

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

**Квалитет терапијског одговара на антипсихотике у првој
епизоди схизофреније**

Докторска дисертација

Др Весна Стефановић

Ментор: Проф. др Горан Михајловић

Крагујевац, 2015.

САДРЖАЈ

1. Увод	1
1.1. Епидемиологија шизофреније.....	1
1.2. Савремени концепт етиопатогенезе шизофреније–неуробиолошке теорије	2
1.2.1. Генетика и епигенетика шизофреније	3
1.2.2. Неуроимунолошка теорија шизофреније	5
1.2.3. Неуродегенеративна теорија шизофреније	6
1.2.4. Неуроразвојна теорија шизофреније	7
1.2.5. Неурохемијске теорије шизофреније.....	8
1.2.6. Неуроимиџинг у шизофренији	13
1.3. Симптоматологија и дијагноза шизофреније	13
1.4. Продромална или препсихотична фаза шизофреније.....	16
2. Прва епизода шизофреније	21
2.1. Фармакотерапија прве епизоде шизофреније.....	25
2.1.1. Функционална истраживања	25
2.1.2. Антипсихотици.....	27
2.1.3. Антипсихотична политерапија(АРР)	29
2.1.4. Ефикасност антипсихотика	31
2.1.5. Терапијски одговор на антипсихотике у првој епизоди шизофреније.....	34
2.1.6. Нежељени ефекти антипсихотика	36
3. Циљеви и хипотезе студије	44
3.1. Циљеви истраживања	44
3.2. Радне хипотезе испитивања	44
4. Материјал и методе истраживања	45
4.1. Узорак.....	45
4.2. Инструменти процене.....	46
4.3. Процедуре	49
4.4. Варијабле мерене у студији	49
4.5. Статистичке методе обраде добијених резултата у истраживању ...	50
5. Резултати истраживања	52
5.1. Узорак.....	52
5.1.1. Социодемографске карактеристике пацијената у односу на пол у првој епизоди шизофреније.....	52

5.1.2.	Преваленца психомоторно агитираних пацијената у акутној фази шизофреније применом PANSS-EC скале	53
5.2.	Вредности PANSS скорова на пријему и након 4 седмице антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније.....	54
5.2.1.	Вредности PANSS скорова у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније.....	55
5.2.2.	Процена терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди шизофреније применом PANSS скале.....	56
5.2.3.	Социодемографске карактеристике испитаника и терапијски одговор у првој епизоди шизофреније у односу на PANSS скалу	57
5.2.4.	Вредности BPRS скорова на пријему и након 4 седмице антипсихотичног третмана у првој епизоди шизофреније у односу на примењену терапију	58
5.2.5.	Процена терапијског одговора на примењену антипсихотичну терапију у односу на вредности BPRS скале.....	59
5.3.	Ремисија у првој епизоди шизофреније	61
5.3.1.	Корелација између симптоматске ремисије и примењене антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније.....	61
5.3.2.	Корелација између симптоматске ремисије и трајања нелечене психозе (DUP) у првој епизоди шизофреније	62
5.4.	Нежељени ефекти антипсихотичне терапије	62
5.4.1.	Екстрапирамидална симптоматологија у првој епизоди шизофреније.....	62
5.4.2.	Биохемијски параметри јетрене функције.....	63
5.4.3.	Метаболичке промене у првој епизоди шизофреније.....	64
5.4.4.	BMI и пораст телесне масе након 4 седмице антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније	67
5.4.5.	Метаболички синдром у првој епизоди шизофреније	68
5.5.	Ефекат антипсихотичне терапије на параметре хематолошког и биохемијског профила у првој епизоди шизофреније.....	69
5.5.1.	Ефекат антипсихотичне терапије на неспецифичне маркере инфламације у првој епизоди шизофреније.....	69
5.5.2.	Ефекат антипсихотичне терапије на еритроците, хемоглобин, хематокрит, тромбоците и тромбоцитокрит у првој епизоди шизофреније.....	73
5.5.3.	Ефекат антипсихотичне терапије на параметре биохемијског профила (азотне материје, креатин киназу, гвожђе, натријум и калијум) у првој епизоди шизофреније.....	74

6. Дискусија.....	77
6.1. Социодемографске карактеристике узорка	77
6.2. Повезаност психомоторне агитације, принудне хоспитализације и примењене антипсихотичне терапије у акутној фази прве епизоде схизофреније.....	78
6.3. Фармакотерапија и терапијски одговор у првој епизоди схизофреније.....	79
6.4. Симптоматска ремисија у првој епизоди схизофреније.....	83
6.5. Нежељени ефекти антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније.....	84
6.5.1. Екстрапирамидална симптоматологија као нежељени ефекат антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније.....	84
6.5.2. Ефекат антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније на параметре јетрене функције	86
6.5.3. Утицај антипсихотичне терапије на концентрацију укупног билирубина у крви у првој епизоди схизофреније.....	89
6.5.4. Утицај антипсихотичне терапије на концентрацију протеина у серуму у првој епизоди схизофреније.....	87
6.5.5.....Метаболички синдром и метаболичке абнормалности у првој епизоди схизофреније	89
6.6. Ефекат антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније на хематолошке и биохемијске лабораторијске параметре	95
6.6.1. Ефекат антипсихотичне терапије на неспецифичне маркере инфламације у првој епизоди схизофреније.....	95
6.6.2. Ефекат антипсихотичне терапије на еритроците, хемоглобин, хематокрит, тромбоците и тромбоцитокрит у првој епизоди схизофреније.....	100
6.6.3. Ефекат антипсихотичне терапије на концентрацију серумског гвожђа у првој епизоди схизофреније.....	101
6.6.4. Ефекат антипсихотичне терапије на концентрације азотних материја у крви у првој епизоди схизофреније	102
6.6.5. Ефекат антипсихотичне терапије на серумске концентрације креатин киназе (СК) у првој епизоди схизофреније.....	103
6.6.6. Ефекат антипсихотичне терапије на серумске концентрације електролита-натријума и калијума у првој епизоди схизофреније.....	105
7. Закључци.....	107
8. Литература.....	110

1. УВОД

Схизофренија и данас представља један од највећих изазова модерне медицине. Прошло је више од једног века од када је немачки психијатар Емил Крепелин 1896. године дефинисао деменцију прекокс (1), а Еуген Блојлер, швајцарски психијатар 1911. увео и назив схизофренија (грч.схизо-цепати, фреин-душа) (2), а њена етиологија, неуропатологија и патофизиологија и даље је непозната (3). Упркос значајном напретку терапијског третмана, она је и даље један од најтежих психијатријских поремећаја са хроничним релапсирајућим током и назначеним функционалним оштећењем код знатног броја пацијената (4). Схизофренија у суштини представља клинички ентитет који највероватније обухвата групу различитих поремећаја и укључује пацијенте чије клиничке манифестације, одговор на терапију и ток болести значајно варирају (5). Истраживачи су открили бројне претпостављене биолошке маркере повезане са овим поремећајем, укључујући неуродегенеративну дисфункцију, дисморфологију ЦНС-а и неурохемијске абнормалности. Ниједна од њих до сада није дефинитивно доказана да поседује сензитивност и специфичност очекивану за дијагностички тест. Стога, постојање специфичног обољења мозга у основи схизофреније остаје и даље хипотеза (6).

1.1. Епидемиологија схизофреније

Светска здравствена организација (СЗО), означила је схизофренију као једну од десет најчешћих болести које доприносе укупном оптерећењу болести светске популације (The Global Burden of Disease) (7), са животном преваленцом од 0.5-1% међу одраслима (8). Могло би се рећи да се ради о емоционалној,

когнитивној и бихејвиоралној детериорацији која почиње у периоду адолесценције/раног адултног доба, раним двадесетим када су у питању мушкарци, односно 3-4 год. касније када су у питању жене, са другим пиком у периоду перименопаузе (8). Сваке године 3 у 10.000 одраслих оболи од схизофреније. Однос мушкараца према женама износи 1.4:1 (9), са преминацијом жена у каснијим годинама појаве болести (10).

Инциденца схизофреније већа је у урбаним у односу на мешане или руралне средине (11), у развијеним него у земљама у развоју, док је је преваленца већа међу земљама северне географске ширине (генетски фактори, биометеоролошке карактеристике и социо-економски статус) (12).

Схизофрени пацијенти у односу на општу популацију имају два-три пута већу стопу смртности и краћи животни век (13), не само због повећане стопе суицида (14), већ и због великог броја коморбидних соматских обољења (15).

1.2. Савремени концепт етиопатогенезе схизофреније–неуробиолошке теорије

Иако постоје многа сазнања о етиолошким чиниоцима схизофреног поремећаја, и даље се не зна шта је узрок ове болести. Најчешће се заступа принцип мултифакторијалне биопсихосоцијалне условљености (16). Истраживања етиологије и патогенезе схизофреније усмерена на неуробиолошке процесе, разматрају промену генске експресије, неуроимунолошку теорију, хипотоксично оштећење мозга-пренатално и перинатално, односно неуроразвојну и неуродегенеративну теорију мозга. Бројне студије које објашњавају патогенезу схизофреније говоре и о абнормалностима метаболичког система, као што је гликолитички систем, оксидативни стрес и ексцесивни имуни одговор (17). Не

постоји убедљив доказ за било коју специфичну етиолошку теорију шизофреније, можда захваљујући самој етиопатогенетској хетерогености шизофреније (18).

1.2.1. Генетика и епигенетика шизофреније

Када се стопа конкордантности преведе у појам „херитабилности“ (наследљивости), која представља пропорцију подложности за шизофренију за коју су одговорни генетски фактори, онда се 80% варијансе може приписати генетским факторима (19).

Нова генетска открића у шизофренији заснивају се на:

- студијама геномских асоцијација (GWAs), која се односе на испитивања мноштва заједничких генетичких варијанти различитих особа да би се утврдило да ли је нека од варијанти везана за дату особину (20).
- истраживањима ретких варијација у броју копија делова ДНК (CNVs), које се састоје у абнормалном броју копија појединих сегмената ДНК-а низа где се вишак или мањак броја копија секвенци ДНК доводи везу с менталним поремећајима (21)
- изучавању ендофенотипова, који одражавају генетску вулнерабилност и представљају својеврстан „дубоки фенотип“ феноменологије. Они представљају „trait“ маркер генетске предиспозиције психоза, са биолошким маркерима срединских утицаја (“state”-маркерима) (22).

Прве две врсте истраживања нам помажу да откријемо гене и њихов полиморфизам који су значајни за етиологију шизофреније, не расветљавајући њену патогенезу. Стога су генетска истраживања ендофенотипова у последње време у жижи интересовања. Када је у питању шизофренија најчешће се

истражују: неурофизиолошки, неуромоторни, неуроанатомски, неурокогнитивни, невролошки и ендотипови везани за личност (23).

Данас се сматра да би значајну улогу у настанку схизофреније могли имати следећи гени: катехол-о-метил-трансфераза (COMT), неурегулин 1(NRG-1), дисбиндин (DTNBP-1), G-72, регулатор Г-протеин сигнала -4 (RGS-4), оксидаза Д-амино киселине (DAAO) и пролин дехидрогеназа (ProDH) (24). Латерални префронтални кортекс и субкортикалне структуре (стријатум и хипокампус), кључни у допаминергичкој неуротрансмисији, заузимају централно место када је у питању генетски ризик за схизофренију (25).

Чињеница да средински фактори могу посредовати у фамилијарној трансмисији подстакла је истраживаче да посредством близаначких и студија адапције (усвојења), покушају да верификују генетску хипотезу породичне трансмисије схизофреније (26).

Зна се да код једнојајчаних близанаца, ако је један оболео од схизофреније, шанса да оболи и други близанац износи око 40-50% (27). Код двојајчаних близанаца шанса за схизофренију је према различитим студијама између 10-25 %, а када су оба родитеља схизофрена, у просеку ризик да оболе од схизофреније има 40 % деце. Првостепени рођаци схизофрених пацијената имају 10-15 пута већи ризик да оболе од схизофреније (28). Студије адапције показују пораст стопе схизофреније и спектра схизофрених поремећаја у биолошким породицама адаптираних схизофрених пацијената (29).

Осим гена, показују епигенетска истраживања, од родитеља наслеђујемо и трагове које су на њиховим геномима оставиле животне околности. Ова епигенетска дисрегулација генске активности игра важну улогу у етиопатогенези психоза (30). Епигенетски процеси како што је познато регулишу кључне

неуробиолошке и когнитивне процесе у мозгу и могу бити под утицајем широког спектра спољних срединских фактора (31).

1.2.2. Неуроимунолошка теорија шизофреније

Све већи број доказа говори о томе да је дисрегулација имуног система важан фактор вулнерабилности за психозу. Новија истраживања везана за неуроинфламацију у шизофренији дају све већи значај пролонгираној микроглијалној активацији, када продуковани проинфламаторни цитокини и слободни радикали (32), доводе до апоптозе кортикалних неурона и олигодендроцита и промена синаптичке организације у мозгу (33, 34).

Код оболелих шизофрених пацијената уочене су повећане серумске концентрације различитих цитокина и њихових солубилних рецептора, као интерлеукина-6 (IL-6), солубилног интерлеукин-6 рецептора (sIL-6R), интерлеукина-8 (IL-8), интерлеукина-10 (IL-10), интерлеукина-4 (IL-4), тумор-некротичног фактора алфа (TNF- α) (35). Промене у концентрацији IL-10, антиинфламаторног цитокина, значајно корелирају са клиничким побољшањем, што се у будућим студијама шизофреније може користити као потенцијални биомаркер терапијског одговора (36). У шизофренији је предоминантан антиинфламаторни Th2 имунофенотип/ одговор (37).

Инфламација у шизофренији повезана је и са повећаном продукцијом простагландина E2 и повећаном експресијом циклооксигеназе 2 (COX-2), чији инхибитори могу имати значајну улогу у терапији шизофреније, посебно у раној фази обољења (38).

Све је већи број доказа о значајном деловању про и антиинфламаторних цитокина на триптофан/кинуренински метаболизам, када повећана продукција

кинуренинске киселине доводи до глутаматергичке хипофункције (37), те последичне допаминергичке дисфункционалности у шизофренији (39). У субпопулацији психотичних пацијената постоји висок степен коморбидитета са аутоимуним и хроничним инфламаторним поремећајима, што сугерише заједнички имунолошки поремећај у њиховој основи (40). Дисбаланс имуног одговора, као и генетски фактори и фактори средине (посебно инфективни агенси) повезани су са благим степеном неуроинфламације-концепт тзв „mild encephalitis“, као центром патогенетског процеса, бар у субпопулацији шизофрених пацијената (41).

Повећан ниво С100Б у серуму и цереброспиналном ликвору, маркера деструкције мозданог ткива, пронађен је у шизофрених пацијената са негативним симптомима, оштећеном когницијом, лошијим терапијским одговором и дужим трајањем болести (42). Деловање антипсихотика у смислу нормализације про-инфламаторних имуних параметара, према неким ауторима може бити важан фактор који доприноси клиничкој ефикасности у лечењу психотичних симптома (43).

1.2.3. Неуродегенеративна теорија шизофреније

Бројне конзистентне неуропатолошке промене доказане су у кортексу особа оболелих од шизофреније већ у раној фази болести, чинећи апоптозу могућим механизмом који објашњава неуродегенеративни ток шизофрене болести (44). Интеракцијом између азот монооксида (NO), који и сам доводи до неуронске апоптозе, и супероксид анјона (O₂), који настаје током активације микроглије настаје високо токсичан пероксинитрит, који доводи до апопототичне неуронске смрти. Висок ниво NO и TNF- α , може деловати на синаптогенезу, синаптичку пластичност и конективитет, као и структуру синаптичких мембрана (45).

Применом позитрон емисионе томографије (PET scan) потврђено је да је микроглијална активација присутна код схизофрених пацијената у првих пет година од почетка болести (46). Значајно повећање микроглијалних ћелија у предњем цингуларном кортексу и медиодорзалном таламусу, пронађено је код пацијената који су током акутне психозе починили суицид (47).

Постоји тврдња да су неуродегенеративни процеси у схизофренији посредовани ексецивном активношћу глутаматергичких неурона, названом ексцитотоксичност (48). Процес ексцитотоксичности није ексклузиван за неуродегенеративне процесе, већ и за објашњавање многих других неуролошких и психијатријских стања, укључујући Алцхајмерову болест, амиотрофичну латералну склерозу (ALS), чак и за шлог (CVI) (49).

1.2.4. Неуроразвојна теорија схизофреније

У циљу да обезбеде конкретнију концептуализацију неуроразвојне хипотезе, међусобно се супротстављају тврдње оних који фаворизују рани (пре или перинатални), тзв „статички модел мождане лезије“ (50) и других који заговарају поремећај мождане матурације у касној адолесценцији (51).

Схизофренија је повезана са повећаном инциденцом конгениталних анормалија, неких насталих током првог триместра трудноће (52), а неких попут ирегуларности дерматоглифе током другог триместра (53).

Вишеструки извештаји говоре о присуству преморбидно меких неуролошких знакова код деце код којих ће се касније развити схизофренија (54). Велики број епидемиолошких истраживања говоре о повећаној учесталости обстетричких и перинаталних компликација код схизофрених пацијената (55).

Оне укључују перивентрикуларну хеморагију, хипоксију и исхемијска оштећења (56). Постоје такође и бројни средински фактори, посебно вирусне инфекције, које могу повећати ризик за настанак шизофреније (57). Најчешће се помињу два механизма која могу бити одговорна за трансмисију вирусне инфекције са мајке на фетус: први, директни, трансплацентално (58) и други путем индукције цитокинске продукције (индукујући продукцију системских цитокина мајчиног имуног система, плаценте или чак и фетуса директно) (59). У неуроразвојном моделу, вирусна хипотеза је корак даље ка циљу стварања свеобухватне теорије која обједињује срединске, генетске, имуне и неуропсихолошке карактеристике шизофреније (60).

1.2.5. Неурохемијске теорије шизофреније

Патофизиолошка основа шизофреније је комплексна и даље недовољно разјашњена (61). У животи најприхватљивије неурохемијске теорије шизофреније налази се дисрегулација допаминергичке неуротрансмисије (62).

Према актуелним сазнањима повећана стијатална пресинаптичка допаминска расположивост је најзаступљенија допаминергичка абнормалност у шизофренији (63). Допаминска синтеза повећана је и код пацијената са продромалним симптомима шизофреније, пре почетка акутне фазе болести (64). Будуће студије праћења особа са високим ризиком утврдиће, да ли повећана допаминска активност води у психозу или је она корелат њене вулнерабилности (65).

Хиперфункција централне допаминергичке активности у мезолимбичком и мезокортикалном допаминергичком систему и даље има примат у разматрању патогенетског језгра акутне и продуктивне фазе шизофреног поремећаја.

Имицинг студије показују губитак ткива у фронталним режњевима, као и смањену активацију-„хипофронталност”, која се пре свега односи се на дорзолатерални префронтални кортекс. Спекулише се да дефицит активације D1 рецептора у префронталном кортексу доприноси негативним симптомима и когнитивном дефициту (66).

Један од најпотентнијих инхибитора допаминергичких неурона је стријатонигрални ГАБА-ергички систем (67). Пошто се вентрални палидум налази под утицајем вентралног хипокампуса, дисфункција хипокампалних интеренеурона води претераној тоничкој допаминергичкој активности која резултира у абнормално појачаном допаминском одговору на стимулусе. Тако се стрес може сматрати етиолошким фактором у схизофренији, путем негативног утицаја на хипокампус (68). Високе дозе кортизола доводе се у везу са смањењем волумена хипокампуса у првој епизоди схизофреније (69).

Хипокампална дисрегулација допаминског система нуди објашњење патофизиологије схизофреније и нових терапијских приступа који се фокусирају на нормализацији хипокампалне функције (70).

Последњих двадесет година ограничења допаминског модела схизофреније постају све очигледнија, с обзиром да допаминергичка дисфункција објашњава само једну класу схизофрених симптома-позитивне, што доводи до развоја алтернативних концептуалних неурохемијских модела схизофреније.

Једна од њих је и **глутаматергичка теорија схизофреније**, базирана на чињеници да психотомиметичка једињења попут фенциклидина (PCP) и кетамина индукују психотичне симптоме и неурокогнитивне поремећаје сличне онима у схизофренији, блокирајући неуротрансмисију преко N-methyl-D-aspartate (NMDA) глутамат рецептора (71).

Дисфункција или дисрегулација на нивоу глутаматергичке трансмисије на NMDA рецепторима, све више постаје модел за објашњавање етиолошког концепта схизофреније али и нових терапијских решења (72). Скорија истраживања говоре у прилог чињеници да глутаматергичка хипофункција може бити главни узрок допаминергичке дисфункционалности, односно допаминергичке хиперфункције у лимбичком систему и допаминергичке хипофункције у фронталном кортексу (73).

Све је већи број доказа који говоре да је у цереброспиналном ликвору схизофрених пацијента повећана концентрација кинуренинске киселине. То је ендогени антагониста глутамата који повећава активност допаминских неурона у вентралној тегменталној регији, слично психотомиметичком деловању фенциклидина или кетамина. На тај начин кинуренинска киселина доприноси објашњењу патогенезе схизофреније, повезујући допаминску хипотезу схизофреније са глутаматергичком хипофункцијом у овој болести (74).

Најновија истраживања указују да атипични антипсихотици, клозапин и кветиапин везују и ослобађају брзо и у више наврата допаминске D2 рецепторе. Ови лекови показују и обрнут агонистички ефекат на 5-НТ2А/2С рецепторе, сугеришући 5-НТ абнормалности у схизофренији. Додатно, бројни директни и индиректни серотонински агонисти (фенфлурамин, mCPP, LSD, псилоцибин и серотонин) могу довести до егзацербације симптома схизофреније. Све ово води до **серотонинске** хипотезе схизофреније, која обједињује претходне две поменуте (75).

Серотонин ослобођен из периферних органа пролази крвно-мождану баријеру и повећава ниво серотонина у мозгу. Он регулише већи број моноамина у мозгу, укључујући и допамин. Посебно, 5-НТ2А рецептори регулишу кортикални прилив из базалних ганглија. Многи типични и атипични антипсихотици су

антагонисти и 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецептора, који су заступљени у многим деловима базалних ганглија (стријатуму), префронталном кортексу, нс. *accumbens*-у, амигдали и у хипокампусу. 5-HT_{2C} рецептори такође регулишу ослобађање допамина као одговор на допаминергичке лекове. Укратко, ове серотонинске и допаминске абнормалности могу бити узрок серотонинске „обилности“, на које делују и атипични и типични антипсихотици (75).

Опште је прихваћено да су синтезе серотонина у мозгу и периферним органима два независна процеса (76). Експресивно прелажење серотонина у мозак доводи до негативне feedback везе на нивоу триптофан–хидроксилазе (ТНН-2), парцијално редукујући синтезу серотонина. Путем негативне feedback везе, триптофан може бити надаље метаболисан путем кинуренинског пута. Стога, повећање кинуренинске киселине доприноси како смо раније поменули дефицијенцији глутамата и допаминској активности у шизофренији (75).

ГАБА–ергичка дисфункција у префронталном кортексу може бити у директној вези са оштећењем радне меморије у шизофренији и стога адекватно поље за могуће фармаколошке интервенције (77).

Постмортем и неуроимицинг студије показале су смањен број М1 и М4 мускаринских рецептора у шизофрених пацијената у нуклеус каудатусу, путамену, хипокампусу, предњем и дорзалном цингуларном кортексу и префронталном кортексу, док нема промена у броју М2 и М3 рецептора. Релативна хиперактивност холинергичког система може имати удела у негативној симптоматологији шизофреније, али и у тежини позитивних симптома (78).

Неколико фармаколошких студија разматрало је улогу **холинергичког система** у патофизиологији шизофреније, у светлу повећане холинергичке активности. Такође је разматрана и холинергичка интеракција са другим

неуротрансмитерским системима, са значајним открићем мускаринских рецептора на допаминергичким неуронима у стријатуму, субстанцији нигри и кортексу–вентралном тегменталном подручју (VTA) (48).

Нове радне теорије о етиологији шизофреније заснивају се на бројним молекуларним механизмима. По једној, шизофренија настаје смањењем синтезе можданих протеина, укључујући комплетан хумани протеом. Хипотеза о смањеној **синтези можданих протеина** (Cerebral protein-synthesis rate- CPRS) може настати услед срединских (нпр. вируси), или генетичких фактора (79). У зависности од степена, смањење централне протеинске синтезе очекивано доводи до продромалних, депресивних и негативних симптома у почетку болести. Израженија редукција синтезе можданих протеина може довести до позитивних, дезорганизованих и на крају кататоничких симптома (48).

Постоје запажања да је заједничка карактеристика свих антипсихотика (типичних и атипичних), попут клозапина, оланзапина, рисперидона, амисулприда, зипрасидона и зотепина повећање синтезе можданих протеина (79).

Електростимулација и електроконвулзивна терапија које су показале ефикасност у тешким кататоним облицима шизофреније повећавају ниво инсулина и протеинску синтезу (48).

Дуги ланци полусатићених масних киселина (LC-PUFA) су есенцијални за нормалан развој можданих структура и њихових функција. Стога, постоји вероватноћа да поремећај њиховог метаболизма игра етиолошку улогу у шизофренији, депресији и другим менталним поремећајима. Постмортем студије су утврдиле смањене концентрације ових LC-PUFA у мембранама можданих и неких периферних ткива (нпр. еритроцита). Поремећај различитих неуротрансмитерских система (допаминергичког, серотонергичког...) подржава

фосфолипидну хипотезу дајући централну улогу у патофизиологији шизофреније неуронским мембранама и бројним процесима које се на њој одвијају (80).

1.2.6. Неуроимџинг у шизофренији

Применом напредних техника неуровизуализације (СТ/MR ендокранијума), код шизофрених пацијената, показано је постојање смањеног волумена кортекса и проширење латералних и треће мождане коморе (81), а скорашње студије показале су и увећање церебелума (82)

Једна од најконзистентнијих структурних абнормалности нађених у шизофренији су редукција волумена медијалног темпоралног режња (хипокампадне формације, субикулума, паракхипокампадног гируса) и неокорекса (83), смањење кортикалног волумена и дебљине кортекса, посебно темпоралног кортекса и фронталног режња (84). Постмортем студије (неуропатолошки налази) откриле су многе абнормалности у цитоархитектоници можданог ткива запажене у оријентацији и ламинарној организацији хипокампус, префронталног кортекса (85), и енториалној кори (86), што се објашњава поремећајем миграције неурона.

1.3. Симптоматологија и дијагноза шизофреније

Актуелне дијагностичке методе шизофреније базирају се на психијатријском интервјуу, који је по природи субјективан. Недостатак биомаркера болести који би били подржани објективним лабораторијским тестом, представља и даље уско грло у клиничкој дијагнози и евалуацији шизофреније (17).

Не постоје патогномичне карактеристике шизофреније, с обзиром да се њени симптоми могу видети и у другим соматским и неуролошким болестима (87).

Широко препознатљиви симптоми шизофреније организовани су у јасне, али не и неминовно независне категорије и симптоме. Чак и симптоми „првог реда“ како их је описао Kurt Schneider, давне 1959. год., нису патогномични за шизофренију. Они се могу наћи и у другим психотичним поремећајима (88). Тако на пример, постоји значајно преклапање између шизофреније и шизоафективне психозе како у погледу симптоматологије, тако и терапијског третмана (89).

Према Liddle-овој класификацији сви симптоми шизофреније сврстани су у три синдрома који означавају шизофрене психопатолошке процесе:

- синдром психомоторног осиромашења који се манифестује осиромашењем говора, афекта и спонтаних кретњи
- дезорганизовани синдром који карактерише формални поремећај мишљења и неприкладан афекат
- синдром искривљавања или дисторзије реалитета који се манифестује суманутим идејама и халуцинацијама.

Симптоми попут анксиозности, депресивности и поремећаја спавања често се јављају у клиничкој слици психотичног поремећаја а сврставају се у групу општих психопатолошких симптома (90).

Ни у најновијим класификацијама не постоји изоловани симптом који би био патогномичан за шизофренију, већ су збир симптома и њихов ток одлучујући за постављање дијагнозе.

