

## Potencjalna rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w terapii schizofrenii oraz profilaktyce wtórnej wśród osób zagrożonych rozwojem psychozy: dane z randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych oraz metaanaliz

The potential role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in therapy of schizophrenia and secondary prophylaxis of individuals at high risk of psychosis: data from randomised placebo controlled clinical trials and meta-analyses

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Tomasz Pawełczyk, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: tomasz.pawelczyk@umed.lodz.pl

Praca wykonana w związku z realizacją projektu badawczego nr N N402 243435 wspieranego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego  
This paper was supported by the grant number N N402 243435 from the Polish Ministry of Science and Higher Education

### Streszczenie

Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT) omega-3 należą do substancji egzogennych, co oznacza, iż muszą być dostarczane z pożywieniem, ponieważ organizm nie posiada zdolności ich efektywnego wytwarzania. Egzogennymi WKT omega-3 są kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozahexaenowy (DHA). Naturalne źródło EPA i DHA stanowią tłuste ryby słonowodne: makrela, śledź, łosoś oraz owoce morza. Okazało się, iż WKT omega-3 mają korzystne działanie w hipercholesterolemii, niewydolności krążenia, nadciśnieniu tętniczym, przewlekłych stanach zapalnych, miażdżycy, zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem. Zaobserwowano także pozytywny wpływ WKT omega-3 na kluczowe procesy warunkujące prawidłowy rozwój i dojrzewanie ośrodkowego układu nerwowego: dojrzewanie i migrację neuronów, tworzenie kolców dendrytycznych, synaptogenezę, redukcję połączeń synaptycznych, procesy plastyczności neuronalnej. Zgodnie z hipotezą neurorozwojową schizofrenii upośledzenie powyższych procesów prowadzi u osobników podatnych do dyskretnych zaburzeń cytoarchitektoniki i funkcji obwodów neuronalnych, co przy udziale dodatkowych środowiskowych czynników patogenetycznych może prowadzić do rozwoju schizofrenii, najczęściej w okresie adolescencji lub wczesnej dorosłości. Według D. Horrobina podłożem biochemicznym hipotezy neurorozwojowej może być dysfunkcja metabolizmu fosfolipidów błonowych złożonych między innymi z WKT, co ma bezpośrednio odpowiadać za upośledzenie procesów rozwojowych, zaburzenia neurotransmisji i wreszcie obserwowane objawy kliniczne. Badacze zgromadzili liczne dane wskazujące na występowanie zaburzeń metabolizmu WKT omega-3 u chorych na schizofrenię oraz ich krewnych, a także u osób zagrożonych rozwojem psychozy. Również wyniki badań epidemiologicznych oraz suplementacyjnych wskazują na korzystny efekt kliniczny uzupełniającego podawania WKT omega-3 u chorych na schizofrenię. Niniejsza praca podsumowuje wyniki randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych nad skutecznością WKT omega-3 w leczeniu schizofrenii oraz profilaktyce wtórnej u osób z wysokim ryzykiem rozwoju psychozy.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, badania kliniczne, leczenie, suplementacja

### Summary

Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are considered to be essential nutrients, which means they have to be delivered with food, because human body cannot produce them effectively. Eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids belong to essential omega-3 PUFAs. The saltwater sea fat fish such as mackerel, herring, salmon as well as sea food are the natural source of DHA and EPA. Omega-3 PUFAs turned to have advantageous effects in

hypercholesterolaemia, congestive heart failure, hypertension, chronic inflammatory conditions, atherosclerosis, age-related macular degeneration. PUFAs beneficial effects on the key central nervous system developmental processes such as neuronal maturation and migration, dendritic spines formation, synaptogenesis, pruning and neuronal plasticity were also observed. The dysfunction of these processes leads to subtle cytoarchitecture and functional abnormalities of neuronal connections in vulnerable individuals according to neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. These changes interacting with additional environmental pathogenetic factors may induce schizophrenia development usually in adolescence or early adulthood. The biochemical substrate of neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia is, according to D. Horrobin, the dysfunction of neuronal membranes phospholipids composed of PUFAs among other things. That dysfunction is to be directly responsible for developmental and neurotransmission abnormalities and the clinical symptoms observed. There is accumulating evidence coming from epidemiological and open-label supplementation trials indicating the advantageous effects of omega-3 PUFAs used as adjunct in schizophrenia patients. The following paper summarizes the available literature concerning randomised clinical trials assessing the efficacy of omega-3 PUFAs in schizophrenia and ultra high risk states for psychosis development.

**Key words:** schizophrenia, polyunsaturated fatty acids omega-3, clinical trials, treatment, supplementation

## WPROWADZENIE

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT) omega-3 są niezbędne dla prawidłowego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, jego funkcji i procesów plastyczności neuronalnej<sup>(1)</sup>. Ich metabolity służą jako tzw. drugie przekazywacze, są też źródłem naturalnego agonisty receptorów kanabinoidowych typu 1 (CB1)<sup>(2)</sup>. Badania z dziedziny biologii komórkowej i molekularnej wskazują, że WKT omega-3 warunkują utrzymanie wysokiej płynności neuronalnych błon komórkowych<sup>(3)</sup>. Są one także modulatorami procesów neurotransmisji dopaminergicznej<sup>(4)</sup> oraz serotonergicznej<sup>(5)</sup>. WKT omega-3 mogą też modyfikować procesy ekspresji genów<sup>(6,7)</sup>. Co więcej, odkrycie neuroprotektyn będących metabolitami WKT omega-3 wskazuje, że substancje te mają również właściwości neuroprotektynowe<sup>(8)</sup>. Badania prowadzone na zwierzętach oraz z udziałem ludzi dostarczają przekonujących dowodów, że niedobór kwasów tłuszczowych podczas ciąży oraz we wczesnym dzieciństwie wiąże się z rozwojem zaburzeń rozwojowych i zaburzeń zachowania, których można uniknąć po zastosowaniu odpowiedniej suplementacji<sup>(9)</sup>. W wielu zaburzeniach psychicznych wykazano w badaniach przyżyciowych oraz *post mortem* występowanie zaburzeń metabolizmu WKT omega-3<sup>(10)</sup>. Wśród nich można wymienić: schizofrenię, chorobę afektywną dwubiegunową, zaburzenia depresyjne nawracające, zespół hiperkinetyczny. U chorych na schizofrenię oraz ich krewnych I stopnia w badaniach z wykorzystaniem metod spektroskopii rezonansu magnetycznego wykazano istnienie zaburzeń w budowywania WKT do fosfolipidów błon komórkowych oraz wzmoczenie ich rozpad w następstwie pobudzenia aktywności fosfolipazy A2 (PLA2)<sup>(11-13)</sup>. Opisywane zmiany obserwowano również przed rozpoznaniem choroby<sup>(12)</sup>. U pacjentów ze schizofrenią stwierdzono ponadto zmniejszenie zawartości WKT, a szczególnie kwasu arachidonowego (AA) w błonach komórkowych erytrocytów, fibroblastów i płytek krwi<sup>(14)</sup>. Obniżenie zawartości kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i AA obserwowano także u dotychczas nieleczonych chorych z pierwszym epizodem schizofrenii<sup>(15)</sup>. Badania przeprowadzone u naczelnych dowiodły, iż zawartość WKT w ery-

