



Universitatea *Transilvania* din Braşov

TEZĂ DE ABILITARE

**ANTIPSIHOTICELE ÎN PRACTICA CLINICĂ:
PROPRIETĂȚI RECEPTORIALE CARE FAC
DIFERENȚA**

Domeniul: MEDICINĂ

**Autor: Profesor Doctor BURTEA Victoria
Universitatea Transilvania din Braşov**

BRAȘOV, 2015

CUPRINS

| | |
|---|----|
| Lista de abrevieri | 2 |
| 1. Abstract / Rezumat | 4 |
| 2. Introducere | 10 |
| 3. Prezentarea principalelor rezultate ale cercetării științifice | 13 |
| 3.1 Studiile asupra recensământului pacienților din spitalele de psihiatrie .. | 13 |
| 3.2 Activitatea de cercetare științifică în trialurile clinice internaționale ... | 18 |
| 3.2.1 Controlul terapeutic al schizofreniei în episod acut | 20 |
| 3.2.2 Tratamentul primului episod de schizofrenie | 28 |
| 3.2.3 Noi repere în tratamentul schizofreniei: explorând ipotezele glutamat-ergice și purin-ergice în schizofrenie | 33 |
| 3.3 Explorând schizofrenia și boala cardiovasculară | 58 |
| 3.4 Inovație în abordarea terapeutică a schizofreniei: titrarea rapidă a clozapinei | 62 |
| 3.5 Condiții psihiatrice severe – abordări terapeutice pe măsură | 68 |
| 3.6 Înapoi în comunitate: viața de zi cu zi și alegerea morții | 73 |
| 3.6.1 Factori socioeconomici implicați în suicid | 73 |
| 3.6.2 Factori psihopatologici implicați în suicid | 80 |
| 4. Noi perspective și direcții de cercetare științifică | 84 |
| 4.1 Prevalența și trăsăturile sindromului metabolic la pacienții cu schizofrenie versus tulburare bipolară | 84 |
| 4.2 Conturarea unui statut nosografic: adicția de internet | 88 |
| Bibliografie | 90 |

Lista de abrevieri

| | |
|---|---|
| 5 HT2A | subtip de receptor serotoninic |
| A1, A2A | receptori adenozinici |
| AIMS | Scala Mișcării Involuntare Anormale |
| BACS | Scurtă Evaluare a Cogiției în Schizofrenie |
| BAS | Scala de Akatisie Barnes |
| beta-HCG | gonadotropina corionică umană |
| BMI | indicele de masă corporală |
| CAN | Evaluarea Camberwell a Necesităților |
| CDSS | Scala Calgary de evaluare a Depresiei în Schizofrenie |
| CGI | Scala Impresiei Globale Clinice |
| CGI-C | Scala Impresiei Globale Clinice – Modificare |
| CGI-S | Scala Impresiei Globale Clinice – Severitate |
| CYP | enzima Citocrom P450 |
| D _{2,2S, 2L, 3, 1, 5, 4.2, 4.4, 4.7} | subtipuri de receptori dopaminici |
| DAI-30 | Inventarul Atitudinii Față de Substanță Psihoactivă – cu 30 de întrebări |
| DPA | Asociația psihiatrică Danubiană |
| DSM-IV | Manualul Diagnostic și Statistic al Bolilor Mintale – ediția a IV-a |
| DSM-IV-TR | Manualul Diagnostic și Statistic al Bolilor Mintale – ediția a IV-a revizuită |
| ECG | electrocardiograma |
| EGRIS | Grupul European de Cercetare a Schizofreniei |
| ESRS | Scala de Evaluare a Simptomelor Extrapiramidale |
| EUFEST | Trialul European Primul Episod al Schizofreniei |
| G14 | item al scalei de patologie generală PANSS |
| G4 | item al scalei de patologie generală PANSS |
| G8 | item al scalei de patologie generală PANSS |
| GABA | acidul γ -aminobutiric |
| GAF | Scala de Evaluare Globală a Funcționării |
| GRM 3 | receptori glutamat-metabotropici |
| H ₁ | subtip de receptori histaminici |
| HAM-D-17 | Scala Hamilton pentru Depresie cu 17 itemi |
| HDL | lipoproteine cu densitate înaltă |
| HTA | hipertensiunea arterială |
| IMAO | inhibitori ai monoaminoxidazei |
| ISST | Scala de Evaluare a Gândirii Suicidare |
| IVRS | Sistemul de Răspuns Vocal Interactiv |
| LOR | Pierderea retenției pe tratament |
| MANSA | Scala Manchester de Evaluare Scurtă a Calității Vieții |
| MINI-PLUS | Interviul NeuroPsihiatric Internațional versiunea Plus |
| NCEP/ATP III | Al Treilea Raport al Programului Educațional Național American asupra Colesterolului. |
| NMDA | antagonist de N-metil-D-aspartat |
| P4 | item al scalei pozitive PANSS |
| P7 | item al scalei pozitive PANSS |

| | |
|-------|---|
| PANSS | Scala Sindromului Pozitiv și Negativ |
| QTc | timp QT corectat |
| RDQ | Chestionarul de evaluare a capacității de externare |
| SAS | Scala Simpson-Angus |
| SCID | Interviul Clinic Structurat pentru Diagnostic |
| SDS | Scala Sindromului de Deficit |
| SDS | Scala pentru Sindromul de Deficit |
| SHRS | Scala de evaluare St. Hans |
| SSRI | inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei |
| T3 | Triiodotiroxină |
| T4 | Tetraiodotiroxină |
| TGO | transaminaza oxalacetic glutamică |
| TGP | transaminaza piruvic glutamică |
| TSH | Hormonul Stimulator Tiroidian |
| UKU | Scala Pentru Efecte Adverse |
| UPU | Unitatea de Primiri Urgențe |
| WHO | Organizația Mondială a Sănătății |

1. Abstract

Antipsychotics in clinical practice: receptorial properties that set differences

After obtaining my medical degree at the Carol Davila University of Medicine and Pharmacy in Bucharest, in 1976, I trained in general medicine until 1979. I began my career in psychiatry at Gheorghe Obregia Hospital in Bucharest, as resident in 1979, and after that at the Psychiatry and Neurology Hospital in Brasov, specializing in the clinical field of emergency psychiatry. I became senior psychiatrist from 1991 and I worked extensively in the field of acute psychosis and affective disorder.

My clinical responsibilities grew in 1994 then I became Head of the Clinical Psychiatric Department in the same hospital, with 65 beds for acute psychiatric patients. Between 2003-2008 I was Coordinator of the Mental Health Funds in the National Psychiatric Programs 2.5 and 2.1.

My doctorate thesis was focused on the nosographic status of schizoaffective disorder (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy in Bucharest, 1998).

Since 1998 I have been Assistant Professor of the Psychiatric Department at the Faculty of Medicine of Transilvania University, in Brasov, and since 2014 I am currently Professor in the same University.

I started my research activity as a member of The Danubian Psychiatric Association in 1996, when we initiated joint research including census studies. Two census studies were performed, one in 1996 and one in 1999 in five European countries (Austria, Hungary, Romania, Slovakia, Slovenia), concerning legal status of inpatients, type of ward (open or locked), length of stay till census day, employment, numbers of doctors and nurses. The results were published in European Psychiatry. This was for the first time ever that psychiatric inpatient treatment centers in five different countries provided data on all inpatients on a fixed day, on two occasions three years apart, using the same method.

As a validation of my work I was between the first psychiatrists selected in Romania as principal investigator in several multicenter clinical trials (phase IIa, IIb, III and IV).

An important treatment goal in recently exacerbated patients with schizophrenia is the rapid symptom control and discharge from the hospital.

One of the most important clinical trials where I participated (RIS-SCP-402) had as principal objective the comparison of the efficacy of two most widely used atypical

antipsychotics (Risperidone and Quetiapine) in patients with schizophrenia experiencing a recent exacerbation of symptoms. The results of the study suggested that treatment with Risperidone was associated with a consistently greater clinical response than treatment with Quetiapine across all measures (including less need for added psychotropic medications and faster readiness for discharge), according with their pharmacological profile and D2 receptor antagonism. Janssen LLC expressed their appreciation for my participation in RIS-SCP-402 study and named me as coauthor of the article published in Schizophrenia Research.

The conflicting views about the second and the first generation of antipsychotic prompted members of the European Group of Research in Schizophrenia to design a pragmatic randomised controlled clinical trial. This study was called EUFEST and its aim was to compare treatment with atypical antipsychotics (Amisulpride, Quetiapine, Olanzapine and Zypasidone) to low dose of Haloperidol in first episode schizophrenia patients with minimal prior exposure to antipsychotics.

The results were finalized by publishing two referential articles in Schizophrenia Research and Lancet, where I was mentioned as contributor.

The assessment of a new chemical entity (BL-1020) developed by BIOLINE RX – Israel in two phase IIa and IIb studies, allowed me to participate with Transilvania University as manager of the project.

The control of belligerent, agitated schizophrenic patients is very important in short term treatment. In order to reduce physical restraints and increase the patient security and confort, we developed and evaluated the effectiveness and safety of a new method: rapid Clozapine titration in schizophrenia. Our naturalistic cohort study about rapid Clozapine titration appeared safe and effective for the treatment of schizophrenia, suggesting that the traditional slow dosing regimen may be abandoned in patients where rapid symptom control is warranted. The results were published in Acta Psychiatrica Scandinavica.