Дијагноза шизофреније поставља се искључиво на основу клиничког психијатријског прегледа, сходно дијагностичким критеријумима Међународне класификације болести (МКБ-10) за шизофренију (F20), Дијагностичког и статистичког приручника за менталне поремећаје Америчког психијатријског удружења –четврто издање (DSM-IV), и онедавно и DSM-V (91).

Детаљна евалуација омогућава постављање дијагнозе схизофреније али и диференцијалне дијагнозе која искључује друге психијатријске, неуролошке и соматске болести, као и злоупотребу психоактивних супстанци, које се испољавају са психотичним симптомима.

Евалуација обухвата ауто и хетероanamнестичке податке који нам омогућавају сагледавање времена прве појаве или егзацербације симптома (укључујући и актуелне околности, злоупотребу алкохола и ПАС), док се интервјуом процењује присуство психопатолошких симптома:

- позитивних (сумануте идеје и халуцинације)
- негативних : заравњен афекат, сиромаштво мисли и хипобулија /абулија
- дезорганизованих: поремећај мишљења, неадекватан афекат и дезорганизовано понашање
- афективних симптома: анксиозност, депресивност, ауто и хетероагресивно понашање и импулсивност.

Клиничко психијатријска експлорација поред структурисаног клиничког интервјуа подразумева и примену Скала клиничке процене:

- примена Скале позитивних и негативних синдрома схизофреније (PANSS- Positive and negative syndrome scale for schizophrenia) за оцену и клиничко праћење тока и фармакотерапијског одговора
- примена Кратке психијатријске скале процене (BPRS- Brief psychiatric rating scale) за потврду дијагнозе акутног психотичног поремећаја
- за процену и праћење јатрогених екстрапирамидалних поремећаја Скала абнормалних невољних покрета (AIMS- Abnormal involuntary movement scale)
- за процену нежељених екстрапирамидних симптома примена SAS (Simpson-Angus Scale)

- за потврду постојања симптома актизије BAS (Barnes Akathisia scale).
- за процену тежине болести Скала општег клиничког утиска (CGI-Clinical Global Impressions)

Евалуација пацијента обухвата и соматски преглед (који укључује ЕКГ и лабораторијске анализе) (92), неуролошки преглед као и неуроимицинг који се препоручују у случају присуства неуролошких знакова и симптома, атипичне клиничке слике психозе, делиријума као и код пацијената старијих од 50 година (93).

1.4. Продромална или препсихотична фаза схизофреније

Према DSM-V класификацији болести, најранији знаци психозе, тзв. „продромална фаза“ или препсихотична фаза, добила је назив „Синдром атенуисане психозе“ или „Синдром психотичног ризика“ (94).

Она настаје као последица неуродегенеративних процеса, психосоцијалног стреса и хормонских промена (95). Односи се на период од појаве првих приметних али неспецифичних симптома болести, до појаве проминентних и перзистентних психотичних симптома код особе који испуњавају критеријуме за схизофренију. Овај период интензивних патолошких процеса на најразличитијим нивоима организације ЦНС-а, најповољнији је временски оквир да се модификује ток болести и спречи хронична фаза болести. Рана интервенција у овој фази је од кључног значаја за ублажавање функционалног дефицита (96), док рано препознавање особа у продромалној фази психотичног поремећаја, води ка бржем терапијском третману ових особа и можда превенцији многих девастирајућих последица прве психотичне епизоде (97).

Ова фаза може претходити првој психотичној епизоди недељама, месецима па и годинама у виду психолошких поремећаја и поремећаја понашања. Коморбидни психијатријски синдроми (најчешће мајор депресија и зависност од марихуане) су веома чести у овом периоду и могу негативно утицати како на развој, тако и на ток и тежину болести (98).

Неуроимицинг студије су показале да патоморфолошке промене у ЦНС-у, као што су повећање комора и редукација сиве масе десног медијалног и латералног темпоралног режња, доњег фронталног кортекса и обострано цингуларног кортекса и беле масе, могу бити присутне већ у првој епизоди схизофреније а могуће и у продромалној и преморбидној фази болести (99). Лонгитудиналне студије праћења су показале да пропадање кортикалне сиве масе може бити прогресивно, посебно у раном току болести, упркос започињању антипсихотичне терапије. Ове прогресивне промене изгледа да су најевидентније у белој маси фронталних режњева и корелирају са израженијом негативном симптоматологијом и функционалним оштећењем код пацијената (100).

У складу са неуроразвојним променама, Lieberman је још давне 1999.год. схизофренију поделио на фазе које кореспондирају са овим променама и то на: преморбидну, продромалну, акутну и хроничну фазу (101). Савремени фазни („staging“) приступ психотичним поремећајима, болест прати кроз различите фазе, од којих свака захтева специфичан дијагностички, терапијски и рехабилитациони третман.

Преморбидну фазу карактерише период „стабилних“ когнитивних и социјалних поремећаја, поред честих суптилних неуролошких абнормалности које могу претходити првој психотичној епизоди (102). Продромални период се пак дефинише одсуством стабилности, погоршањем позитивних и негативних

симптома, и психосоцијалном детериорацијом која кулминира јасном психотичном епизодом (103). Са њеним почетком настаје и период рекурентних егзацербација и ремисија, као и напредујуће функционално пропадање које води у хроничну фазу болести, када дефицити и симптоми достижу ниво симптоматске стабилности (97).

Суптилни, неспецифични симптоми који се први појаве током продромалне фазе често се превиде. Неуспех у њиховом препознавању, у периоду који се често назива трајање нелечене психозе (DUP-Duration of untreated psychosis), кореспондира са даљим функционалним пропадањем (104). Скорашња истраживања ране интервенције усмеравају на продромалну фазу, која се прецизно може дефинисати само ретроспективно, с циљем развијања мера које могу предвидети ризик за развој психозе (105).

Психосоцијални стрес се често помиње као преципитирајући фактор за психозу код вулнерабилних особа. Хиперкортизолемија која се често описује код шизофрених пацијената доводи се у везу са тежином психотичних симптома (106).

Стрес има бројне ефекте на глукокортикоидне рецепторе којима је богат хипокампус и префронтални кортекс. Неки од њих укључују и редукцију експресије неуротрофичких фактора, као што је неуротрофички фактор створен у мозгу (BDNF-brain-derived neurotrophic factor) (107). Редукција BDNF сигналног пута могући је патогенетски механизам настанка шизофреније и биполарног поремећаја (108).

Базични симптоми шизофреније, као кључне карактеристике болести, укључују поремећаје когниције, емоција, перцепције, комуникације, мотивације и спавања као и поремећај социјалног функционисања (109).

Овај период препсихотичних симптома, у ком умањени или исподпражни психотични симптоми почињу да се манифестују, разликују се од психотичних

карактеристика по интензитету, учесталости и/или трајању (110). Ови продромални симптоми су подељени у краткотрајне интермитентне психотичне симптоме (BLIPS-Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms) и атенуисане психотичне симптоме (APS-Attenuated Psychotic Symptoms). Код првих, психотична испољавања су повремена, интермитентна, да би задовољила критеријуме психотичног поремећаја, док са друге стране, код атенуисаних психотичних симптома, пацијенти показују субклиничке психотичне симптоме (нпр. идеје утицаја или поремећаје перцепције у сваком модалитету) (111). Лонгитудиналне студије праћења су показале да овакви пацијенти уколико имају и психијатријски херeditет, у наредних 6-36 месеци развију психозу у око 8-36% случајева (112).

Ови „базични симптоми“ су стога укључени у низ скала процене које су тако дизајниране да идентификују особе под ризиком за развој психотичног поремећаја. Први центар за интервенције основали су психијатри из Мелбурна (Аустралија), октобра 1992.год., под називом “Early Psychosis Prevention and Intervention Centre-EPPIC” (Центар за превенцију и интервенције у раној психози), а имао је за циљ да обезбеди квалитетан приступ особама у касној адолесценцији и раном адултном добу, који пролазе кроз фазу првих психотичних искустава као и да осигура негу током критичних фаза болести (22). Они су развили и прву стандардизовану класификацију продромалних синдрома, коју класификују као стање високог ризика (UHR– Ultra high risk). Фактори ризика као што су године, психијатријски херeditет и скорови симптома комбиновани су у мултифакторијални индекс ризика (99).

Истражујући продромални период проспективно, дошло се до сазнања да особе са високим ризиком за психозу развију схизофренију или друге психотичне поремећаје у око 20-40% случајева (113). Комбинацијом два или више фактора као

што су: генетски ризик за психозу са скорашњим детериорацијом у функционисању, злоупотреба супстанци, висок ниво постојања неуобичејеног мишљења, сумњичавости/параноидности и социјалног оштећења, предиктивни ризик се повећава и до 68-80% (105).

Трајање нелечене психозе (DUP) се дефинише као период од почетка психијатријског поремећаја до примене првих антипсихотика и представља фактор предикције исхода болести (114). Израженија негативна симптоматологија сигнификантно је повезана са дужим трајањем тзв. „нелечене психозе“. Тада је, према најновијим истраживањима и степен симптоматског и функционалног опоравка након прве психотичне епизоде мањи, као и слабији одговор на антипсихотичну терапију. Трајање нелечене психозе може бити модификујући прогностички фактор, а разумевање механизма на који она утиче на прогнозу болести довешће и до бољег разумевања патофизиологије схизофреније и унапређења терапијских стратегија (115).

Резултати неколико студија које су се бавиле фармакотерапијским интервенцијама за време продромалне фазе болести, сугеришу да овакве интервенције могу одложити прелазак у психозу или ублажити симптоме за време активне фазе третмана, али не постоје докази о трајним ефектима након укидања терапије. Забрињавајући податак је да чак и мале дозе антипсихотичних лекова могу довести до повећања осетљивости допаминских рецептора у мозгу, тј. да након њиховог обустављања долази до релапса психозе, тзв. „ суперсензитивне психозе“ (116). Стога се не препоручује давање атипичних антипсихотика када су у питању атенуисани психотични симптоми, за разлику од хитне примене истих код развијене психотичне епизоде (117).

Cornblatt и сарадници су показали да додатна антидепресивна терапија код препсихотичних адолесцената у поређењу са групом која је узимала антипсихотике није имала статистичку значајност у ефикасности редукције депресивне симптоматологије (118).

Поред фармакотерапијских интервенција током продромалне фазе, показано је да и психолошке интервенције, психоедукација породица и различити програми обуке, могу довести до побољшања социјалног функционисања пацијената (119).

2. ПРВА ЕПИЗОДА СХИЗОФРЕНИЈЕ

У 75% случајева, првој хоспитализацији претходи продромална фаза просечне дужине од 5 година и препсихотична фаза дужине око 1-2 године (120). Данас се сматра да је првих пет година, тзв „критични период“, током којег су неопходне свеобухватне терапијске интервенције, с обзиром да се функционална оштећења брже јављају током првих година, што умногоме може утицати на прогнозу болести (121).

Савремени концепт у терапији схизофреније, ставља нагласак на исход болести, при чему се фокус интереса померио са редуковања психотичних симптома (постизања симптоматске ремисије), према постизању функционалне ремисије и што бољем потпуном опоравку пацијента (122). То укључује мултидисциплинарни-фармаколошки, психотерапијски и психосоцијални приступ у третману схизофрених пацијената.

Студије праћења особа са првом психотичном епизодом показале су да на самом почетку клиничког испољавања болести долази до најупадљивије, брзе редукције волумена сиве масе у мозгу и то првенствено у фронталним и

темпоралним режњевима, чиме је доказано да у позадини прве епизоде психозе постоје врло интензивни неуро-патолошки процеси (99). Подршку наведеним истраживањима мождане структуре пружиле су и студије функционалне визуализације мозга, потврђујући хипоактивацију фронталних режњева код особа са првом психотичном епизодом (123). Поред већ раније поменутог смањења волумена хипокампуса у првој епизоди схизофреније (69), неке студије су показале и да је прва психотична епизода повезана са увећаном питуитарном жлездом, но да ли је она резултат хиперактивности хипоталамо-хипофизно-надбубрежне осовине (ХПА) осовине или последица антипсихотичне терапије, остаје и даље нејасно (124).

Наведене неуробиолошке и функционалне промене, појачавају се током прве епизоде и у даљем току болести, што је мотив су да се убрзано траже додатне методе дијагностике и ефикаснија терапија знатно ширег опсега од антидопаминергичке (125).

Не постоји јединствен или за одређени поремећај специфичан симптом када су у питању психотични поремећаји (126). Многе клиничке карактеристике психотичних поремећаја су заједничке и преклапајуће (127). На пример, није необично да схизофрени пацијенти имају и симптоме депресије, а да Шнајдеријански симптоми „првог реда“, буду присутни код пацијената са психотичним афективним поремећајима (128).

Позитивна симптоматологија је кључна за схизофренију али свакако није патогномонична, с обзиром да се налази и у низу других поремећаја - манији, мајор депресивном поремећају, психозама индукованим психоактивним супстанцама...). Позитивни симптоми укључују делузије, халуцинације и дезорганизовано мишљење. Обично код пацијента имамо комбинацију ових симптома. Делузије су

најчешћи психотични симптоми и појављују се у 65% пацијената са шизофренијом (129).

Халуцинације и дезорганизовано мишљење су присутни у око 50% пацијената. Аудитивне халуцинације су најчешћи сензорни поремећај, али визуелне, тактилне, олфакторне и густативне такође могу бити део клиничке слике (130).

Пацијенти у првој епизоди шизофреније, показују и негативну симптоматологију (афективну заравњеност, алогију, анхедонију...), сличну али не у тој мери изражену као хронични пацијенти. Још увек постоји проблем диференцијалне дијагнозе између примарних („правих“) негативних симптома и секундарних који су узроковани срединском депривацијом, афективним симптомима или антипсихотичном терапијом (131). У првој епизоди шизофреније, депресија и паркинсонизам (као нежељени ефекат медикаментозне терапије), су главни разлози тзв. секундарних негативних симптома (132).

Депресија је често коморбидно стање у психози, посебно у шизофренији. Депресивно расположење у раној фази шизофреније помиње се код чак 81% пацијената са првом епизодом, а клинички релевантна депресија код око 22% пацијената са првом епизодом шизофреније (133).

Присуство депресивних симптома током акутне фазе, уствари се сматра позитивним прогностичким фактором, с обзиром да пацијенти са проминентним депресивним симптомима имају мање негативних симптома и стога већу шансу за бољи исход болести (134).

Најтежа компликација депресије је суицид, а ризик од суицида је највећи за време ране фазе болести (14). Узимање антидепресивне терапије повезано је са смањеним суицидалним ризиком код шизофрених пацијената (135). Иако су се

временом развиле многе скале процене депресије, најприкладнија за депресију у схизофренији је Калгари скала за процену депресије у схизофренији (The Calgary Depression Scale for Schizophrenia- CDSS) (136).

Депресија може да се јави и након акутне фазе болести и тада је означена као „пост-психотична депресија“ (137).

Когнитивно оштећење је кључна карактеристика схизофреније. Оно се налази и у продромалној фази, код особа са високим ризиком, пре почетка прве епизоде психозе (138). Когнитивна дисфункција је по обрасцу и тежини симптома сличних карактеристика као у хроничној схизофренији. Когнитивни симптоми подразумевају оштећење пажње, вербалне флуентности, апстрактног мишљења, памћења и извршних функција, радне меморије, решавања проблема и разумевања социјалних интеракција (139). Везана је за лоше социјално и радно функционисање, и представља најзначајнију детерминанту социјалне реинтеграције у односу на било које друге домене. Стога, третман когнитивног дефицита може потенцијално побољшати и функционални исход болести (140).

Дуже трајање нелечене психозе, мушки пол, млађи узраст приликом адмисије и већи преморбидни IQ, независно доприносе когнитивној детериорацији код особа оболелих од схизофреније (141).

Клинички значај диференцијалне дијагнозе психотичних поремећаја, што је пре могуће, води различитим терапијским третманима. Током ране фазе прве психотичне епизоде треба пажљиво сагледавати могуће преклапање позитивних симптома у схизофренији и биполарном поремећају, као и негативних симптома у схизофренији и униполарној депресији у смислу диференцијалне дијагнозе. Когнитивна дезорганизација је међутим израженија у схизофренији, док су депресивни симптоми израженији у униполарној депресији. Касније током

болести, када се узму у обзир и породична анамнеза, ток болести и следствени одговор на терапију, диференцијална дијагноза може бити поузданија (142).

Протеклих година дошло се до сазнања да је терапијски одговор и исход схизофреније веома различит и хетероген. Традиционално се верује да се ток и прогноза схизофреније може грубо поделити у три категорије: наиме, једна група (око 25% пацијената) ће се у потпуности опоравити након прве епизоде болести, друга група (око 50% пацијената) ће имати рекурентни ток болести у форми егзацербација и ремисија и последња категорија (око 25% пацијената) са неповољним током и некомплетним одговором и опоравком после прве епизоде болести (143).

Упркос значајном напретку психофармаколошких интервенција током прве епизоде схизофреније, релапс након прве епизоде схизофреније може се очекивати у 70% пацијената (144).

2.1. Фармакотерапија прве епизоде схизофреније

Биолошке основе менталног функционисања за разлику од психодинамских аспеката сагледавања истих, дале су основу за проучавање молекуларних механизма психопатологије појединих психичких функција и клиничких ентитета. Боље разумевање молекуларне основе симптома схизофреније болести је неопходно како за побољшање актуелног медикаментозног третмана тако и за развој нових и превентивних терапијских процедура (145).

2.1.1. Функционална истраживања

Коришћењем функционалног имиџинга применом позитрон емисионе томографије (PET scan), претпостављени су путеви деловања антипсихотика.

Наиме, након њихове примене долази до повећања неуронске активности (преко повећања искористљивости глукозе) у базалним ганглијама и путамену као што је и очекивано, али и у предњем таламусу, уз смањење активности у дорзолатералном префронталном кортексу (DLPFC) и предњем цингуларном кортексу (ACC). С обзиром да поменути региони представљају подручја од значаја за кортико-стријато-таламички пут, опрезно се дошло до интерпретације да антипсихотици користе већ дефинисану трасу у мозгу, пројектујући ефекте D2 допаминске блокаде из базалних ганглија, преко таламуса до предњих кортикалних региона, првенствено DLPFC и ACC (146).

Предложени механизам терапијског антипсихотичног деловања (потврђен функционалним неуроимицинг техникама мозга (PET-позитрон емисиона томографија и SPECT -монофотонска емисиона компјутеризована томографија), показује да сви антипсихотични лекови пролазе крвно-моздану баријеру (БББ) и блокирају D2/D3 стријаталне рецепторе *in vivo* у клинички ефективним дозама. Скорашње студије потврђују да степен везивања D2 рецептора добро предвиђа постизање клиничког ефекта. Резултати потврђују да праг окупираности D2 рецептора од 65%-70% најбоље одваја респондере од нереспондера. Окупираност већа од 65% је повезана са повећаним ризиком за појаву нежељених ефеката лекова ,без даљег значајнијег клиничког побољшања (147). У првој епизоди схизофреније, антипсихотични ефекат антипсихотика и прве и друге генерације је на практично истом нивоу окупираности D2 рецептора (148).

Упркос чињеници да су пацијенти примали идентичне дозе антипсихотика, потврђено је да постоји висок ниво индивидуалних варијација у окупираности D2 рецептора, које се крећу од 38-87%. Ове варијације могу делом и објаснити велике разлике у индивидуалном терапијском одговору на стандардне дозе

антипсихотика, као и чињеницу зашто је тешко предвидети оптималну дозу лека. PET студије надаље су доказале да постоји субпопулација схизофрених пацијената који показују мали или никакав терапијски одговор иако је окупираност D2 рецептора високо изнад прага. То говори да је она неопходна али не и довољна да гарантује антипсихотични терапијски одговор (149).

Иако блокада D2 рецептора започиње унутар неколико сати од започињања антипсихотичне терапије (150), могуће је да терапијски одговор захтева ланац секундарних догађаја након запоседања D2 рецептора, као што је деполаризациона блокада, која може да траје недељама. Неколико студија је потврдило да клиничко побољшање настаје унутар прве недеље од започињања антипсихотичне терапије, односно да највеће побољшање настаје у року од две недеље од започињања антипсихотичне терапије (151).

2.1.2. Антипсихотици

Резултати фармакотерапије схизофреније, започете хлорпромазином још пре 60 година, су и до данас скромни (152). Примена антипсихотика има широко индикационо подручје у третману психоза различитих дијагностичких категорија укључујући схизофренију, биполарни поремећај, психотичну депресију, деменцију, допаминским агонистима индуковану психозу, различите органске психозе и одређена агресивна и аутодеструктивна понашања у кругу менталних ретардација (146).

Иако су постојећи антипсихотици често ефикасни у терапији позитивних симптома, они имају мали ефекат на негативне симптоме и когнитивни дефицит (153). С обзиром да су ови симптоми кључне карактеристике схизофреније, недостатак одговора на терапију доводи до слабог функционалног опоравка

пацијената (154). Надаље, код одређеног броја пацијената постоји и резистентност позитивних симптома на тренутно расположиве антипсихотике (155).

Упркос значајном терапијском напретку током последњих деценија, примена антипсихотика новије генерације и психосоцијалних терапијских интервенција, негативни симптоми шизофреније, укључујући и прву епизоду, и даље представљају терапијски изазов (156).

Сви **антипсихотици прве генерације (FGAs- first generations antipsychotics)**, или типични антипсихотици, поседују проминентни допаминергички D2 рецепторски антагонистички ефекат. Они су повезани и са високом инциденцом изазивања екстрапирамидалних симптома (ЕПС) и хиперпролактинемије као и тардивне дискинезије при дужој употреби (157).

У односу на хемијску структуру, деле се на три групе: бутирофеноне, фенотиазине и тиоксантене (158). Редуковањем позитивних симптома и ризика за релапс, значајно се побољшава исход код многих оболелих пацијената од шизофреније. Међутим, близу 30% пацијената са акутном егзацербацијом симптома, има мали или никакав одговор на терапију антипсихотичима прве генерације (FGAs), а око 50% њих има парцијални терапијски одговор (159). Надаље, они имају малу ефикасност када су у питању негативни и когнитивни симптоми болести. Ниско потентни антипсихотици прве генерације имају висок афинитет за мускаринске M1, ацетил-холинске, хистаминергичке H1 и алфа-1 норадренергичке рецепторе, што може довести до различитих нежељених ефеката (попут седације, антихолинергичких ефеката, когнитивног дефицита) (157).

Клозапин је прототип **антипсихотика друге генерације (SGAs-second generation antipsychotics)** или атипичних антипсихотика, чији развој је започео раних 1990. година. И данас је супериоран је у третману терапорезистентне

схизофреније, али његова примена носи значајан ризик за потенцијално леталну агранулоцитозу (160). У групи антипсихотика друге генерације (SGAs), налазе се: рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипрасидон, сертиндол, амисулприд, асенапин, палиперидон, илоперидон, брекспипразол и лурасидон. Поред сличности у блокади 5-НТ2А и D2 рецептора, која се и односи на „атипичност“ ових лекова, сваки од лекова у овој класи има јединствен рецепторски профил за хистамин, мускаринске, алфа и серотонинске рецепторе, што резултује у делимично различитим али и преклапајућим профилима нежељених ефеката (157). Фармаколошки профил лурасидона подразумева и висок афинитет за 5-НТ7 рецепторе (161).

У тзв. **трећу генерацију антипсихотика** (TGAs-third generation antipsychotics) спада ариприразол (162), који је парцијални агонист D2 и серотонинских 5-НТ1А рецептора, уз антагонистичке ефекте на серотонинске 5-НТ2 рецепторе. Он се често и назива допоминергички стабилизатор (129).

Најновије тенденце фармакотерапијских стратегија подразумевају различите претпостављене механизме деловања. Оне укључују метаботропне агонисте глутамата, агонисте алфа никотинских рецептора, мускаринске агонисте, антагонисте хистаминских 3 рецептора, глицин транспортер инхибиторе, ампакине, инхибиторе фосфодиестеразе (PDE), D1 агонисте, парцијалне агонисте D2 рецептора, антагонисте D3 и D4 рецептора, антагонисте 5-НТ2А рецептора, агонисте 5-НТ1А рецептора, антагонисте 5-НТ7 рецептора (163).

2.1.3. Антипсихотична политерапија (APP)

Антипсихотична политерапија (APP) или котерапија подразумева истовремену употребу два или више антипсихотика код једног пацијента. Препоруке већине актуелних терапијских смерница за лечење прве епизоде

схизофреније, говоре о монотерапији као избору, а антипсихотичну политерапију као избор искључиво код терапо-резистентних психоза (164) или приликом постепеног искључивања једног и унакрсног укључивања другог антипсихотика, тзв „cross-tapering“ (165). Супротно оваквим препорукама, учесталост антипсихотичне политерапије је веома висока у последњих 40 година (166) и према неким клиничким истраживањима достиже и до 50% (167).

Најважнији клинички разлози за антипсихотичну политерапију су рефракторни психотични симптоми, редуковање негативне и екстрапирамидалне симптоматологије (168), као и деловање на издвојене симптоме, попут афективне нестабилности, анксиозности, несанице или перзистирјуће агресивности. Други антипсихотик може се додавати и у циљу да неутралише одређени нежељени ефекат првог антипсихотика. Тако се на пример додаје арипипразол у циљу редуковања повишеног нивоа пролактина у плазми (169), или умањења нежељених метаболичких ефеката при примени клозапина (170).

Разлике у преваленци прописивања антипсихотичне политерапије постоје у зависности и од расположивости и цене антипсихотика, као и локалне праксе и културе, клиничког искуства али и познавања психофармакологије (171,172).

Неуробиолошко образложење антипсихотичне политерапије базира се на једној или више следећих хипотеза: допаминској, серотонинској или хипотези профила везивања за рецепторе (173).

Комбиновање антипсихотика са релативно slabим везивањем за D2 рецепторе (као клозапина или кветиапина) и антипсихотика са снажним D2 везивањем (халоперидол или рисперидон), или селективним D2 везивањем (сулпирид и амисулприд), теоретски може резултирати са оптималних 70-80% рецепторске запоседнутости. Аугментација сулпиридом, амисулпридом или

рисперидоном клозапину се заснива на овој теорији (174). Међутим, научни докази који подржавају ову теорију су ограничени, а предклиничке студије које истражују ефекте комбиноване антипсихотичне терапије код животиња су ретке (175).

Антипсихотична политерапија која укључује комбинацију антипсихотика прве и друге генерације се базира на серотонинској хипотези у циљу третирања негативне симптоматологије. Међутим, доказа да ова комбинација успоставља равнотежу префронталног кортикалног допамина *in vivo* и *in vitro* нема (176).

Постоје и извесни докази да антипсихотична политерапија може бити повезана са неурокогнитивним дефицитом, иако изгледа да је ово пре у функцији тоталне дневне дозе, него броја прописаних антипсихотика (177).

2.1.4. Ефикасност антипсихотика

Према једној мета анализи рандомизираних контролисаних студија у раној фази психозе, не постоји сигнификатна разлика између типичних и атипичних антипсихотика у постизању симптоматског одговора пацијената са првом епизодом болести, али са свакако јасном разликом када је у питању профил нежељених ефеката (178).

Три велике студије ефикасности антипсихотика, CATIE (The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), спроведена од 2001.-2004., CUtLASS студија из 2006.год. (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study), (179) и EUFEST студија из 2005. (European First-Episode Schizophrenia Trial) (180), такође су потврдиле да не постоји супериорност било ког антипсихотика друге генерације у односу на антипсихотик прве генерације када су у питању позитивни симптоми или укупно побољшање (155).

Што се тиче негативних симптома они се деле у три групе: примарни трајни (дефицитарни), примарни али не и трајни и трећа група негативних симптома који су секундарни у односу на депресивност, позитивне симптоме, екстрапирамидалну симптоматологију, злоупотребу супстанци, или јатрогене ефекте услед дуготрајне хоспитализације (181). Око 70% схизофрених пацијената развије примарне негативне симптоме пре појаве позитивне симптоматологије (182). До данас не постоји ефикасан третман примарне негативне симптоматологије, иако селективни инхибитори поновног преузимања серотонина (SSRI), миртазапин и агонисти NMDA рецептора, показују позитивне резултате. Неки лекови попут селегилина, налтрексона, перголида итд., показују позитивне ефекте на опште негативне симптоме али не и на примарне (155).