trocytach odzwierciedla ich stężenie w błonach komórkowych neuronów<sup>(16)</sup>. W osoczu, surowicy i płytkach krwi chorych na schizofrenię wykazano oprócz tego wzmoczenie aktywności PLA2 – głównego enzymu odpowiedzialnego za katabolizm fosfolipidów błonowych przebiegający z uwolnieniem WKT omega-3<sup>(17)</sup>. Opisywane zaburzenia metabolizmu WKT u chorych ze schizofrenią znajdują też potwierdzenie w nieprawidłowym wyniku testu niacynowego polegającego na wystąpieniu rumienia w odpowiedzi na doustne podanie niacyny lub jej estru etylowego przy aplikacji skórnej. Reakcja ta jest zależna od rozszerzenia drobnych naczyń krwionośnych w odpowiedzi na pobudzenie receptorów prostaglandynowych D2 jej naturalnym agonistą (PGD2) będącym metabolitem kwasu arachidonowego. Upośledzenie powstawania rumienia w teście niacynowym odzwierciedla zaburzenia metabolizmu WKT omega-3 i omega-6 w przebiegu schizofrenii<sup>(18)</sup>.

Badania epidemiologiczne wskazują na związek częstości występowania schizofrenii z doświadczaniem niedoborów żywieniowych w okresie prenatalnym, co wykazano na podstawie badań kohort rekrutowanych z populacji dotkniętych głodem w Holandii w latach 1944-1945 oraz w Chinach w końcu lat pięćdziesiątych<sup>(19-22)</sup>. W badaniach tych przeprowadzonych w latach 80. i 90. XX wieku obserwowano istotny, ponad dwukrotny wzrost częstości występowania schizofrenii<sup>(19-22)</sup>.

Udowodniono również istnienie ochronnego wpływu karmienia naturalnego, bogatego w WKT, na rozwój schizofrenii w porównaniu z karmieniem sztucznym<sup>(23)</sup>, szczególnie w populacjach o podwyższonym ryzyku rozwoju tej choroby<sup>(24)</sup>. W analizie retrospektywnej wieloośrodkowego badania IPSS (International Pilot Study of Schizophrenia) stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy spożyciem produktów bogatych w WKT omega-3 a nasileniem objawów schizofrenii<sup>(25)</sup>. Podobne wyniki w badaniu obserwacyjnym uzyskali Mellor i wsp.<sup>(26)</sup> – większe spożycie WKT omega-3 wiązało się z mniejszym nasileniem objawów psychopatologicznych.

Opisane badania zachęciły do przeprowadzenia badań suplementacyjnych otwartych, w których zaobserwowano, iż stosowanie WKT jako uzupełnienia leczenia istotnie poprawia stan kliniczny chorych na schizofrenię w zakresie objawów psycho-

patologicznych (PANSS) oraz zmniejsza nasilenie poneuroleptycznych objawów niepożądanych<sup>(26-28)</sup>. Dokładny opis tych badań znajduje się w odrębnej publikacji autorów. Kontynuacją wcześniej przeprowadzonych badań były randomizowane, kontrolowane placebo próby kliniczne (RCT) oceniające wpływ suplementacji WKT omega-3 u pacjentów ze schizofrenią i osób zagrożonych rozwojem psychozy. Niniejsza praca stanowi podsumowanie tych RCT oraz metaanaliz przeprowadzonych na ich podstawie.

### DANE Z RANDOMIZOWANYCH, KONTROLOWANYCH PLACEBO BADAŃ SUPLEMENTACYJNYCH: WKT JAKO UZUPEŁNIENIE LECZENIA LPP

Pierwsze randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzili Peet i wsp.<sup>(29)</sup> Dokonali oni oceny wpływu interwencji złożonej z WKT omega-3 w grupie 55 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii pozostających na stabilnych dawkach leków przeciwpsychotycznych, które nie były zmieniane w czasie trwania badania. Do badania włączono chorych z aktywnymi objawami schizofrenii o nasileniu >40 pkt w skali PANSS. Pacjenci byli randomizowani do trzech interwencji terapeutycznych: a) EPA – 2 g/d, n=15; b) DHA – 2 g/d, n=16; c) placebo – olej kukurydziany, n=14. Badane osoby nie różniły się nasileniem objawów przed rozpoczęciem interwencji. Analiza uzyskanych danych wykazała istotny korzystny wpływ EPA w zakresie całkowitego wyniku PANSS w porównaniu z placebo oraz istotną przewagę interwencji złożonej z EPA nad DHA w zakresie poprawy wymiaru pozytywnego ocenianego za pomocą PANSS (P-PANSS). Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie zmiany wymiaru negatywnego PANSS. Biorąc pod uwagę odsetek pacjentów, którzy uzyskali ponad 25% poprawę nasilenia objawów wg PANSS – kryterium przyjmowane w większości badań leków przeciwpsychotycznych – wykazano znaczącą przewagę EPA nad DHA i placebo. W grupie otrzymującej EPA stwierdzono istotną korelację pomiędzy wyjściowym stężeniem EPA w błonach komórkowych erytrocytów a zmniejszeniem nasilenia objawów pozytywnych. Największą poprawę uzyskali chorzy z wysokim wyjściowym stężeniem EPA (wsp. korelacji Pearsona  $r=0,71$ ) i AA ( $r=0,58$ ). W dalszych obliczeniach z wykorzystaniem metod analizy regresji wielorakiej stwierdzono, iż tylko początkowe stężenie EPA stanowiło predyktor uzyskania poprawy klinicznej, który odpowiadał za około 44% wariacji tej cechy. Podobnych istotnych korelacji nie obserwowano w pozostałych grupach ani w całej populacji badanej. Korzystne wyniki zachęciły autorów do przeprowadzenia badania suplementacyjnego RCT z użyciem EPA w monoterapii u chorych na schizofrenię, co zostanie opisane w dalszej części artykułu.

