13(2): 299–310.
  28. Szafranski T. Skala Calgary do oceny depresji w schizofrenii. *Post Psychiatr Neurol* 1997; 6: 333–343.
  29. Szulc A, Samochowiec J, Gałeczki P, Wojnar M, Heitzman J, Dudek D. Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi: standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 1. *Psychiatr Pol* 2019; 53(3): 497–524. (a)
  30. Szulc A, Dudek D, Samochowiec J, Wojnar M, Heitzman J, Gałeczki P. Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi: standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2. *Psychiatr Pol* 2019; 53(3): 525–540. (b)
  31. Załuska M. Skala funkcjonowania społecznego (SFS) Birchwooda jako narzędzie oceny funkcjonowania chorych na schizofrenię. *Post Psychiatr Neurol* 1997; 6: 237–251.