Мање дозе амисулприда могу имати повољан ефекат на примарне негативне симптоме (селективни антагониста D3/D2 рецептора). Неки антипсихотици друге генерације могу бити ефикасни када су у питању секундарни негативни симптоми, делујући на депресивност и анксиозност и изазивајући мање нежељених екстрапирамидалних симптома (183).

Што се тиче когнитивне симптоматологије не постоји супериорност антипсихотика друге генерације у односу на антипсихотике прве генерације, и када су дозиране прописно обе групе лекова могу довести до умерених побољшања когнитивне симптоматологије. Пацијенти који се лече антипсихотима друге генерације могу према неким истраживањима имати већу ефикасност на појединим тестовима когнитивних функција у односу на пацијенте лечене антипсихотима прве генерације (184). Стога се предлаже да се развој лекова у схизофренији фокусира на поправљање кључних когнитивних поремећаја: егzekутивних

функција, вербалне флуентности, радне меморије, вербалне и визуелне меморије и учења и пажње (184).

Афективни симптоми су чести у шизофренији. Према једној мета анализи амисулприд, ариприразол, клозапин, оланзапин и кветиапин су били ефикаснији у односу на антипсихотике прве генерације када су у питању депресивни симптоми, док та ефикасност није поврђена за рисперидон (153).

Многи истраживачи су показали да антипсихотични лекови модулишући хемијску неуротрансмисију, могу довести и до неуропластичних промена како на структурном тако и на молекуларном нивоу ЦНС-а (185), посебно када су пацијенти третирани оланзапином и клозапином (186).

На који начин антипсихотици могу да обуставе или одложе патоморфолошке промене у мозгу остаје непознато. Бројни показатељи, *in vitro* и *in vivo*, говоре о неуропротективном ефекту антипсихотика који укључује продукцију неуротрофичких фактора, смањење глутаматергичке екситотоксичности, оксидативног стреса и апоптозе као и повећање неурогенезе, што говори у прилог фармаколошком третману са антипсихотичима друге генерације у иницијалној фази болеси (187).

Претпоставља се да антипсихотици имају антиинфламаторне ефекте на микроглијалну активацију, смањујући серумске концентрације цитокина попут IL-2, IL-6 и TNF- α , као и да одређени атипични антипсихотици могу имати неуротропне, неурогенетске и неуропротективне ефекте (32).

Избор антипсихотика у третману различитих клиничких слика у склопу шизофреног процеса детерминисан је низом фактора. Постоје многи проблеми у дозирању антипсихотичне терапије, уз веома велике индивидуалне варијације и специфичности реаговања сваког пацијента. Неки аутори истичу и преко двадесет

различитих варијабли које утичу на дозирање нантипсихотика (фаза болести, биолошка расположивост, толеранција...), а међу њима је свакако и пол пацијента. (188).

Када су у питању антипсихотици и изучавање њихове фармакокинетике, посебно место заузима породица ензима P450 који метаболизују ове лекове у јетри. Варијанте генетских кодова за ове ензиме доводе или до хипоактивног или хиперактивног метаболизма, који може да има утицаја на ниво лека у плазми (189).

У само око 50% пацијената постоји ефективност актуелних лекова у терапијском третману схизофрених пацијената (158). Ефективност лека се процењује на основу његове ефикасности, толерабилности, сигурности, дејства и подношљивости. Многи пацијенти прекидају узимање прописане терапије због појаве нежељених ефеката терапије (190).

2.1.5. Терапијски одговор на антипсихотике у првој епизоди схизофреније

Терапијски одговор на антипсихотике и успостављање ремисије су од великог значаја код пацијената са првом епизодом схизофреније (191).

Терапијски одговор се дефинише као редукција на PANSS-у од $\geq 50\%$ (192). У студији Zhang-а и његових сарадника, краће трајање нелечене психозе (DUP), дужи период лечења, већи позитивни скор у PANSS-у на почетку третмана, као и већи тотални PANSS скор, су предиктори доброг терапијског одговора (191).

Пацијенти са позитивним психијатријским хередитетом, лошијим преморбидним функционисањем, слабије израженом позитивном симптоматологијом и дужим трајање нелечене психозе, имају слабији терапијски одговор на антипсихотике (193).

Када је у питању терапијски одговор на антипсихотике у првој епизоди схизофреније, неке студије су показале да је рани изостанак терапијског одговора унутар прве две недеље третмана, добар предиктор терапијске рефракторности (192). Скоро 70% побољшања које респондери покажу у току једне године третмана, деси се у прве 4 недеље (194).

Пацијенти са првом епизодом схизофреније показују ранију редукцију симптома након иницијалне антипсихотичне терапије, али не постоји консензус након колико недеља нереспондери треба да се преводе („switching“) на алтернативни третман. Показано је да већ након две недеље терапије постоје показатељи терапијског одговора који се могу повезати са ремисијом након годину дана, као и да промена терапије може бити неопходна већ након друге недеље третмана (195). Неки аутори ипак сматрају да када су у питању пацијенти са првом епизодом схизофреније, прихватљивији је дужи период узимања иницијално прописане терапије пре преласка са једног антипсихотика на други (196).

У првој епизоди схизофреније постоји висок проценат доброг симптоматског одговора (197). Дозе антипсихотика неопходне за постизање симптоматске ремисије су обично мање у односу на особе са хроничном болешћу (198), али су и осетљивији на нежељене ефекте лекова посебно када је у питању екстрапираминална симптоматологија (199). С обзиром да је у питању млађа популација пацијената постоји и већи ризик за потенцијалне метаболичке компликације новијих антипсихотика, због дуже примене лека (200).

Колико дуго треба примењивати одређени антипсихотик пре него се прогласи неефикасним је кључно питање у клиничким студијама пацијента са схизофренијом (201). Прву проспективну студију спровео је Кинон са својим сарадницима, и нашао да је рани одговор на терапију (респондери/нереспондери)

када је у питању респеридон већ након две недеље терапије, поуздан клинички маркер следственог терапијског одговора у третману шизофреније (195), док се значајан терапијски одговор када је у питању оланзапин, не дешава пре 4 недеље третмана (202). Стога, временски рок који треба посматрати пре него се неки антипсихотик прогласи неефикасним могуће да зависи од врсте лека и његовог афинитета, као и специфичности везивања за допаминске D2 рецепторе. Према оваквим сазањима, антипсихотик се мође прогласити неефикасним унутар 1-4 недеље у акутној фази болести, иако одређене разлике могу постојати међу различитим антипсихотицима (203).

Терапијски водичи препоручују да се пацијент прати од 4-6 недеља пре евалуације терапијског одговора (204).

Парцијална ремисија се дефинише као присуство значајног клиничког побољшања са перзистирањем мање „озбиљних“ симптома (50% побољшања у односу на почетак лечења) (205).

Симптоматска ремисија се дефинише према критеријумима Nansy Andreasen и сар. као редукација осам кључних ајтема PANSS скале у било ком тренутку праћења, у трајању од шест месеци (206).

С обзиром да се дефиниције побољшања/ремисије разликују када су у питању и различите студије, скорашња мета аналитичка студија је показала да је број пацијената код којих се успостави и симптоматска и функционална ремисија након прве епизоде шизофреније скроман и износи око 14% (207).

2.1.6. Нежељени ефекти антипсихотика

Антипсихотици, посебно нове генерације, имају мултипле фармакодинамске особине уз допаминску блокаду. Ове неуротрансмитерске

активности су одговорне за делотворне ефекте антипсихотика али и за појаву нежељених ефеката. Немогућност толерисања нежељених ефеката лека, је чест разлог прекидања антипсихотичне терапије (208). Циљ фармакогенетских истраживања, која се базирају на молекуларним основама претпостављених механизма деловања антипсихотика, је да предвиди који пацијент ће имати користи од ког лека, да би се одредио најповољнији терапијски третман који би довео до максималне редукције симптома и минималних нежељених ефеката (209).

Упркос значајном напретку када су у питању антипсихотици, како по питању њихове бројности тако и њихове доступности, све три основне класе антипсихотика: антипсихотици прве генерације, антипсихотици друге генерације и парцијални допамински агонисти, без обзира на различите механизме деловања, примарно делују на допаминергички систем (158).

Нежељени ефекти везани за допаминску блокаду, првенствено D2 рецептора, спадају у групу тзв. **екстрапирамидалних симптома (ЕПС)** и хиперпролактинемије.

У групу ЕПС спадају паркинсонизам, акатизија и дистонија. Први настаје блокадом допаминергичких рецептора у нигростријатном путу, док су код акатизије уз допаминергичку блокаду укључени и ацетил-холин (АсН), γ -аминобутерна киселина (ГАВА), норепинефрин, серотонин и неуропептиди (210). Акутна дистонија везује се за стријаталну допаминергичку и холинергичку дисфункцију. Око 2.5% пацијената развије акутну дистоничну реакцију у првих 48 сати од увођења лека (211).

Биолошка основа тардивних дискинезија (ТД) је још увек непозната. Сматра се да је она резултат дуготрајне блокаде допаминергичких рецептора у нигростријатном путу са пролазном „ур“ регулацијом и/или хиперсензитивношћу

ових рецептора. Претпоставља се али су подаци још увек недовољно убедљиви, да тардивна дискинезија настаје и због допаминергичке и норадренергичке хиперактивности, као и пратеће смањене холинергичке и ГАВА-ергичке активности и/или оксидативног стреса (212). Чињеница да антипсихотици друге генерације много мање доводе до тардивних дискинезија, као и да се већина њих везује за серотонинске рецепторе, говори да серотонински систем може имати важну улогу у превенирању антипсихотикама изазване тардивне дискинезије (158).

Прецизан механизам настанка неуролептичког малигног синдрома (**НМС**), још увек није познат, мада се говори о допаминергичкој хипофункцији као последици антипсихотичне допаминске блокаде (213).

Висок ниво пролактина (**хиперпролактинемија**) инхибира ослобађање GnRH из хипоталамуса, смањујући ослобађање FSH и LH и доводећи до аменореје, олигоменореје, сексуалне дисфункције и инфертилитета код жена, смањене еректилне дисфункције код мушкараца, као и смањеног либида и аноргазмије и код мушкараца и код жена (214).

Постоји студија која потврђује да се неки поремећаји моторике, попут паркинсонизма и дискинезија јављају у првој психотичној епизоди код пацијената који никада нису примали антипсихотике, што наводи на чињеницу да део патофизиолошког процеса шизофреније лежи у неуродисфункцији кључних моторних подручја (215).

Постоје многобројне скале за процену екстрапираминалне симптоматологије (216). У пракси, она је значајан проблем чак и у ери атипичних или антипсихотика друге генерације. Концепт „атипичности“ је релативан, с обзиром да сви антипсихотици из тзв. „ пост клозапинске ере“, делују на D2 рецепторе, доводећи ређе и слабије до екстрапирамидне симптоматологије.

Инциденца ЕПС се разликује међу антипсихотицима друге генерације, па се терапија рисперидоном повезује са изазивањем екстрапирамидалне симптоматологије код чак 43% пацијената (257), а терапија клозапином и кветиапином са најмање екстрапирамидалне симптоматологије. Вероватноћа развијања екстрапирамидалне симптоматологије када су у питању ови лекови, зависи не само од специфичног лека, већ и од брзине повећања његове дозе, циљне дозе, и интринзичке осетљивости за ЕПС сваког пацијента понаособ (217).

Терапија антихолинергицима се примарно користи да би се лечила или превенирала екстрапирамидална симптоматологија настала услед примене антипсихотика у лечењу психотичних поремећаја. Међутим, она може довести до низа непријатних, како периферних нежељених ефеката (нпр. сувоће уста, уринарних поремећаја и опстипације) тако и централних (когнитивних оштећења, погоршања тардивне дискинезије и делиријума). Поремећаји когнитивних функција су кључне карактеристике шизофреније од њене најраније фазе, који умногоме доприносе функционалном онеспособљавању пацијената. Сматра се да дуготрајна конкомитантна примена терапије антихолинергицима доводи до погоршања већ постојећих когнитивних дисфункција у пацијената са шизофренијом, следствено реметећи њихов квалитет живота (218).

Механизам постојећих **кардиолошких и метаболичких** антипсихотичних нежељених ефеката је још увек недовољно разјашњен феномен, упркос бројним клиничким, молекуларним и генетским студијама. Добијање у телесној тежини, повезује ове лекове са развојем гојазности, као једног од фактора ризика за кардоваскуларне болести. Неспорно је да постоје разлике међу антипсихотицима када је у питању овај нежељени ефекат, али и индивидуалне варијације чак и када је у питању исти лек (219). Према једној хипотези, добијање у телесној тежини

укључује блокаду хистаминских H1 рецептора, али се спомињу и други рецепторски системи: допамински, алфа адренергички, серотонергички, ендоканабиноидни и лептински рецептори (блокада серотонинских 5-HTC рецептора) (220).

Међу најчешће кардиоваскуларне нежељене ефекте, који се јављају и у оквиру терапијских доза лекова, спадају ортостатска хипотензија и тахикардија, услед блокаде алфа-1 адренергичких и антихолинергичких рецептора (221).

Антипсихотици су ваголитици и могу повећати пулс и током мировања и током вежбања. Срчане дисритмије обухватају атријалне дисритмије, вентрикуларну тахикардију и вентрикуларну фибрилацију. Брадикардија је ретка. Бругада синдром представља клинички синдром који се карактерише блоком десне гране и перзистентном елевацијом ST сегмента у десном прекордијалном одводу и изненадном срчаном смрћу. Код примене антипсихотика описан је утицај на продужење QT интервала и/или *torsade de pointes* (полиморфна вентрикуларна тахикардија са карактеристичним QRS комплексима променљиве амплитуде) (222).

Биолошки механизми који у основи повезују антипсихотичну терапију и **венску тромбоемболију(VTE)** су и даље недовољно познати. Помињу се добијање у телесној тежини, седација, повећана тромбоцитна агрегација, повећан ниво антифосфолипидних антитела, хиперпролактинемија и хиперхомоцистеинемија, али и постојање обољења независно од примењеног антипсихотика. У многим студијама, највећи ризик за венску тромбоемболију постоји код примене клозапина, оланзапина и нископотентних антипсихотика прве генерације (223).

Повећана смртност шизофрених пацијената је многострука и повезује се са повећаном инциденцом кардиоваскуларних фактора ризика и болести додатно компликованих седантерним начином живота, лошом исхраном, високим

коморбидитетом злоупотребе супстанци, нередовним контролама и високим суицидалним ризиком у односу на општу популацију (224).

Седација је дозно завистан нежељени ефекат настао због блокаде централних хистаминских Н1 рецептора, мада се помињу и други рецептори попут алфа-1 адренергичких и мускаринских М1 рецептора (225).

Опстипација је добро познат нежељени ефекат антипсихотика који поседују висок афинитет за мускаринске холинергичке рецепторе. У тежим случајевима опстипација прогредира до илеуса, исхемије и перфорације црева. Лечење клозапином, високопотентним антипсихотичима прве генерације, али и трицикличним антидепресивима и антихолинергичима доводи се у везу са повећаним ризиком за илеус (226).

До **когнитивног оштећења**, које је јавља у првој епизоди шизофреније и пре примене антипсихотичне терапије, антипсихотици могу довести заједно са другим психотропним лековима, преко антихистаминергичких и антихолинергичких ефеката али и услед ексцесивне допаминске блокаде и/или конкомитантне терапије антихолинергичима (227).

Хиперсаливација се често виђа у склопу симптома медикаментозног паркинсонизма услед ексцесивне допаминске блокаде али и због блокаде алфа-2 рецептора или стимулације мускаринских М4 рецептора (активни метаболит клозапина) (228).

Примена клозапина али и кветиапина, оланзапина и ариприпразола, доводе се у везу са леукопенијом и агранулоцитозом (229).

Добро је познато да неки антипсихотици (посебно хлорпромазин и клозапин) имају **проконвулзивне** и **проепилептогене ефекте**, снижавајући конвулзивни праг и доводећи до ЕЕГ абнормалности (230).

Оштећење јетре манифестује се честим повећањем јетриних ензима, али је оно углавном пролазно и не ремети терапијски третман (231).

Дерматолошке нежељене појаве јављају се у око 5% схизофрених пацијената. Нежељени ефекти могу се јавити у виду алергијског дерматитиса, фотосензитивности и различитих кожних еруптивних промена и хиперпигментација. Најозбиљнији дерматолошки нежељени ефекат је ангиоедем удружен са уртикаријом (232).

Уринарна ретенција (исхиурија) и инконтиненција доводили су се у везу често са развијеном екстрапирамидалном симптоматологијом или антихолинергичким деловањем антипсихотика. Неки аутори говоре о могућем централном допаминo-серотонергичком ефекту, који са удруженом периферном α -1 адренергичком блокадом, синергистички може довести до уринарне инконтиненције и/или уринарне ретенције. Антипсихотици попут халоперидола, оланзапина и рисперидона доводе до поменутих уринарних поремећаја, док ариприразол нема такве нежељене ефекте (парцијално антагонистичко централно D2 деловање) (233).

Студије које се тичу упоређивања и евалуације нежељених ефеката антипсихотика у односу на пол, указују да постоји јасно виша преваленца екстрапирамидалне симптоматологије, посебно тардивне дискинезије, међу женским пацијентима у односу на мушку популацију. Инциденца тардивне дискинезије нарочито је висока у геријатријској популацији жена, што указује на значајну могућу улогу губитка оваријалне функције, као предиспонирајућег фактора (234).

Неке студије потврђују ову теорију тако што након апликације естрогена долази до значајне редукције ове феноменологије код пацијенткиња. Селективни

модулатори естрогенских рецептора (Selective estrogen receptor modulators-SERMs), могу бити од терапијске користи као аугментација антипсихотицима, без потенцијалних нежељених ефеката код оба пола (235).

Поремећај **глукозе, дислипидемија, дијабетес и метаболички синдром** се блиско доводе у везу са антипсихотицима друге генерације. Претпоставља се да се ови поремећаји могу довести у везу са добијањем у телесној тежини и повећањем масног ткива, антагонизмом антипсихотика на 5-HT_{2C} рецепторе и блокадом специфичних мускаринских рецептора (224).

Према неким ауторима већ у првих осам недеља антипсихотичне терапије могу се појавити метаболички поремећаји (236), па из тих разлога рана детекција и следствена превенција метаболичког синдрома има за циљ смањење ризика за дијабетес и кардиоваскуларне болести који су водећи узрок повећане стопе смртности код схизофрених пацијената (237).

Компликације метаболичког синдрома су многобројне и укључују: коронарну болест срца, атријалну фибрилацију, аортну стенозу, срчану слабост, масну јетру, исхемијски CVI, убрзање когнитивног пропадања, малигне болести дојке, простате, дебелог црева, псоријазу али и бес, депресију и хостилност (238).

Данас, молекуларна генетика нуди доказе о томе да гени који регулишу метаболизам глукозе, могу утицати и на повећану вулнерабилност када је у питању схизофренија, те да веза између дисрегулације глукозе и схизофреније може бити инхерентни део болести, а не само епифеномен везан за медикацију или друге терапијске факторе (239).

3. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

3.1. Циљеви истраживања

1. Проценити квалитет терапијског одговора на примену антипсихотика у првој епизоди схизофреније.
2. Утврдити учесталост нежељених ефеката антипсихотичне терапије код пацијената у првој епизоди схизофреније који до тада нису примали антипсихотике.
3. Утврдити утицај антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније на хематолошке и биохемијске лабораторијске параметре.

3.2. Радне хипотезе испитивања

1. Монотерапија антипсихотицима има већу терапијску ефикасност у односу на антипсихотичну политерапију у првој епизоди схизофреније
2. Третман пацијената који се лече антипсихотицима прве односно друге генерације не показује значајне разлике у терапијској ефикасности
3. Пацијенти који су лечени антипсихотичном политерапијом у првој епизоди схизофреније имају већу учесталост хематолошких и биохемијских абнормалности од пацијената на монотерапији

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

Студија је дизајнирана по типу клиничке, опсервационе проспективне студије. Истраживање је обављено у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић,, у Београду, током 2010/2011. године. Пре почетка испитивања пацијенти су потписивали формулар информисаног пристанка за учешће у студији у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе и претходним одобрењем Етичког комитета Клинике.

4.1. Узорак

Узорак је иницијално чинило 90 пацијената који су примљени на хоспитално лечење у Клинику. Сви пацијенти су испуњавали критеријуме Међународне класификације болести (МКБ X) за шизофренију (F 20), и њима је то била прва епизода болести. Од укупног броја пацијената њих 12 је искључено због одустајања од лечења услед некомпљантности, тако да је финални узорак чинило 78 пацијената оболелих од шизофреније.

Укључујући критеријуми су били:

- старосна доб испитаника између 18-45 год.
- оба пола
- да до тада нису примали антипсихотике (drug naïve).

Критеријуми искључења подразумевали су:

- коморбидитет са запаљенским, неуродегенеративним, малигним болестима, срчаним декомпензованим обољењима и инфективним болестима.
- пацијенти код којих је утврђена злоупотреба алкохола и психоактивних супстанци.

У студији су сви болесници укључивани сукцесивно према укључујућим и искључујућим критеријумима, до броја предвиђеног за студијски узорак.

Испитаници су били подељени у три групе у зависности од примењене антипсихотичне терапије:

1. група-38 пацијената третираних монотерапијом антипсихотика прве генерације
2. група-22 пацијента третираних монотерапијом антипсихотика друге генерације
3. група-18 пацијената третираних антипсихотичном политерапијом (истовремена примена антипсихотика прве и антипсихотика друге генерације).

4.2. Инструменти процене

На почетку испитивања примењена је клиничко-психијатријска експлорација која је подразумевала структурисани клинички интервју ради евалуације дијагнозе шизофреније према критеријумима МКБ-10. Тада су узимани и подаци релевантни за истраживање и то: комплетни социодемографски подаци (пол, старост, пребивалиште, брачни статус, стручна спрема, радни статус), подаци о околностима пријема (начин доласка у Клинику, дужини трајања болести), подаци о навикама (пушење, злоупотреба алкохола и психоактивних супстанци), склоност ка аутоагресивном и хетероагресивном понашању, као и подаци о хередитету. Поред наведених података узимани су и хетероподаци добијени од пратиоца или чланова породице. Приликом пријема у Клинику обављен је и неуролошки и физикални преглед пацијента (уз мерење телесне температуре, крвног притиска, пулса, телесне тежине, телесне висине).

Примењени су и следећи инструменти клиничке процене :

- **Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније (PANSS-Positive and negative syndrome scale for schizophrenia)** за оцену и клиничко праћење тока и фармакотерапијског одговора. То је скала изведена на основама широко примењиване Кратке психијатријске скале процене (BPRS) скале која се састоји од 18 ајтема и Скале за процену психопатологије – Psychopathology Rating scale (PRS) са 12 ајтема. PANSS скала има три подскеле, са укупно 30 ајтема. Позитивна и негативна подскала садрже по 7 ајтема, док трећа подскала опште психопатологије садржи 16 ајтема. Сви ајтеми скорују се вредностима од 1 (одсутно) до 7 (екстремно изражено). Укупан збир на PANSS скали је максимално 210 поена (опсег 30-210).
- **Кратка психијатријска скала процене (BPRS-Brif psychiatric rating scale)** за потврду дијагнозе акутног психотичног поремећаја. Она се састоји од 18 ајтема, грађених од 0 (није присутан) до 7 (екстремно изражен).
- **Скала абнормалних невољних покрета (AIMS-Abnormal involuntary movement scale)** за процену и праћење јатрогених екстрапирамидалних поремећаја-дискинезија. Њеном употребом се процењује локализација дискинезија: орофацијална, дискинезије екстремитета и трункалне дискинезије. Ова скала се састоји од 12 ајтема којима се процењује степен дискинезија. Градирање постојећих невољних покрета од 1-8 ајтема се врши :од 0 (нема покрета) до 4 (тежак степен дискинезија). Тачка 8 се може изоловано користити као показатељ укупне тежине дискинезија (240)
- **Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније-компонента агитације (PANSS Excited Component (PANSS-EC),** је субскала настала из PANSS скале која служи за процену психомоторне агитираности

пацијената, и састоји се из 5 ајтема: узбуђење (P4), напетост (G4), хостилност (P7), некооперативност(G8) и слаба контрола импулса (G14). Укупан скор ≥ 20 , указује на изражену агитацију (241).

- За дефинисање дијагностичких критеријума за метаболички синдром користили смо **модификоване критеријуме Националног образовног програма о холестеролу NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III)**. Метаболички синдром постоји ако су присутна најмање три од наведених компоненти: $BMI > 28.8 \text{ kg/m}^2$, триглицериди $> 1,7 \text{ mmol/l}$, снижен HDL-холестерол (high density lipoprotein, "добар" холестерол) $< 1,03 \text{ mmol/l}$ код мушкараца односно $< 1,29 \text{ mmol/l}$ код жена, крвни притисак $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ и гликемија наташте $> 5,6 \text{ mmol/l}$ (242).

Приликом пријема, пре примене медикаментозне терапије као и након 4 седмице антипсихотичне терапије обављено је и:

- узимање узорака венске крви наташте за обављање рутинских лабораторијских анализа (леукоцити, лимфоцити, моноцити, неутрофилни гранулоцити, еритроцити, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, тромбокрит, седиментација еритроцита, Ц- реактивни протеин, глукоза, укупни холестерол, ХДЛ-холестерол, ЛДЛ-холестерол, триглицериди, мокраћна киселина, укупни протеини, уреа, креатинин, укупни билирубин, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, алкална фосфатаза, гама глутамил трансфераза, гвожђе у серуму, креатин киназа, калијум, натријум).
- мерење висине и телесне тежине пацијената, после чега је израчунаван Индекс телесне масе (Body mass index - BMI) , према формули у којој се телесна маса у килограмима подели са квадратом висине у метрима (kg/m^2). Добијене вредности су класификоване према препорученој категоризацији WHO

(Светске здравствене организације), која дефинише следеће категорије: неухрањеност ако је ВМІ мањи од 18,5, нормална ухрањеност ако је од 18.5-24.9, прекомерна ухрањеност ако је ВМІ од 25-29.9 и гојазност ако је ВМІ преко 30.

4.3. Процедуре

Протокол током студије се састојао од три планиране посете. Пацијентима је ординирана антипсихотична терапија (прописану терапију одређивао је ординирајући психијатар), у складу са важећим смерницама Добре клиничке праксе.

Дозе примењених антипсихотика током четири седмице лечења су биле следеће:

- Халоперидол – од 2-15 мг/дан (просечно 12,7 мг/дан на пријему, након 4 седмице лечења просечно 8,8 мг/дан),
- Рисперидон – од 2-6 мг/дан (просечно 3,6 мг/дан),
- Оланзапин – од 5-20 мг /дан (просечно 8,3 мг/дан),
- Клозапин– од 25-125 мг/дан (просечно 67,3 мг/дан).

Све време пацијенти су били на хоспиталном третману. Све студијске процедуре са прве посете спроводиле су се и након 4 недеље хоспиталног лечења, на трећој посети. Друга посета након две недеље од пријема у Клинику подразумевала је клиничку експлорацију и примену скала: BPRS и AIMS.

4.4. Варијабле мерене у студији

Независна варијабла је припадништво терапијској групи (антипсихотици прве генерације, антипсихотици друге генерације, антипсихотична политерапија).

Зависне (исходне) варијабле су: PANSS, BPRS, AIMS, хематолошки и биохемијски параметри (леукоцити, лимфоцити, моноцити, неутрофилни гранулоцити, еритроцити, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, тромбокрит, седиментација еритроцита, Ц- реактивни протеин, глукоза, холестерол, HDL, LDL, триглицериди, мокраћна киселина, укупни протеини, уреа, креатинин, укупни билирубин, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, алкална фосфатаза, гама глутамил трансфераза, гвожђе у серуму, креатин киназа, калијум, натријум).