Kolejne RCT z wykorzystaniem EPA jako terapii uzupełniającej leczenie neuroleptykiem przeprowadzili amerykańscy badacze Fenton i wsp.<sup>(30)</sup> Zaprojektowali oni badanie, którego celem była ocena wpływu Etyl-EPA stosowanego jako uzupełnienie terapii neuroleptykiem na stan kliniczny i funkcje poznawcze osób z diagnozą schizofrenii i zaburzenia schizoafek-

tywnego. Do badania zostało włączonych 87 pacjentów z ww. rozpoznaniem, którzy byli randomizowani do grup otrzymujących placebo (n=44) albo Etyl-EPA (n=43) w dawce 3 g/d. Interwencja trwała 16 tygodni. Pacjenci musieli spełniać następujące kryteria: stabilny stan kliniczny i dawka leku przeciwpsychotycznego od przynajmniej 3 dni, brak zamiaru zmiany leczenia w okresie interwencji, obecność objawów rezydualnych o istotnym nasileniu (PANSS >45 pkt) bądź wynik jednej z pozycji objawów pozytywnych lub negatywnych PANSS >4 pkt albo przynajmniej 3 pozycji wymiaru pozytywnego lub negatywnego na poziomie 3 pkt. Pacjenci byli oceniani w skalach klinicznych: PANSS, Ogólnego Wrażenia Klinicznego (Clinical Global Impression, CGI), Depresji Montgomery'ego-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) oraz skalach oceniających nasilenie objawów pozapiramidowych, takich jak wspomniane wcześniej AIMS oraz SAS. Sprawność wybranych funkcji poznawczych poddano ocenie za pomocą baterii testów neuropsychologicznych przystosowanej do wykonywania powtarzanych pomiarów. Analizy wykonano zgodnie z intencją leczenia (*intention-to-treat analysis*, ITT) w wersji powielania ostatniej obserwacji (*last observation carried forward*, LOCF). Ostateczna analiza dotyczyła danych 75 pacjentów. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 40 lat, 61% stanowili mężczyźni. Około 80% pacjentów legitymowało się wyższym wykształceniem, u 70% rozpoznano schizofrenię, a u 30% – zaburzenie schizoafektywne. Czas trwania choroby wynosił blisko 20 lat, przeciętna liczba hospitalizacji w tej grupie niespełna 11. Wszyscy poza jednym pacjentem otrzymywali neuroleptyk, 22% było leczonych dwoma lekami przeciwpsychotycznymi, u 39% chorych stosowano rysperydon, olanzapinę lub kwetiapinę, a u 28% klozapinę. Badacze ci nie stwierdzili istotnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą Etyl-EPA oraz placebo w zakresie wszystkich ocenianych zmiennych, chociaż badanie było zaplanowane do wykrycia przeciętnych efektów. Ich zdaniem obserwowana siła efektu placebo mogła wyjaśniać poprawę odnotowaną w badaniach otwartych. W podsumowaniu badacze podkreślili, że analizowana przez nich populacja charakteryzowała się znacznym nasileniem objawów, pomimo stosowania intensywnego leczenia, długotrwałym przebiegiem choroby oraz włączeniem do badania osób z rozpoznaniem zaburzenia schizoafektywnego. Cechy te odróżniały badanie Fentona i wsp. od wcześniej przeprowadzonych, w których obserwowano korzystny wpływ EPA. Grupa badaczy pod kierunkiem M. Peeta i D. Horrobina opublikowała w 2002 roku wyniki kolejnego, tym razem wieloosrodkowego badania RCT oceniającego wpływ różnych dawek Etyl-EPA na stan kliniczny osób ze schizofrenią leczonych lekami przeciwpsychotycznymi<sup>(31)</sup>. Pacjenci byli rekrutowani z 9 ośrodków klinicznych zlokalizowanych w Wielkiej Brytanii. Wszyscy należeli do populacji ambulatoryjnej chorych na schizofrenię, którzy pomimo terapii LPP charakteryzowali się nasileniem objawów powyżej 50 pkt wg PANSS lub 15 pkt w podskali objawów pozytywnych PANSS. Pacjenci pozostawali na stabilnym leczeniu przeciwpsychotycznym przez co najmniej miesiąc: 27% otrzymywało klozapinę, 31% klasyczny neuroleptyk (KN), a 42% lek przeciwpsychotyczny II generacji (LPIIG).