Knowing the mood-stabilizing properties of Clozapine and its use to reduce symptom severity in patients with manic episode, concomitant with our finding in schizophrenia patients, we hypothesized that the methods of rapid titration of Clozapine are equally effective and safe in the patients with bipolar disorder. Our research, which was a retrospective study, pseudorandomized, from January 1, 2005 through December 31, 2013, is the first demonstration of the safety and effectiveness of rapid Clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. The results were published in Journal of Affective Disorder.

Sudden unexpected death in psychiatric inpatients with schizophrenia was analyzed in a consecutive cohort of patients treated for schizophrenia from January 1, 1989 through December 31, 2013, in Brasov. The autopsy findings support the hypothesis that the causes of sudden death in schizophrenia are not different than the community population: coronary artery disease that has produced a myocardial infarction. This was the first study in which all

sudden deaths in patients with schizophrenia have been witnessed and an autopsy was carried out without delay in a near-totality (89.5%) of cases. The results were published in Schizophrenia Research.

The Projects for the near future perspective include metabolic syndrome prevalence, concomitant with the number and prevalence of individual criteria of metabolic syndrome in patients with schizophrenia versus patients with bipolar disorder and normal control. Metabolic syndrome is a common finding in both psychiatric conditions. However, because most patients (both conditions) are drug-treated, it is difficult to separate abnormalities associated with the disease from those that may be drug-induced. This will be for the first time in Romania when significant cohort of schizophrenic patients will be compared with bipolar ones and control group.

There is currently a need for data in Romania on metabolic syndrome prevalence from a large sample of patients with schizophrenia and bipolar disorder to accurately assess the prevalence of this phenomenon cross-sectionally, and examine the features of metabolic syndrome in those patient cohorts, especially when compared with the general population. Specifically, I intend to test the hypothesis that metabolic syndrome is more prevalent among patients with schizophrenia and bipolar disorder than demographically matched counterparts in general population, with no significant differences between the two diseases.

I am also interested in studying a new psychiatric condition: gaming disorder / internet gaming disorder – that has significant public health importance. Adolescent males seem to be at greater risk of developing this condition. The literature suffers from lack of a standard definition from which to derive prevalence data, lack of associated diagnoses or natural histories of cases. Gaming disorder can be mild, moderate or severe depending on the degree of impact which it has on normal activity.

Rezumatul tezei de abilitare

Am absolvit Facultatea de Medicină Generală din cadrul Universității Carol Davila din București în anul 1976. Mi-am început cariera în psihiatrie la spitalul Gheorghe Obregia din București ca rezident în anul 1979, continuând apoi ca specialist în Spitalul de Psihiatrie din Brașov. Am devenit medic primar psihiatru în 1991. Responsabilitățile mele clinice au crescut în 1994 când am devenit medic șef de secție al unui departament de psihiatrie cu 65 de paturi pentru pacienți psihiatrici acuti. Am lucrat extensiv în domeniul psihiatriei de urgență (psihoze acute și tulburări de dispoziție). Între 2003-2008 am fost coordonatorul pentru județul Brașov al Programelor Naționale de Sănătate 2.5 și 2.1.

Teza de doctorat a fost focalizată asupra statutului nosografic al bolii schizoafective. Sunt doctor în medicină din anul 1998 (Universitatea Carol Davila din București).

În anul 1998 am devenit șef de lucrări la disciplina psihiatrie în cadrul Facultății de Medicină a Universității Transilvania din Brașov. Dezvoltarea carierei mele universitare s-a făcut prin parcurgerea etapelor promovate prin concurs, de conferențiar în anul 2007 și profesor în anul 2014.

Mi-am început activitatea de cercetare științifică în anul 1996, ca membru al Asociației Psihiatrice Danubiene. În cadrul acesteia, am participat la inițierea a două studii de recensământ, unul în 1996 și unul în 1999, desfășurate concomitent în cinci țări (Austria, Ungaria, România, Slovacia și Slovenia), referitoare la statutul legal al internărilor pacienților psihiatrici, procentul internărilor nevoluntare, tratamentul pacienților în departamente închise sau deschise, durata spitalizării, statutul ocupațional al pacienților și numărul personalului medical de îngrijire (doctori și asistente). Rezultatele cercetării au fost publicate în revista *European Psychiatry*, subliniindu-se valoarea epidemiologică a datelor culese, fiind pentru prima dată în Europa când spitale de psihiatrie din cinci țări diferite au furnizat date referitoare la toți pacienții internați într-o anumită zi, în două ocazii, la interval de trei ani, utilizând, aceeași metodă.

Implicarea activă în gestionarea programelor complexe specifice sistemului de sănătate mintală a determinat selecționarea mea printre primii investigatori principali ai unor trialuri clinice multicentrice desfășurate și în România în scopul studierii eficienței și siguranței medicamentelor atribuite în schizofrenie și în tulburările bipolare.

Unul dintre cele mai importante trialuri clinice la care am participat (studiul RIS-SCP-402) a avut drept principal obiectiv compararea eficacității a două dintre cele mai larg prescrise antipsihotice atipice (Risperidona și Quetiapina) în tratamentul schizofreniei. Rezultatele studiului au confirmat încă odată profilul farmacologic diferit al celor două antipsihotice atipice și în special a capacităților diferite de antagonizare a receptorilor dopaminergici D2, inducând abilități diferite de control al simptomelor, concomitent cu

profilul diferit al toleranței și efectelor adverse. Pentru activitatea de cercetare depusă am primit o scrisoare de mulțumire din partea Janssen, Lt., împreună cu propunerea de a mă număra printre autorii articolului publicat în prestigioasa revistă Schizophrenia Research.

Abordarea terapeutică cât mai eficientă a unei categorii speciale de pacienți și anume aceia aflați la primul episod de schizofrenie, a făcut obiectul unui alt studiu naturalistic, randomizat, condus de Grupul European de Cercetare a Schizofreniei. Denumit EUFEST, studiul a avut drept scop principal compararea eficacității și toleranței tratamentului cu antipsihotice atipice (Amisulprid, Quetiapină, Olanzapină, Zypreidonă) versus doze scăzute de Haloperidol, într-un design deosebit de solicitant prin complexitatea evaluărilor și durata sa (52 de săptămâni). Rezultatele acestui studiu au fost publicate în două articole apărute în reviste deosebit de importante în domeniul cercetării psihiatrice: Schizophrenia Research și Lancet, în care am fost citată ca și colaborator.

Valoarea unei noi entități clinice (BI-1020) dezvoltată de BIOLINE RX din Israel, în cadrul unor studii de fază IIa și IIb, mi-a oferit oportunitatea participării în calitate de director de proiect prin Universitatea Transilvania din Brașov. Proiectul a fost finalizat cu succes, iar auditarea Agenției Naționale a Medicamentului a constatat acuratețea și siguranța desfășurării lui.

Activitatea de cercetare științifică s-a împletit strâns cu practica clinică de zi cu zi, într-o permanentă tendință de încorporare a resurselor disponibile, individualității fiecărui pacientu în parte și a celei mai adecvate abordări terapeutice. În acest context, am inițiat o nouă strategie terapeutică de administrare orală a Clozapinei, la pacienții cu schizofrenie aflați în episod acut. Metoda de titrare rapidă a Clozapinei a fost prezentată pentru prima dată la nivel mondial în revista Acta Psychiatrica Scandinavica, suscitând un marcat interes printre specialiști.

Suportul datelor din literatura de specialitate sugerând proprietățile antimaniacale ale Clozapinei, concomitent cu povara îngrijirii pacienților maniacali, ne-a condus spre extinderea metodei de administrare orală a Clozapinei prin titrare rapidă (care și-a dovedit eficiența și siguranța de-a lungul anilor în cazul pacienților cu schizofrenie) la această categorie de pacienți. Bolnavilor cu tulburare bipolară în episod maniacal / mixt evidențiind nivele înalte de psihopatologie (CGI >5) ce nu au putut fi controlate prin utilizarea altor psihotrope, li s-a administrat într-o manieră pseudorandomizată tratament cu Clozapină în titrare rapidă versus Clozapină în titrare lentă standard. Cercetarea efectuată de noi pe parcursul a nouă ani, a fost publicată în Journal of Affective Disorder. Ea a reușit să demonstreze pentru prima dată la nivel mondial eficiența și siguranța administrării Clozapinei prin metoda titrării rapide la pacienții cu tulburare bipolară I refractară la tratament.

Moartea subită a pacienților internați cu schizofrenie, a constituit o altă preocupare în activitatea de cercetare desfășurată pe o perioadă extinsă de timp (1 ianuarie 1989 – 31

decembrie 2011). Studiul efectuat de noi și probat aproape în totalitate de buletinele anatomopatologice a demonstrat aportul majoritar al bolilor cardiovasculare în etiologia morții subite la pacienții cu schizofrenie, fiind publicat în revista Schizophrenia Research. Deși el vine să sublinieze o realitate cunoscută și anume identificarea bolii cardiovasculare printre principalele cauze de moarte subită la pacienții cu schizofrenie, studiul efectuat de noi este primul în care cauza de deces este probată prin examen anatomopatologic.

Printre viitoarele direcții de cercetare științifică se numără prevalența și trăsăturile sindromului metabolic la pacienții cu schizofrenie versus tulburare bipolară I. Identificarea acestei teme are la bază înalta prevalență a sindromului metabolic sau a anumitor componente individuale ale acestuia, în cadrul condițiilor psihiatrice de mai sus, concomitent cu aportul nefast prin efectele adverse metabolice adus de tratamentul cu antipsihotice atipice. Studiul își propune să cerceteze pentru prima dată în România prevalența sindromului metabolic în cohorte semnificative de pacienți cu schizofrenie versus pacienți cu tulburare bipolară și grup de control. El pleacă de la premisa că sindromul metabolic evidențiat în aceste cohorte va avea o prevalență crescută față de lotul de control și asemănătoare una față de alta în contextul administrării unor medicamente similare, în schizofrenie și tulburarea bipolară.