4.5. Статистичке методе обраде добијених резултата у истраживању

Примарно добијени подаци били су анализирани дескриптивним статистичким методама, методама за тестирање хипотеза и применом регресионих модела. Од дескриптивних статистичких метода примењене су мере централне тенденције (аритметичка средина и медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација и интервал варијације) и показатељи структуре исказани у процентима. Од метода за тестирање разлике нумеричких података (старост, индекс телесне масе, скорови на PANSS-у, BPRS-у и AIMS-у, хематолошке и биохемијске варијабле) примењивао се t тест и једносмерна анализа варијансе. У случају да нису биле испуњене претпоставке за примену параметарских статистичких метода примењиван је Mann-Whitney тест и Kruskal-Wallis тест. Од метода за тестирање разлике категоријалних података (пол, образовање, брачни статус, терапија, категоријално трансформисани нумерички подаци) примењиван је Pearson-ов хи-квадрат тест и Fisher-ов тест тачне вероватноће, а за поновљена мерења дихотомних података McNemar-ов тест. Поновљена мерења нумерички континуираних података била су анализирана применом анализе варијансе

поновљених мерења, а у случају да нису испуњене претпоставке за њену примену коришћен је Wilcoxon-ово тест. Поновљена мерења анализирана су и применом линеарног мешовитог модела. Статистичке хипотезе биле су тестиране на нивоу значајности од 0.05.

5. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

5.1. Узорак

Укупан број пацијената укључених у студију био је 78. Особа женског пола било је 45 (57.7%), а особа мушког пола 33 (42.3%).

Током четворонедељног хоспиталног третмана, антипсихотике прве генерације примало је 49% пацијената, антипсихотике друге генерације 28% пацијената, док је антипсихотичну политерапију (истовремену примену антипсихотика прве и антипсихотика друге генерације) примало 23% пацијената.

Резултати наше студије показали су да је уз антипсихотике, 87% пацијената примало и анксиолитичку терапију.

5.1.1. Социодемографске карактеристике пацијената у односу на пол у првој епизоди схизофреније

На основу примене Хи квадрат теста, показано је да постоји статистички значајна разлика између особа мушког и женског пола када је у питању образовање ($p=0.002$) и запосленост ($p=0.028$). Применом истог теста није показана статистички значајна разлика када су у питању: године старости, брачни статус, хередитет, начин хоспитализације, навике попут пушења као и трајање нелечене психозе (DUP) (Табела 1).

Табела 1. Социодемографске карактеристике испитаника у односу на пол у првој епизоди шизофреније

Карактеристике	Мушкарци (n = 33)	Жене (n = 45)	p
Старост (године), n (%)			0.192
18 – 30	16 (49)	13 (29)	
31 – 40	9 (27)	19 (42)	
≥41	8 (24)	13 (29)	
Ожењени, n (%)	4 (12)	10 (22)	0.251
Образовање, n (%)			0.002
Основна школа	3 (9)	7 (16)	
Средња школа	26 (79)	18 (40)	
Факултет	4 (12)	20 (44)	
Запосленост, n (%)	5 (15)	17 (38)	0.028
Хередитет, n (%)	11 (33)	14 (31)	0.835
Начин хоспитализације, n (%)			0.085
Добровољна	18 (55)	33 (73)	
Принудна	15 (45)	12 (27)	
Пушење цигарета, n (%)	15 (45)	19 (42)	0.776
DUP, n (%)			0.443
До 30 дана	7 (21)	13 (29)	
2 – 6 месеци	8 (24)	14 (31)	
> 6 месеци	18 (55)	18 (40)	

DUP(duration of untreated psychosis)- трајање нелечене психозе

5.1.2. Преваленца психомоторно агитираних пацијената у акутној фази шизофреније применом PANSS-EC скале

Применом Скале за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније-компонента агитације (PANSS Excited Component, PANSS-EC) у акутној фази шизофреније, утврђено је да је 38% пацијената задовољавало

критеријум за изражену психомоторну агитацију приликом пријема у Клинику (Табела 2).

Табела 2. Број пацијената са израженом психомоторном агитацијом према PANSS-ЕС скали и примењеној антипсихотичној терапији на пријему

Психомоторна агитација	FGAs (н, %)	SGAs (н, %)	APP (н, %)
Да	15 (39)	7 (32)	8 (44)
Не	23 (61)	15 (68)	10 (56)
Укупно	38 (100)	22 (100)	18 (100)

FGAs (антипсихотици прве генерације); SGAs (антипсихотици друге генерације) APP (антипсихотична политерапија).

Применом Фишеровог теста тачне вероватноће, не постоји статистички значајна разлика између три врсте примењене антипсихотичне терапије у односу на психомоторно агитиране пацијенте ($p=0.193$).

5.2. Вредности PANSS скорова на пријему и након 4 седмице антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније

Резултати анализе варијансе поновљених мерења (ANOVA) указују да су вредности PANSS скорова (тоталног и подскала: позитивне, негативне и опште психопатологије) статистички значајно мањи након 4 седмице антипсихотичног третмана у односу на вредности скорова при пријему ($p=0.001$) (Табела 3).

Табела 3. Вредности PANSS скорова на пријему и након 4 седмице антипсихотичне терапије

Параметар	На пријему (а.с. \pm сд)	Након 4 седмице (а.с. \pm сд)	p
PANSS позитивна подскала	25,4 \pm 5,7	12,2 \pm 5,7	0.001
PANSS негативна подскала	21,8 \pm 5,8	12,9 \pm 6,3	0.001
PANSS општа психопатологија	52,9 \pm 6,5	29,9 \pm 11,5	0.001
PANSS укупан скор	100,1 \pm 13,0	55,0 \pm 21,8	0.001

а.с.–аритметичка средина, сд–стандардна девијација.

5.2.1. Вредности PANSS скорова у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније

Резултати анализе варијансе поновљених мерења указују на то да су све три врсте примењене антипсихотичне терапије довеле до статистички значајног смањења PANSS скорова након 4 седмице хоспиталног лечења у односу на вредности скорова на пријему, на нивоу високе статистичке значајности ($p=0.001$) (Табела 4).

Табела 4. Вредности PANSS скорова на пријему и након 4 седмице у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније

Карактеристика	На пријему (а.с. \pm сд)	Након 4 седмице (а.с. \pm сд)	p
Антипсихотици прве генерације			
PANSS позитивна подскала	26,0 \pm 5,4	13,6 \pm 7,0	0.001
PANSS негативна подскала	21,9 \pm 5,3	13,9 \pm 6,4	0.001
PANSS општа психопатологија	53,4 \pm 6,4	32,8 \pm 12,4	0.001
PANSS укупан скор	101,4 \pm 12,7	60,3 \pm 24,3	0.001
Антипсихотици друге генерације			
PANSS позитивна подскала	24,6 \pm 5,7	11,3 \pm 4,0	0.001
PANSS негативна подскала	21,0 \pm 7,1	13,3 \pm 7,4	0.001
PANSS општа психопатологија	51,6 \pm 7,2	28,8 \pm 12,0	0.001
PANSS укупан скор	97,2 \pm 15,2	53,4 \pm 21,1	0.001
Антипсихотична политерапија			
PANSS позитивна подскала	25,2 \pm 6,4	10,3 \pm 3,5	0.001
PANSS негативна подскала	22,3 \pm 5,2	10,2 \pm 3,7	0.001
PANSS општа психопатологија	53,6 \pm 5,8	25,2 \pm 6,8	0.001
PANSS укупан скор	101,0 \pm 13,5	45,7 \pm 12,8	0.001

а.с.-аритметичка средина, сд–стандардна девијација.

Применом анализе варијансе (ANOVA) за тестирање значајности разлика између три врсте примењене антипсихотичне терапије, дошло је до промене

тоталног PANSS скорa у односу на време ($p < 0.001$), али не у односу на третман ($p = 0.20$), или време и третман ($p = 0.051$).

5.2.2. Процена терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди схизофреније применом PANSS скале

Клинички сигнификантан одговор на терапију подразумева најмање 50% редукције на PANSS-у (192). Према том критеријуму, након 4 седмице примене антипсихотичне терапије било је 36 респондера (пацијената који су имали повољан одговор на примењену терапију) и 42 нереспондера (пацијената који нису имали одговор на терапију) (Табела 5).

Табела 5. Разлике између терапијских респондера и нереспондера у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије и PANSS скорове на пријему и након 4 седмице антипсихотичног третмана

Карактеристике	Респондери (n = 36)	Нереспондери (n = 42)	p
Антипсихотична терапија, n(%)			0.215
Антипсихотици прве генерације	14 (38)	24 (57)	
Антипсихотици друге генерације	11 (31)	11 (26)	
Антипсихотична политерапија	11 (31)	7 (17)	
Скорови на пријему, mean±sd			
PANSS позитивна подскала	26.1 ± 5.3	24.8 ± 6.0	0.460
PANSS негативна подскала	22.8 ± 4.9	20.9 ± 6.4	0.119
PANSS општа психопатологија	53.4 ± 4.8	52.5 ± 7.7	0.845
PANSS укупан скор	102.3 ± 10.3	98.2 ± 15.5	0.405
Скорови након 4 седмице, mean±sd			
PANSS позитивна подскала	8,6 ± 2,1	15,3 ± 6,1	0.001
PANSS негативна подскала	8,7 ± 3,0	16,4 ± 6,3	0.001
PANSS општа психопатологија	21,0 ± 4,9	37,6 ± 10,0	0.001
PANSS укупан скор	38,4 ± 7,8	69,2 ± 19,7	0.001

У односу на врсту примењене антипсихотичне терапије није било статистички значајне разлике између респондера и нереспондера према вредностима скорова PANSS скале ($p=0.215$) (Табела 5).

5.2.3. Социодемографске карактеристике испитаника и терапијски одговор у првој епизоди шизофреније у односу на добијене вредности скорова PANSS скале

На основу примене хи-квадрат теста у односу на варијабле: пол, образовање, запосленост, хередитет, трајање нелечене психозе, и Mann-Whitney-теста (старост), показано је да не постоје статистички значајне разлике између терапијских респондера и нереспондера према вредностима скорова PANSS скале (Табела 6).

Табела 6. Дистрибуција социодемографских карактеристика испитаника у односу на терапијске респондере и нереспондере према вредностима скорова PANSS скале

Карактеристика	Респондери (n = 36)	Нереспондери (n = 42)	p
Пол			0.724
Мушки	16 (44)	17 (40)	
Женски	20 (56)	25 (60)	
Старост (године)			0.552
18 – 30	13 (36)	16 (38)	
31 – 40	15 (42)	13 (31)	
≥41	8 (22)	13 (31)	
Образовање			0.221
Основна школа	7 (19)	3 (7)	
Средња школа	20 (56)	24 (57)	
Факултет	9 (25)	15 (36)	
Запослени	10 (28)	12 (29)	0.938
Херeditет	14 (39)	11 (26)	0.231
DUP			0.030
до 30 дана	13 (36)	7 (17)	
2 – 6 месеци	12 (33)	10 (24)	
> 6 месеци	11 (31)	25 (59)	

DUP(duration of untreated psychosis)-трајање нелечене психозе.

Применом Mann-Whitney- теста утврђена је статистички значајна разлика између респондера и нереспондера када је у питању трајање нелечене психозе (DUP) (Табела 6).

5.2.4. Вредности BPRS скорова на пријему и након 4 седмице антипсихотичног третмана у првој епизоди схизофреније односу на примењену терапију

Резултати анализе варијансе поновљених мерења (ANOVA) указују да су BPRS скорови значајно мањи након 2 и након 4 седмице антипсихотичног

третмана у односу на вредности скорова при пријему, као и када су у питању све три врсте примењене антипсихотичне терапије, на нивоу високе статистичке значајности ($p=0.001$) (Табела 7).

Табела 7. Вредности BPRS скорова на пријему и након 2 и 4 седмице антипсихотичног третмана у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије

Карактеристика	На пријему (а.с.±сд)	После 2 седмице (а.с.±сд)	После 4 седмице (а.с.±сд)	p
BPRS скор	40.6 ± 8.6	27.4 ± 8.6	15.3 ± 10.1	0.001
Антипсихотици прве генерације (n=38)				
BPRS скор	39.9 ± 8.9	26.3 ± 7.5	15.2 ± 10.5	0.001
Антипсихотици друге генерације (n=22)				
BPRS скор	41.1 ± 7.7	29.0 ± 9.2	12.2 ± 6.7	0.001
Антипсихотична политерапија (n=18)				
BPRS скор	41.3 ± 9.3	27.7 ± 10.3	19.8 ± 11.8	0.001

а.с.–аритметичка средина, сд–стандардна девијација.

Применом анализе варијансе (ANOVA) за тестирање значајности разлика између три врсте антипсихотичне терапије, дошло је до статистички значајне промене укупног BPRS скорa у односу на време ($p<0.001$), али не у односу на третман ($p=0.37$) или време и третман ($p=0.12$).

5.2.5. Процена терапијског одговора на примењену антипсихотичну терапију у односу на вредности скорова BPRS скале

Терапијски респондери су они пацијенти код којих су вредности тоталног BPRS скорa након четири седмице биле нижи за 50% или више у односу на почетне вредности (243). Према том критеријуму, након 4 седмице примене антипсихотичне терапије било је 56 респондера (пацијената који су имали одговор

на примењену терапију) и 22 нереспондера (пацијената који нису имали одговор на терапију). Применом хи-квадрат теста показано је да не постоји статистички значајна разлика између респондера и нереспондера према вредностима скорова BPRS скале ($p=0.171$) у односу на примењене врсте антипсихотичне терапије (Табела 8).

Табела 8. Разлике између терапијских респондера и нереспондера у односу на BPRS скорове на пријему и након 2 и 4 седмице антипсихотичног третмана

Карактеристике	Респондери (n=56)	Нереспондери (n=22)	p
Антипсихотична терапија, n (%)			0.171
Антипсихотици прве генерације	26 (46)	12 (55)	
Антипсихотици друге генерације	14 (25)	8 (36)	
Антипсихотична политерапија	16 (29)	2 (9)	
BPRS скор на пријему, (a.c.±сд)	42.4 ± 6.7	39.0 ± 9.6	0.083
BPRS скор након 2 седмице, (a.c.±сд)	25.7 ± 9.2	28.8 ± 7.8	0.110
BPRS скор након 4 седмице, (a.c.±сд)	8.7 ± 5.3	21.3 ± 9.6	0.001

a.c.–аритметичка средина, сд–стандардна девијација.

Након друге недеље антипсихотичног третмана, терапијских респондера према BPRS скали (када су вредности тоталног BPRS скорa ниже за 20% или више у односу на почетне вредности) (252) је било 58, а нереспондера 20. Нема статистички значајне разлике између друге и четврте недеље третмана према учесталости доброг терапијског одговора у односу на BPRS скалу ($p=0.832$).

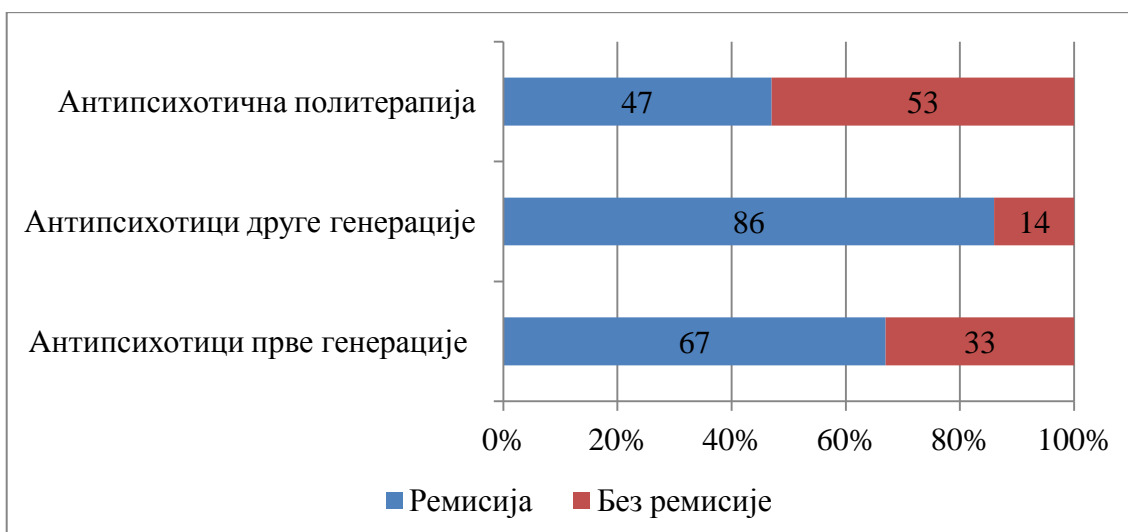
Пропорција слагања (Agreement, concordance) терапијских одговора према PANSS скали и BPRS скали после 4 недеље антипсихотичног третмана износи 72%. Слагање је осредње ($\kappa = 0.454$).

5.3. Ремисија у првој епизоди шизофреније

5.3.1. Корелација између симптоматске ремисије и примењене антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније

Симптоматска ремисија се дефинише према критеријумима Nansy Andreasen и сарадника, као редукација осам кључних ајтема PANSS скале у било ком тренутку праћења, у трајању од шест месеци. Ови ајтеми се односе на: сумануте идеје, необичан мисаони садржај, халуцинаторно понашање, концептуалну дезорганизацију, маниризме, снижен афекат, пасивност/социјално повлачење, губитак спонтаности. Скор на свим наведеним ајтемима PANSS-а треба да буде три или мањи (206).

Применом хи-квадрат теста показано је да је симптоматска ремисија статистички значајно најчесталија код пацијената који су примали антипсихотике друге генерације ($p=0.032$) (Графикон1).



Графикон 1. Процент пацијената који су успоставили симптоматску ремисију након 4 седмице третмана према врсти примењене антипсихотичне терапије.

5.3.2. Корелација између симптоматске ремисије и трајања нелечене психозе (DUP) у првој епизоди схизофреније

Учесталост симптоматске ремисије је статистички значајно већа код пацијената са краћим трајањем нелечене психозе (DUP) ($p < 0.001$).

Табела 9. Расподела испитаника према трајању нелечене психозе (DUP) и успостављеној симптоматској ремисији

DUP	Ремисија (n, %)		Укупно
	Да	Не	
До 30 дана	20 (100)	0 (0)	20 (100)
2 – 6 месеци	20 (91)	2 (9)	22 (100)
> 6 месеци	14 (39)	22 (61)	36 (100)
Укупно	54 (69)	24 (31)	78 (100)

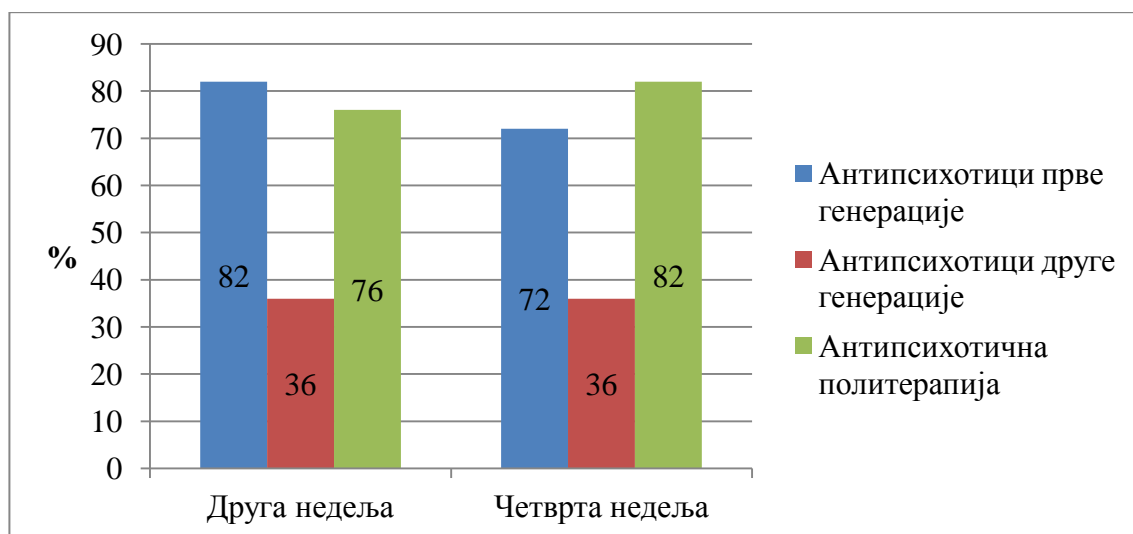
5.4. Нежељени ефекти антипсихотичне терапије

5.4.1. Екстрапирамидална симптоматологија у првој епизоди схизофреније

За процену и праћење јатрогених екстрапирамидалних поремећаја коришћена је Скала абнормалних невољних покрета (AIMS- Abnormal involuntary movement scale). Ни код једног пацијента на пријему, након друге и четврте недеље антипсихотичне терапије нису регистроване дискинезије. Не постоји статистички значајна разлика у вредностима скорова AIMS скале на почетку, након 2 и након 4 седмице хоспиталног лечења у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије.

Након друге недеље третмана, укупно 68% пацијената поред антипсихотика је примало терапију антихолинергицима, док је након 4 седмице тај проценат износио 64 %.

На Графикону 2. приказан је проценат пацијената који је након друге и четврте недеље третмана примао терапију антихолинергицима у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије. Разлика између три врсте антипсихотичне терапије у односу на примењену терапију антихолинергицима након 2 и након 4 седмице третмана је статистички значајна ($p < 0.001$).



Графикон 2. Процент пацијената који је након друге и четврте недеље третмана примао терапију антихолинергицима у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије.

5.4.2. Биохемијски параметри јетрене функције

Праћење нивоа ензима јетре представља осетљив маркер функционалног оштећења јетре. Одређивање укупног билирубина у серуму (одређивање билијарне екскреције) и укупних протеина у серуму (синтетска функција јетре), део су рутинских лабораторијских анализа. Резултати добијени применом Wilcoxon-овог теста указују на то да постоји статистички значајна разлика у концентрацијама укупног билирубина ($p=0.001$) и протеина ($p=0.016$) након 4 седмице антипсихотичног третмана у односу на вредности при пријему (Табела 10). Референтне лабораторијске вредности за анализиране параметре су следеће: AST

3.0-37.0 u/l; ALT 3.0-41.0 u/l; ALP 40-120 u/l; GGT 9.0-55 u/l; укупни билирубин 5.1-20.5 umol/l; протеини 64-83 g/l.

Табела 10. Биохемијски параметри јетрене функције: ензими јетре-AST, ALT, ALP, GGT, укупни билирубин и протеини на пријему и након 4 седмице антипсихотичног третмана

Параметар	На пријему	Након 4 седмице	p
AST(u/l)	31.1 ± 31.7	24.7 ± 22.0	0.076
ALT(u/l)	30.1 ± 33.1	31.4 ± 36.3	0.766
ALP(U/l)	73.4 ± 20.8	76 ± 22.7	0.316
GGT (u/l)	39.4 ± 158.5	27.8 ± 49.9	0.131
Укупни билирубин(umol/l)	13.1 ± 11.0	8.3 ± 4.4	0.001
Протеини g/l	75.8 ± 7.5	73.1 ± 6.6	0.016

AST (аспарат аминотрансферазе), ALT (аланин-аминотрансфераза), ALP (алкална фосфатаза , GGT (Гама глутамил –транспептидаза).

На примењене врсте антипсихотичне терапије није било статистички значајних разлика у односу на параметре јетрених функција .

5.4.3. Метаболичке промене у првој епизоди схизофреније

Резултати анализе варијансе поновљених мерења указује да постоји статистички значајна разлика у концентрацијама глукозе (p=0.048), холестерола (p=0.007) и триглицерида (p=0.001), на пријему и након 4 седмице примењене антипсихотичне терапије (Табела 11). Референтне лабораторијске вредности посматраних параметера су следеће: глукоза 3.6-6.1 mmol/l, холестерол 3.6-5.7mmol/l, HDL-холестерол 0.78-1.94 mmol/l, LDL-холестерол 2-5.7 mmol/l , триглицериди до 2 mmol/l.

Табела 11. Вредности гликемије и параметри липидограма (холестерола, HDL-а, LDL-а, триглицерида) на пријему и након 4 седмице примене антипсихотичне терапије

Параметар	На пријему (mean±sd)	Након 4 седмице (mean±sd)	p
Глукоза (mmol/l)	5.17 ± 1.83	4.71 ± 0.76	0.048
Холестерол (mmol/l)	4.75 ± 1.20	5.13 ± 1.20	0.007
HDL-холестерол (mmol/l)	1.35 ± 0.39	1.29 ± 0.40	0.156
LDL-холестерол (mmol/l)	2.86 ± 1.22	3.15 ± 1.07	0.084
Триглицериди (mmol/l)	1.12 ± 0.63	1.68 ± 0.89	0.001

HDL (High-density lipoprotein-липопротеин велике густине) холестерол; LDL (Low-density lipoprotein- липопротеин ниске густине) холестерол.

Резултати Wilcoxon-овог теста и анализе варијансе поновљених мерења указују да постоји статистички значајна разлика у концентрацији триглицерида ($p=0.001$) на пријему и након 4 седмице третмана након примене све три врсте антипсихотичне терапије, концентрацији холестерола након примене антипсихотика друге генерације и антипсихотичне политерапије ($p=0.046$ и $p=0.009$ респективно) и концентрацији LDL-а након примене антипсихотика друге генерације ($p=0.046$) (Табела 12).

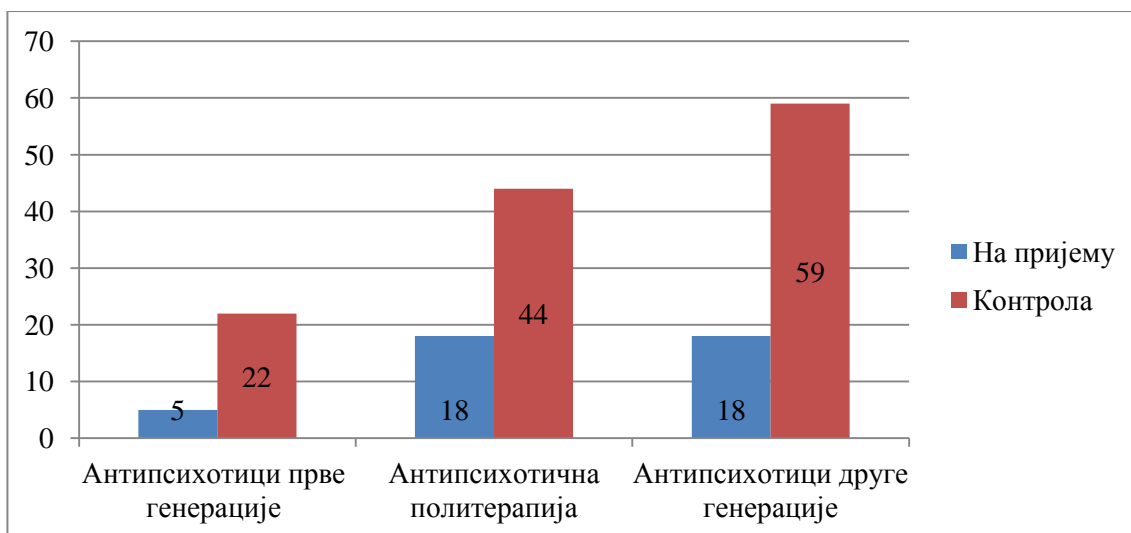
Резултати једносмерне анализе варијансе или Kruskal-Wallis-овог теста указују да након 4 седмице хоспиталног лечења не постоји статистички значајна разлика између три врсте примењене антипсихотичне терапије у односу на глукозу ($p=0.774$), холестерол ($p=0.213$), HDL-холестерол ($p=0.336$), LDL-холестерол ($p=0.435$).