Nie zmieniano leczenia w trakcie trwania badania. Chorych randomizowano do 4 grup otrzymujących EPA w trzech alternatywnych dawkach: 4, 2 i 1 g/d lub placebo – olej parafinowy. Okres interwencji wynosił 12 tygodni. Stan kliniczny pacjentów oceniano w skalach klinicznych opisujących nasilenie objawów (PANSS, MADRS) oraz nasilenie objawów niepożądanych (w Skali Nasilenia Objawów Niepożądanych Uniwersytetu w Liverpoolu – Liverpool University Neuroleptic Side Effects Rating Scale, LUNTERS – SAS, BARS, AIMS). Analizę statystyczną wykonano zgodnie z intencją leczenia (ITT – LOCF). W analizach statystycznych (ANCOVA, regresja logistyczna) kontrolowano potencjalne zmienne zakłócające: ośrodek kliniczny, wyjściowe wartości testów, czas trwania choroby, stosowany neuroleptyk. Podsumowując wyniki badania, badacze stwierdzili: a) brak istotnych różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie zmian wyników w skalach AIMS, LUNTERS, BARS, SAS; b) brak istotnych zmian zawartości DHA, EPA, AA w erytrocytach w grupie chorych otrzymujących placebo i leczonych klozapiną; c) istotny wzrost zawartości EPA, DHA i AA w erytrocytach osób otrzymujących placebo i leczonych KN i LPIIG; d) istotny, zależny od dawki wzrost zawartości EPA w erytrocytach we wszystkich grupach otrzy-

mujących Etyl-EPA; e) istotny wzrost zawartości DHA i AA erytrocytów wśród leczonych klozapiną i otrzymujących 2 g/d Etyl-EPA oraz istotne ich obniżenie wśród pacjentów otrzymujących 4 g/d Etyl-EPA; f) istotny wzrost zawartości AA i DHA u leczonych LPIIG i otrzymujących placebo lub Etyl-EPA 1 lub 2 g/d, a także spadek w grupie otrzymującej 4 g Etyl-EPA na dobę; g) wśród leczonych KN zmiany DHA i AA były niewielkie, choć istotne w grupie otrzymującej placebo. W zakresie nasilenia objawów psychopatologicznych obserwowano istotną poprawę w zakresie PANSS we wszystkich ramionach badania oraz MADRS w grupie otrzymującej placebo. Wśród leczonych KN i LPIIG nie wykazano istotnych różnic w zakresie poprawy PANSS i MADRS pomiędzy otrzymującymi placebo lub poszczególne dawki Etyl-EPA. Z kolei odmienne wyniki uzyskano u osób leczonych klozapiną: pacjenci otrzymujący placebo nie wykazywali istotnych zmian zawartości WKT w erytrocytach oraz w żadnej z ocenianych skal, w przeciwieństwie do otrzymujących Etyl-EPA, u których obserwowano istotną poprawę w zakresie PANSS i MADRS, przy czym największy stopień poprawy uzyskali pacjenci przyjmujący Etyl-EPA w dawce 2 g/d. Dla tej ostatniej grupy wykazano istnienie istotnej różnicy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w zakresie cał-

Autorzy i rok publikacji	Populacja	Rodzaj badania	Rodzaj interwencji	Czas trwania	n	Wyniki
Peet i wsp., 2001 <sup>(29)</sup>	SCZ	RCT, terapia uzupełniająca	EPA lub DHA – 2 g/d	12 tyg.	45	Istotnie większa poprawa w skali ogólnej PANSS podczas terapii EPA w porównaniu z DHA i placebo; EPA skuteczniejszy w porównaniu z DHA wobec objawów pozytywnych
Fenton i wsp., 2001 <sup>(30)</sup>	SCZ, SAD	RCT, terapia uzupełniająca	Etyl-EPA – 3 g/d	16 tyg.	87	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami Etyl-EPA i placebo w zakresie nasilenia objawów pozytywnych, negatywnych, zaburzeń funkcji poznawczych, nastroju i nasilenia EPS
Peet i wsp., 2001 <sup>(29)</sup>	SCZ	RCT, monoterapia	EPA – 2 g/d	12 tyg.	26	Istotnie niższe nasilenie objawów w skali ogólnej PANSS wśród przyjmujących EPA w porównaniu z grupą placebo; istotnie więcej pacjentów wymagało włączenia LPP w czasie trwania badania w grupie placebo w porównaniu z grupą otrzymującą EPA
Peet i wsp., 2002 <sup>(31)</sup>	SCZ	RCT, terapia uzupełniająca	Etyl-EPA – 1, 2 albo 4 g/d lub Etyl-EPA wraz z KN lub LPIIG	12 tyg.	115	Istotnie większa poprawa w zakresie całkowitego wyniku w skali PANSS u chorych leczonych CLZ + Etyl-EPA w porównaniu z leczeniem CLZ + placebo; brak różnic Etyl-EPA vs placebo w grupach leczonych KN i LPIIG
Emsley i wsp., 2002 <sup>(32)</sup>	SCZ	RCT, terapia uzupełniająca	Etyl-EPA – 3 g/d	12 tyg.	40	Istotnie większa redukcja nasilenia objawów w ogólnej skali PANSS, skali nasilenia EPS w grupie przyjmującej Etyl-EPA w porównaniu z placebo
Amminger i wsp., 2007 <sup>(34)</sup>	ARMS	RCT, monoterapia	EPA – 0,84 g/d plus DHA – 0,7 g/d	12 tyg.	81	W grupie otrzymującej WKT istotnie rzadziej obserwowano przejście w psychozę niż w grupie przyjmującej placebo; obserwowano również istotnie większą poprawę w skali objawów pozytywnych i całkowitej PANSS oraz skali GAF
Berger i wsp., 2007 <sup>(38)</sup>	FEP	RCT, terapia uzupełniająca	Etyl-EPA – 2 g/d	12 tyg.	80	Brak istotnych różnic w zakresie zmian nasilenia objawów w 12. tygodniu, istotnie szybszy efekt terapii w grupie z psychozą nieafektywną otrzymującej Etyl-EPA; istotnie niższe zużycie LPP i nasilenie EPS w grupie otrzymującej Etyl-EPA w porównaniu z placebo
Berger i wsp., 2008 <sup>(33)</sup>	FEP	RCT, terapia uzupełniająca, subanaliza badania RCT z 2007 roku	Etyl-EPA – 2 g/d	12 tyg.	24	Wzrost zawartości glutationu w OUN; wzrost ilorazu glutaminian/glutamina w lewej półkuli; korelacja pomiędzy poprawą w zakresie objawów negatywnych a wzrostem zawartości glutationu

n – liczba pacjentów; SCZ – schizofrenia; EPA – kwas eikozapentaenowy; DHA – kwas dokozaheksaenowy; PANSS – Skala Zespołu Pozytywnego i Negatywnego; RCT – badanie randomizowane, kontrolowane z podwójnie ślepią próbą; SAD – zaburzenie schizoafektywne; Etyl-EPA – ester etylowy kwasu eikozapentaenowego; EPS – objawy pozapiramidowe; LPP – lek przeciwpsychotyczny; KN – klasyczne neuroleptyki; LPIIG – leki przeciwpsychotyczne II generacji; CLZ – klozapina; ARMS – At-Risk Mental State; GAF – Skala Ogólnego Funkcjonowania; FEP – pierwszy epizod psychozy