Conturarea unui nou statut nozografic, tulburarea de joc pe internet, va fi o altă arie de cercetare abordată prin importanța impactului pe care îl are în populația tânără. Ne propunem ca, printr-o atentă și complexă evaluare a persoanelor prezentând această tulburare în comorbiditate cu alte afecțiuni psihiatrice clar delimitate nosografic versus pacienții din comunitate, să clarificăm aspecte precum: validarea criteriilor propuse, pragul acestora, identificarea celor mai frecvente condiții psihiatrice comorbide, prevalența în rândul tinerilor expuși, evoluția naturală a cazului cu sau fără tratament.

2. Introducere

Mi-am început cariera profesională în anul 1977 după absolvirea Facultății de Medicină Generală din cadrul Universității Carol Davila din București, ca medic intern, angajat al Spitalului Clinic Fundeni prin concurs.

Contactul avut cu Clinica de Psihiatrie pe parcursul instruirii specifice anilor de internat, m-a determinat să optez la terminarea stagiului de medic intern pentru această specialitate medicală. Am susținut astfel, în 1979, examenul de rezidențiat în specialitatea Psihiatrie și am efectuat pregătirea în cadrul Spitalului Obregia din București, unde de altfel obținusem și postul.

După susținerea examenului de medic specialist psihiatru, în anul 1982, m-am transferat din motive personale (căsătorie) în Brașov, la Spitalul de Psihiatrie și Neurologie, unde mi-am continuat activitatea.

Imediat după 1989, a fost posibilă înscrierea la o serie de examene întrerupte de regimul politic anterior; am promovat astfel, în 1991, examenul de medic primar psihiatru, în 1994 examenul de șef de secție, iar în 1995 examenul de intrare în doctorat la Universitatea Carol Davila din București, în domeniul psihiatrie.

Sunt doctor în medicină din anul 1998, titlul tezei fiind: „Statutul Nosografic al Bolii Schizoafective”.

Toate aceste realizări mi-au permis implicarea cu o mai mare responsabilitate în activitatea profesională și au condus, în același timp, la începutul carierei mele universitare, la Universitatea Transilvania din Brașov, în anul 1998, ca șef de lucrari, disciplina psihiatrie.

Meritele profesionale din domeniul psihiatriei au fost recunoscute național și recompensate prin nominalizarea mea de către Ministerul Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, Ministerul Muncii, Familiei și Protecției Sociale ca și:

- coordonator în județul Brașov al Programelor Naționale de Sănătate 2.5 și 2.1 „Profilaxie în Patologia Psihiatrică și Psihosocială”, finanțate de la Bugetul de Stat și Bugetul Fondului Național Unic de Asigurări Sociale de Sănătate în intervalul desfășurării acestora (2003-2008)
- coordonator al fondului destinat eliberării medicamentelor fără contribuție personală pentru bolile psihice-boli cronice în județul Brașov, în 2005
- consilier teritorial în specialitatea psihiatrie pentru județul Brașov al Ministerului Sănătății din 2004 prin Ord. MS nr. 1470/2004
- expert medical național psihiatru prin Ord. MS art. 669 al. 1 și 2 din HG nr. 65/2006 și HG 862/2006

- coordonator de rezidențiat din 1998
- coordonator acreditat pentru Programul de pregătire în cea de a doua specialitate înrudită în regim cu taxă pentru Județul Brașov prin Ord. MS nr. 180/2006
- specialist național din domeniul medicinei care poate participa la reevaluarea persoanelor adulte cu handicap ca urmare a recomandărilor cuprinse în documentele întocmite în urma unor acțiuni de control dispuse prin Ordin al Ministrului Muncii, Familiei și Protecției Sociale sau în situația în care Comisia Superioară de Evaluare a persoanelor adulte cu handicap se sesizează din oficiu în cazul eliberării unor certificate de încadrare în grad de handicap fără respectarea prevederilor legale (Ord. Ministerului Muncii, Familiei și Protecției Sociale nr. 1508/2010 și Ord. Ministerului Sănătății nr. 1487 din 2010).

Dezvoltarea concomitentă a carierei mele universitare s-a făcut prin parcurgerea următoarelor etape promovate prin concurs: șef lucrări în perioada 1998-2007; conferențiar în perioada 2007-2014; profesor Universitar din 2014 și în prezent.

În prezent sunt cadru didactic al Facultății de Medicină din cadrul Universității Transilvania din Brașov, titular al cursurilor, respectiv lucrărilor practice de psihiatrie la studenții programelor de studii cu licență: Facultatea de Medicină, Asistență Medicală Generală, Balneofiziokinetoterapie și Recuperare. Sunt coordonator de program de pregătire în rezidențiat în specialitatea Psihiatrie și predau cursul de psihiatrie al rezidenților de psihiatrie promovați la concursul național, precum și al celor înscriși cu taxă la a doua specialitate.

Am predat de asemenea în anii anteriori cursul de Urgențe psihiatrice, respectiv lucrările practice la studenții programelor de studiu cu master (Masterul de Urgențe Medico-Chirurgicale).

Am coordonat numeroase lucrări de diplomă din domeniul psihiatriei ale studenților de la Facultatea de Medicină, Asistență Medicală Generală și la Master.

M-am implicat activ în coordonarea stagiilor clinice de psihiatrie ale studenților veniți la studiu în cadrul programului Erasmus, fiind o bună cunoscătoare a limbii engleze.

Sunt membru al Consiliului Facultății de Medicină din 1998; am fost Șef al Catedrei de Specialități Medicale în intervalul 2008-2012 și membru al Senatului Universității Transilvania în același interval.

Din anul 2013 sunt Director al Departamentului de Discipline Fundamentale, Profilactice și Clinice al Facultății de Medicină, funcție în cadrul căreia am militat permanent pentru respectarea eticii și deontologiei, pentru creșterea coeziunii colectivelor din componența departamentului, creșterea transparenței și promovarea formelor de activitate

integrată. M-am implicat activ în îmbunătățirea planurilor de învățământ și a programelor analitice.

Am funcționat ca expert CEEPUS în perioada 2012-2014.

Sunt unic autor al următoarelor cărți: Victoria Burtea – Manual de semiologie psihiatrie, Casa de Editură Venus, Iași, 2003, ISBN 973-8174-93-7; Victoria Burtea – Manual de psihiatrie clinică, Casa de Editură Venus, Iași, 2003, ISBN 973-7960-15-7; Victoria Burtea – Schizofrenia: repere clinico-terapeutice, Editura Universității „Transilvania”, Brașov, 2004 ISBN 973-635-296-X; Victoria Burtea – Breviar de psihopatologie, Editura Universității „Transilvania”. ISBN: 978-606-19-0395-5, 2014 și autor principal al manualului: Victoria Burtea, Petru Ifteni – Psihopatologie – cazuri clinice, Editura Universității „Transilvania”. ISBN: 978-606-19-0396-2, 2014.

3. Prezentarea principalelor rezultate ale cercetării științifice

3.1 Studiile asupra recensământului pacienților din spitalele de psihiatrie

Hans Rittmannsberger, Norman Sartorius, **Victoria Burtea**, Nora Căpraru, Pavel Cernak, Mojka Dernovcek, Ionescu Dobrin, Rosa Frater, Jozef Hasto, Mieta Hategan, Manfred Haushofer, J. Kafka, Siegfried Kasper, Rodica Macrea, Ludvik Nabelek, Peter Nawka, Vladimir Nowotny, Thomas Platz, Adela Pojar, Christoph Silberbauer, Matyas Trixler, Johannes Wancata, Elmar Windhager, Hans-Georg Zapatoczky, Robert Zochling - Changing aspects of psychiatric inpatient treatment. A census investigation in five European countries, *European Psychiatry*, 19 (2004), 483-488 (4)

Mi-am început activitatea de cercetare științifică în anul 1996, ca membru al Asociației Psihiatrice Danubiene (DPA), al cărei scop principal îl reprezenta stabilirea unor puncte de legătură între cele șaisprezece țări Central și Est-Europene după căderea cortinei de fier. Printre primele acțiuni demarate împreună au fost inițierea unor studii de recensământ al pacienților internați în spitalele de psihiatrie, aspect considerat ca deosebit de important la acea vreme, în contextul ineficienței sistemelor de raportare statistică din țările Central-Europene (1).

Ca nouă democrație, România, care căra după sine handicapul adițional al abuzării psihiatriei sub regimul comunist (2, 3), a participat cu un număr mare de centre (șapte) la acest studiu, în absența oricărui beneficiu financiar, în dorința de integrare cât mai rapidă în structurile europene.

Table 1
Numbers of centres in the five countries

| Country | N Centres ^(a) | N patients |
|----------|--------------------------|------------|
| Austria | 8 (2) | 1064 |
| Hungary | 2 (1) | 505 |
| Romania | 7 (3) | 1304 |
| Slovakia | 6 (2) | 925 |
| Slovenia | 1 (1) | 393 |
| ... | 24 (9) | 4191 |

^a Number of university clinics in brackets.

Am participat astfel, la două studii de recensământ, unul în 1996 și unul în 1999, desfășurate concomitent în cinci țări (Austria, Ungaria, România, Slovacia și Slovenia), referitoare la statutul legal al internării pacienților psihiatrici, diagnosticul acestora, procentul internărilor nevoluntare, tratamentul acestora în departamente închise (sub cheie) sau deschise, durata spitalizării, statutul ocupațional al pacienților și numărul personalului medical de îngrijire (doctori și asistente), așa cum sunt prezentate în tabelul 2 cuprinzând întregul lot aflat în studiu.