Табела 12. Вредности гликемије и параметри липидограма (холестерола, HDL-а, LDL-а, триглицерида) на пријему и након 4 седмице у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије

Параметар	На пријему (mean±sd)	Након 4 седмице (mean±sd)	p
Антипсихотици прве генерације			
Глукоза (mmol/l)	5.10 ± 1.66	4.74 ± 0.77	0.436
Холестерол (mmol/l)	4.76 ± 1.11	4.88 ± 1.35	0.550
HDL-холестерол (mmol/l)	1.26 ± 0.36	1.24 ± 0.34	0.776
LDL-холестерол (mmol/l)	3.00 ± 0.95	2.98 ± 1.05	0.885
Триглицериди (mmol/l)	1.15 ± 0.70	1.58 ± 0.80	0.001
Антипсихотици друге генерације			
Глукоза (mmol/l)	4.90 ± 1.24	4.75 ± 0.82	0.656
Холестерол (mmol/l)	4.84 ± 1.48	5.40 ± 1.11	0.046
HDL-холестерол (mmol/l)	1.39 ± 0.35	1.27 ± 0.31	0.177
LDL-холестерол (mmol/l)	2.74 ± 1.49	3.36 ± 1.05	0.046
Триглицериди (mmol/l)	1.09 ± 0.51	1.77 ± 0.73	0.001
Антипсихотична политерапија			
Глукоза (mmol/l)	5.68 ± 2.65	4.60 ± 0.71	0.127
Холестерол (mmol/l)	4.63 ± 1.05	5.31 ± 0.91	0.009
HDL-холестерол (mmol/l)	1.53 ± 0.45	1.43 ± 0.58	0.327
LDL-холестерол (mmol/l)	2.69 ± 1.46	3.29 ± 1.13	0.187
Триглицериди (mmol/l)	1.08 ± 0.63	1.78 ± 1.22	0.002

HDL (High-density lipoprotein-липопротеин велике густине) холестерол; LDL (Low-density lipoprotein-липопротеин ниске густине) холестерол.

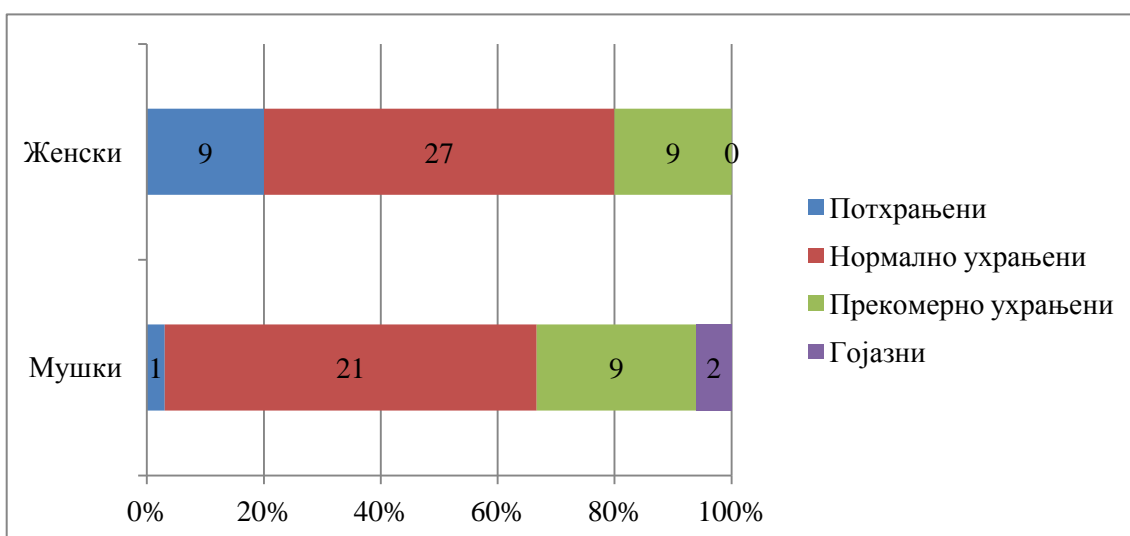
Повећане концентрације триглицерида на крају 4 седмице антипсихотичног третмана имало је 28 (37%) пацијената. Статистички значајно највећи пораст учесталости повећаних концентрација триглицерида након 4 седмице третмана био је у групи пацијената који су примали антипсихотике друге генерације (p=0.027) (Графикон 3).



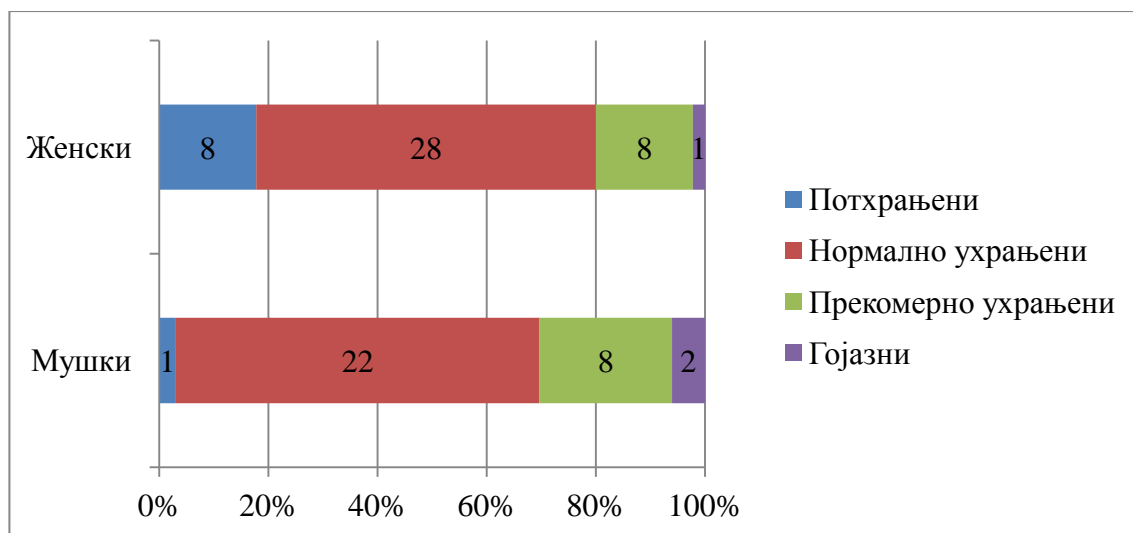
Графикон 3. Пораст учесталости повећаних концентрација триглицерида у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије.

5.4.4. ВМІ и пораст телесне масе након 4 седмице антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније

Према категоризацији WHO (Светске здравствене организације), у односу на пол пацијената, на пријему и након 4 седмице хоспиталног лечења, применом Wilcoxon-овог теста, утврђена је расподела пацијената у односу на Индекс телесне масе (Body mass index-ВМІ) (Графикон 4 и Графикон 5).



Графикон 4. Расподела пацијената према полу у односу на ВМІ при пријему



Графикон 5. Расподела пацијената према полу у односу на ВМІ након 4 седмице антипсихотичне терапије.

У односу на врсту примењене антипсихотичне терапије не постоји статистички значајна разлика према процентуланам променама ВМІ ($p=0.226$), иако се може закључити да је у групи пацијената који су примали антипсихотике друге генерације процентуално највећи пораст телесне масе (Табела 13).

Табела 13. Процентуалне промене ВМІ у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије

Параметар	Процентуална промена (mean±sd)
Антипсихотици прве генерације	0.52 ± 5.55
Антипсихотици друге генерације	2.12 ± 6.42
Антипсихотична политерапија	-0.59 ± 3.01

ВМІ (Body mass index)–Индекс телесне масе.

5.4.5. Метаболички синдром у првој епизоди схизофреније

Према модификованим критеријумима Националног образовног програма о холестеролу NCEP ATP III (Third Adult Treatment Panel), метаболички синдром постоји ако су присутна најмање три од наведених компоненти из Табеле 14.

Табела 14. Вредности метаболичких параметара на пријему и након 4 седмице антипсихотичног третмана према критеријумима NCEP АТР III за метаболички синдром

Параметар	На пријему n (%)	Након 4 седмице n(%)	p
Гликемија (≥ 5.6 mmol/l)	23 (29)	15 (19)	0.201
Артеријска тензија ($\geq 130/85$ mmHg)	30 (38)	1 (1)	0.001
Триглицериди (≥ 1.7 mmol/l)	9 (12)	28 (36)	0.001
HDL ($< 1,03$ mmol/l код мушкараца, $< 1,29$ mmol/l код жена)	17 (22)	19 (24)	0.804
BMI (≥ 28.8 kg/m ²)	3 (4)	3 (4)	1.000
METc	3 (4)	3 (4)	1.000

HDL(High-density lipoprotein-липопротеин велике густине)-холестерол; BMI (Body mass index – Индекс телесне масе), METc (метаболички синдром).

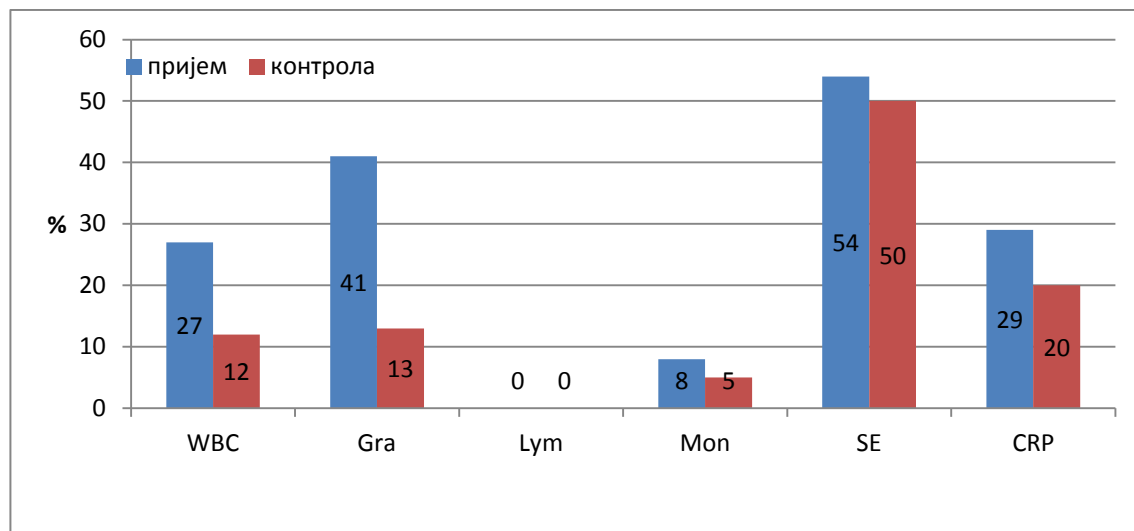
Након 4 седмице антипсихотичног третмана није било статистички значајне разлике у броју пацијената који су задовољавали критеријуме за метаболички синдром ($p=1.000$).

5.5. Ефекат антипсихотичне терапије на параметре хематолошког и биохемијског профила у првој епизоди схизофреније

5.5.1. Ефекат антипсихотичне терапије на неспецифичне маркере инфламације у првој епизоди схизофреније

Графикон 6 показује фреквенце абнормалних лабораторијских вредности неспецифичних маркера запаљења (леукоцита-WBC, гранулоцита-Gra, лимфоцита-Lym, моноцита-Mon, седиментације еритроцита-SE, Ц-реактивног протеина-CRP), на пријему и након 4 седмице антипсихотичног третмана. Абнормалне вредности

смо дефинисали као вредности изнад горње границе референтних вредности (WBC $3.5-10 \times 10^9/L$; Gra 43.0-76.0%; Lym 17.0-78.0%; Mon 4.3-10.0%; SE 2-12 mm/h; CRP 0-5 ng/L).



Графикон 6. Процент пацијената са абнормалним лабораторијским вредностима неспецифичних маркера запаљења на пријему и након 4 седмице антипсихотичне терапије

Применом Wilcoxon-овог теста и анализе варијансе поновљених мерења показано је да постоји статистички значајна разлика у концентрацијама леукоцита, гранулоцита, лимфоцита и моноцита ($p=0.001$) након 4 седмице антипсихотичне терапије у односу на вредности при пријему (Табела 15).

Табела 15. Вредности неспецифичних маркера запаљења на пријему и након 4 седмице антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније

Параметар	На пријему (а.с.±сд)	Након 4 седмице (а.с.±сд)	p
WBC($\times 10^9/L$)	9.1 ± 3.1	7.8 ± 5.4	0.001
Gra (%)	72.3 ± 11.0	65.9 ± 9.1	0.001
Lym (%)	22.5 ± 8.9	27.9 ± 7.7	0.001
Mon (%)	5.2 ± 2.9	6.7 ± 4.4	0.001
SE (mm/h)	18.1 ± 6.2	17.9 ± 17.1	0.970
CRP (ng/L)	7.8 ± 20.9	3.7 ± 2.1	0.359

WBC (леукоцити), Gra (гранулоцити), Lym (лимфоцити), Mon (моноцити), SE (седиментација еритроцита), CRP (Ц-реактивни протеин).

Након 4 седмице лечења у односу на пријем постоји статистички значајна разлика у концентрацијама леукоцита, гранулоцита, лимфоцита и моноцита код примене антипсихотика прве и антипсихотика друге генерације, док је код примене антипсихотичне политерапије дошло до статистички значајне разлике у концентрацијама леукоцита и лимфоцита (Табела 16).

Табела 16. Ефекат три врсте антипсихотичне терапије на неспецифичне маркере запаљења након 4 седмице хоспиталног третмана

Карактеристика	На пријему (а.с. ±сд)	Након 4 седмице (а.с. ±сд)	р
Антипсихотици прве генерације			
WBC (x 10 ⁹ /L)	9.1 ± 2.9	7.3 ± 2.1	0.001
Gra (%)	71.4 ± 11.6	66.8 ± 8.9	0.007
Lym (%)	23.8 ± 9.9	27.1 ± 7.4	0.029
Mon (%)	4.9 ± 2.3	6.0 ± 2.4	0.008
SE (mm/h)	19.3 ±17.6	20.0 ± 18.2	0.579
CRP (ng/L)	6.7 ± 12.6	4.0 ± 2.5	0.872
Антипсихотици друге генерације			
WBC (x 10 ⁹ /L)	9.2 ± 3.3	8.7 ± 9.5	0.005
Gra (%)	72.9 ± 10.0	63.2 ± 8.4	0.001
Lym (%)	21.5 ± 8.0	29.6 ± 7.4	0.001
Mon (%)	5.2 ± 2.8	8.8 ± 7.0	0.002
SE (mm/h)	20.2 ± 18.5	15.5 ± 16.9	0.133
CRP (ng/L)	13.8 ± 35.1	3.5 ± 2.1	0.089
Антипсихотична политерапија			
WBC (x 10 ⁹ /L)	9.0 ± 3.2	7.5 ± 2.1	0.050
Gra (%)	73.6 ± 11.7	67.2 ± 10.0	0.065
Lym (%)	20.5 ± 8.0	27.2 ± 8.7	0.025
Mon (%)	5.8 ± 4.1	5.5 ± 2.1	0.943
SE (mm/h)	12.9 ± 6.8	16.1 ± 14.8	0.437
CRP (ng/L)	3.1 ± 2.4	3.4 ± 1.5	0.636

WBC (леукоцити), Gra (гранулоцити); Lym(лимфоцити); Mon (моноцити); SE (седиментација еритроцита); CRP (Ц-реактивни протеин).

Резултати једносмерне анализе варијансе или Kruskal-Wallis-овог теста указују да након 4 седмице хоспиталног лечења не постоји статистички значајна разлика између три врсте примењене антипсихотичне терапије у односу на WBC (p=0.814), Gra (p=0.260), Lym (p=0.441), Mon (p=0.142), SE (p=0.275) и CRP-a (p=0.650).

Вредности седиментације еритроцита после четири седмице хоспиталног лечења и примењене антипсихотичне терапије статистички су значајно веће код нереспондера у односу на респондера (према PANSS скали) (p=0.045) (Табела 17).

Табела 17. Разлике између терапијских респондера и нереспондера (према PANSS скали) у односу на неспецифичне маркере запаљења на пријему и након 4 седмице антипсихотичне терапије

Параметар	Респондери (n=36)	Нереспондери (n= 2)	p
Вредности на пријему,(а.с.±сд)			
WBC (x 10 ⁹ /L)	9.5 ± 3.6	8.7 ± 2.5	0.584
Gra (%)	71.5 ± 1.4	72.8 ± 10.6	0.690
Lym (%)	23.1 ± 9.5	22.0 ± 8.3	0.902
Mon(%)	5.4 ± 2.9	5.1 ± 2.9	0.627
SE(mm/h)	15.8 ± 15.4	20.0 ± 16.4	0.193
CRP (ng/L)	9.6 ± 27.9	5.8 ± 10.6	0.518
Вредности након 4 седмице, (а.с.±сд)			
WBC (x10 ⁹ /L)	8.8 ± 7.6	6.9 ± 1.7	0.186
Gra (%)	67.0 ± 10.2	64.8 ± 7.9	0.355
Lym (%)	27.0 ± 8.8	28.6 ± 6.6	0.387
Mon (%)	6.0 ± 2.2	7.4 ± 5.6	0.216
SE (mm/h)	15.1 ± 15.6	20.8 ± 18.1	0.045
CRP (ng/L)	3.5 ± 2.2	7.3 ± 20.3	0.161

WBC (леукоцити), Gra (гранулоцити); Lym (лимфоцити); Mon (моноцити); SE (седиментација еритроцита); CRP (Ц-реактивни протеин).

5.5.2. Ефекат антипсихотичне терапије на еритроците, хемоглобин, хематокрит, тромбоците и тромбоцитокрит у првој епизоди схизофреније

Резултати анализе варијансе поновљених мерења указују да постоји статистички значајна разлика у погледу вредности броја еритроцита (RBC) ($p=0.024$), хематокрита (HCT) ($p=0.030$) и тромбоцитокрита (PCT) на пријему и након 4 седмице антипсихотичног третмана. Не постоји статистички значајна разлика вредности хемоглобина (HGB) и тромбоцита (PLT) ($p=0.058$ и $p=0.672$ респективно) након 4 седмице антипсихотичне терапије (Табела 18).

Табела 18. Вредности параметара крвне слике на пријему и након 4 седмице антипсихотичне терапије

Параметар	На пријему (а.с.±сд)	Након 4 седмице (а.с.±сд)	p
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4.7 ± 0.5	4.6 ± 0.4	0.024
HGB(г/Л)	139.3 ± 15.6	136.4 ± 13.5	0.058
HCT (%)	41.9 ± 4.4	40.9 ± 3.7	0.030
PLT ($\times 10^9/L$)	282.8 ± 79.6	78.9 ± 73.5	0.672
PCT (%)	0.24 ± 0.06	0.22 ± 0.05	0.044

а.с.–аритметичка средина, сд–стандардна девијација; RBC (еритроцити), HGB (хемоглобин); HCT (хематокрит), PLT (тромбоцити), PCT (тромбоцитокрит).

Резултати једносмерне анализе варијансе или Kruskal-Wallis-овог теста указују да након 4 седмице хоспиталног лечења не постоји статистички значајна разлика између три врсте антипсихотичне терапије у односу на RBC ($p=0.497$), HGB ($p=0.501$), HCT ($p=0.469$), PLT($p=0.713$), PCT ($p=0.633$).

5.5.3. Ефекат антипсихотичне терапије на параметре биохемијског профила (азотне материје, креатин киназу, гвожђе, натријум и калијум) у првој епизоди схизофреније

Резултати примене Wilcoxon-овог теста и анализе варијансе поновљених мерења указују да постоји статистички значајна разлика у концентрацијама мокраћне киселине ($p=0.033$), урее ($p=0.039$), СК-а ($p=0.001$), гвожђа ($p=0.001$) и натријума ($p=0.002$) након 4 седмице антипсихотичне терапије у односу на вредности при пријему (Табела 19).

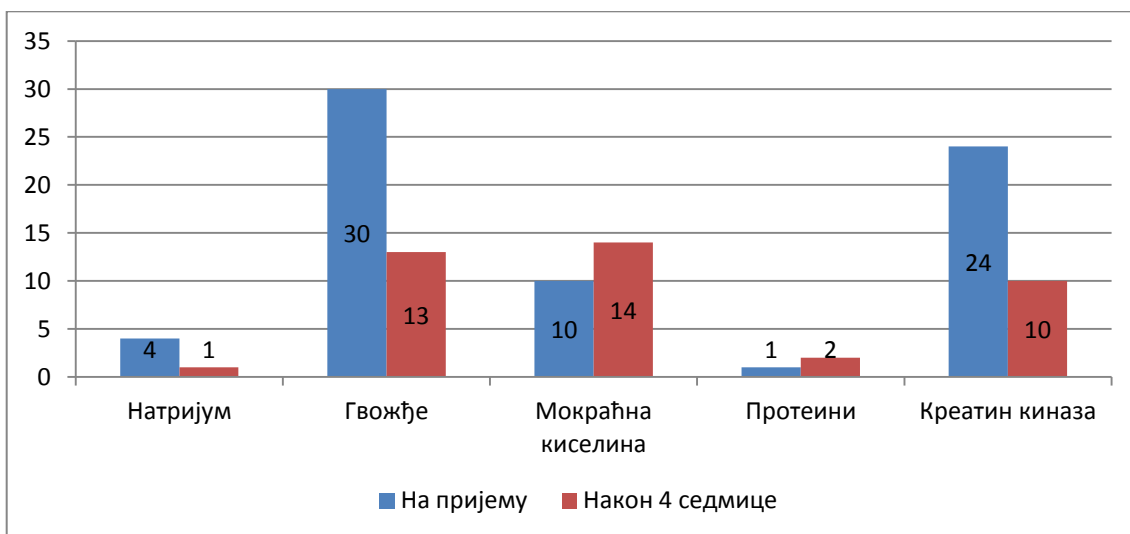
Табела 19. Вредности мокраћне киселине, урее, креатинина, креатин киназе, гвожђа, калијума и натријума на пријему и након 4 седмице антипсихотичног третмана

Параметар	На пријему	Након 4 седмице	p
Мокраћна киселина($\mu\text{mol/l}$)	335 ± 130	306 ± 115	0.033
Уреа (mmol/l)	4.3 ± 1.6	3.8 ± 1.3	0.039
Креатинин (mmol/l)	76.1 ± 17.8	75.6 ± 17.8	0.559
СК(u/l)	436.6 ± 1240.5	130.4 ± 209.3	0.001
Гвожђе (mmol/l)	13.55 ± 9.83	15.59 ± 5.54	0.001
K^+ (mmol/l)	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.4	0.325
Na^+ (mmol/l)	139.5 ± 3.5	141.3 ± 1.8	0.002

СК (креатин киназа).

Графикон 7 приказује број пацијената са абнормалним вредностима натријума, гвожђа, протеина, мокраћне киселине и креатин киназе код који је дошло до статистички значајних промена на крају 4 седмице третмана у односу на пријем. Абнормалне вредности за натријум, гвожђе, протеине, мокраћну киселину су испод доње референтне вредности, а за креатин киназу изнад горње референтне

вредности (Na 135-148 mmol/l; Fe 11.3-31.3 mmol/l; мокраћна киселина 208-430 umol/l; протеини 64-83 g/l; креатин киназа 38.0-171 u/l).



Графикон 7. Број пацијената са абнормалним лабораторијским вредностима натријума, гвожђа, мокраћне киселине, протеина и креатин киназе, на пријему и након 4 седмице антипсихотичне терапије.

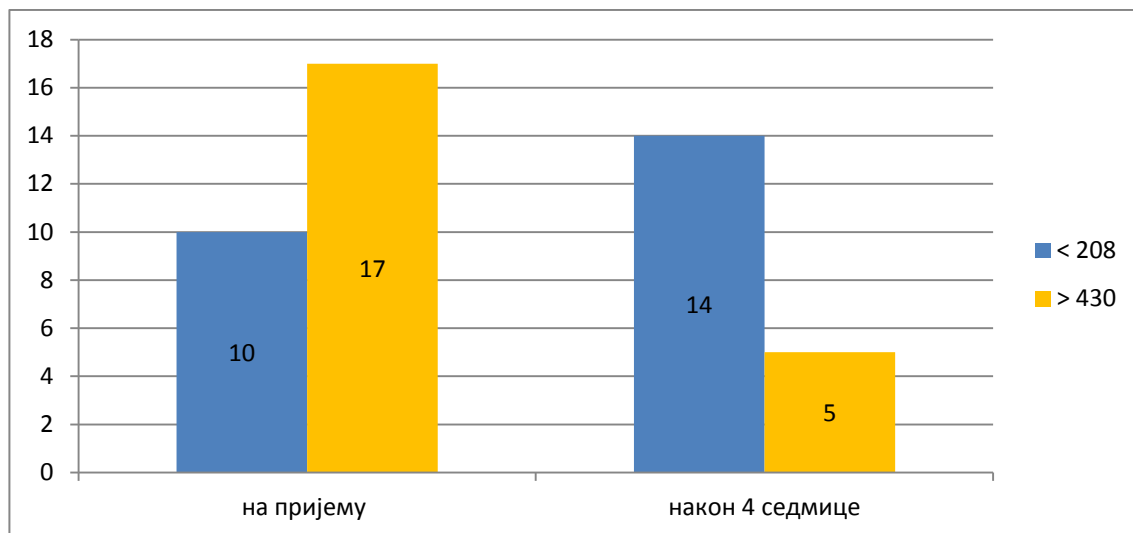
Резултати једносмерне анализе варијансе или Kruskal-Wallis-овог теста указују да након 4 седмице хоспиталног лечења не постоји статистички значајна разлика између три врсте примењене антипсихотичне терапије у односу на мокраћну киселину, уреу, гвожђе, креатинин киназу и натријум (Табела 20).

Табела 20. Ефекат три врсте антипсихотичне терапије на мокраћну киселину, уреу, гвожђе, креатин киназу и натријум након 4 седмице третмана

Параметар	Антипсихотици прве генерације	Антипсихотици друге генерације	Антипсихотична политерапија	p
Мокраћна киселина(μmol/l)	317.5	305.9	279.7	0.264
Уреа (mmol/l)	3.8	3.7	3.8	0.973
Гвожђе (mmol/l)	14.8	16.4	16.2	0.516
СК u/l)	75.0	68.5	72.0	0.924
Na +(mmol/l)	141.1	139.9	141.1	0.264

Подаци представљају аритметичке средине за све параметре, осим за СК (креатин киназу) медијану.

Применом McNemar-овог теста показано је да постоји статистички значајна разлика између броја пацијената са хиперурикемијом на пријему и након 4 седмице антипсихотичног третмана ($p < 0.001$) (Графикон 8).



Графикон 8. Број пацијената са абнормалним лабораторијским вредностима мокраћне киселине на пријему и након 4 седмице антипсихотичне терапије.

6. ДИСКУСИЈА

Савремени концепти сагледавања схизофреније, имплицирају неопходност што раније детекције болести у циљу спровођења адекватних и свеобухватних фармаколошких, психотерапијских и психосоцијалних терапијских интервенција. Из наведеног произилази и растући интерес струке у последње две деценије за продромалну фазу болести и прву епизоду схизофреније, с обзиром да су многе студије утврдиле да је рани одговор на примењену медикаментозну терапију поуздан клинички маркер следственог тока и исхода болести (195).

6.1. Социодемографске карактеристике узорка

Након обављене клиничко- психијатријске експлорације која подразумева структурисани клинички интервју, на почетку истраживања сагледавали смо социодемографске карактеристике испитаника, у односу на пол.

У односу на старосне групе, утврдили смо да је највећи број мушкараца у доби од 18-30 година (49%), док је жена процентуално највише у доби од 31-40 година (42%), што је у сагласности са литературним подацима о каснијем почетку болести када су у питању жене (8).

Број факултетски образованих жена и број запослених жена у првој епизоди схизофренији, статистички је значајно већи у односу на мушкарце. Када је у питању пристанак на хоспитално лечење, знатно је већи број мушкараца који су принудно хоспитализовани у односу на жене, али без статистички значајне разлике. Што се тиче осталих параметара (старосне доби, брачног статуса, хередитета, пушења цигарета и трајања нелечене психозе), између испитаника мушког и женског пола, није било статистички значајних разлика .

Према студији Абела и његових сарадника, мушкарци имају ранији почетак болести, лошије преморбидно функционисање у односу на жене, са тежом негативном симптоматологијом и мање депресивних симптома, као и већу злоупотребу психоактивних супстанци. Постоје и разлике у полу када је у питању терапијски одговор (10). Жене показују више афективних симптома, израженије аудитивне халуцинације и персекуторне суманутости са бржим и бољим терапијским одговором на антипсихотике у пременопаузалном периоду, али са чешћим нежељеним ефектима (244).