Tabela 1. Wykaz randomizowanych, kontrolowanych placebo badań suplementacyjnych z wykorzystaniem WKT omega-3 przeprowadzonych wśród pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i innych zaburzeń psychotycznych, a także w stanach prepsychotycznych

kowitego wyniku PANSS i jej podskali psychopatologii ogólnej (G-PANSS). Stopień poprawy w grupie leczonej klozapiną był zbliżony do efektu uzyskiwanego przy leczeniu LPIIG, wyniki porównywano z brakiem leczenia. Ponadto w badaniu zaobserwowano istnienie istotnej i silnej ( $r=0,7-0,8$ ) korelacji stężenia AA w erytrocytach oraz nasilenia poprawy klinicznej ocenianej za pomocą PANSS i MADRS. Leczenie było bezpieczne, nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie częstości występowania objawów niepożądanych. Badacze wyjaśnili rezultat uzyskany w grupie leczonej klozapiną wpływem tego leku na produkcję apolipoproteiny D (ApoD), która wiąże i transportuje AA, co zbiegło się z korzystnym efektem dawki 2 g/d Etyl-EPA prowadzącym do wzrostu zawartości AA w błonach komórkowych erytrocytów, co z kolei korelowało ze stopniem poprawy uzyskanej w skalach klinicznych.

Kolejne randomizowane, kontrolowane placebo badanie suplementacyjne przeprowadzili południowoafrykańscy badacze Emsley i wsp.<sup>(32)</sup> Do badania rekrutowano chorych na schizofrenię w wieku 18-55 lat leczonych przez przynajmniej 6 miesięcy neuroleptykiem w stałej dawce, którzy nie uzyskali zadowalającej poprawy i wykazywali nasilenie objawów psychopatologicznych >50 pkt wg PANSS. Pacjenci byli randomizowani z zastosowaniem rygorów podwójnie ślepej próby do dwóch grup: otrzymującej placebo – 3 g/d oleju parafinowego, lub Etyl-EPA – 3 g/d. Długość interwencji wynosiła 12 tygodni. Zmiany stanu psychicznego oceniano za pomocą PANSS, a nasilenie objawów niepożądanych za pomocą Skali Oceny Objawów Pozapiramidowych (Extrapyramidal Symptom Rating Scale, ESRS). Dieta pacjentów była dokładnie kontrolowana podczas trwania badania. Analizę przeprowadzono według procedury ITT-LOCF. W analizach (ANCOVA) kontrolowano zawartość EPA w diecie, stosowane leczenie, czas trwania choroby oraz płeć. Średnia wieku badanych wynosiła nieco ponad 44 lata, a przeciętny czas trwania choroby – 23 lata; średnia dobowo dawka stosowanych leków przeciwpsychotycznych wynosiła w przeliczeniu na chloropromazyne niespełna 1000 mg. Grupy badane nie różniły się istotnie w zakresie zmiennych demograficznych i oceniających nasilenie choroby. W czasie trwania badania nie zmieniano leczenia przeciwpsychotycznego. Po 12 tygodniach jego trwania zaobserwowano istotną różnicę w zakresie poprawy stanu klinicznego (PANSS) na korzyść Etyl-EPA w porównaniu z placebo. Przeciętna poprawa w skali PANSS wynosiła w grupie otrzymującej Etyl-EPA niespełna 17%, a w grupie placebo – 4,2%. Oddzielenie ramienia aktywnego od placebo obserwowano w 3. tygodniu badania. Różnica była najwyższa w grupie leczonej KN. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie globalnego nasilenia objawów pozapiramidowych wg ESRS. W zakresie poprawy w podskalach PANSS istotną różnicę pomiędzy grupami stwierdzono w podskali psychopatologii ogólnej (G-PANSS) na korzyść Etyl-EPA w porównaniu z placebo. Grupa otrzymująca Etyl-EPA uzyskiwała również istotnie większą poprawę w podskali ostrych dyskinaz ESRS. Zakres i szybkość uzyskanej poprawy badacze uznali za satysfakcjonujące, biorąc pod uwagę trudności terapeutyczne obserwowane wśród osób włączonych do badania.

W 2007 roku australijscy badacze Berger i wsp. opublikowali pracę, w której przedstawili wyniki badania RCT oceniającego wpływ suplementacji Etyl-EPA stosowanej jako uzupełnienie leczenia lekiem przeciwpsychotycznym (LPP) w grupie chorych z pierwszym epizodem psychozy (FEP). Do badania włączono 80 pacjentów z FEP, którzy byli randomizowani do dwóch ramion badawczych: placebo oraz 2 g/d Etyl-EPA. Czas trwania interwencji wynosił 12 tygodni. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były zmiana nasilenia objawów psychopatologicznych oraz czas do uzyskania istotnej poprawy. Tolerancja terapii oraz dawka leku przeciwpsychotycznego stanowiły drugorzędowe punkty końcowe. W analizie uwzględniającej wyniki uzyskane przed włączeniem interwencji nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie zmian nasilenia objawów mierzonych za pomocą PANSS. Analiza regresji metodą proporcjonalnego hazardu Coksa ujawniła istotny efekt interakcji grupy i diagnozy dla czasu terapii do uzyskania poprawy, który był istotnie krótszy w grupie pacjentów z psychozą nieafektywną otrzymujących Etyl-EPA. Pacjenci z grupy otrzymującej Etyl-EPA wymagali od 4. do 6. tygodnia badania o 20% mniejszej dawki LPP w porównaniu z grupą placebo, co było różnicą istotną statystycznie. W grupie otrzymującej Etyl-EPA obserwowano również istotnie niższe nasilenie objawów pozapiramidowych w pierwszych 9 tygodniach badania, a także rzadsze występowanie zapań i zaburzeń funkcji seksualnych w porównaniu z grupą placebo. W podsumowaniu badacze stwierdzili, że terapia Etyl-EPA uzupełniająca leczenie LPP może przyspieszać odpowiedź terapeutyczną i poprawiać tolerancję farmakoterapii w przebiegu pierwszego epizodu psychozy, szczególnie nieafektywną.