Table 2

Main characteristics of the whole sample and of patients being treated against their will (committed), treated in wards with locked doors and holding employment before admission (percentages refer to row totals)

| | N (%) ($\Sigma = 4191$) | Committed (%) | Locked door (%) | Employed ^a (%) |
|--------------------------|---------------------------|---------------|-----------------|---------------------------|
| Male sex | 1962 (46.8) | 14.0 | 24.3 | 28.5 |
| Female sex | 2229 (53.2) | 9.2 | 18.9 | 26.9 |
| Age (years) | | | | |
| 1-20 | 177 (4.2) | 16.2 | 31.6 | 29.7 |
| 21-40 | 1322 (31.5) | 12.0 | 19.7 | 31.8 |
| 41-60 | 1821 (43.4) | 7.9 | 16.5 | 24.6 |
| 61-80 | 700 (16.7) | 15.3 | 31.7 | - |
| >80 | 173 (4.1) | 24.3 | 34.1 | - |
| Diagnosis | | | | |
| Organic disorders | 537 (13.0) | 19.0 | 31.3 | 15.8 |
| Substance-related dis. | 555 (13.4) | 13.9 | 26.9 | 43.0 |
| Schizophrenia | 1378 (33.4) | 14.7 | 22.2 | 18.2 |
| Affective disorders | 885 (21.4) | 4.7 | 11.7 | 35.0 |
| Neurotic disorders | 580 (14.0) | 3.9 | 18.8 | 38.2 |
| Mental retardation | 157 (3.8) | 8.9 | 19.1 | 3.8 |
| Dis. childhood and youth | 31 (0.8) | 6.5 | 64.5 | - |
| Length of stay | | | | |
| < 1 month | 2683 (63.9) | 10.4 | 20.5 | 28.1 |
| 1-3 months | 876 (20.9) | 10.7 | 22.3 | 31.1 |
| 3 month – 1 year | 335 (8.0) | 21.8 | 28.1 | 14.3 |
| 1-2 years | 81 (1.9) | 17.3 | 33.3 | - |
| 2-10 years | 150 (3.6) | 5.7 | 18.0 | - |
| > 10 years | 65 (1.5) | 1.5 | 6.2 | - |
| Employment ^a | | | | |
| Employed | 849 (22.4) | 6.1 | 16.2 | - |
| Not employed | 2993 (76.9) | 13.0 | 23.2 | - |
| Legal status | | | | |
| Voluntary | 3699 (88.1) | - | 18.2 | 28.8 |
| Involuntary (committed) | 477 (11.4) | - | 47.2 | 17.4 |
| Type of ward | | | | |
| Open door | 3301 (78.6) | 7.6 | - | 28.3 |
| Locked door | 898 (21.4) | 25.1 | - | 25.0 |

^a Employment: sample is restricted to patients aged 18-60 years and staying in clinic <1 year. n = 3025

Rezultatele recensământului din 1999, comparativ cu acelea ale recensământului din 1996 (4, 5), reflectă procesul rapid de schimbare a serviciilor psihiatrice în Europa, adaptat încercărilor de a face față vechilor și noilor deficite, precum și modificărilor apărute în finanțarea lor.

România s-a evidențiat în acest studiu ca având cea mai mică rată a restricționărilor în spitalele de psihiatrie, cu 93% dintre pacienți internați voluntar și tratați în departamente deschise, așa cum se poate vedea în tabelul 3.

Table 3

Legal status and type of ward: Table shows the frequency (percent) of the four combinations of legal status (committed = treated against their will/voluntary treatment) and type of ward (open door/locked door)

| status ward | Legal | | Committed | | Voluntary | |
|----------------|-------|----|-----------|------|-----------|------|
| | Door | fo | Locked | Open | Locked | Open |
| Austria | | | 6.1 | 8.9 | 2.5 | 82.5 |
| Hungary | | | 12.5 | 24.5 | 7.6 | 60.3 |
| Romania | | | 2.7 | 1.8 | 2.6 | 92.9 |
| Slovakia | | | 4.2 | 2.2 | 53.7 | 39.9 |
| Slovenia | | | 5.9 | 4.1 | 19.8 | 70.2 |

Comparativ cu anul 1996, în România s-a observat scăderea cea mai mare a numărului pacienților tratați în departamente închise, atât în cazul pacienților psihiatrici internați voluntar, cât și în cazul acelor internați nevoluntar, așa cum se poate observa în tabelul 4.

Rezultatele studiului au fost publicate în prestigioasa revistă *European Psychiatry* (4). Ele au mai reflectat, de asemenea, tendința de scădere între cele două recensăminte a numărului de angajați printre pacienții psihiatrici din România, expresie a șanselor scăzute ale acestora în comunitate.

Table 4

Comparisons (1996/1999) of numbers and percentage of patients treated against their will, treated in locked wards, employed (patients aged 18-60) and stay in clinic < 1 year, and those staying >1 year

| | 1996 | | 1999 | | P |
|------------------------------------|------|------|------|------|-------------------|
| | N | % | N | % | (chi-square test) |
| <i>Committed patients</i> | | | | | |
| Austria | 156 | 14.9 | 138 | 14.1 | ns |
| Romania | 36 | 6.3 | 39 | 8.0 | ns |
| Slovakia | 56 | 5.5 | 59 | 6.4 | ns |
| <i>Patients in locked wards</i> | | | | | |
| Austria | 126 | 12.1 | 90 | 9.0 | 0.02 |
| Romania | 123 | 21.6 | 40 | 8.2 | 0.001 |
| Slovakia | 378 | 38.2 | 535 | 57.9 | 0.001 |
| <i>Employment</i> | | | | | |
| Austria | 207 | 30.7 | 219 | 31.3 | ns |
| Romania | 190 | 39.3 | 119 | 27.3 | 0.001 |
| Slovakia | 321 | 42.5 | 238 | 36.3 | 0.02 |
| <i>Patients staying >1 year</i> | | | | | |
| Austria | 174 | 16.6 | 52 | 5.2 | 0.001 |
| Romania | 0 | | 0 | | |
| Slovakia | 22 | 2.2 | 23 | 2.5 | ns |

Un alt aspect revelator pentru România anilor 1999 a fost diminuarea încadrării cu personal medical (medici și asistente) a spitalelor de psihiatrie comparativ cu anul 1996, în situația în care România oricum evidenția cea mai slabă încadrare cu personal dintre țările participante (tabelul 5).

Table 5
Rates of doctors and nurses per bed in university and non-university hospitals in three countries

| | Doctors 1996 | 1999 | Nurses 1996 | 1999 |
|----------------|-----------------|------|----------------|------|
| University | | | | |
| Austria | 0.36 | 0.32 | 0.75 | 0.59 |
| Romania | 0.11 | 0.08 | 0.23 | 0.23 |
| Slovakia | 0.22 | 0.30 | 0.48 | 0.73 |
| Non-university | | | | |
| Austria | 0.12 | 0.13 | 0.47 | 0.54 |
| Romania | 0.05 | 0.05 | 0.17 | 0.17 |
| Slovakia | 0.06 | 0.10 | 0.37 | 0.35 |

Studiul a relevat, de asemenea, faptul că internarea nevoluntară și tratamentul în departamente închise, afectează grupuri similare, deși nu identice de pacienți în țările studiate: predominanța sexului masculin și a pacienților fie foarte tineri fie foarte bătrâni. În mod evident studiul a înregistrat o serie de probleme metodologice cum ar fi numărul centrelor participante din cele cinci țări, număr care a variat foarte mult (între opt în Austria și unul în Slovenia), ceea ce a condus la excluderea anumitor țări din unele analize comparative. Toate comparațiile între țările participante ar trebui prin prisma sistemelor legislative diferite să fie privite cu precauție.

În ciuda limitărilor menționate trebuie subliniată valoarea epidemiologică a datelor culese, fiind pentru prima dată în Europa când spitale de psihiatrie din cinci țări diferite au furnizat date referitoare la toți pacienții internați într-o anumită zi, în două ocazii la interval de trei ani, utilizând aceeași metodă.

3.2 Activitatea de cercetare științifică în trialurile clinice internaționale.

Implicarea mea în gestionarea problemelor complexe medical-administrative caracteristice sistemului de sănătate mintală nu a rămas neobservată.

Ca o validare a muncii mele, am fost printre primele centre de cercetare selecționate în România în conducerea (în calitate de investigator principal) a unor trialuri clinice internaționale desfășurate în scopul studierii eficienței și siguranței medicației atribuite în afecțiunile psihiatrice, formelor de debut și caracteristicilor de evoluție ale schizofreniei și tulburării bipolare.