6.2. Повезаност психомоторне агитације, принудне хоспитализације и примењене антипсихотичне терапије у акутној фази прве епизоде схизофреније

Психомоторна агитација и назначена психотична анксиозност честе су карактеристике акутне клиничке слике у првој епизоди схизофреније. У нашем истраживању применили смо PANSS Excited Component (PANSS-EC) скалу, као широко коришћен инструмент, како у истраживањима тако и у клиничкој пракси, за процену агитираних и агресивних пацијената (241)

Према резултатима нашег истраживања, 38% пацијената је задовољавало критеријум за изражену психомоторну агитацију приликом пријема у Клинику.

Седативни ефекат антипсихотика, као дозно зависни нежељени ефекат лека, у оваквим ситуацијама доводи до редуковања психотичне анксиозности и успостављања бихејвиоралне контроле, тзв., „хемијске имобилизације“ пацијената .

У стањима изражене психомоторне агитације, уобичајена је парентерална употреба антипсихотика прве генерације, са или без употребе бензодиазепина. Последњу деценију краткоделујући интрамускуларни облици антипсихотика друге

генерације постају све доступнији у клиничкој пракси. Они обезбеђују седацију уз смањен ризик у изазивању акутне дистоније или акатизије у поређењу са халоперидолом. Према подацима из литературе у стањима изражене психомоторне агитације све је чешћа употреба клозапина и оланзапина из групе антипсихотика друге генерације, али и стабилизатора расположења и бета адренергичких блокатора (245).

У односу на врсту примењене антипсихотичне терапије, наше истраживање је показало да није било статистички значајне разлике када је у питању агитација приликом адмисије у Клинику. Показано је да су процентуално у истом броју примењиване све три врсте антипсихотичне терапије у циљу постизања примарно седативног ефекта лека, што је у складу са подацима из литературе (245).

Од 30 изразито агитираних пацијената према вредностима скорова PANSS-ЕС скале, њих 60% је примљено принудно.

6.3. Фармакотерапија и терапијски одговор у првој епизоди схизофреније

Протеклих година дошло се до сазнања да је терапијски одговор и исход схизофреније веома различит и хетероген, а одабир антипсихотика са најбољом ефикасношћу и подношљивошћу остаје и даље изазов за сваког клиничара. Према неким од најновијих препорука у лечењу схизофреније, антипсихотици друге генерације немају убедљиву предност у иницијалној терапији прве епизоде схизофреније у односу на антипсихотике прве генерације. Чак шта више, не постоји препорука ни за један лек нити групу лекова понаособ (164, 246).

Према подацима из литературе, профил нежељених ефеката лека је одлучујући фактор у одабиру лека у првој епизоди лечења, с обзиром на податке да

не постоји сигнификатна разлика између антипсихотика прве и антипсихотика друге генерације у постизању симптоматског одговора у првој епизоди схизофреније (178).

У нашој клиничкој студији антипсихотике прве генерације примало је 48.7% пацијената, док је антипсихотике друге генерације примало 28.2% пацијената. Иако препоруке већине актуелних терапијских смерница за лечење прве епизоде схизофреније, говоре о монотерапији као избору (203), антипсихотична политерапија, постаје једна од прихваћених могућности у свакодневној клиничкој пракси, са преваленцијом између 10 и 30% (247). У нашој студији 23,1% испитаника је примало антипсихотичну политерапију, односно истовремену примену антипсихотика прве и антипсихотика друге генерације. Овај терапијски приступ остаје и даље контроверзан, с обзиром на недовољно доказа о њеној ефикасности, безбедности при дужој примени али и повећаним трошковима лечења.

У литератури наилазимо на контрадикторне податке када је у питању увођење лекова различитих фармаколошких профила како у циљу побољшања терапијског одговора антипсихотичне терапије, тако и редуковања афективних, негативних и когнитивних симптома (248), с обзиром да многе студије оптерећује значајна хетерогеност и незадовољавајућа утемељеност појединих клиничких “искустава” на принципима методолошки јасно дефинисаних протокола.

Док поуздани подаци указују да PANSS, BPRS и друге скале процене клиничке ефикасности, могу бити користан водич у терапијском третману прве епизоде схизофреније, веома је важно сагледати индивидуалне специфичне факторе за сваког пацијента понаособ (тежина клиничке слике, године, пол.), као

детерминанте како иницијалног тако и дугорочног антипсихотичног одговора (196).

Према резултатима нашег истраживања, након четири седмице антипсихотичне терапије, дошло је до статистички значајног редуковања вредности PANSS скорова (тоталног и подскала: позитивне, негативне и опште психопатологије) као и скорова на BPRS скали. Када су у питању различите врсте антипсихотичне терапије (антипсихотици прве генерације, антипсихотици друге генерације и антипсихотична политерапија), није било статистички значајне разлике у погледу њихове клиничке ефикасности након 4 седмице лечења.

Овакви резултати нашег истраживања су у сагласности са резултатима три велике студије о ефикасности антипсихотика прве и друге генерације, CATIE, CUtLASS and EUFEST, према којима нема супериорности антипсихотика друге генерације у односу на антипсихотике прве генерације (155), као и са резултатима неких истраживања која говоре да антипсихотична политерапије нема предност у односу на монотерапију у првој епизоди схизофреније (249).

Све већи број студија потврђује хипотезу да је терапијски одговор унутар прве две недеље лечења поуздан предиктор следственог дугорочног терапијског одговора и исхода болести (195), као и да се унутар 1-4 недеље може утврдити да ли је неки антипсихотик неефикасан (203).

У нашој клиничкој студији утврђивали смо клинички сигнификантан одговор на примењену антипсихотичну терапију у односу на вредности скорова PANSS скале и BPRS скале, након 4 седмице третмана пацијената са првом епизодом схизофреније. Клинички сигнификантан одговор на терапију (респондер), подразумева најмање 50% редукције на PANSS скали и BPRS скали (192).

Према том критеријуму, наши резултати су показали да када је у питању PANSS скала, респондера је било 46% пацијената, а нереспондера 54% након 4 седмице хоспиталног антипсихотичног третмана. Овакви резултати нашег рада у сагласности су са подацима из литературе који говоре у прилог томе да 40–50% пацијената нема оптималан терапијски одговор на антипсихотике (250). У односу на врсту примењене антипсихотичне терапије, није било статистички значајне разлике између терапијских респондера и нереспондера у односу на вредности скорова PANSS скале ($p=0.215$).

Према неким истраживањима постоји више фактора који се доводе у везу са лошим терапијским одговором на антипсихотике, међу којима су дуже трајање нелечене психозе, нижи IQ, лошије преморбидно функционисање, израженија негативна симптоматологија на почетку болести (251).

Анализирајући социодемографске карактеристике испитаника у нашој студији, показано је да постоји статистички значајна разлика између терапијских респондера и нереспондера само када је када је у питању трајање нелечене психозе (DUP) ($p=0.030$).

Correll и сарадници су у својој студији показали да рани изостанак одговора на терапију на BPRS укупном скору већ после прве недеље лечења предвиђа изостанак одговора и након 4 недеље за 100% пацијената (252).

Наши резултати су показали да није било статистички значајне разлике између друге и четврте недеље третмана према учесталости доброг терапијског одговора у односу на скорове BPRS скале ($p=0.832$), што је у сагласности са резултатима Corrella и сарадника.

Према подацима из литературе, када су се упоређивала побољшања на PANSS скали и BPRS скали у истом временском периоду, побољшања на PANSS скали су увек процентуално била мања у односу на BPRS скалу (253), што је у складу са резултатима нашег истраживања .

6.4. Симптоматска ремисија у првој епизоди схизофреније

Према подацима из литературе успостављање симптоматске ремисије у првој епизоди схизофреније креће се од 17-78%, док је код вишеструких хоспитализација тај проценат нешто нижи и износи 16-62% (254).

Резултати наших истраживања су показали да је 68% пацијената након 4 седмице антипсихотичног третмана у првој епизоди схизофреније, успоставило симптоматску ремисију, према критеријумима Nansy Andreasen и њених сарадника (206), што је у складу са подацима из литературе (254).

У односу на примењене групе антипсихотика, према нашим налазима ремисију је успоставило 86% пацијената који су примали антипсихотике друге генерације, 67% пацијената који су примали антипсихотике прве генерације и 47% пацијената који су примали антипсихотичну политерапију. Симптоматска ремисија у првој епизоди схизофреније, према нашим резултатима, је статистички значајно најучесталија код пацијената који су примали антипсихотике друге генерације ($p=0.032$) током четворонедељног третмана.

Према подацима из литературе, један од најчешћих параметара који се доводи у везу са ремисијом је трајање нелечене психозе (254).

У складу са истраживањима Zhang-а и његових сарадника, резултати нашег рада су показали да је учесталост симптоматске ремисије статистички значајно већа код пацијената са краћим трајањем нелечене психозе (191).

Према резултатима нашег истраживања, у првој епизоди схизофреније након 4 седмице антипсихотичне терапије, корелација између успостављене симптоматске ремисије и осталих посматраних социодемографских параметара (пола, старосне доби, брачног статуса, образовања, запослености, хередитета, начина хоспитализације и пушења цигарета) није статистички значајна.

6.5. Нежељени ефекти антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније

Циљ савременог психофармакотерапијског приступа у лечењу психотичних поремећаја јесте брзо и ефикасно постизање клиничке ремисије, превенција психотичног релапса и психосоцијалне детериорације али и постизање што боље комплијансе пацијената редуковањем јатрогених нежељених ефеката.

6.5.1. Екстрапирамедална симптоматологија као нежељени ефекат антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније

Према подацима из литературе профил нежељених ефеката лека је одлучујући фактор у одабиру лека у првој епизоди схизофреније, пре него његова ефикасност у постизању симптоматског одговора (129). Мониторинг екстрапирамедалне симптоматологије је од изузетне важности с обзиром да су ови неуролошки симптоми често разлог лоше комплијансе и прекидања антипсихотичне терапије.

С обзиром да је Скала абнормалних невољних покрета (AIMS-Abnormal involuntary movement scale) (240) примењивана на пријему, након две и четири седмице антипсихотичног третмана, резултати нашег истраживања су показали да ни код једног пацијента нису регистроване дискинезије. Стога смо покушали да

индиректно утврдимо преваленцу конкомитантне терапије антихолинергицима, која се скоро ексклузивно користи за лечење и превенцију антипсихотицима изазване екстрапирамидалне симптоматологије, обраћајући посебну пажњу на врсту примењене антипсихотичне терапије.

Према неким истраживањима, конкомитантна употреба терапије антихолинергицима варира између 0.4 и 26% код монотерапије у првој епизоди схизофреније, а преваленца је и више од двоструко већа код пацијената на антипсихотичној политерапији (255). Иако актуелни терапијски водичи за схизофренију не препоручују профилактичку и дуготрајну употребу терапије антихолинергицима, висока инциденца њене дуготрајне примене је установљена као важан део третмана схизофреније у неким земљама (218).

Према резултатима нашег истраживања, у првој епизоди схизофреније, након 4 седмице антипсихотичног третмана, највећа учесталост конкомитантне терапије антихолинергицима била је у групи пацијената који су примали антипсихотичну политерапију (82%), потом у групи пацијената који су примали антипсихотике прве генерације (72%), а најмања у групи пацијената који су примали антипсихотике друге генерације (36%).

Наши резултати су у складу са резултатима Raton-а и његових сарадника, где је код пацијента код који су примали антипсихотичну политерапију, учесталост примене терапије антихолинергицима приближно иста као код пацијената који су примали антипсихотике прве генерације (256).

У односу на врсту примењене антипсихотичне терапије и конкомитантне терапије антихолинергицима постоји статистички значајна разлика како након друге тако и након четврте недеље лечења, са најмањом учесталошћу код примене антипсихотика друге генерације, како је и очекивано.

Неким пацијентима је од самог почетка третмана увођена терапија антихолинергицима, док је већини пацијената терапија антихолинергицима увођена неколико дана по адмисији у Клинику, превасходно због појаве акутних дистоничних реакција и акатизије.

Клиничарима је познато да појава чак и блаже изражених екстрапирамидалних симптома код пацијената са првом епизодом шизофреније, бива разлог за прекид антипсихотичне терапије (258), те је стога сигурно да је бар код дела ових пацијената терапија антихолинергицима дата у профилактичке сврхе. С обзиром на потврђен негативни ефекат ових лекова на когнитивне функције, посебно у раним фазама болести, потребан је додатни опрез код њихове примене, разматрајући увек бенефите и ризике примењене медикаментозне терапије.

Током четвороседмичног антипсихотичног третмана није било пацијената са озбиљнијим дерматолошким нежељеним ефектима нити уринарном ретенцијом .

Хиперпролактинемија није забележена ни код једног пацијента током четворонедељног антипсихотичног третмана, као ни озбиљнији кардиоваскулатни нежељени ефекти и дубока венска тромбоза.

6.5.2. Ефекат антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније на параметре јетрене функције-јетрене ензиме (AST, ALT, GGT и ALP)

Преваленца абнормалности тестова јетрене функције (AST, ALT, GGT и ALP) креће се око 10% код шизофрених пацијената третираних антипсихотичном терапијом. Лечење депо фенотијазинима доводи до чешћих поремећаја ових параметара у смислу повећања вредности јетрених ензима у односу на друге антипсихотике прве генерације (259), као и антипсихотике друге генерације (231).

Токсична оштећења јетре код примене антипсихотичне терапије су веома ретка (231).

Резултати нашег истраживања нису утврдили статистички значајне разлике у вредностима ALP-а, AST-а, ALT-а и GGT-а, након 4 седмице антипсихотичне терапије у односу на вредности при пријему, као ни у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије.

6.5.3. Утицај антипсихотичне терапије на концентрацију укупног билирубина у крви у првој епизоди схизофреније

Према подацима из литературе, схизофренија се често доводи у везу са хипербилирубинемијом (291). Пронађено је и да ниво билирубина корелира са тежом симптоматологијом, и да се смањује са редукцијом психотичности. Стога, билирубин и његови метаболити (биопирин у урину), према неким истраживањима, могу послужити као користан биомаркер у схизофренији (292).

Према резултатима Radhakrishnan-а и његових сарадника, схизофрени пацијенти имају сигнификантно веће нивое тоталног и некоњугованог билирубина, у односу на биполарни поремећај. За разлику од укупног билирубина који има антиоксидантна својства, потврђено је да је некоњуговани билирубин неуротоксичан, па би његово повећање доводило до следственог антиоксидантног дефицита (293).

Резултати наше студије су показали да је током четвороседмичног антипсихотичног третмана дошло до статистички значајног смањења вредности укупног билирубина у односу на вредности при пријему, без статистичке значајности у односу на примењену антипсихотичну терапију.

6.5.4. Утицај антипсихотичне терапије на концентрацију протеина у серуму у првој епизоди схизофреније

Одређивање протеина у серуму је део рутинских лабораторијских анализа и сматра се одличним предиктором ризика или прогнозе у различитим клиничким стањима (код обољења бубрега, јетре, малнутриције, запаљенских стања...) (294).

Хипоалбуминемија се спорадично помиње у извештајима код пацијената са психијатријским поремећајима. Тако је нађено сигнификантно смањење серумских албумина код пацијената са мајор депресијом у односу на здраве контроле, али и код схизофрених пацијената (295). Најчешће се хипоалбуминемија доводи у везу са малнутрицијом, иако се сматра да је комплексност њеног каузалитета много већа. Наиме, серумске концентрације албумина остају непромењене код пацијента са анорексијом нервозом, где постоји екстремна потхрањеност, при чему нутритивна подршка често не побољшава ниво серумског албумина (296).

Уопштено, хипоалбуминемија је мултифакторијални процес који укључује неколико елемената, од уноса протеина, синтезе албумина, разградње и „цурења“ у екстраваскуларни простор. Смањена синтеза албумина је додатни фактор ниске серумске концентрације, с обзиром да се албумин искључиво синтетише у јетри (295). У запаљенским стањима, постоји тзв. транскапиларни бег протеина, где се као могући директни или индиректни медијатори помињу IL-2, IFN- α и IL-6 (297).

Албумин, заједно са билирубином и мокраћном киселином спада у не-ензимске антиоксиданте, а према неким сазнањима серумски ниво албумина је снижен код схизофрених пацијената који нису примали антипсихотике као и код оних који су лечени халоперидолом (298).

Хипопротеинемију при пријему у нашу установу имао је само један пацијент, а након 4 седмице антипсихотичне терапије укупно два пацијента. Након 4 седмице антипсихотичне терапије је дошло је до статистички значајног смањења протеина у односу на вредности на пријему, али без статистичке значајности у односу на примењену антипсихотичну терапију.

6.5.5. Метаболичке абнормалности и метаболички синдром у првој епизоди схизофреније

Подаци из истраживања указују да поремећаји различитих телесних система у схизофренији (инфламаторни и имуни процеси, метаболички поремећаји, метаболизам масних киселина, плазма антиоксиданси ...), не морају бити секундарног карактера, већ могу бити инхерентни део саме схизофрене болести (260). Из тог разлога се континуирани мониторинг лабораторијских параметара намеће као неопходност већ на самом почетку третмана, да би се јасно раздвојиле оне абнормалности које су директне последице саме болести од поремећаја насталих услед примене антипсихотичне терапије (237).

Метаболички синдром представља кластер фактора ризика који се односи на гојазност, дислипидемију, интолеранцију глукозе, инсулинску резистенцију (хиперинсулинемију) и хипертензију. Очекивана дужина живота особа оболелих од схизофреније смањена је за 20 %, при чему је стопа смртности услед соматских болести 60 % (238).

Рана детекција и следствена превенција метаболичког синдрома има за циљ смањење ризика за дијабетес и кардиоваскуларне болести, које су према многим истраживањима водећи узрок повећане стопе смртности код схизофрених пацијената (237).

Новија истраживања указују на то да су метаболичке абнормалности присутне већ у првој епизоди схизофреније, као инхерентни део болести али и да постоји директан утицај болести и/или антипсихотичне терапије на развој метаболичких абнормалности (261). Схизофренија сама по себи може бити фактор ризика за метаболички синдром, а посебан опрез је потребан када се у терапији примењују антипсихотици друге генерације, који додатно доприносе повећању постојећег ризика (238).

Према подацима из литературе, када се говори о повећаном ризику за метаболички синдром и друге метаболичке абнормалности код пацијената са схизофренијом, издвајају се три комплементарна и делимично преклапајућа узрока. То су животне навике схизофрених пацијената, аспекти психотичног поремећаја и антипсихотична терапија, док је предмет многих студија и истраживање генетски ризик за развој метаболичких абнормалности (262).

Чињеница је да схизофрени болесници имају лошији квалитет живота, нижи просечни животни стандард, слабију физичку активност, као и низ додатних фактора ризика када је у питању метаболички синдром попут пушења, злоупотребе алкохола, учесталих стресова.

Према подацима из литературе, промене метаболичких параметара настале под дејством антипсихотичне терапије постају евидентне већ након две недеље третмана и достижу максимум три месеца од започињања лечења (263).

У складу са тим су и резултати нашег истраживања. Праћењем вредности метаболичких показатеља, гликемије и липидног статуса, на пријему и након 4 седмице антипсихотичне терапије, дошло је до статистички значајног смањења вредности гликемије након 4 седмице лечења у односу на вредности при пријему као и статистички значајног повећања укупног холестерола и триглицерида.

Према резултатима van Winkel-а и његових сарадника, инциденца новонасталих абнормалности глукозе, укључујући и дијабетес, у прва три месеца након започињања терапије антипсихотицима друге генерације или преласка на њих је висока и умногоме зависи од прописаног лека (264). Према истим ауторима, овакви поремећаји су реверзибилни након обустављања терапије, што указује на могуће директне ефекте антипсихотичне терапије на функцију панкреаса.

Када су у питању вредности гликемије, резултати нашег истраживања нису у складу са подацима из литературе, можда због релативно кратког времена праћења пацијената. Према неким истраживањима, хипергликемија се често среће код акутно агитираних пацијената услед повећаног тонуса симпатикуса, уз друге абнормалности лабораторијских параметара (265).

Антипсихотици се често доводе у везу са хиперлипидемијом, иако је механизам који до ње доводи и даље непознат. Међу антипсихотицима прве генерације, начешће се спомињу фенотијазини (повећавају ниво триглицерида и LDL холестерола, док смањују ниво HDL холестерола). Према CATIE студији антипсихотици друге генерације, кветиапин и оланзапин повећавају а ризперидон и зипрасидон смањују ниво тоталног холестерола и триглицерида (208).

Резултати нашег истраживања су показали, да је и у групи пацијента који су примали антипсихотике прве генерације након 4 седмице лечења, дошло до статистички значајног повећања вредности триглицерида.

У складу са подацима из литературе, највећи ризик за метаболичке абнормалности имају антипсихотици друге генерације (263), што су показали и наши резултати. Након 4 седмице терапије антипсихотицима друге генерације дошло је до поремећаја чак 3 од 5 посматраних метаболичких параметара (повећања холестерола, LDL-а и триглицерида).

Када је у питању антипсихотична политерапија, дошло је до статистички значајног повећања триглицерида и холестерола. Антипсихотична политерапија се не доводи у директну везу са метаболичким синдромом, али је потенцијални фактор ризика за тзв. пре-метаболички синдром (висцерална гојазност, повишена гликемија, липидне абнормалности и повишен крвни притисак) (176).

У односу на хипертриглицеридемију, као заједнички параметар метаболичких абнормалности за све три врсте примењене антипсихотичне терапије, пораст учесталости повећаних вредности триглицерида након 4 седмице третмана статистички је значајно највећа у групи антипсихотика друге генерације

Резултати нашег истраживања указују на то да и након релативно кратког времена праћења пацијената са првом епизодом схизофреније, долази до поремећаја метаболичких параметара, чак и у групи пацијената третираних антипсихотицима прве генерације, иако у знатно мањој мери у односу на пацијенте лечене антипсихотицима друге генерације или антипсихотичном политерапијом, што је у складу са подацима из литературе (263).

Према нашим резултатима након 4 седмице хоспиталног лечења у првој епизоди схизофреније, не постоји статистички значајна разлика у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије и посматране метаболичке параметре: глукозу, холестерол, HDL-холестерол и LDL-холестерол..

Према подацима из литературе, дужина болести је додатни фактор ризика за развој метаболичког синдрома. Стопа преваленце метаболичког синдрома код пацијената који до тада нису примали антипсихотичну терапију износи од 3.3-26% (263), што је ниже у односу на пацијенте са хроничном схизофренијом и дужим трајањем болести, где је према неким истраживањима тај проценат чак и до 60% (266).

У нашој студији за дијагностиковање метаболичког синдрома примењивали смо модификоване критеријуме Националног образовног програма о холестеролу NCEP ATP III (Third Adult Treatment Panel) (267).

Према добијеним резултатима, преваленца метаболичког синдрома при пријему на хоспитално лечење износи 4%, што је у складу са подацима из литературе (263). Након 4 седмице антипсихотичног третмана у односу на пријем, није било статистички значајне разлике у броју пацијената који су задовољавали критеријуме за метаболички синдром.

Међу њима је била једна жена и два мушкарца. Један пацијент је примао антипсихотике прве генерације а два пацијента антипсихотике друге генерације.

Компаративне студије су показале да је преваленца метаболичког синдрома чак до 50% већа у групи са антипсихотичном политерапијом у односу на монотерапију (247), што није у складу са резултатима нашег истраживања.

Подаци из литературе показују да у поређењу са општом популацијом где је преваленца метаболичког синдрома ниска међу млађом популацијом и расте са годинама старости, то није случај када су у питању схизофрени пацијенти (268). Према истраживањима Vobes–а и његових сарадника, женски пол се доводи у везу са повећаним ризиком за метаболички синдром као и за развој абдоминалне гојазности, док је код мушкараца већа преваленца хипертензије, хипертриглицеридемије и нижих вредности HDL холестерола у односу на жене (269).

Неки аутори доводе у везу рецепторски профил антипсихотика са њиховом различитом могућношћу да доведу до повећања телесне тежине и других метаболичких промена, попут дислипидемије и поремећаја гликемије (270).

Када су у питању антипсихотици прве генерације, мање потентни лекови (хлорпромазин и тиоридазин) доводе до већег пораста телесне тежине у односу на високо потентне лекове (флуфеназин и халоперидол). Међу антипсихотикама друге генерације, изгледа да до највећег повећања телесне тежине долази код примене клозапина и оланзапина, средњи ризик има примена рисперидона, кветиапина и зипрасидона (као и ариприразола), док амисулприд и новији антипсихотици попут асенапина, илоперидона и палиперидона доводе до најмањег повећања телесне тежине. Повећање телесне тежине када је у питању рисперидон и кветиапин изгледа да је дозно зависно (270).

Анализирајући процентуалне промене ВМІ (Индекса телесне тежине) у односу на примењену антипсихотичну терапију, јасно је да до највећег пораста телесне масе долази код примене антипсихотика друге генерације, без статистичке значајне разлике у односу на врсту антипсихотичне терапије у прве 4 седмице лечења. Повећање телесне тежине према подацима из литературе а и из властитих искустава, код самих пацијената смањује комплијантност али и мења однос породице према датој медикаментозној терапији.

Сматра се да метаболички синдром настаје дисфункцијом адипозног ткива која игра главну улогу у развоју и/или прогресији инсулинске резистенције, главног посредника у развоју метаболичког синдрома (271).

Према подацима из литературе метаболички синдром се везује и са про-инфламаторним и протромботичним стањима (272)

Пацијентима код којих је дијагностикован дијабетес мелитус и/или хиперлипидемија треба прописивати антипсихотике прве генерације или ариприразол из групе антипсихотика треће генерације, који или немају утицај на хомеостазу глукозе/инсулина и метаболизам масти или је он минималан.

Најбитнија терапијска интервенција код тих пацијената је ипак промена животних навика са нагласком на смањење телесне тежине, повећање телесне активности и промену навика у исхрани.

Континуирани лабораторијски мониторинг и физикални прегледи пацијената који се лече антипсихотикама су стога неопходни од самог почетка лечења као део рутинског клиничког праћења, посебно код оних који примају антипсихотике друге генерације (263).

6.6. Ефекат антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније на хематолошке и биохемијске лабораторијске параметре

У лечењу прве психотичне епизоде пажња клиничара треба да буде усмерена како на психолошке тако и на соматске симптоме и лабораторијске параметре. Пажљива евалуација је посебно важна у циљу искључења многих потенцијалних соматских и неуролошких узрока психозе али и праћења ефеката примењене медикаментозне терапије.

6.6.1. Ефекат антипсихотичне терапије на неспецифичне маркере инфламације у првој епизоди схизофреније

Све је већи број доказа о улози инфламације и инфламаторних процеса у етиопатогенези и психопатологији схизофреније, али и других психотичних поремећаја (273). Према неким истраживањима, инфламација је присутна већ у првој епизоди схизофреније, код пацијената који до тада нису примали антипсихотике. Неки маркери инфламације се нормализују након започињања антипсихотичног третмана, што указује да се ради о „state“ маркерима акутне психозе, док други и даље перзистирају (274).

Одређивањем концентрација неспецифичних маркера инфламације у крви (леукоцита са леукоцитарном формулом, Ц- реактивног протеина и седиментације еритроцита), пре увођења антипсихотичне терапије, дошли смо до података о повећаним вредностима неспецифичних маркера инфламације, код пацијената са првом епизодом схизофреније (WBC код 27%, Gra код 41%, CRP-а код 29%, SE код 54% пацијената). Ни код једног пацијента није било субјективних нити објективних показатеља акутног инфективног синдрома, што је и потврђено интернистичким прегледом. Током четвоседмичног хоспиталног лечења ниједан пацијент није примао антибиотску нити антиинфламаторну терапију.

Према подацима из литературе, истраживања неспецифичних маркера инфламације су углавном фокусирана на појединачне маркере запаљења.

Леукоцити су добро познат и широко коришћен маркер инфламације (275). Неке студије говоре у прилог чињеници да је леукоцитоза пронађена код пацијената са акутном психозом, те да се под дејством антипсихотичне терапије број леукоцита смањио (276). Према неким ауторима, леукоцитоза се доводи у везу са повећаним ризиком за метаболички синдром као и са назначеном негативном симптоматологијом, депресијом и високом анксиозношћу, независно од старости, пола, расе, година почетка болести, пушења или примењене антипсихотичне терапије (275).