Berger wraz z zespołem australijskich badaczy<sup>(33)</sup> przeprowadzili także subanalizę opisanego wcześniej badania suplementacyjnego RCT w grupie 24 pacjentów z pierwszym epizodem psychozy, przyglądając się zmianom metabolizmu *in vivo* obserwowanym w trakcie terapii. Wykorzystując spektroskopię rezonansu magnetycznego (<sup>1</sup>H-MRS), oceniali zawartość glutationu oraz glutaminy w płatach skroniowych chorych przed suplementacją i po 12 tygodniach suplementacji Etyl-EPA w dawce 2 g/d, jako uzupełnienie leczenia lekiem przeciwpsychotycznym. Stosowanie Etyl-EPA wiązało się w tym badaniu z obustronnym wzrostem zawartości glutationu w korze skroniowej oraz lewostronnym wzrostem wskaźnika glutaminy/glutamina. Opisane przyżyciowo zmiany biochemiczne, szczególnie w zakresie glutationu, korelowały istotnie z poprawą w zakresie objawów negatywnych ocenianych za pomocą skali PANSS. Według badaczy wyniki ich badania sugerują, że leczenie uzupełniające za pomocą Etyl-EPA prowadzi do zamiany dostępności glutationu oraz moduluje cykl przemian glutaminy/glutamina u osób z pierwszym epizodem psychozy, co koreluje z poprawą w zakresie objawów negatywnych. Zdaniem autorów badanie nie mogło ujawnić efektu Etyl-EPA ze względu na wystąpienie nasilonego tzw. efektu sufitu, jako że znakomita większość pacjentów uzyskiwała remisję objawową, otrzymując LPP.

Odmienne wyniki badań przeprowadzonych przez Peeta i Emsleya oraz Fentona mogą wynikać ze sposobu doboru grupy ba-

danej, Fenton i wsp. rekrutowali do badania pacjentów z długotrwałym przebiegiem choroby (postać rezydualna), podczas gdy Peet i wsp. włączyli do grupy badanej wielu pacjentów dotychczas nieleczonych lub w stanie ostrego epizodu psychicznego. Emsley i wsp. zakwalifikowali do badania chorych z podostрым pogorszeniem stanu psychicznego – było wśród nich wielu chorych z późnymi dyskinezami. W badaniu Fentona i wsp. pacjenci nie mieli zmienianych dawek LPP i wielu z nich otrzymywało LPIIG, podczas gdy w badaniu Peeta i wsp. chorzy byli w większym stopniu leczeni klasycznymi neuroleptykami. Warto zauważyć również, że – w odróżnieniu od badania Peta – badania przeprowadzone przez Fentona i Emsleya nie były finansowane przez producenta stosowanego preparatu.

### DANE Z BADAŃ SUPLEMENTACYJNYCH KONTROLOWANYCH: WKT W MONOTERAPII SCHIZOFRENII

Peet i wsp.<sup>(29)</sup> przeprowadzili jedyne jak dotąd badanie oceniające wpływ suplementacji za pomocą Etyl-EPA stosowanej w monoterapii u chorych na schizofrenię. Badaniem objęto 30 chorych przyjętych na oddział kliniczny, u których rozpoznano schizofrenię lub u których wystąpił nawrót wcześniej zdiagnozowanej choroby. Pacjenci byli losowo przydzielani do dwóch grup: placebo (olej kukurydziany) lub Etyl-EPA w dawce 2 g/d. Badanie prowadzono z zachowaniem zasad podwójnie ślepej próby. Jego celem było utrzymanie monoterapii przez 12 tygodni, jednak ze względów etycznych dozwolono włączenie LPP, w razie zaistnienia istotnych wskazań klinicznych przed zakończeniem badania. Punktami końcowymi badania były: a) potrzeba włączenia neuroleptyku; b) czas do włączenia neuroleptyku; c) zmiana nasilenia objawów ocenianych za pomocą PANSS. Dziewięciu pacjentów nie było dotychczas leczonych LPP, a pozostali nie otrzymywali ich od przynajmniej 2 tygodni. Chorzy nie różnili się w zakresie płci, wieku i czasu trwania choroby. Po 12 tygodniach badania wszyscy pacjenci z grupy placebo wymagali leczenia LPP, podczas gdy w grupie Etyl-EPA u sześciu chorych nie było konieczne włączenie LPP na końcu badania. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Pacjenci z grupy kontrolnej wymagali średnio 2 miesięcy leczenia LPP w odróżnieniu od grupy otrzymującej Etyl-EPA, która potrzebowała leczenia LPP przez nieco ponad miesiąc. Okazało się, iż opisana różnica jest istotna statystycznie. Ponadto chorzy z grupy Etyl-EPA po zakończeniu badania cechowali się istotnie niższym całkowitym nasileniem objawów psychopatologicznych mierzonych w skali PANSS oraz objawów pozytywnych (P-PANSS) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie odpowiedzi klinicznej pacjentów dotychczas nieleczonych oraz otrzymujących wcześniej LPP, choć liczebności grup uniemożliwiały przeprowadzenie wiarygodnych porównań statystycznych. Co więcej, 50% poprawę objawową mierzoną za pomocą PANSS uzyskało w grupie otrzymującej Etyl-EPA istotnie więcej pacjentów (8 z 14) w porównaniu z grupą placebo (2 z 12). Terapia Etyl-EPA była dobrze tolerowana. Nie odnotowano istotnych objawów niepożądanych leczenia.

