

Opis publikacji

Tomasz Pawełczyk, Marta Grancow-Grabka, Magdalena Kotlicka-Antczak, Elżbieta Trafalska, Agnieszka Pawełczyk. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.11.013

Artykuł przedstawia wyniki długoterminowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego (RCT) oceniającego skuteczność sześciomiesięcznej interwencji z użyciem konkretnej kompozycji WKT n-3 (omega-3) jako terapii uzupełniającej leczenie lekami przeciwpsychotycznymi w grupie pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Jest to pierwsze na świecie takiego typu badanie przeprowadzone u ludzi. Do badania włączono 71 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, u których pierwsze objawy choroby pojawiły się najpóźniej dwa lata wcześniej. Interwencja aktywna składała się z oleju rybiego bogatego w WKT n-3, w tym 1,32 g/d EPA oraz 0,88 g/d DHA. W artykule przedstawiono w sposób szczegółowy zawartość różnych kwasów tłuszczowych w stosowanym preparacie (Biocardine®Omega-3). Jako placebo użyto oliwy z oliwek zawierającej istotne ilości jednonienasyconych oraz nieznaczące ilości nasyconych kwasów tłuszczowych. Pacjenci byli przydzielani do ramion badania w sposób losowy. Zmiany nasilenia objawów klinicznych mierzono za pomocą skali zespołu pozytywnego i negatywnego (PANSS). Oceniano także funkcjonowanie pacjentów za pomocą skali ogólnej oceny funkcjonowania (GAF). Nasilenie objawów depresyjnych mierzono za pomocą odpowiedniej dla badanej populacji skali tj. skali Calgary (CDSS). Oceniano też pacjentów za pomocą skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI). Oceny kliniczne były dokonywane przez dwóch doświadczonych klinicystów przeszkolonych w zakresie stosowania tych skal. Zgodność ocen klinicznych dokonywanych przez niezależnych badaczy była sprawdzana przed rozpoczęciem badania oraz okresowo podczas jego trwania. Nasilenie objawów oraz funkcjonowanie pacjentów było badane zgodnie z harmonogramem wizyt kontrolnych.

W analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (mixed models repeated measures, MMRM). Metoda ta, pomimo złożonej metodologii i obliczeń, stanowi obecnie tzw. złoty standard w analizie danych pochodzących z badań klinicznych RCT. Celem przedstawienia istotności klinicznej uzyskanych wyników obliczano również tzw. siłę efektu przedstawiając ją jako współczynnik d Cohena.

W wyniku przeprowadzonych analiz uzyskano wyniki mające istotne znaczenie kliniczne. W trakcie interwencji wykazano istotne różnice w zakresie zmiany nasilenia objawów mierzonych za pomocą skali PANSS, przy czym istotnie wyższą redukcję objawów obserwowano w grupie otrzymującej WKT n-3 w porównaniu z grupą placebo ($p = 0,016$; d Cohena = 0,29). Ponadto analiza drugorzędowych punktów końcowych badania wykazała istotne różnice pomiędzy badanymi grupami w zakresie (a) nasilenia psychopatologii ogólnej w skali PANSS ($p = 0,009$; $d = 0,32$); (b) nasilenia objawów depresyjnych ($p = 0,006$; $d = 0,34$); (c) ogólnego poziomu funkcjonowania ($p = 0,01$; $d = 0,32$) oraz (d) skali ogólnego wrażenia klinicznego ($p = 0,046$; $d = 0,29$). We wszystkich powyższych przypadkach większą redukcję objawów i poprawę funkcjonowania obserwowano w grupie otrzymującej aktywną interwencję. Skuteczność interwencji za pomocą WKT n-3 analizowano także wyliczając odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 25% i 50% redukcję objawów. Wykazano, iż co najmniej 25% redukcję objawów obserwowano istotnie częściej w grupie otrzymującej aktywną interwencję już w 6. tygodniu leczenia. Natomiast na zakończenie badania, tj. w 26. tygodniu terapii istotnie częściej obserwowano co najmniej 50% redukcję nasilenia objawów klinicznych mierzonych za pomocą skali PANSS. Liczba pacjentów, u których należy zastosować interwencję aktywną oprócz leczenia przeciwpsychotycznego aby uzyskać co najmniej 50% redukcję objawów u jednego chorego, wyniosła 4 (95% CI 2-14). Ten wynik (NNT = 4) należy do wskaźników wysokich, co wskazuje na istotne znaczenie kliniczne uzyskanych wyników. Podkreślenia wymaga fakt, iż zastosowanie WKT n-3 oprócz leków przecipsychotycznych wiązało się nie tylko z redukcją nasilenia objawów, ale także prowadziło do istotnej poprawy w zakresie codziennego funkcjonowania pacjentów, w porównaniu do grupy otrzymującej leki przeciwpsychotyczne i placebo. W tym miejscu warto zaznaczyć, że remisja funkcjonalna w schizofrenii stanowi coraz częściej wymieniany cel leczenia tej przewlekłej choroby.