Menționez participarea mea în calitate de investigator principal la următoarele trialuri clinice internaționale multicentrice:

1. TRIAL 100 – Stamina. An international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study of the safety and efficacy of Seroquel (Quetiapine fumarate) as add-on therapy with lithium and divalproex in the treatment of acute mania. Investigator meeting - Monte Carlo, 23-25.07.2001

2. TRIAL 105 – Stamp 2. An international, multicentre, double-blind, randomised, placebo- controlled study of the safety and efficacy of seroquel (quetiapine fumarate) and lithium as monotherapy in the treatment of acute mania. Investigator meeting - Monte Carlo, 23-25.07.2001

3. TRIAL RIS-SCP 402. A Randomised, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone vs. Quetiapine vs. Placebo in Subjects with an Acute Exacerbation of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. Investigator meeting – Salonic, Grecia, septembrie 2003

4. EUFEST. The European First Episode Schizophrenia Trial – comparison of outcome in first episode schizophrenia with different low dose antipsychotic drug regimens. Investigator meeting – București, noiembrie 2003; Paris, 20.06.2004

5. TRIAL 10124. A double blind, randomised study of long-term bifeprunox efficacy, safety and tolerability in patients with chronic schizophrenia

6. TRIAL N3D/FOR-OCA-05. Multicentre, double-blind, placebo controlled, rising dose, parallel group study of the efficacy and tolerability of ocaperidone in schizophrenic patients. Investigator meeting – Colmar, Franța, februarie 2004

7. TRIAL N3D/FOR-OCA-08. Multicentre, double-blind, placebo controlled, rising dose, parallel group study of the efficacy and tolerability of ocaperidone in schizophrenic

patients– extension of N3D/FOR-OCA-05. Investigator meeting – Colmar, Franța, februarie 2004

8. STAGE. A 24-week, International, Multi-centre, Open-label, Flexibile-dose, Randomised, Parallel-Group, Phase IV Study to Compare the Effect on Glucose Metabolism of Quetiapine, Olanzapine and Risperidone in the Treatment of Patients with Schizophrenia. Investigator meeting – Dresda, februarie 2004

9. REASSURE I. A 6-week, International, Multicenter, Double-blind, Double-dummy, Randomized Comparison of the Efficacy and Safety of Sustained-Release Formulation Quetiapina Fumarate (SEROQUEL) and Placebo in the Treatment of Acutely Ill Patients with Schizophrenia. Investigator meeting – Frankfurt, Germania, mai 2004

10. TRIAL RO76477-SCH-1010. A Double Blind, Placebo-Controlled, Randomised Study Evaluating the effect of ER OROS Paliperidone Compared to Placebo on Sleep in Subjects with Schizophrenia

11. TRIAL D1447C00144. Multicenter, randomised, Parallel-group, Double-Blind, Placebo- controlled Phase III Study of the Efficacy and Safety of Quetiapine Fumarate and Lithium as Monotherapy for up to 104 weeks Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder in Adult Patients, 2004

12. TRIAL TRIAL 041023. A Multicenter, randomised, Double-Blind, fixed-dose, 6 weeks trial of the efficacy and safety of asenapine compared with placebo using a haloperidol positive control in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia, phase IIIa, 2005-2006

13. TRIAL 041513. A double-blind, flexible dose, positive-controlled, multicenter, long term extension of a randomized trial for subjects who have completed the 6 weeks short term trial 041023; phase IIIa, 2006

14. TRIAL BL – 1020 Phase IIa, 2007-2008. An open-label, multicenter, six-weeks, sequential cohort study designed to determine the safety and tolerability of two dose ranges of BL-1020 in hospitalized subjects with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder

15. TRIAL BL – 1020 Phase IIb, 2008-2009. A six week, randomized, double-blind, placebo- controlled, parallel group, multi-center, phase IIb study to determine the efficacy, safety and tolerability of low and high non-overlapping dose ranges of BL-1020 compared to placebo and Risperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia

16. TRIAL ALL-S-01 Phase III, 2009-2010. Allopurinol in schizophrenia: a randomized trial administering Allopurinol vs placebo as add-on to antipsychotics in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder

17. TRIAL CL3- 20098-083 Early effect of agomelatine on general interest in outpatients with Major Depressive Disorder.

18. TRIAL 0188844-15-2010 Allopurinol for mania: A randomized trial administering Allopurinol vs. placebo as add-on to mood stabilizers and/or antipsychotics in patients in a bipolar manic episode

19. TRIAL P05691 2011 A Phase 3b, Multicenter, Double-Blind, Fixed-Dose, Parallel Group, Three week Placebo Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Asenapine in Subjects with Bipolar 1 Disorder, Experiencing an Acute Manic or Mixed Episode.

20. Trialul CLARITY: Cognitive Learning and Antipsychotic research Investigating Treatment with CYP_1020. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 2/3 Study to Determine the Short-Term (6-Week) and Long-Term (6 Month) Cognitive and Anti-Psychotic Efficacy, Safety and Tolerability of CYP-1020 Compared to Risperidone in Patients with Schizophrenia

21. TRIAL P05692 2012-2014 A Multicenter, Double-Blind, Fixed-Dose, Long Term Extension Trial, of the Safety of Asenapine in Subjects with Bipolar 1 Disorder who Completed Protocol P05691

22. TRIAL P05688 2012-2014 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Fixed-Dose, 6 Week Trial of the Efficacy and Safety of Asenapine Compared with Placebo Using Olanzapine as an Active Control in Subjects with an Acute Exacerbation of Schizophrenia.

3.2.1 Controlul terapeutic al schizofreniei în episod acut

Steven G. Potkin, Georges M. Gharabawi, Andrew J. Greenspan, Rammy Mahmoud, Colette Kosik-Gonzalez, Marcia F.T. Rupnow, Cynthia A. Bossie, Michael Davidson, **Victoria Burtea**, Young Zhu, Jintendra K. Tivedi – A double blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalisation, *Schizophrenia Research* 85 (2006), 254-265 (6).

Controlul eficient al episodului acut de schizofrenie și managementul simptomelor psihotice floride însoțite de nivele înalte de ostilitate, agitație psihomotorie, tensiune psihică, slab control al impulsului și absența cooperării, care cel mai adesea determină spitalizarea pacientului au constituit dintotdeauna cel mai important deziderat al clinicianului confruntat cu patologia unui departament de psihiatrie de urgență.

Actualul tratament al schizofreniei se bazează pe două clase de substanțe. Prima generație de medicație antipsihotică, utilizată de peste 50 de ani, este eficientă și relativ sigură, dar poate induce variate tulburări de mișcare precum akatisia, parkinsonismul, diskinezia tardivă, prin blocarea unui număr substanțial de receptori dopaminergici de tip D2

la nivel nigrostriatal. Întrucat calea nigrostriatală este parte a sistemului nervos extrapiramidal, aceste efecte secundare motorii sunt de asemenea cunoscute sub numele de simptome extrapiramidale. Îndeosebi după administrarea îndelungată a antipsihoticelor convenționale pot să apară câteodată (în contextul unor determinări genetice) modificări ireversibile ale receptorilor D2 din căile dopaminergice nigrostriatale. Aceștia pot deveni hipersensibili sau cresc în număr, generând o tulburare de mișcare hiperkinetică cunoscută sub numele de diskinezie tardivă și care se manifestă prin mișcări la nivelul feței și limbii cum ar fi protruzia limbii, mișcări de masticație, grimase faciale și, de asemenea, mișcări ale membrelor ce pot fi coreiforme sau smucite, rapide. Această tulburare poate fi urmată la anumiți pacienți de incapacitatea de resetare a receptorilor D2 înapoi la normal, chiar în condițiile discontinuării terapiei antipsihotice convenționale (7), transformând condiția într-una cronică.

Incidența relativ crescută a efectelor adverse extrapiramidale și gravitatea unora dintre ele a constituit unul dintre principalele considerente în apariția și ampla utilizare a celei de a doua generații de antipsihotice, cunoscute sub numele de antipsihotice atipice. Atipia acestor substanțe antipsihotice este dată de profilul lor clinic, cu acțiune asupra simptomelor psihotice / pozitive, dar cu efecte extrapiramidale scăzute sau absente prin acțiunea lor de antagonizare a receptorilor 5HT_{2A}, concomitent cu aceea a receptorilor D2. Grupul antipsihoticelor atipice este unul heterogen datorită profilului farmacologic diferit generând atribute clinice favorabile dar și un risc crescut de anomalii metabolice cum ar fi creșterea în greutate, diabetul și creșterea lipidelor serice (8, 9, 10).

Foarte puține studii controlate placebo și dublu-orb au reușit să demonstreze superioritatea în termeni ai eficienței și toleranței a unui anumit antipsihotic în comparație cu un altul: Clozapina versus Clorpromazina (11); Risperidona versus Haloperidolul (12); Clozapina versus Olanzapina (13); Risperidona versus Quetiapina (14).

Studiul RIS-SCP-402 este astfel printre primele studii dublu-orb, placebo-controlate care și-a propus să evalueze eficacitatea a două dintre cele mai larg utilizate antipsihotice atipice la pacienții cu schizofrenie aflați în episod acut recent instalat și necesitând spitalizarea. El este primul studiu în care compararea efectelor acestor tratamente s-a făcut pe scala de evaluare a pregătirii pentru externarea din spital (Readiness for Discharge Questionnaire – RDQ) (15), și de asemenea primul trial clinic asupra nevoii de adiționare a altor psihotrope pentru a crește răspunsul suboptimal sau întârziat al unui antipsihotic atribuit inițial.

Obiectivele specifice ale acestui trial au fost:

- a) să compare eficacitatea celor două antipsihotice atipice, Risperidona și Quetiapina împreună versus placebo la pacienți în episod acut de schizofrenie sau cu tulburare schizoafectivă în episod acut.
- b) să compare eficacitatea Risperidonei versus Quetiapina la pacienți în episod acut de schizofrenie sau cu tulburare schizoafectivă în episod acut.

- c) să studieze necesitatea utilizării adiționale a altor psihotrope în cadrul celor trei grupe de pacienți.

În baza profilului farmacologic diferit al celor două antipsihotice atipice și în special a capacităților diferite de antagonizare a receptorilor D2 (16, 17, 18), s-a ipotezat faptul că Risperidona ar putea fi asociată cu un răspuns terapeutic mai amplu și mai rapid la această categorie de pacienți decât Quetiapina și, în consecință, cu o nevoie mai redusă de adăugare a altor psihotrope.