### WKT W GRUPIE PACJENTÓW Z WYSOKIM RYZYKIEM ROZWOJU ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH (AT-RISK MENTAL STATE, ARMS)

W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć jedną pozycję poświęconą zastosowaniu WKT w terapii osób z wysokim ryzykiem rozwoju psychozy – autorstwa Ammingera i wsp.<sup>(34)</sup> Doniesienie to w postaci posteru zaprezentowano na Międzynarodowym Kongresie Badań nad Schizofrenią, który odbył się w Colorado Springs w 2007 roku. Badanie podjęto w australijskim ośrodku wczesnej interwencji ORYGEN prowadzonym przez P. McGorry z Uniwersytetu w Melbourne. Badacze przeprowadzili randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne oceniające wpływ interwencji złożonej z 1,5 g WKT w grupie młodzieży zagrożonej rozwojem psychozy. Do ramion badania losowo przydzielono 81 osób w wieku 13-24 lat z obecnymi objawami podprogowymi, z ryzykiem progresji do pełnoobjawowej psychozy. Interwencja terapeutyczna składała się z: a) 0,84 g/d EPA plus 0,7 g/d DHA lub b) placebo. Została ona zaplanowana na 12 tygodni. Wykorzystano kryteria ARMS zaproponowane przez A. Yung i wsp.<sup>(35)</sup> Głównym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów przechodzących w pełnoobjawową psychozę w okresie badania. Oceniano także nasilenie objawów za pomocą skal klinicznych: PANSS, MADRS i GAF, a także nasilenie objawów niepożądanych za pomocą skali UKU. Przejście w psychozę zdefiniowano operacyjnie za pomocą kryteriów zaproponowanych przez Yung i wsp. jako uzyskanie 4 lub więcej punktów w pozycji oceniającej nasilenie halucynacji w PANSS lub 4 i więcej punktów w pozycji oceniającej występowanie urojeń oraz 5 i więcej punktów w pozycji oceniającej stopień dezorganizacji. Drugim wymaganym i komplementarnym kryterium konwersji była częstotliwość (przynajmniej kilka razy w tygodniu) i czas trwania (powyżej tygodnia) objawów. Badanie ukończyło 76 młodzieżowych pacjentów. Na zakończenie badania 1 z 38 (2,6%) osób w grupie EPA/DHA i 8 z 38 (21,1%) badanych w grupie placebo spełniało kryteria pełnoobjawowej psychozy. Obserwowana różnica była istotna statystycznie. Odnotowano także istotne różnice w zakresie PANSS, MADRS i GAF wskazujące na znaczącą przewagę kliniczną interwencji złożonej z EPA/DHA nad placebo. Analizując wyniki, badacze stwierdzili, że WKT omega-3 mogą stanowić skuteczną interwencję terapeutyczną w grupie osób zagrożonych rozwojem psychozy, co wymaga jednak replikacji i dłuższego okresu obserwacji.

### DANE Z METAANALIZ BADAŃ RANDOMIZOWANYCH, KONTROLOWANYCH PLACEBO

Podsumowaniem wyników uzyskanych w opisywanych wyżej badaniach są dwie metaanalizy: a) przeprowadzona pod kierownictwem Joya i wsp. przez zespół The Cochrane Collaboration<sup>(36)</sup> oraz b) wykonana przez Freemana i wsp.<sup>(37)</sup> W pierwszej z nich oceniano badania suplementacyjne kwasów omega-3 i omega-6, zaś w drugiej tylko omega-3. Uwzględniono jedy-

nie te badania, które spełniały surowe kryteria metodologiczne. Zespół z The Cochrane Collaboration analizował dane pochodzące z 6 badań, które obejmowały 353 osoby. W podsumowaniu badacze stwierdzili, że zastosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 nadal pozostaje w sferze eksperymentalnej i konieczne są dalsze badania, z licznymi grupami pacjentów, aby ocenić użyteczność tych związków w postępowaniu z chorymi na schizofrenię. Z kolei jeżeli chory chce przyjmować dodatkowo WKT, to należy zalecać EPA w dawce 2 g/d. W metaanalizie przeprowadzonej przez Freemana i wsp. wzięto pod uwagę tylko 4 badania suplementacyjne kwasów tłuszczowych omega-3. Badacze nie wykazali istotnego wpływu WKT omega-3 na nasilenie objawów psychopatologicznych u chorych na schizofrenię. Ze względu na współwystępowanie zespołu metabolicznego u osób ze schizofrenią, zwiększanie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego przez wiele aktualnie stosowanych LPP autorzy rekomendują przyjmowanie przez wszystkich chorych na schizofrenię 1 g EPA+DHA na dobę, natomiast większe dawki tych kwasów (1 do 9 g/d) mogą być zalecane chorym z zaburzeniami nastroju. Zalecenia dotyczące stosowania WKT omega-3 znajdują się również w wytycznych leczenia schizofrenii Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego oraz w publikowanych wytycznych szpitala im. H. Maudsleya w Londynie.

### WNIOSKI

1. W przebiegu schizofrenii obserwuje się zaburzenia metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, które mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie tej choroby.
2. Badania otwarte oraz randomizowane, kontrolowane placebo wykorzystujące WKT omega-3 jako leczenie uzupełniające oraz monoterapię, a także metaanalizy tych badań wskazują na możliwość zastosowania tych związków w terapii schizofrenii.
3. Istnieją pojedyncze doniesienia pochodzące z badań randomizowanych i kontrolowanych placebo wskazujące na możliwość zastosowania WKT omega-3 w profilaktyce wtórnej schizofrenii, w populacjach osób o wysokim ryzyku rozwoju psychozy.

### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Bazan N.G.: Lipid signaling in neural plasticity, brain repair, and neuroprotection. *Mol. Neurobiol.* 2005; 32: 89-103.
2. Hansen H.S.: New biological and clinical roles for the n-6 and n-3 fatty acids. *Nutr. Rev.* 1994; 52: 162-167.
3. Hashimoto M., Hossain S., Yamasaki H. i wsp.: Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on plasma membrane fluidity of aortic endothelial cells. *Lipids* 1999; 34: 1297-1304.
4. Piomelli D.: Eicosanoids in synaptic transmission. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1994; 8: 65-83.
5. Yao J.K., Magan S., Sonel A.F. i wsp.: Effects of omega-3 fatty acid on platelet serotonin responsivity in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2004; 71: 171-176.