Резултати једне студије показали су да је релативна лимфопенија у контексту релативне гранулоцитозе могући маркер породичне вулнерабилности за схизофренију (277). Скорије истраживање говори о томе да су апсолутни нивои укупних лимфоцита сигнификантно повећани у првој епизоди схизофреније код пацијената који нису примали антипсихотике (278). Неке студије говоре у прилог

моноцитозе у шизофренији (40), као и повезаности моноцитозе и погоршања психотичних симптома (279).

Резултати нашег истраживања показали су статистички значајно смањење вредности леукоцита и гранулоцита након 4 седмице антипсихотичне терапије, као и статистички значајно повећање броја лимфоцита и моноцита. У нашем истраживању међутим, у акутној фази болести, моноцитоза је постојала тек код 8% пацијената приликом адмисије, док су сви пацијенти имали вредности лимфоцита у границама референтних лабораторијских вредности, што није у складу са подацима из литературе.

Ц-реактивни протеин (CRP) као протеин акутне фазе је добро познат неспецифични маркер запаљења. О повећању CRP-а код пацијената са шизофренијом, говоре и неки скорији радови (280). Док је према неким ауторима повећан серумски ниво CRP-а у шизофренији повезан са тежим когнитивним оштећењем (281), резултати других истраживања доводе у везу повећан серумски ниво CRP-а са већим укупним скором, скором на негативној подскали или подскали опште психопатологије PANSS скале (273).

Већи број студија потврдио је и сигнификантну повезаност повећаног CRP-а и неких компоненти метаболичког синдрома (BMI, HDL-холестерола ...) код шизофрених пацијената (280).

У нашем раду повећан CRP приликом адмисије имало је 29% пацијената, док је након четири седмице антипсихотичне терапије CRP остао повећан код 20% пацијената. Није било статистички значајног смањења серумских концентрација CRP-а након 4 седмице антипсихотичне терапије.

Седиментација еритроцита се користи као индиректна мера концентрације протеина акутне фазе (282). У једној студији је пронађено повећање седиментације

еритроцита код 17% пацијената са акутном психозом, као и падом седиментације након осам недеља антипсихотичне терапије код 2/3 пацијената на нормалне вредности, уз редукцију психопатолошких испољавања (283). По тврдњи тих аутора, они пацијенти који имају високе вредности седиментације еритроцита, без познате соматске болести, представљају субпопулацију схизофрених пацијената, код којих она можда може да послужи као биолошки индикатор ремисије или релапса болести (283).

Према неким истраживањима, код схизофрених пацијената, седиментација еритроцита је у сигнификантној корелацији са обимом струка, као компонентом метаболичког синдрома, као и вредностима систолног и дијастолног крвног притиска (282).

У нашем раду седиментација еритроцита је након 4 седмице антипсихотичног третмана остала висока код чак 50% пацијената. До смањења њених вредности дошло је само у групи пацијената који су примали антипсихотике друге генерације.

Механизми који леже у основи инфламаторних процеса у схизофренији још увек су непознати (284), као и начин на који они могу преципитирати почетак психијатријских поремећаја (285). Према неким истраживањима, антипсихотици, антидепресиви и стабилизатори расположења делују на одређеним нивоима инфламаторног процеса, те стога мерењем концентрација протеина везаних за инфламацију у крви може бити корисно при праћењу терапијског одговора (285).

Мерењем вредности неспецифичних маркера инфламације у крви пре примене антипсихотичне терапије и након 4 седмице хоспиталног третмана, пратили смо корелацију њихових концентрација са терапијским одговором на примењену антипсихотичну терапију.

Према нашим резултатима, само су вредности седиментације еритроцита биле статистички значајно веће код нереспондера у односу на респондере након 4 седмице примене антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније, што нас је навело на размишљање да седиментација еритроцита можда може послужити као могући биолошки маркер раног одговора на терапију.

Многе студије бавиле су се истраживањем ефеката антипсихотичне терапије на инфламацију. Узимајући у обзир везу између инфламације и схизофреније, очекивало би се да антипсихотици имају антиинфламаторни ефекат. Међутим, антиинфламаторни ефекат антипсихотика варира у зависности да ли су у питању антипсихотици прве или друге генерације (286). До данас, постоје контрадикторни подаци везани за ефекте антипсихотичне терапије на нивое цитокина, и ниједан антипсихотик није показао конзистентно антиинфламаторно деловање. Према неким ауторима постоји могућност да је деловање антипсихотичне терапије на систем цитокина важан фактор који доприноси клиничкој ефикасности у лечењу психотичних симптома (43, 287).

Према резултатима нашег истраживања након четири седмице антипсихотичне терапије дошло је до смањења концентрација неспецифичних маркера запаљења у крви (WBC-а, Gra, SE, CRP-а), на нивоу високе статистичке значајности за леукоците код све три врсте примењене терапије и гранулоците код примене антипсихотика прве и друге генерације. Није било статистички значајне разлике у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије и посматране неспецифичне маркере инфламације.

Све су чешћа истраживања потенцијалних антиинфламаторних лекова у побољшању симптома у схизофренији (274). Кад је у питању њихова употреба и ефикасност као адјувантне терапије антипсихотцима у схизофренији (нпр.

аспирина и нестероидних антиреуматика), у литератури наилазимо на различите и контрадикторне резултате, посебно у првој епизоди схизофреније (288). Ниједан пацијент током наше студије није примао антиинфламаторну терапију.

Према подацима из литературе, схизофрени пацијенти који имају повећане вредности маркера инфламације, морају бити са посебном пажњом праћени у смислу појаве метаболичког синдрома. Према неким ауторима, стратегије у циљу редуковања инфламације могу превенирати метаболички синдром у пацијената са схизофренијом, посебно оних који се лече антипсихотикама друге генерације (275).

6.6.2. Ефекат антипсихотичне терапије на еритроците, хемоглобин, хематокрит, тромбоците и тромбоцитокрит у првој епизоди схизофреније

Према резултатима нашег истраживања, након 4 седмице антипсихотичног третмана, дошло је статистички значајног смањења броја еритроцита, хематокрита и тромбоцитокрита, као и смањења броја тромбоцита и вредности хемоглобина али без статистичке значајности.

Интересантна су истраживања која доводе у везу поремећај вредности глукозе наташте, метаболички синдром и гојазност са повећаним бројем еритроцита (289). У нашем истраживању, смањење еритроцита након 4 седмице антипсихотичне терапије, коинцидира са раније поменутиим смањењем гликемије у истом периоду.

Вредности маркера проинфламаторног стања унутар метаболичког синдрома корелирају са протромботичним маркерима као што су вредности серумског фибриногена и број тромбоцита, према подацима из литературе (272).

Повећана агрегација тромбоцита као и повећана секреција адреналина код пацијената у фази акутне психотичне ексцитације, доводе до повећане коагулабилности крви, што према неким ауторима наводи на закључак да се психоза *per se* може сматрати „прокоагулаторним стањем“ (290).

6.6.3. Ефекат антипсихотичне терапије на концентрацију серумског гвожђа у првој епизоди схизофреније

Моторни, когнитивни и поремећаји понашања често се срећу код деце која имају смањене вредности серумског гвожђа, што потврђује могућу улогу недостатка гвожђа у патогенези схизофреније. Гвожђе је веома важно у многим метаболичким процесима повезаним са развојем и функцијом одређених можданих структура, укључујући мијелинизацију и допаминергичку неуротрансмисију(299).

Последњих година, улога гвожђа у неуролошким обољењима је привукла пажњу, посебно са сазнањем да су у Алцхајмеровој деменцији и Паркинсоновој болести, пронађени депозити гвожђа у мозгу и бројне кортикалне лезије (300).

Недостатак гвожђа и сидеропенијска анемија доводе се у везу и са антипсихотичима прве генерације (халоперидолом), с претпоставком да они мењају нормалан метаболизам гвожђа и његово повећано преузимање у мозгу. Апатија, иритабилност, летаргија, недостатак концентрације, хипоактивност, повећање анксиозности и смањење когниције и пажње, су симптоми који се доводе у везу са недостатком гвожђа у одраслих и деце (301).

Неки радови говоре о улози недостатка гвожђа код појаве тардивних дискинезија и акатизија, честих екстрапирамидалних нежељених ефеката, посебно код терапије халоперидолом (302). Неуробиолошки механизми који би објаснили улогу гвожђа у когнитивним процесима и понашању и даље остају непознати.

У нашем истраживању, при пријему на хоспитално лечење, 38% пацијената имало је снижене вредности серумског гвожђа, док је након 4 седмице антипсихотичног третмана тај број смањен на 17%

Вредности серумског гвожђа током 4 седмице антипсихотичног третмана су статистички значајно порасле, без статистичке значајности у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије.

6.6.4. Ефекат антипсихотичне терапије на концентрације азотних материја у крви у првој епизоди схизофреније

Одређивањем концентрација мокраћне киселине, урее и креатинина у крви на пријему и након 4 седмице антипсихотичне терапије, пратили смо карактеристичне параметаре бубрежне функције.

У физиолошким условима, биолошки системи су развили комплексне протективне стратегије против токсичности слободних радикала, који садрже низ ензимских и неензимских компоненти, тзв. антиоксидантни систем одбране (АОДС) (303).

Насупрот традиционалном веровању да је мокраћна киселина метаболички инертна и „отпад“ без икакве физиолошке значајности, потврђено је да је она као природни антиоксидант скевинцер скоро 60% слободних радикала у крви (304). Нека истраживања указују на могућу протективну улогу мокраћне киселине на допаминергичке неуроне посредством астроглије (305).

Смањене концентрације мокраћне киселине доводе се у везу са низом неуродегенеративних болести које укључују Алцхајмерову деменцију, мултиплу склерозу, оптички неуритис и Паркинсонову болест, док се повећане

концентрације мокраћне киселине доводе у везу са жутицом, кардиоваскуларним болестима, хипертензијом и бубрежним обољењима (306).

Према неким истраживањима у првој епизоди схизофреније, код пацијената који до тада нису примали антипсихотичну терапију, као и код клинички стабилних хроничних схизофрених пацијената, постоји сигнификантно смањење мокраћне киселине, албумина и билирубина као дела антиоксидантног система одбране (307).

Strazzullo и сарадници сматрају повећане концентрације мокраћне киселине маркером оксидативног стреса (308). Хиперурикемија доводи се у везу и са метаболичким синдромом и дијабетесом (272).

Резултати нашег истраживања су показали да је дошло до статистички значајног смањења вредности мокраћне киселине и урее, али не и креатинина након четири седмице антипсихотичне терапије. Током четвороседмичног антипсихотичног третмана није било статистичке значајности када су у питању различите врсте примењене антипсихотичне терапије у односу на посматране параметре бубрежне функције .

Према нашим резултатима број пацијената са хиперурикемијом на пријему се статистички значајно смањено након 4 седмице антипсихотичног третмана, док се број пацијената са хипоурикемијом повећао након 4 седмице лечења, али без статистичке значајности.

6.6.5. Ефекат антипсихотичне терапије на серумске концентрације креатин киназе (СК) у првој епизоди схизофреније

Многе студије су показале да је назначено висок ниво креатин киназе (СК), тзв. са психозом у вези повећана креатин киназемија-РАСК (Psychosis-

associated creatine kinasaemia) честа лабораторијска абнормалност код одраслих психотичних особа, посебно на почетку болести (309).

Велико повећање серумске концентрације креатин киназе доводи се у везу са стањима акутне психозе, трауме и неуролептичког малигног синдрома. Повећање серумских вредности креатин киназе током антипсихотичног третмана, може рефлектовати способност антипсихотика да повећају интермитентно пермеабилност ћелијске мембране, посебно код скелетних мишића одређених вулнерабилних пацијената. Meltzer- ова хипотеза још давне 1996. год. доводила је у везу повећање концентрације креатин киназе са серотонином, с обзиром да лекови који доводе до пораста креатин киназе деле заједнички потентнији 5-HT_{2A} него D₂ антагонизам (310).

Праћењем вредности креатин киназе утврдили смо да је на пријему било 31% пацијената са повећаним вредностима креатин киназе, а да је након 4 седмице антипсихотичног третмана тај број смањен на 13%. Вредности концентрација креатин киназе у серуму смањене су на нивоу високе статистичке значајности након 4 седмице антипсихотичног третмана, али без статистичке значајности када су у питању различите врсте примењене антипсихотичне терапије.

Према резултатима истраживања Koike-а и сарадника, концентрација креатин киназе код пацијената са првом епизодом шизофреније повећана је у односу на контроле и у негативној је корелацији са трајањем нелечене психозе. Пошто је трајање нелечене психозе један од обећавајућих индикатора исхода болести у шизофренији, концентрације креатина и његове промене могле би послужити као потенцијални биомаркер, како у детекцији клиничког стадијума болести тако и као предиктор симптоматског исхода болести (311).

Према резултатима нашег рада не постоји статистички значајна корелација између трајања нелечене психозе и креатин киназе на пријему ($p=0.096$), што није у сагласности са подацима из литературе.

Када је у питању креатин киназа, њене вредности су статистички значајно веће код мушкараца у односу на жене, како на пријему тако и након 4 седмице антипсихотичне терапије, што је у складу са подацима из литературе (309).

6.6.6. Ефекат антипсихотичне терапије на серумске концентрације електролита-натријума и калијума у првој епизоди схизофреније

Животно угрожавајућа хипонатремија (интоксикација водом) је релативно често стање код психотичних пацијената (312). Електролитни поремећај често се може приписати медикаментозној терапији, посебно диуретицима или психотропним лековима као што су стабилизатори расположења и SSRI, а веома ретко антипсихотицима, миртазапину и трицикличним антидепресивима (313).

Никотин или пушење цигарета, сам по себи може довести до поремећаја баланса воде, а познато је да схизофрени пацијенти много пуше (314). Хипонатремија се решава убрзо након обустављања лека, али када су у питању антипсихотици ово може, како се чини имати и парадоксалан ефекат уколико је хипонатремија резултат акутне психозе (315).

Акутна психоза се често доводила у везу са ослабљеном екскрецијом воде, примарном полидипсијом или интоксикацијом воде и пре него су антипсихотици почели да се примењују. Од тада наовамо, подаци о томе како антипсихотици делују на серумске концентрације натријума су контрадикторни. Док једни аутори тврде да антипсихотици доводе до хипонатремије (315), други сматрају да антипсихотична терапија доводи до пораста натријума у серуму (316).

Резултати нашег истраживања су показали да је дошло до статистички значајног повећања серумских концентрација натријума након 4 седмице антипсихотичног третмана у односу на вредности при пријему ($p=0.002$), без статистичке значајности када су у питању различите врсте примењене антипсихотичне терапије.

Према неким истраживањима, хипокалијемија и леукоцитоза које се могу видети у стањима повећане психомоторне агитације, вероватно су одраз повећане симпатичке активације. Инфлукс калијума у мишићне ћелије настаје за време катехоламинергичке стимулације, често уз хипергликемију. Абнормалности лабораторијских параметара код акутно агитираних пацијената могу указивати на повећан тонус симпатикуса и дехидратацију (265).

У нашем истраживању током четвороседмичног антипсихотичног третмана није дошло до статистички значајних промена вредности калијума у серуму ($p=0.325$).

7. ЗАКЉУЧЦИ

- Монотерапија антипсихотицима нема већу терапијску ефикасност у односу на антипсихотичну политерапију у првој епизоди схизофреније након 4 седмице антипсихотичног третмана.
- У првој епизоди схизофреније, након четвороседмичног хоспиталног третмана, све три врсте примењене антипсихотичне терапије, довеле су до редуковања психотичне симптоматологије, тј. до статистички значајног смањења вредности PANSS скорова као и скорова BPRS скале у односу на вредности скорова при пријему.
- Третман пацијената који се лече антипсихотицима прве односно друге генерације не показује значајне разлике у терапијској ефикасности у првој епизоди схизофреније након 4 седмице лечења.
- У првој епизоди схизофреније, након 4 седмице примене антипсихотичне терапије, могуће је издвојити пацијенте који немају добар терапијски одговор (нереспондере) и размотрити њихов даљи фармакотерапијски третман.
- Успостављање симптоматске ремисије (према критеријумима Nansy Andreasen и њених сарадника) у првој епизоди схизофреније, након 4 седмице хоспиталног лечења, статистички је значајно најучесталије код пацијената који су примали антипсихотике друге генерације.
- У првој епизоди схизофреније постоји статистички значајна корелација између успостављања симптоматске ремисије и краћег трајања нелечене психозе.

- Не постоји статистички значајна разлика у вредностима скорова AIMS скале на почетку, након 2 и након 4 седмице хоспиталног лечења у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије.
- У првој епизоди шизофреније, након 4 седмице лечења, статистички значајно најчесталија примена терапије антихолинергицима била је у групи пацијената који су примали антипсихотичну политерапију.
- У првој епизоди шизофреније, након 4 седмице антипсихотичног третмана, дошло је до статистички значајног повећања вредности триглицерида (код све три врсте примењене антипсихотичне терапије), холестерола (након примене антипсихотика друге генерације и антипсихотичне политерапије) и LDL-а (након примене антипсихотика друге генерације) у односу на вредности при пријему.
- Пораст учесталости хипертриглицеридемије након 4 седмице третмана у првој епизоди шизофреније, статистички је значајно највећа у групи пацијената који су примали антипсихотике друге генерације.
- Преваленца метаболичког синдрома у првој епизоди шизофреније код пацијената који до тада нису примали антипсихотике у нашем истраживању износи 4%.
- Након 4 седмице антипсихотичног третмана у првој епизоди шизофреније није било статистички значајне разлике у броју пацијената који су задовољавали критеријуме за метаболички синдром.
- У првој епизоди шизофреније пре почетка терапије, постоје повећане вредности неспецифичних маркера инфламације: леукоцита, гранулоцита, седиментације еритроцита и Ц-реактивног протеина.

- Након 4 седмице антипсихотичног третмана у првој епизоди схизофреније дошло је до статистички значајног смањења броја леукоцита и гранулоцита, као и статистички значајног повећања лимфоцита и моноцита у односу на вредности при пријему, без статистички значајне разлике у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије.
- У првој епизоди схизофреније, након 4 седмице антипсихотичног третмана, седиментација еритроцита је статистички значајно већа код терапијских нереспондера у односу на терапијске респондере (према PANSS скали).
- Наши резултати су показали да је након 4 седмице антипсихотичног третмана у првој епизоди схизофреније, дошло до статистички значајног смањења броја еритроцита, хематокрита и тромбоцитокрита без статистички значајне разлике у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије.
- Након 4 седмице антипсихотичног третмана пацијената у првој епизоди схизофреније, дошло је до статистички значајног смањења вредности мокраћне киселине, урее, креатин киназе, укупног билирубина и протеина као и статистички значајног повећања гвожђа и натријума у серуму, без статистички значајне разлике у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia* (1919). Translated by Barclay RM. Huntington. NY: Robert E. Krieger Publishing Co; 1971:282-329.
2. Stotz-Ingenlath G. Epistemological aspects of Eugen Bleuler's conception of schizophrenia in 1911. *Med Health Care Philos* 2000; 3(2): 153-9.
3. Hojajj CR. Reappraisal of Dementia Praecox: focus on clinical psychopathology. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1(1): 43-54.
4. Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(9): 1115-24.
5. Rapado-Castro M, Soutullo C, Fraguas D, et al. Predominance of symptoms over time in early-onset psychosis: a principal component factor analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(3): 327-37.
6. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12(3):271-87.
7. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9063): 1436-42.
8. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2(5):e141.
9. Aleman A, Kahn RS, Selten J-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(6): 565-71.
10. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22(5): 417-28.
11. Pedersen CB, Mortensen PB. Urbanization and traffic related exposures as risk factors for schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2006; 6: 2.
12. Saha S, Chant DC, Welham JL, McGrath JJ. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114(1): 36-9.
13. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173:11-53.
14. Clarke M, Whitty P, Browne S, et al. Suicidality in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2006; 86(1-3): 221-5.
15. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171: 502-8.

16. Vasić G, Mihajlović RM. Mofrološke promene i modeli razvoja shozofrenije. *Timočki Med Glas* 2010; 35(1-2): 27-31.
17. Yang J, Chen T, Sun L, et al. Potential metabolite markers of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2013; 18(1): 67-78.
18. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009; 110(1-3): 1-23.
19. Boshes RA, Manschreck TC, Konigsberg W. Genetics of the schizophrenias: a model accounting for their persistence and myriad phenotypes. *Harv Rev Psychiatry* 2012; 20(3): 119-29.
20. Bergen SE, Petryshen TL. Genome-wide association studies of schizophrenia: does bigger lead to better results? *Curr Opin Psychiatry*. 2012; 25(2): 76-82.
21. Maiti S, Kumar KHBG, Castellani CA, O'Reilly R, Singh SM. Ontogenetic de novo copy number variations (CNVs) as a source of genetic individuality: studies on two families with MZD twins for schizophrenia. *PLoS One* 2011 ;6(3): e17125.
22. Marić N, Jasović-Gasic M. Rane intervencije u psihozama - koncept, sadašnje stanje i perspektive. *Engrami-časopis za Klin psihijatriju, Psihol i granične Discip* 2010; 32(4): 5-17.
23. Hosák L, Silhan P, Hosáková J. Genome-wide association studies in schizophrenia, and potential etiological and functional implications of their results. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2012; 55(1):3-11.
24. O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ. Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2003; 12 Spec No: R125-33.
25. Meyer-Lindenberg A. Imaging genetics of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(4): 449-56.
26. Damjanović, A, Ivković, M, Jašović-Gašić, M, Paunović V. Genetika shizofrenije. *Engrami - časopis za Klin psihijatriju, Psihol i granične Discip* 2003; 25(4): 5-21.
27. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000;97(1): 12-7.
28. Tandon N, Montrose D, Shah J, Rajarethinam RP, Diwadkar VA, Keshavan MS. Early prodromal symptoms can predict future psychosis in familial high-risk youth. *J Psychiatr Res* 2012; 46(1): 105-10.

29. Wahlberg KE, Wynne LC, Oja H, et al. Gene-environment interaction in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154(3): 355-62.
30. Bjornsson HT, Fallin MD, Feinberg AP. An integrated epigenetic and genetic approach to common human disease. *Trends Genet* 2004; 20(8): 350-8.
31. Dempster E, Viana J, Pidsley R, Mill J. Epigenetic studies of schizophrenia: progress, predicaments, and promises for the future. *Schizophr Bull* 2013; 39(1): 11-6.
32. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63(3): 257-65.
33. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature* 2006; 440(7087):1054-9.
34. Roberts RC, Roche JK, Conley RR. Synaptic differences in the postmortem striatum of subjects with schizophrenia: a stereological ultrastructural analysis. *Synapse* 2005; 56(4): 185-97.
35. Dunjic-Kostic B, Jasovic-Gasic M, Ivkovic M, et al. Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2013; 25(1): 55-61.
36. De Witte L, Tomasik J, Schwarz E, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophr Res* 2014; 154(1-3): 23-9.
37. Müller N, Schwarz MJ. Immune System and Schizophrenia. *Curr Immunol Rev* 2010; 6(3): 213-220.
38. Keller WR, Kum LM, Wehring HJ, Koola MM, Buchanan RW, Kelly DL. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2013; 27(4): 337-42.
39. Swerdlow NR, van Bergeijk DP, Bergsma F, Weber E, Talledo J. The effects of memantine on prepulse inhibition. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(7): 1854-64.
40. Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry* 2014; 75(4): 324-31.
41. Bechter K. [Schizophrenia--a mild encephalitis?]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013; 81(5): 250-9.

42. Rothermundt M, Ahn JN, Jörgens S. S100B in schizophrenia: an update. *Gen Physiol Biophys* 2009; 28 Spec No: F76-81.
43. Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun* 2011; 25(8): 1507-18.
44. Glantz LA, Gilmore JH, Overstreet DH, Salimi K, Lieberman JA, Jarskog LF. Pro-apoptotic Par-4 and dopamine D2 receptor in temporal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Schizophr Res* 2010; 118(1-3): 292-9.
45. Sunico CR, Portillo F, González-Forero D, Moreno-López B. Nitric-oxide-directed synaptic remodeling in the adult mammal CNS. *J Neurosci* 2005; 25(6): 1448-58.
46. Van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2008; 64(9): 820-2.
47. Steiner J, Bielau H, Brisch R, et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res* 2008; 42(2): 151-7.
48. Rubeša G, Gudelj L, Kubinska N. Etiology of schizophrenia and therapeutic options. *Psychiatr Danub* 2011; 23(3): 308-15.
49. Alphas LD, Summerfelt A, Lann H, Muller RJ. The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(2): 159-63.
50. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(7): 660-9.
51. Mathalon DH, Rapoport JL, Davis KL, Krystal JH. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(8): 846-8.
52. Lloyd T, Dazzan P, Dean K, et al. Minor physical anomalies in patients with first-episode psychosis: their frequency and diagnostic specificity. *Psychol Med* 2008; 38(1): 71-7.
53. Avila MT, Sherr J, Valentine LE, Blaxton TA, Thaker GK. Neurodevelopmental interactions conferring risk for schizophrenia: a study of dermatoglyphic markers in patients and relatives. *Schizophr Bull* 2003; 29(3): 595-605.

54. Barkus E, Stirling J, Hopkins R, Lewis S. The presence of neurological soft signs along the psychosis proneness continuum. *Schizophr Bull* 2006; 32(3): 573-7.
55. Keshavan MS, Gilbert AR, Diwadkar VA. Neurodevelopmental Theories. *Abi-Dargham Akbarian, Albert, Aldi, Andreasen, Andreasen, Barch, Bearden, Bender, Benes, Benes, Benes, Billingslea, Brown, Brown, Callicott, Callicott, Cannon, Cannon, Cantor-Graae, Cardno, Casanova, Cho, Chugani, Clouston, Cornblatt, Costa, Cotter, Coyl A, ed. Am Psychiatr Publ Textb Schizophr* 2006: 69-83.
56. Gilmore JH, Murray RM, Gilmore JH MR. Prenatal and Perinatal Factors. (*Schizophrenia TAPPT of, ed.*). Washington, DC: The American Psychiatric Publishing Inc 2006: 55–68.
57. Karlsson H, Bachmann S, Schröder J, McArthur J, Torrey EF, Yolken RH. Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(8): 4634-9.
58. Aronsson F, Robertson B, Ljunggren H-G, Kristensson K. Invasion and persistence of the neuroadapted influenza virus A/WSN/33 in the mouse olfactory system. *Viral Immunol* 2003; 16(3): 415-23.
59. Urakubo A, Jarskog LF, Lieberman JA, Gilmore JH. Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain. *Schizophr Res* 2001; 47(1): 27-36.
60. Fruntes V, Limosin F. Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a pathogenesis model? *Med Sci Monit* 2008; 14(6): RA71-77.
61. Broome MR, Woolley JB, Tabraham P, et al. What causes the onset of psychosis? *Schizophr Res* 2005; 79(1): 23-34.
62. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1): 13-23.
63. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C, Murray RM, Grasby PM, McGuire PK. Molecular imaging studies of the striatal dopaminergic system in psychosis and predictions for the prodromal phase of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2007; 51: s13-8.
64. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(1): 13-20.

65. Fusar-Poli P, McGuire P, Borgwardt S. Mapping prodromal psychosis: a critical review of neuroimaging studies. *Eur Psychiatry* 2012; 27(3): 181-91.
66. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35(3): 549-62.
67. Grace AA, Bunney BS. Opposing effects of striatonigral feedback pathways on midbrain dopamine cell activity. *Brain Res* 1985; 333(2): 271-84.
68. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(10): 925-35.
69. Mondelli V, Pariante CM, Navari S, et al. Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2010; 119(1-3): 75-8.
70. Grace AA. Dopamine system dysregulation by the hippocampus: implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology* 2012; 62(3): 1342-8.
71. Luby ED, Gottlieb JS, Cohen BD, Rosenbaum G, Domino EF. Model psychoses and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1962; 119: 61-7.
72. Javitt DC. Phenomenology, aetiology and treatment of schizophrenia. *Novartis Found Symp* 2008; 289: 4-16; discussion 17-22, 87-93.
73. Javitt DC. Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2010; 47(1): 4-16.
74. Erhardt S, Schwieler L, Nilsson L, Linderholm K, Engberg G. The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia. *Physiol Behav* 2007; 92(1-2): 203-9.
75. Fukuda K. 5-HTP hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses* 2014; 82(1): 20-3.
76. Udenfriend S, Weissbach H. Turnover of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in tissues. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958; 97(4): 748-51.
77. Lewis DA, Volk DW, Hashimoto T. Selective alterations in prefrontal cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: a novel target for the treatment of working memory dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174(1): 143-50.
78. Raedler TJ, Knable MB, Jones DW, et al. In vivo determination of muscarinic acetylcholine receptor availability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1): 118-27.