Studiul, care a fost multicentric, cuprinzând 12 centre în SUA, 12 centre în India și 6 centre în România, cu un total de 400 de pacienți incluși, a fost condus în acord cu ghidurile internaționale de bună practică clinică și cu Declarația de la Helsinki. Toți pacienții considerați competenți de către investigator au semnat consimțământul informat de participare la studiu, după ce le-au fost explicate în detaliu obiectivele, procedurile, durata și posibilele efecte adverse și după ce s-au sfătuit cu persoane apropiate din familie, care au făcut parte din procesul de obținere a consimțământului informat.

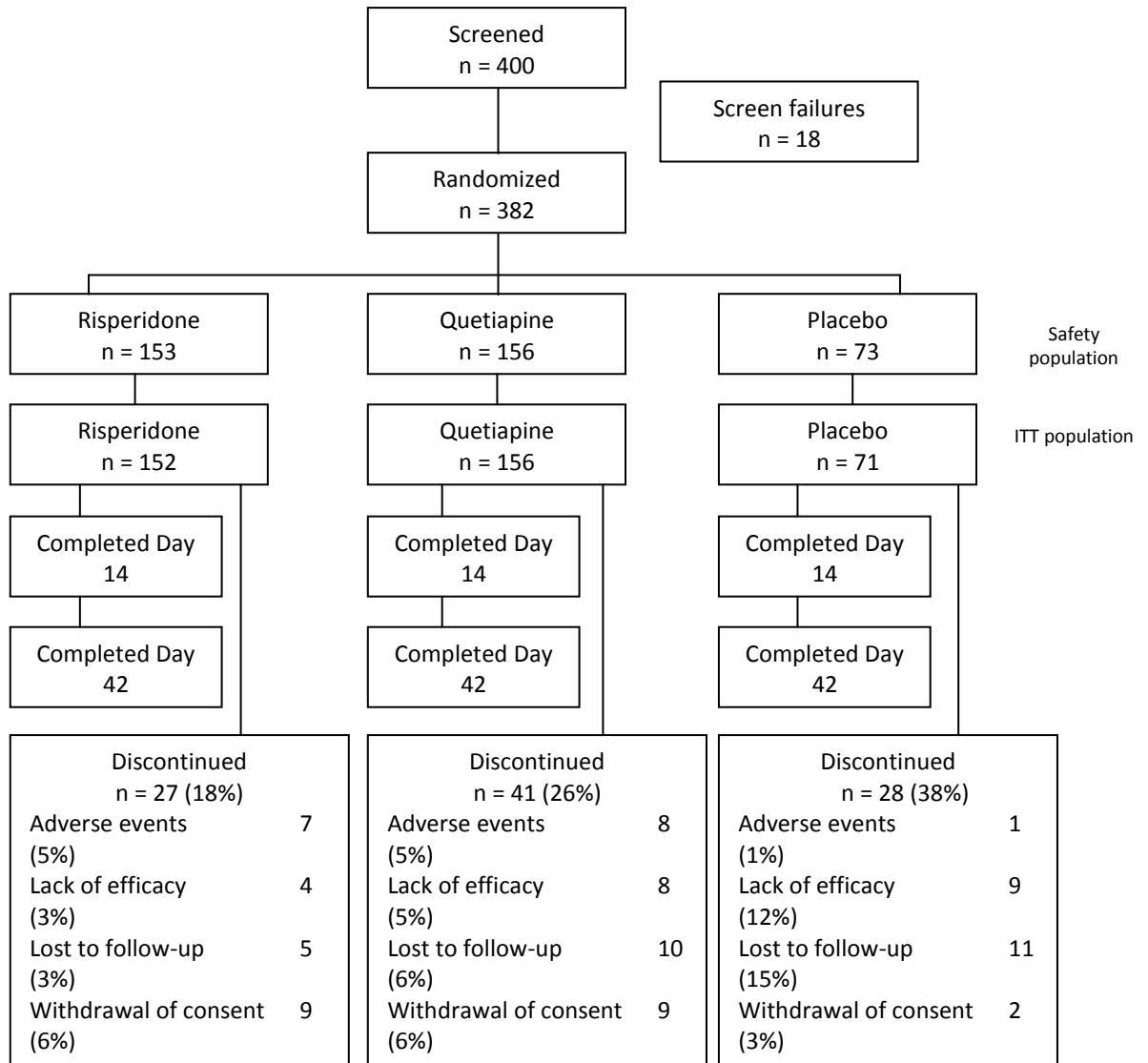
Pacienții înrolați au avut vârste cuprinse între 18-64 ani și diagnosticul de schizofrenie sau tulburare schizoafectivă în concordanță cu criteriile DSM-IV și confirmat prin Interviul Neuropsihiatric Internațional MINI, versiunea Plus (19), cu un debut al acestui episod într-un interval nu mai mare de patru săptămâni. Ca nivel psihopatologic pacienții trebuiau să fie situați pe scala Impresia Clinică Globală a Severității (CGI-S) (20), cel puțin la nivelul 5, însemnând afectare marcată. Următoarele cerințe ale studiului subliniau acest nivel, pacienții urmând să aibă un scor ≥ 4 pe cel puțin doi din următorii itemi ai Scalei Sindromului Pozitiv și Negativ (PANSS) (21):

- Ostilitate (P7)
- Agitație (P4)
- Tensiune (G4)
- Lipsă de cooperare (G8)
- Control slab al impulsului (G14)
- un scor total al acestor cinci itemi de mai sus ≥ 17 .

Criteriile de excludere au inclus: orice alt diagnostic psihiatric pe Axa I cu excepția abuzului și dependenței de substanță psihoactivă; un diagnostic de retard mintal sau de tulburare de personalitate de tip borderline pe Axa II; schizofrenia rezistentă la tratament; risc suicidar iminent; să fi primit un antipsihotic depot anterior baseline în intervalul unui ciclu de metabolizare al acestuia, să fi primit Risperidonă sau Quetiapină cu șapte zile înainte de baseline, să fie cunoscut cu alergii sau sensibilitate la oricare medicament, să aibă o altă boală somatică clinic semnificativă sau instabilă.

În ziua unu, pacienții întrunind toate criteriile de eligibilitate au fost randomizați printr-un sistem de răspuns interactiv centralizat (IVRS) în trei brațe (grupe), pentru a primi Risperidonă, Quetiapină sau placebo în proporție de 2:2:1 conform dispoziției subiecților.

Fig. 1. Subject disposition



În conformitate cu design-ul general al studiului au existat două faze:

- o fază inițială de două săptămâni de monoterapie, în care pacienții au primit numai medicația de studiu atribuită prin randomizare, cu excepția medicației permise pentru tratamentul insomniei și agitației și ale cărei caracteristici demografice și psihopatologice ale pacienților care au intrat în această fază sunt prezentate în tabelul 1.

Table 1
Demographic characteristics and baseline values on efficacy measures

| Parameter | Risperidone | Quetiapine | Placebo |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Demographics (Safety Population) | N = 153 | N = 156 | N = 73 |
| Male subjects: no. (%) | 105 (69%) | 100 (64%) | 46 (63%) |
| Age: mean (S.D. years) | 34.7 (9.6) | 34.2 (9.8) | 36.1 (9.8) |
| Weight: mean (S.D. kg) | 65.6 (20.9) | 65.5 (21.7) | 63.0 (20.2) |
| Diagnosis: schizophrenia | 141 (92%) | 145 (93%) | 55 (90%) |
| Schizoaffective disorders | 12 (8%) | 11 (7%) | 7 (10%) |
| Race: no. (%): white | 40 (26%) | 39 (25%) | 17 (23%) |
| Hispanic | 1 (<1%) | 3 (2%) | 1 (1%) |
| Black | 22 (14%) | 20 (13%) | 11 (15%) |
| Asian | 90 (59%) | 93 (60%) | 44 (60%) |
| Other | 0 | 1 (<1%) | 0 |
| Days since onset of symptoms: mean (S.D.) | 15.3 (6.6) | 15.6 (7.0) | 16.6 (6.9) |
| Efficacy measures (ITT population) | N=52 | N=156 | N=71 |
| PANSS scores: mean (S.D.) | | | |
| Total | 95.0 (18.0) | 97.3 (19.1) | 94.3 (18.2) |
| Total of 5 items for inclusion | 20.6 (2.7) | 20.7 (2.7) | 20.9 (2.6) |
| <i>Marder factors:</i> | | | |
| Positive symptoms | 28.7 (5.7) | 29.1 (5.9) | 28.5 (5.7) |
| Negative symptoms | 19.1 (6.9) | 20.2 (7.4) | 18.8 (6.9) |
| Disorganized thoughts | 19.3 (6.5) | 19.9 (6.3) | 18.9 (6.0) |
| Hostility/excitement | 16.7 (2.5) | 16.9 (2.6) | 17.1 (2.4) |
| Anxiety/depression | 11.2 (3.5) | 11.3 (3.8) | 11.2 (3.7) |
| CGI-S: mean (S.D.) | 5.4 (0.5) | 5.4 (0.5) | 5.4 (0.6) |
| HAMD-17: means (S.D.) | 11.7 (6.6) | 11.6 (6.1) | 11.7 (5.7) |

- o fază ulterioară de patru săptămâni în care era permisă în afară de medicația de studiu și altă terapie adițională psihotropă în vederea unui mai bun control al simptomelor (alt antipsihotic, un timostabilizator sau un antidepresiv) la latitudinea investigatorului, cu excepția medicamentelor cunoscute a interacționa cu Citocromul P450, izoenzimele CYP2D6 și CYP3A4 sau a aceloră cu potențial de toxicitate tiroidiană.