Ocena tolerancji stosowanej interwencji za pomocą skali nasilenia objawów niepożądanych (Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale) wykazała, że WKT n-3 były dobrze tolerowane przez pacjentów. Jedynie zaparcia były relacjonowane przez badanych otrzymujących skoncentrowany olej rybi istotnie rzadziej niż grupie otrzymującej placebo ($p = 0,021$). Ponadto niewielki odsetek pacjentów wcześniej kończących badanie i duża akceptacja badania przez chorych wskazywały na dobrą tolerancję stosowanej interwencji i badania.

Podsumowując warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w opisywanej pracy mogą mieć istotne zastosowanie kliniczne, ponieważ wskazują, iż WKT n-3 jako leczenie uzupełniające są skuteczne w terapii chorych z pierwszym epizodem schizofrenii oraz prowadzą do poprawy codziennego funkcjonowania pacjentów. Dlatego też WKT n-3 stosowane przez 6 miesięcy mogą stanowić w tej grupie wartościową terapię uzupełniającą leczenie przeciwpsychotyczne. Biorąc pod uwagę dobrą tolerancję, relatywnie niskie koszty oraz znane korzyści metaboliczne WKT n-3, wyniki przeprowadzonego badania OFFER mogą zachęcać klinicystów do wykorzystania tych substancji w praktyce klinicznej u chorych na schizofrenię.

Podsumowanie

1. Badanie randomizowane, kontrolowane placebo wykazało, że sześciomiesięczna suplementacja za pomocą zagęszczonego oleju rybiego bogatego w WKT n-3 stosowana jako uzupełnienie leczenia przeciwpsychotycznego w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii jest skuteczną i dobrze tolerowaną interwencją terapeutyczną.

W szczególności wykazano, że w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii powyższa interwencja za pomocą WKT n-3:

- a. Prowadzi do:

1. istotnego zmniejszenia nasilenia objawów chorobowych mierzonych za pomocą skali PANSS i jej podskali psychopatologii ogólnej.
2. istotnej redukcji nasilenia objawów depresyjnych mierzonych za pomocą skali CDSS.
3. istotnej poprawy funkcjonowania pacjentów mierzonej za pomocą skali GAF.
4. istotnej redukcji nasilenia objawów chorobowych mierzonych za pomocą skali CGI.

- b. Zwiększa szybkość uzyskania poprawy, tj. co najmniej 25% redukcji objawów chorobowych mierzonych za pomocą skali PANSS.
- c. Zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących znaczną, tj. co najmniej 50% redukcję nasilenia objawów klinicznych.

2. Obserwowane w badaniu randomizowanym, kontrolowanym placebo istotne efekty WKT n-3 można uznać, zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez J. Cohena, za: (a) małe w przypadku zmian w zakresie PANSS, CGI i GAF oraz (b) umiarkowane w przypadku CDSS oraz psychopatologii ogólnej PANSS.
3. Wskaźnik NNT (*numer needed to treat*), czyli liczba pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, których należy leczyć za pomocą interwencji złożonej z WKT n-3 przez 6 miesięcy aby uzyskać co najmniej 50% redukcję objawów u jednego pacjenta wynosi 4 (NNT = 4).
4. Sześciomiesięczna interwencja terapeutyczna złożona z WKT n-3 w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii charakteryzuje się dobrą tolerancją a jedynym objawem występującym rzadziej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo były zaparcia.

Te ważne dla pacjentów wyniki są następstwem dostarczenia organizmowi najwyższej jakości niezbędnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, będących substancjami budulcowymi organizmu kluczowymi m.in. dla prawidłowej pracy mózgu.

Niezbędny nienasycony kwas tłuszczowy DHA z grupy omega-3 jest głównym kwasem obecnym w istocie szarej mózgu. Stanowi około 10-20 % całkowitej zawartości kwasów tłuszczowych w mózgu. Jest bardzo ważnym składnikiem błon komórek nerwowych. Świadczy o tym fakt, że fizjologicznie działający organizm zwiększa gwałtownie jego stężenie w mózgu w krytycznych etapach rozwoju np.: podczas tworzenia połączeń między korą czołową a systemem limbicznym (Carver et al ., 2001). Istnieją dowody, że DHA ma kluczowe znaczenie dla rozwoju neurologicznego człowieka (McNamara ,2013) i dzięki niemu organizm wykazuje działanie neuroprotekcyjne (Hogenes et al.2003 roku; McNamara et al . , 2015) dla mózgu. DHA jest również zaangażowany w kilka procesów komórkowych, które regulują stany zapalne i apoptozę komórek, zarówno bezpośrednio jak i pośrednio poprzez rezolwiny i neuroprotektyny czyli aktywne pochodne produkowane przez organizm z DHA (Bradbury , 2011 ; Calder ,2013).

Badania udowodniły również, że spożywanie odpowiednich ilości dwóch podstawowych nntk omega-3 EPA i DHA zwiększa objętość mózgu człowieka co jest równoznaczne ze wzrostem umiejętności poznawczych i procesów myślowych. Dlatego dbając o prawidłową kondycję układu nerwowego przede wszystkim należy mu dostarczać niezbędnych substancji, z których

jest zbudowany i które są niezbędne do jego prawidłowej (fizjologicznej pracy) a taką zapewniają mu zgodnie z badaniami nnkt EPA+DHA omega-3.