6. Kitajka K., Puskás L.G., Zvara A. i wsp.: The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002; 99: 2619-2624.
7. Salvati S., Natali F., Attorri L. i wsp.: Stimulation of myelin proteolipid protein gene expression by eicosapentaenoic acid in C6 glioma cells. *Neurochem. Int.* 2004; 44: 331-338.
8. Lynch A.M., Loane D.J., Minogue A.M. i wsp.: Eicosapentaenoic acid confers neuroprotection in the amyloid- $\beta$  challenged aged hippocampus. *Neurobiol. Aging* 2007; 28: 845-855.
9. Jensen C.L., Voigt R.G., Prager T.C. i wsp.: Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 125-132.
10. Berger G.E., Smesny S., Amminger G.P.: Bioactive lipids in schizophrenia. *Int. Rev. Psychiatry* 2006; 18: 85-98.
11. Fukuzako H., Fukuzako T., Hashiguchi T. i wsp.: Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naive schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1205-1208.
12. Keshavan M.S., Montrose D.M., Pierri J.N. i wsp.: Magnetic resonance imaging and spectroscopy in offspring at risk for schizophrenia: preliminary studies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1997; 21: 1285-1295.
13. Klemm S., Rzanny R., Riehemann S. i wsp.: Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 958-960.
14. Fenton W.S., Hibbeln J., Knable M.: Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2000; 47: 8-21.
15. Khan M.M., Evans D.R., Gunna V. i wsp.: Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr. Res.* 2002; 58: 1-10.
16. Connor W.E., Neuringer M., Lin D.S.: Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *J. Lipid Res.* 1990; 31: 237-247.
17. Gattaz W.F., Brunner J.: Phospholipase A2 and the hypofrontality hypothesis of schizophrenia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1996; 55: 109-113.
18. Smesny S., Klemm S., Stockebrand M. i wsp.: Endophenotype properties of niacin sensitivity as marker of impaired prostaglandin signalling in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2007; 77: 79-85.
19. St Clair D., Xu M., Wang P. i wsp.: Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA* 2005; 294: 557-562.
20. Stein Z., Susser M., Saenger G., Marolla F.: Famine and Human Development. The Dutch Hunger Winter of 1944-1945. Oxford University Press, New York, NY 1975.
21. Susser E., Neugebauer R., Hoek H.W. i wsp.: Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996; 53: 25-31.
22. Susser E., St Clair D., He L.: Latent effects of prenatal malnutrition on adult health: the example of schizophrenia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1136: 185-192.
23. McCreadie R.G.: The Nithsdale Schizophrenia Surveys. 16. Breast-feeding and schizophrenia: preliminary results and hypotheses. *Br. J. Psychiatry* 1997; 170: 334-337.
24. Peet M., Poole J., Laugharne J.: Breastfeeding, neurodevelopment, and schizophrenia. W: Peet M., Glen I., Horrobin D.F. (red.): *Phospholipid Spectrum Disorder in Psychiatry*. Marius Press, Carnforth 1999: 159-166.
25. Christensen O., Christensen E.: Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1988; 78: 587-591.

26. Mellor J.E., Laugharne J.D., Peet M.: Schizophrenic symptoms and dietary intake of *n*-3 fatty acids. *Schizophr. Res.* 1995; 18: 85-86.
27. Arvindakshan M., Ghate M., Ranjekar P.K. i wsp.: Supplementation with a combination of  $\omega$ -3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2003; 62: 195-204.
28. Sivrioglu E.Y., Kirli S., Sipahioğlu D. i wsp.: The impact of  $\omega$ -3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an open-label pilot study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31: 1493-1499.
29. Peet M., Brind J., Ramchand C.N. i wsp.: Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001; 49: 243-251.
30. Fenton W.S., Dickerson F., Boronow J. i wsp.: A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 2071-2074.
31. Peet M., Horrobin D.F.; E-E Multicentre Study Group: A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J. Psychiatr. Res.* 2002; 36: 7-18.
32. Emsley R., Myburgh C., Oosthuizen P., van Rensburg S.J.: Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1596-1598.
33. Berger G.E., Wood S.J., Wellard R.M. i wsp.: Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis. A 1H-MRS study. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2467-2473.
34. Amminger G., Schaefer M.R., Papageorgiou K. i wsp.: Omega-3 fatty acids reduce the risk of early transition to psychosis in ultra-high risk individuals: a double-blind randomized, placebo-controlled treatment study. *Schizophr. Bull.* 2007; 33: 418-419.
35. Yung A.R., Yuen H.P., McGorry P.D. i wsp.: Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2005; 39: 964-971.
36. Joy C.B., Mumby-Croft R., Joy L.A.: Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD001257.
37. Freeman M.P., Hibbeln J.R., Wisner K.L. i wsp.: Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 1954-1967.
38. Berger G.E., Proffitt T.M., McConchie M. i wsp.: Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 1867-1875.

## SEKCJA NAUKOWA PSYCHIATRII DZIECI I MŁODZIEŻY

Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego

Sekretariat: Klinika Psychiatrii Młodzieżowej

Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

CSK UM, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 042 675 77 16, faks: 042 675 74 03

## ZAWIADOMIENIE

*Uprzejmie informuję, że w dniu 10.03.2010 roku o godz. 13.00 w sali wykładowej Samodzielnego Wojewódzkiego Zespołu Publicznych Zakładów Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej w Warszawie przy ul. Nowowiejskiej 27 odbędzie się Zebranie Sprawozdawczo-Wyborcze członków Sekcji Naukowej Psychiatrii Dzieci i Młodzieży PTP, na które serdecznie wszystkich zapraszam.*

*Przewodnicząca  
Sekcji Naukowej Psychiatrii Dzieci i Młodzieży  
Dr hab. n. med. prof. nadzw. Agnieszka Gmitrowicz*