79. Moises HW, Zoega T, Gottesman II. The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2002; 2:8.
80. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Söğüt S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6(1): 66-73.
81. Northoff G, Waters H, Mooren I, et al. Cortical sulcal enlargement in catatonic schizophrenia: a planimetric CT study. *Psychiatry Res.*1999; 91(1): 45-54.
82. Goldman AL, Pezawas L, Mattay VS, et al. Heritability of brain morphology related to schizophrenia: a large-scale automated magnetic resonance imaging segmentation study. *Biol Psychiatry* 2008; 63(5): 475-83.
83. Rasser PE, Schall U, Todd J, et al. Gray matter deficits, mismatch negativity, and outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011; 37(1): 131-40.
84. Goldman AL, Pezawas L, Mattay VS, et al. Widespread reductions of cortical thickness in schizophrenia and spectrum disorders and evidence of heritability. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(5): 467-77.
85. Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG, et al. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(3): 169-77.
86. Arnold SE. Cellular and molecular neuropathology of the parahippocampal region in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 911: 275-92.
87. Schultz SK, Andreasen NC. Schizophrenia. *Lancet* 1999; 353(9162): 1425-30.
88. Larson MK, Walker EF, Compton MT. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(8): 1347-59.
89. Kempf L, Hussain N, Potash JB. Mood disorder with psychotic features, schizoaffective disorder, and schizophrenia with mood features: trouble at the borders. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17(1): 9-19.
90. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 145-51.
91. Jacob KS. Diagnostic and Statistical Manual-5: No revolutionary road. *Natl Med J India* 2013; 26(5): 255-7.

92. Del-Ben CM, Rufino ACTBF, Azevedo-Marques JM de, Menezes PR. [Differential diagnosis of first episode psychosis: importance of optimal approach in psychiatric emergencies]. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32(2): S78-86.
93. Goulet K, Deschamps B, Evoy F, Trudel J-F. Use of brain imaging (computed tomography and magnetic resonance imaging) in first-episode psychosis: review and retrospective study. *Can J Psychiatry* 2009; 54(7): 493-501.
94. Carpenter WT, van Os J. Should attenuated psychosis syndrome be a DSM-5 diagnosis? *Am J Psychiatry* 2011; 168(5): 460-3.
95. McFarlane WR. Prevention of the first episode of psychosis. *Psychiatr Clin North Am* 2011; 34(1): 95-107.
96. Valencia M, Juarez F, Ortega H. Integrated treatment to achieve functional recovery for first-episode psychosis. *Schizophr Res Treatment* 2012; 2012: 962371.
97. Kaur T, Cadenhead KS. Treatment implications of the schizophrenia prodrome. *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 4: 97-121.
98. Rosen JL, Miller TJ, D'Andrea JT, McGlashan TH, Woods SW. Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res* 2006; 85(1-3): 124-31.
99. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361(9354): 281-8.
100. Ho B-C, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(6): 585-94.
101. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 1999; 46(6): 729-39.
102. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9): 1328-35.
103. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22(2): 353-70.
104. Melle I, Haahr U, Friis S, et al. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis -- effects on baseline social functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112(6): 469-73.

105. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(1): 28-37.
106. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev* 1997; 104(4): 667-85.
107. Corcoran C, Walker E, Huot R, et al. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull* 2003; 29(4): 671-92.
108. Lee E, Son H. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. *BMB Rep* 2009; 42(5): 239-44.
109. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(2): 158-64.
110. an der Heiden W, Häfner H. The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250(6): 292-303.
111. Nelson B, Yuen K, Yung AR. Ultra high risk (UHR) for psychosis criteria: are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophr Res* 2011; 125(1): 62-8.
112. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(3): 220-9.
113. Mason O, Startup M, Halpin S, Schall U, Conrad A, Carr V. Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with “at-risk mental states”. *Schizophr Res* 2004; 71(2-3): 227-37.
114. Dell’osso B, Altamura AC. Duration of untreated psychosis and duration of untreated illness: new vistas. *CNS Spectr* 2010; 15(4): 238-46.
115. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162(10): 1785-804.
116. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114(1): 3-13.
117. Bourgin J, Krebs M-O. [Early detection and early intervention in first episode psychosis]. *Rev Prat* 2013; 63(3): 336-42.

118. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(4): 546-57.
119. Combs DR, Adams SD, Penn DL, Roberts D, Tiegreen J, Stem P. Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: preliminary findings. *Schizophr Res* 2007; 91(1-3): 112-6.
120. Häfner H, an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997; 42(2): 139-51.
121. Buckley PF, Correll CU, Miller AL. First-episode psychosis: a window of opportunity for best practices. *CNS Spectr* 2007; 12(9) Suppl 15): 1-12.
122. Wunderink L, Sytma S, Nienhuis FJ, Wiersma D. Clinical recovery in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2009; 35(2): 362-9.
123. Frommann I, Pukrop R, Brinkmeyer J, et al. Neuropsychological profiles in different at-risk states of psychosis: executive control impairment in the early--and additional memory dysfunction in the late--prodromal state. *Schizophr Bull*. 2011; 37(4): 861-73.
124. Pariante CM, Dazzan P, Danese A, et al. Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESop first-onset psychosis study. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(10): 1923-31.
125. Keshavan MS, Berger G, Zipursky RB, Wood SJ, Pantelis C. Neurobiology of early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2005;48: s8-18.
126. Peralta V, Cuesta MJ. The underlying structure of diagnostic systems of schizophrenia: a comprehensive polydiagnostic approach. *Schizophr Res* 2005; 79(2-3): 217-29.
127. Dikeos DG, Wickham H, McDonald C, et al. Distribution of symptom dimensions across Kraepelinian divisions. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 346-53.
128. Rosen C, Grossman LS, Harrow M, Bonner-Jackson A, Faull R. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2011; 52(2): 126-31.
129. De Araújo AN, de Sena EP, de Oliveira IR, Juruena MF. Antipsychotic agents: efficacy and safety in schizophrenia. *Drug Healthc Patient Saf* 2012; 4: 173-80.
130. Kitamura T, Okazaki Y, Fujinawa A, Takayanagi I, Kasahara Y. Dimensions of schizophrenic positive symptoms: an exploratory factor analysis investigation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248(3): 130-5.

131. Kelley ME, van Kammen DP, Allen DN. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(3): 406-11.
132. Malla AK, Takhar JJ, Norman RMG, et al. Negative symptoms in first episode non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105(6): 431-9.
133. Häfner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, an der Heiden W. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100(2): 105-1.
134. Oosthuizen P, Emsley RA, Roberts MC, et al. Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 58(2-3): 247-52.
135. Tiihonen, J., Suokas, J.T., Suvisaari, J.M., Haukka, J., Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(5): 476-483.
136. Kim S-W, Kim S-J, Yoon B-H, et al. Diagnostic validity of assessment scales for depression in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006; 144(1): 57-63.
137. Birchwood M, Iqbal Z, Chadwick P, Trower P. Cognitive approach to depression and suicidal thinking in psychosis. 1. Ontogeny of post-psychotic depression. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 516-21.
138. Whyte M-C, Brett C, Harrison LK, et al. Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls. *Biol Psychiatry* 2006; 59(8): 730-9.
139. González-Blanch C, Alvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, Vázquez-Barquero JL, Crespó-Facorro B. Cognitive functioning in the early course of first-episode schizophrenia spectrum disorders: timing and patterns. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256(6): 364-71.
140. Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdeken M, Davidson M. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162(10): 1888-95.
141. Amminger GP, Edwards J, Brewer WJ, Harrigan S, McGorry PD. Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 54(3): 223-30.

142. Rosen C, Marvin R, Reilly JL, et al. Phenomenology of first-episode psychosis in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a comparative analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012; 6(3): 145-51.
143. Lieberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(5): 369-76.
144. Müller N. Mechanisms of relapse prevention in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(2): S141-S147a.
145. McGuire P, Howes OD, Stone J, Fusar-Poli P. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29(2): 91-8.
146. Tamminga CA, Davis JM. The neuropharmacology of psychosis. *Schizophr Bull* 2007; 33(4): 937-46.
147. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157(4): 514-20.
148. Zipursky RB, Christensen BK, Daskalakis Z, et al. Treatment response to olanzapine and haloperidol and its association with dopamine D receptor occupancy in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2005; 50(8): 462-9.
149. Wolkin A, Barouche F, Wolf AP, et al. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1989; 146(7): 905-8.
150. Nordström AL, Farde L, Halldin C. Time course of D2-dopamine receptor occupancy examined by PET after single oral doses of haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106(4): 433-8.
151. Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(12): 1228-35.
152. Carpenter WT, Davis JM. Another view of the history of antipsychotic drug discovery and development. *Mol Psychiatry* 2012; 17(12): 1168-73.
153. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31-41.

154. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153(3): 321-30.
155. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry* 2012; 17(12): 1206-27.
156. Stahl SM. Psychosis and schizophrenia. In: Stahl SM, ed. *Stahls Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. New York: New York: Cambridge University Press; 2008: 247-327.
157. Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(1): 43-57..
158. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005; 10(1): 79-104.
159. Fleischhacker WW. New drugs for the treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1995; 388: 24-30.
160. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev* 2010; (11): CD006633.
161. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334(1): 171-81.
162. Keltner NL, Johnson V. Biological perspectives. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins? *Perspect Psychiatr Care* 2002; 38(4): 157-9.
163. Guidotti A, Auta J, Davis JM, et al. GABAergic dysfunction in schizophrenia: new treatment strategies on the horizon. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180(2): 191-205.
164. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update)* [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2009 Mar.

165. Kreyenbuhl J, Marcus SC, West JC, Wilk J, Olfson M. Adding or switching antipsychotic medications in treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2007; 58(7): 983-90.
166. Ito C, Kubota Y, Sato M. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53 Suppl: S35-40.
167. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005; 5:26.
168. Sernyak MJ, Rosenheck R. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(12): 1597-600.
169. Hoffer ZS, Roth RL, Mathews M. Evidence for the partial dopamine-receptor agonist aripiprazole as a first-line treatment of psychosis in patients with iatrogenic or tumorogenic hyperprolactinemia. *Psychosomatics* 2009; 50(4): 317-24.
170. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié J-P, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13(8): 1115-25.
171. Sim K, Su A, Fujii S, et al. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58(2): 178-83.
172. Fleischhacker WW. New developments in the pharmacotherapy of schizophrenia. *J Neural Transm Suppl.* 2003; (64): 105-17.
173. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(5): 323-30.
174. Anil Yağcıoğlu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005 ;66(1): 63-72.
175. Honer WG, Procyshyn RM, Chen EYH, MacEwan GW, Barr AM. A translational research approach to poor treatment response in patients with schizophrenia: clozapine-antipsychotic polypharmacy. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34(6): 433-42.

176. Lochmann van Bennekom MWH, Gijsman HJ, Zitman FG. Antipsychotic polypharmacy in psychotic disorders: a critical review of neurobiology, efficacy, tolerability and cost effectiveness. *J Psychopharmacol* 2013; 27(4): 327-36.
177. Elie D, Poirier M, Chianetta J, Durand M, Grégoire C, Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol* 2010; 24(7): 1037-44.
178. Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010; 196(6): 434-9.
179. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(10): 1079-87.
180. Fleischhacker WW, Keet IPM, Kahn RS. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophr Res.* 2005;78(2-3):147-56. doi:10.1016/j.schres.2005.06.004.
181. Murphy BP, Chung Y-C, Park T-W, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2006; 88(1-3): 5-25.
182. Häfner H, Riecher-Rössler A, Maurer K, Fätkenheuer B, Löffler W. First onset and early symptomatology of schizophrenia. A chapter of epidemiological and neurobiological research into age and sex differences. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 242(2-3): 109-18.
183. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual “atypical” antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2): 180-90.
184. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25(2): 233-55.
185. Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY, et al. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. *Pharmacol Rev* 2008; 60(3): 358-403.
186. Van Haren NE, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. The course of brain abnormalities in schizophrenia: can we slow the progression? *J Psychopharmacol* 2012; 26(5): 8-14.

187. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(4): 361-70.
188. Stracenski M. Doziranje neuroleptika. *Engrami* 1990; 12(1): 103 – 124.
189. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007; 12(8): 707-47.
190. Nielsen RE NJ. Antipsychotic drug treatment for patients with schizophrenia: theoretical background, clinical considerations and patient preferences. *Clin Med Ther* 2009; 1: 1053–1068.
191. Zhang H-X, Shen X-L, Zhou H, Yang X-M, Wang H-F, Jiang K-D. Predictors of response to second generation antipsychotics in drug naïve patients with schizophrenia: a 1 year follow-up study in Shanghai. *Psychiatry Res* 2014; 215(1): 20-5.
192. Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kane JM, Wagenpfeil S. Defining “response” in antipsychotic drug trials: recommendations for the use of scale-derived cutoffs. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(9): 1903-10.
193. Crespo-Facorro B, de la Foz VO-G, Ayesa-Arriola R, et al. Prediction of acute clinical response following a first episode of non affective psychosis: results of a cohort of 375 patients from the Spanish PAFIP study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 44: 162-7.
194. Leucht S, Busch R, Hamann J, Kissling W, Kane JM. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry* 2005; 57(12): 1543-9.
195. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(2): 581-90.
196. Gardner KN, Bostwick JR. Antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69(21): 1872-9.
197. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156(4): 544-9.
198. Oosthuizen P, Emsley R, Jadri Turner H, Keyter N. A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of

- haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(2): 125-31.
199. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C, Tollefson GD. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(1): 79-87.
 200. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RIG, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008; 192(6): 406-11.
 201. Kane JM, Leucht S. Unanswered questions in schizophrenia clinical trials. *Schizophr Bull* 2008; 34(2): 302-9.
 202. Hatta K, Otachi T, Sudo Y, et al. Difference in early prediction of antipsychotic non-response between risperidone and olanzapine in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 128(1-3): 127-35.
 203. Hatta K, Ito H. Strategies for Early Non-response to Antipsychotic Drugs in the Treatment of Acute-phase Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2014; 12(1): 1-7.
 204. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6(3): 132-91.
 205. Craig TKJ, Garety P, Power P, et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ* 2004; 329(7474): 1067.
 206. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162(3): 441-9.
 207. McGrath JJ, Miettunen J, Jääskeläinen E, Dark F. The onset and offset of psychosis - and what happens in between. *Psychol Med* 2014; 44(13): 2705-11.
 208. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12): 1209-23.
 209. Zhang J-P, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7(1): 9-37.

210. Iqbal N, Lambert T, Masand P. Akathisia: problem of history or concern of today. *CNS Spectr* 2007; 12(9) Suppl 14: 1-13.
211. Rupniak NM, Jenner P, Marsden CD. Acute dystonia induced by neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 88(4): 403-19.
212. Casey DE. Tardive dyskinesia: pathophysiology and animal models. *J Clin Psychiatr.* 2000; 61(4): 5-9.
213. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007; 164(6): 870-6.
214. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res* 1999; 35 Suppl: S67-73.
215. Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med* 2009; 39(7): 1065-76.
216. Haddad PM, Das A, Keyhani S, Chaudhry IB. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head-head comparisons. *J Psychopharmacol* 2012; 26(5): 15-26.
217. Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract* 2007; 13(1): 13-24.
218. Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68(1): 37-49.
219. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009; 302(16): 1765-73.
220. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011; 17(2): 97-107.
221. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000; 23(3): 215-28.
222. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, Toft E, Taylor D, Meyer JM. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs* 2011; 25(6): 473-90.
223. Jönsson AK, Spigset O, Hägg S. Venous thromboembolism in recipients of antipsychotics: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2012; 26(8): 649-62.

224. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(2): 114-26.
225. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(2): 3-7.
226. Nielsen J, Meyer JM. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38(3): 592-8.
227. Vinogradov S, Fisher M, Warm H, Holland C, Kirshner MA, Pollock BG. The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166(9): 1055-62.
228. Davydov L, Botts SR. Clozapine-induced hypersalivation. *Ann Pharmacother* 2000; 34(5): 662-5.
229. Lander M, Bastiampillai T. Neutropenia associated with quetiapine, olanzapine, and aripiprazole. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011; 45(1): 89.
230. Momcilović-Kostadinović D, Simonović P, Kolar D, Jović N. [Chlorpromazine-induced status epilepticus: a case report]. *Srp Arh Celok Lek* 2013 Sep-Oct;141(9-10): 667-70.
231. Atasoy N, Erdogan A, Yalug I, et al. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(6): 1255-60.
232. Akkaya C, Sarandol A, Aydogan K, Kirli S. Urticaria and angio-oedema due to ziprasidone. *J Psychopharmacol* 2007; 21(5): 550-2.
233. Saddichha S, Kumar M. Antipsychotic-induced urinary dysfunction: anticholinergic effect or otherwise? *BMJ Case Rep* 2009; 2009.
234. Damjanović, A, Ivković, M, Marić, N, Jašovi-Gašić M. Novi pravci u diferenciranju polnih razlika u psihopatologiji i terapiji. *Енграми*. 2003; 25:3.
235. Kulkarni J, Gavrilidis E, Worsley R, Hayes E. Role of estrogen treatment in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2012; 26(7): 549-57.
236. Kelly DL, Conley RR, Love RC, Morrison JA, McMahon RP. Metabolic risk with second-generation antipsychotic treatment: a double-blind randomized 8-week trial of risperidone and olanzapine. *Ann Clin Psychiatry* 2008; 20(2): 71-8.
237. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in

- schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013; 39(2): 306-18.
238. Yogaratnam J, Biswas N, Vadivel R, Jacob R. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications--an updated review. *East Asian Arch Psychiatry* 2013; 23(1): 21-8.
239. Stone WS, Faraone S V, Su J, Tarbox SI, Van Eerdewegh P, Tsuang MT. Evidence for linkage between regulatory enzymes in glycolysis and schizophrenia in a multiplex sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 127B(1): 5-10.
240. De Jesus Mari J, Lima MS, Costa AN, et al. The prevalence of tardive dyskinesia after a nine month naturalistic randomized trial comparing olanzapine with conventional treatment for schizophrenia and related disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254(6): 356-61.
241. Montoya A, Valladares A, Lizán L, San L, Escobar R, Paz S. Validation of the Excited Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) in a naturalistic sample of 278 patients with acute psychosis and agitation in a psychiatric emergency room. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9:18.
242. Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R. Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a cross-sectional assessment of a primary health care database. *Eur Psychiatry* 2008; 23(2): 100-8.
243. Leucht S, Beitinger R, Kissling W. On the concept of remission in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 194(4): 453-61.
244. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 401: 3-38.
245. Citrome L, Volavka J. The psychopharmacology of violence: making sensible decisions. *CNS Spectr* 2014; 19(5): 411-8.
246. Barnes TRE. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25(5): 567-620.
247. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009; 35(2): 443-57.
248. Hosák L, Libiger J. Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *Eur Psychiatry* 2002; 17(7): 371-8.

249. Iasevoli F, Buonaguro EF, Marconi M, et al. Efficacy and clinical determinants of antipsychotic polypharmacy in psychotic patients experiencing an acute relapse and admitted to hospital stay: results from a cross-sectional and a subsequent longitudinal pilot study. *ISRN Pharmacol* 2014; 2014: 762127.
250. Thomas SP, Nandhra HS, Singh SP. Pharmacologic treatment of first-episode schizophrenia: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012; 14(1).
251. Hassan GAM, Taha GRA. Long term functioning in early onset psychosis: two years prospective follow-up study. *Behav Brain Funct* 2011;30(7): 28.
252. Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(11): 2063-5.
253. Leucht S, Rothe P, Davis JM, Engel RR. Equipercentile linking of the BPRS and the PANSS. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23(8): 956-9.
254. AlAqeel B, Margolese HC. Remission in schizophrenia: critical and systematic review. *Harv Rev Psychiatry* 2012; 20(6): 281-97.
255. Gjerden P, Slørdal L, Bramness JG. Association between the use of anticholinergic antiparkinson drugs and safety and receptor drug-binding profiles of antipsychotic agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(12): 1229-35.
256. Paton C, Lelliott P, Harrington M, Okocha C, Sensky T, Duffett R. Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients. *J Psychopharmacol* 2003; 17(2): 223-9.
257. Li Y, Li H, Liu Y, Yan X, Yue Y, Qian M. Comparison of quetiapine and risperidone in Chinese Han patients with schizophrenia: results of a single-blind, randomized study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(10): 1725-32.
258. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002; 57(2-3): 209-19.
259. Garcia-Unzueta MT, Herran A, Sierra-Biddle D, Amado JA, Vázquez-Barquero JL, Alvarez C. Alterations of liver function test in patients treated with antipsychotics. *J Clin Lab Anal* 2003; 17(6): 216-8.
260. Peet M. The metabolic syndrome, omega-3 fatty acids and inflammatory processes in relation to schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75(4-5): 323-7.

261. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2:14.
262. Mulder H, Franke B, van der-Beek van der AA, et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(4): 338-43.
263. Chadda RK, Ramshankar P, Deb KS, Sood M. Metabolic syndrome in schizophrenia: Differences between antipsychotic-naïve and treated patients. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4(3): 176-86.
264. Van Winkel R, De Hert M, Wampers M, et al. Major changes in glucose metabolism, including new-onset diabetes, within 3 months after initiation of or switch to atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(3): 472-9.
265. Nagamine T. Abnormal laboratory values during the acute and recovery phases in schizophrenic patients: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 281-8.
266. Brunero S, Lamont S, Fairbrother G. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among patients attending an outpatient clozapine clinic in Australia. *Arch Psychiatr Nurs* 2009; 23(3): 261-8.
267. Arnlöv J, Sundström J, Ingelsson E, Lind L. Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 61-5.
268. Suvisaari JM, Saarni SI, Perälä J, et al. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(7): 1045-55.
269. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 2007; 90(1-3): 162-73.
270. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13(1): 27-35.
271. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav* 2008; 94(2): 206-18.

272. Zapolski T, Waciński P, Kondracki B, Rychta E, Buraczyńska MJ, Wysokiński A. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2011; 69(4): 319-26.
273. Fan X, Pristach C, Liu EY, Freudenreich O, Henderson DC, Goff DC. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007; 149(1-3): 267-71.
274. Suvisaari J, Mantere O. Inflammation theories in psychotic disorders: a critical review. *Infect Disord Drug Targets* 2013; 13(1): 59-70.
275. Na K-S, Kim W-H, Jung H-Y, et al. Relationship between inflammation and metabolic syndrome following treatment with paliperidone for schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39(2): 295-300.
276. Sperner-Unterweger B, Whitworth A, Kemmler G, et al. T-cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naive first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999; 38(1): 61-70.
277. Zorrilla EP, Cannon TD, Gur RE, Kessler J. Leukocytes and organ-nonspecific autoantibodies in schizophrenics and their siblings: markers of vulnerability or disease? *Biol Psychiatry* 1996; 40(9): 825-33.
278. Miller BJ, Gassama B, Sebastian D, Buckley P, Mellor A. Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2013; 73(10): 993-9.
279. Dimitrov DH. Correlation or coincidence between monocytosis and worsening of psychotic symptoms in veterans with schizophrenia? *Schizophr Res* 2011; 126(1-3): 306-7.
280. Miller BJ, Mellor A, Buckley P. Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and the metabolic syndrome in non-affective psychoses. *Brain Behav Immun* 2013; 31: 82-9.
281. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 93(1-3): 261-5.
282. Pavlović M, Babić D, Rastović P, Ljevak I. Association of erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen concentration with metabolic syndrome in schizophrenic patients. *Psychiatr Danub* 2013; 25(1): 51-5.

283. Melamed Y, Sirota P. Erythrocyte sedimentation rate in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2000; 45(10): 938.
284. Fan X, Liu EY, Freudenreich O, et al. Higher white blood cell counts are associated with an increased risk for metabolic syndrome and more severe psychopathology in non-diabetic patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 118(1-3): 211-7.
285. Dean B. Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14(7): 997-1012.
286. Na K-S, Jung H-Y, Kim Y-K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 48: 277-86.
287. Drzyzga L, Obuchowicz E, Marciniowska A, Herman ZS. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun* 2006; 20(6): 532-45.
288. Nitta M, Kishimoto T, Müller N, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2013; 39(6): 1230-41.
289. Simmons D. Increased red cell count in diabetes and pre-diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90(3): 50-3.
290. Masopust J, Malý R, Andryš C, Vališ M, Bažant J, Hosák L. Markers of thrombogenesis are activated in unmedicated patients with acute psychosis: a matched case control study. *BMC Psychiatry* 2011; Jan 11: 2.
291. Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, et al. Urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases in patients with psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(3): 249-52.
292. Yasukawa R, Miyaoka T, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Increased urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007; 153(2): 203-207.
293. Radhakrishnan R, Kanigere M, Menon J, Calvin S, Janish A, Srinivasan K. Association between unconjugated bilirubin and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011; 189(3): 480-2.
294. Werner M. Serum protein changes during the acute phase reaction. *Clin Chim Acta* 1969; 25(2): 299-305.

295. Huang S-Y, Chiu C-C, Shen WW, Chang H-C, Wu P-L, Su K-P. Hypoalbuminemia in drug-free patients with major depressive disorder compared with a dietary matched control group: a clinical meaning beyond malnutrition. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(2): 227-30.
296. Smith G, Robinson PH, Fleck A. Serum albumin distribution in early treated anorexia nervosa. *Nutrition* 1996; 12(10): 677-84.
297. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr* 2001; 20(3): 271-3.
298. Fendri C, Mechri A, Khiari G, Othman A, Kerkeni A, Gaha L. [Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review]. *Encephale* 2006; 32(2): 244-52.
299. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, Susser ES, Brown AS. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(10): 1136-44.
300. Johannesson T, Kristinsson J, Torsdottir G, Snaedal J. [Ceruloplasmin (Cp) and iron in connection with Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease (AD)]. *Læknablaðið* 2012; 98(10): 531-7.
301. Murray-Kolb LE. Iron and brain functions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16(6): 703-7.
302. Wirshing DA, Bartzokis G, Pierre JM, et al. Tardive dyskinesia and serum iron indices. *Biol Psychiatry* 1998; 44(6): 493-8.
303. Yao JK, Dougherty GG, Reddy RD, Matson WR, Kaddurah-Daouk R, Keshavan MS. Associations between purine metabolites and monoamine neurotransmitters in first-episode psychosis. *Front Cell Neurosci* 2013; 7:90.
304. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78(11): 6858-62.
305. Du Y, Chen CP, Tseng C-Y, Eisenberg Y, Firestein BL. Astroglia-mediated effects of uric acid to protect spinal cord neurons from glutamate toxicity. *Glia* 2007; 55(5): 463-72.
306. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324(1): 1-7.
307. Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62(3): 205-12.

308. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(6): 409-14.
309. Hermesh H, Stein D, Manor I, et al. Serum creatine kinase levels in untreated hospitalized adolescents during acute psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(9): 1045-53.
310. Meltzer HY, Cola PA, Parsa M. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15(4): 395-405.
311. Koike S, Bundo M, Iwamoto K, et al. A snapshot of plasma metabolites in first-episode schizophrenia: a capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry study. *Transl Psychiatry* 2014; 4: 379.
312. Williams ST, Kores RC. Psychogenic polydipsia: comparison of a community sample with an institutionalized population. *Psychiatry Res* 2011; 187(1-2): 310-1.
313. Letmaier M, Painold A, Holl AK, et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15(6): 739-48.
314. Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med* 2006; 119(7): S36-42.
315. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PAF, van Marum RJ, Egberts TCG. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf* 2010; 33(2): 101-14.
316. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(1): 144-53.