Stabilirea primelor evaluări importante la finele celor două săptămâni de tratament s-a făcut în baza duratei medii de spitalizare a pacienților cu schizofrenie în puseu acut (de 13 zile) și în conformitate cu expectația rezonabilă de debut al acțiunii unui antipsihotic așa cum este ea relevată de metaanaliza lui Agid et al (22), care indica faptul că pare puțin probabil ca evidențierea debutului eficacității unui antipsihotic să apară după două săptămâni de tratament.

Eficacitatea a fost măsurată (evaluată) utilizând: PANSS, CGI-S și Scala Hamilton pentru Depresie cu 17 itemi. (HAM-D-17) în ziua 1, 3, 5, 7, 9, 14, 21, 28 și 42, și RDQ în zilele 3, 5, 7, 14 și 21. Evenimentele adverse și semnele vitale au fost monitorizate la fiecare vizită de-a lungul studiului. Testele de laborator, inclusiv prolactina și testele tiroidiene au fost efectuate în zilele: 1, 14 și 42. Electrocardiograma și examinările fizice au fost efectuate înainte de atribuirea medicației și la sfârșitul studiului, ECG fiind citit de un cardiolog centralizat. Efectele adverse extrapiramidale au fost evaluate pe scale standardizate: Simpson Angus Scale (SAS) (23), Barnes Akathisia Scale (BAS) (24) și Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) (25).

După faza inițială de două săptămâni de medicație de studiu în monoterapie scorurile PANSS au evidențiat o reducere semnificativ mai mare ($p < 0.001$) în grupul Risperidonei decât în acelea cu Quetiapină și placebo. Practic între Quetiapină și placebo nu au fost diferențe semnificative. Risperidona a început să se detașeze semnificativ de Quetiapină începând cu ziua a șaptea ($p < 0.001$) și începând cu a noua de placebo ($p < 0.001$). Rata respondenților (definită ca o reducere $\geq 30\%$ a scorului total PANSS și a CGI-S de 1 sau 2) a fost semnificativ mai mare în grupul Risperidonei (45%), decât în acela al Quetiapinei (28%) sau grupului cu placebo (32%) la finele primei faze a studiului, așa cum se vede din tabelul 3.

Table 3
Overall efficacy results (ITT Population)

| Measure | Monotherapy Phase End Point | | | Additive Therapy Phase End Point | | |
|--|-----------------------------|-------------|-------------|----------------------------------|-------------|-------------|
| | Risperidone | Quetiapine | Placebo | Risperidone | Quetiapine | Placebo |
| | N = 152 | N = 156 | N = 71 | N = 152 | N = 156 | N = 71 |
| PANSS | | | | | | |
| Total | -27.7 (1.5) | -20.5 (1.5) | -20.2 (2.0) | -34.5 (1.6) | -30.9 (1.6) | -27.9 (2.2) |
| Total of 5 items for inclusion | -9.4 (0.4) | -7.8 (0.4) | -6.9 (0.6) | -11.3 (0.4) | -10.0 (0.4) | -9.0 (0.6) |
| ≥ 30% improvement | 76 (50%) | 56 (36%) | 26 (37%) | 104 (68%) | 96 (62%) | 42 (59%) |
| PANSS – Marder Factors | | | | | | |
| Positive symptoms | -8.7 (0.5) | -5.9 (0.5) | -5.3 (0.7) | -11.3 (0.5) | -9.7 (0.5) | -8.5 (0.7) |
| Negative symptoms | -4.0 (0.4) | -2.5 (0.4) | -3.5 (0.6) | -4.9 (0.4) | -4.4 (0.4) | -4.4 (0.6) |
| Disorganized thoughts | -4.1 (0.4) | -2.6 (0.4) | -3.0 (0.5) | -5.4 (0.4) | -4.8 (0.4) | -4.3 (0.5) |
| Hostility / excitement | -7.9 (0.4) | -6.5 (0.3) | -5.9 (0.5) | -9.6 (0.4) | -8.3 (0.3) | -7.6 (0.5) |
| Anxiety / depression | -3.1 (0.2) | -2.8 (0.2) | -2.6 (0.3) | -3.4 (0.2) | -3.7 (0.2) | -3.1 (0.3) |
| CGI | | | | | | |
| Mean change CGI-S | -1.8 (0.1) | -1.3 (0.1) | -1.1 (0.1) | -2.3 (0.1) | -2.0 (0.1) | -1.6 (0.1) |
| Mean (SE) CGI-C | 2.4 (0.1) | 2.9 (0.1) | 2.9 (0.1) | 2.0 (0.1) | 2.2 (0.1) | 2.4 (0.1) |
| Responders | 68 (45%) | 43 (28%) | 17 (24%) | ND | ND | ND |
| HAM-D-17 | -5.6 (0.4) | -5.0 (0.4) | -4.4 (0.5) | -5.7 (0.4) | -5.7 (0.4) | -5.2 (0.5) |
| Study Medication Satisfaction MSQ: mean (SE) | 5.2 (0.1) | 4.7 (0.1) | 4.5 (0.2) | 5.4 (0.1) | 4.8 (0.1) | 4.6 (0.2) |
| RDQ yes | 84 (56%) | 59 (38%) | 22 (32%) | ND | ND | ND |

Tot la finele fazei inițiale de monoterapie, 56% dintre pacienții grupului sub tratament cu Risperidonă erau gata de externare, spre deosebire de numai 38% în grupul tratat cu Quetiapină și 32% în grupul cu placebo.

Analiza fazei cu terapie psihotropă adiționată medicației de studiu, relevă faptul că în mod semnificativ mai mulți pacienți din grupul tratat cu Quetiapină (53%), precum și aceia din grupul cu placebo (59%) au avut nevoie și au primit medicație psihotropă, comparativ cu grupul tratat cu Risperidonă (36%). Medicația atribuită a fost în principal reprezentată de antipsihotice, urmate de antidepresive și stabilizatori de dispoziție într-o proporție mult mai mică, așa cum se poate vedea din tabelul 4.

Table 4
Additional psychotropic medication use (per-protocol population)

| Psychotropic medication by drug class | Treatment group | | |
|---|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| | Risperidone (N=133) n (%) | Quetiapine (N=122) n (%) | Placebo (N=53) n (%) |
| <i>Additional psychotropic medication</i> | | | |
| Total | 48 (36) | 65 (53) | 31 (59) |
| Antipsychotics | 44 (33) | 65 (53) | 30 (57) |
| Antidepressants | 6 (5) | 1 (<1) | 0 |
| Mood stabilizers | 2 (2) | 3 (2) | 2 (4) |
| <i>Anxiolytics, sedatives/hypnotics</i> | | | |
| Anxiolytics | 67 (50) | 64 (53) | 30 (57) |
| Sedatives/hypnotics | 75 (56) | 66 (54) | 35 (66) |

Analiza efectelor adverse observate de-a lungul studiului a evidențiat o proporție mai mare de parkinsonism și akathisie (evaluate pe scalele SAS și BAS) în grupul tratat cu Risperidonă și în consecință o atribuire crescută de medicație anticolinergică (Trihexifenidil) de-a lungul celor șase săptămâni de studiu la 28% dintre pacienți comparativ cu 17% în grupul Quetiapinei sau 14% în grupul placebo, așa cum sunt relevate în tabelele 5 și 6.

Table 5

Incidence of treatment-emergent adverse events occurring in $\geq 10\%$ of subjects in any treatment group (safety population)

| Preferred term | Monotherapy Phase | | | Entire Study | | |
|--|-------------------|------------|----------|--------------|------------|----------|
| | Risperidone | Quetiapine | Placebo | Risperidone | Quetiapine | Placebo |
| | N = 153 | N = 156 | N = 73 | N = 153 | N = 156 | N = 73 |
| No. Subjects with at least one TEAE ^a | 100 (65%) | 97 (62%) | 44 (60%) | 112 (73%) | 113 (72%) | 49 (67%) |
| Insomnia | 29 (19%) | 22 (14%) | 17 (23%) | 32 (21%) | 23 (15%) | 20 (27%) |
| Headache | 22 (14%) | 18 (12%) | 10 (14%) | 27 (18%) | 21 (13%) | 10 (14%) |
| Sedation | 10 (7%) | 15 (10%) | 5 (7%) | 11 (7%) | 18 (12%) | 6 (8%) |
| Somnolence | 4 (3%) | 16 (10%) | 2 (3%) | 6 (4%) | 18 (12%) | 3 (4%) |
| Dizziness | 9 (6%) | 16 (10%) | 3 (4%) | 12 (8%) | 17 (11%) | 3 (4%) |
| Cogwheel rigidity | 11 (7%) | 5 (3%) | 1 (1%) | 17 (11%) | 8 (5%) | 2 (3%) |
| Akathisia | 11 (7%) | 1 (<1%) | 1 (1%) | 18 (12%) | 3 (2%) | 2 (3%) |
| Constipation | 8 (5%) | 14 (9%) | 2 (3%) | 10 (7%) | 18 (12%) | 3 (4%) |

^a Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are defined as adverse events with onset date on or after the start of treatment and prior to 30 days after the stop of treatment or adverse events starting prior to the start of treatment and increasing in severity or relationship after the start of treatment.

Table 6

Baseline values and mean change from baseline at endpoint for movement disorder measures (safety population)

| Measure | Monotherapy Phase | | | Entire Study | | |
|--|----------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| | Risperidone | Quetiapine | Placebo | Risperidone | Quetiapine | Placebo |
| | N = 153 ^a | N = 156 | N = 73 | N = 152 | N = 156 | N = 71 |
| <i>AIMS total score</i> | | | | | | |
| Mean baseline ^b | 1.1 \pm 2.97 | 1.1 \pm 2.70 | 0.8 \pm 2.43 | - | - | - |
| Mean change from baseline at endpoint ^c | 0.3 \pm 0.2 | -0.1 \pm 0.2 | -0.1 \pm 0.3 | 0.5 \pm 0.2 | 0.4 \pm 0.2 | -0.1 \pm 0.3 |
| <i>SAS total score</i> | | | | | | |
| Mean baseline ^b | 0.9 \pm 2.5 | 0.7 \pm 2.0 | 0.7 \pm 2.1 | - | - | - |
| Mean change from baseline at endpoint ^c | 0.8 \pm 0.2 | -0.1 \pm 0.2 | -0.1 \pm 0.3 | 0.6 \pm 0.2 | -0.1 \pm 0.2 | -0.1 \pm 0.3 |
| <i>BAS-Global Severity of Akathisia</i> | | | | | | |
| Change from baseline at endpoint [N (%)] | | | | | | |
| Worsened | 22 (15%) | 10 (7%) | 5 (8%) | 25 (17%) | 13 (9%) | 3 (4%) |
| Unchanged | 114 (78%) | 115 (79%) | 51 (77%) | 107 (73%) | 110 (76%) | 55 (82%) |
| Improved | 10 (7%) | 20 (14%) | 10 (15%) | 14 (10%) | 22 (15%) | 9 (13%) |
| <i>Statistical comparisons^d</i> | | | | | | |
| Vs. placebo | p=0.017 | p=0.779 | - | p=0.035 | p=0.755 | - |
| Vs. quetiapine | p=0.007 | - | - | p=0.041 | - | - |

^a Values represent the total number of patients in each treatment group; the actual number of patients in each cell may be less

^b Values represent Mean \pm S.D.

^c Values represent LS Mean \pm S. E.

^d p-values for the between treatment group comparisons are based on the CMH chi-square mean score test with standardized mid-rank scores stratifying by site.

De asemenea referitor la acest grup a existat o creștere statistic semnificativă a prolactinei serice comparativ cu grupul tratat cu Quetiapină și grupul cu placebo, creștere ce a caracterizat ambele faze ale studiului (atât faza de monoterapie cât și faza adiționării de psihotrope la medicația de studiu). Grupul Quetiapinei a prezentat în schimb scăderi semnificative ale nivelului T3 și T4, precum și o creștere semnificativă a TSH comparativ cu baseline; s-a mai observat, de asemenea, în acest grup o proporție ridicată de tahicardie sinusală (26%) comparativ cu 7% caracteristică celorlalte grupuri.

În concluzie, rezultatele studiului au arătat un foarte puternic avantaj al Risperidonei față de Quetiapină în tratamentul fazei acute a schizofreniei. Risperidona a fost găsită a fi mai eficientă, ea fiind asociată cu un răspuns clinic considerabil mai bun decât al Quetiapinei pe toate măsurătorile, inclusiv nevoia mai mică de adiționare a altor psihotrope și posibilitatea mai rapidă de externare din spital.

Un alt aspect ce nu poate fi trecut cu vederea în acest studiu este procentul mare al pacienților din grupul placebo (42%) care nu au primit medicație psihotropă adițional, reflectând posibil beneficiul îngrijirii crescute din timpul spitalizării concomitent cu utilizarea medicației anxiolitice și hipnotice permisă de protocolul studiului.

Pentru activitatea pe care am depus-o în cadrul acestei cercetări (auditată de un auditor independent internațional) am primit o scrisoare de mulțumire din partea sponsorului acestui studiu (Janssen, Lt.), împreună cu propunerea de a mă număra printre coautorii articolului publicat în prestigioasa revistă Schizophrenia Research (6).

3.2.2 Tratamentul primului episod de schizofrenie

Marea majoritate a studiilor care și-au propus să compare eficacitatea clinică a antipsihoticelor atipice (din a doua generație) cu neurolepticele clasice (antipsihoticele din prima generație) au evidențiat o serie de limitări ce au împiedicat generalizarea multora dintre datele disponibile. Marea majoritate a acestor limitări se datoresc faptului că studiile clinice sunt inițiate în mod aproape exclusiv de către dezvoltatorii și fabricanții respectivelor medicamente, ce-și asuma astfel design-ul, sponsorizarea și publicarea lor. Din acest motiv trialurile clinice implică în general pacienți cu schizofrenie cronică, în loturi înalt selectate, cu excluderea unor comorbidități sau aspecte de psihopatologie frecvent întâlnite în practica clinică curentă, fiind desfășurate cel mai adesea pe perioade de timp relativ scurte (4-12 săptămâni) (26, 27, 28, 29).

Acestea au fost considerentele ce au condus Grupul European de Cercetare a Schizofreniei (EGRIS) să inițieze design-ul unui trial clinic naturalistic, deschis, randomizat, având drept scop compararea tratamentului cu antipsihotice atipice (Amisulprid, Quetiapină, Olanzapină și Zypasidonă) cu doze scăzute de Haloperidol la pacienți aflați la primul episod de schizofrenie, caracterizați printr-o expunere anterioară minimală la antipsihotice. Acest

studiu s-a numit Trialul European Primul Episod al Schizofreniei (EUFEST)(31) și este considerat primul trial trans-European, independent din punct de vedere al design-ului asupra tratamentului schizofreniei. La el au participat centre din: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Germania, Franța, Israel, Italia, Olanda, Polonia, România, Spania, Suedia și Elveția. Studiul a acoperit astfel diverse arii demografice și geografice, multiple și variate servicii de psihiatre în care pacienții cu schizofrenie sunt tratați în Europa, în dorința de a reflecta cât mai acurat practica clinică din viața reală.

Grupul European de Cercetare a Schizofreniei (EGRIS) a apreciat că în special pacienții aflați la primul episod de schizofrenie ar putea fi cei mai valoroși din perspectiva comparării celor două clase mari de antipsihotice, în principal datorită caracteristicilor lor cunoscute de responsivitate terapeutică. Este cunoscut faptul (28) că pacienții cu schizofrenie aflați la debutul afecțiunii lor (în contextul primului episod de boală) nu numai că evidențiază un răspuns bun la doze în general scăzute de antipsihotic, dar sunt și mai sensibili la apariția efectelor secundare adverse extrapiramidale (30). În mod evident, efectele adverse au un impact imens asupra percepției medicației antipsihotice și implicit asupra complianței la tratament (mai ales în cazul efectelor adverse anxiogene cum ar fi distonia acută dar și a acelor ce afectează viața sexuală cum ar fi creșterea prolactinемiei serice, sau viața socială prin creșterea marcată în greutate).

Influența acestor aspecte asupra discontinuării medicației, cu repercursiune în prognosticul pe termen scurt și lung al schizofreniei poate fi devastatoare.

M-am numărat printre investigatorii principali selectați din România, în funcție de experiența lor în cercetarea schizofreniei. La studiu au participat 50 de centre, dintre care 36 au fost spitale universitare.

EUFEST a fost unul dintre cele mai solicitante trialuri clinice la care am participat, în principal prin durata sa (52 de săptămâni) urmate de vizite adiționale de urmărire, dar și prin complexitatea evaluărilor. Populația de studiu a fost reprezentată de pacienți între 18 și 40 de ani, ce întruneau criteriile DSM-IV pentru diagnosticul de schizofrenie, tulburare schizoafectivă și tulburare schizofreniformă, confirmate de MINI-Plus; cu o durată a bolii sub 2 ani și o expunere la tratament antipsihotic de două săptămâni în anul precedând intrarea în studiu, sau șase săptămâni de-a lungul vieții. Criteriile de excludere s-au dorit a fi cât mai puține posibil: în afara celor referitoare la criteriile de includere și excluderea celorlalte condiții psihiatrice în afara celor menționate, unicul criteriu de excludere l-a constituit intoleranța sau contraindicațiile la vreunul dintre medicamentele atribuite în studiu în conformitate cu prospectul medicamentelor din țara respectivă. Între 23 decembrie 2002 și 14 ianuarie 2006 au fost evaluați 1047 pacienți pentru eligibilitate la nivelul celor 50 de centre, fiind randomizați 498 în 5 grupe de tratament. 40 % dintre pacienți au fost de sex feminin.

Pacienților eligibili li s-a atribuit printr-o metodă de randomizare dezvoltată de Departamentul de Management al Datelor Julius Center for Health Services and Primary Care (versiunea 1.2) următoarele doze zilnice de antipsihotice: haloperidol 1-4mg, amisulprid 200-800mg, olanzapină 5-20mg, quetiapină 200-750mg, sau ziprasidonă 40-160mg. Doza maximă de haloperidol a fost stabilită la 4mg pe zi, consecvent cu studiile care au arătat că pacienții aflați la primul episod de schizofrenie răspund la doze mici de medicație antipsihotică (32, 33). Mai mult, s-a constatat că doze mai mari de haloperidol nu cresc efectul antipsihotic al haloperidolului, ci numai efectele sale adverse extrapiramidale, în special la pacienții aflați la primul episod de schizofrenie (34, 35, 36, 37, 38, 39).

Toate medicamentele de studiu au fost administrate oral, în intervalul dozelor stabilite, la discreția investigatorului. Utilizarea stabilizatorilor de dispoziție, a benzodiazepinelor, antidepresivelor și medicației anticolinergice a fost permisă conform protocolului, cu documentarea necesară. Atât pacientul cât și psihiatrul curant (investigatorul) cunoșteau medicația antipsihotică atribuită, în spiritul rutinei clinice din practica curentă, în scopul îmbunătățirii acceptabilității trialului de către ambii parteneri și a creșterii validității lui.

Toți pacienții au semnat consimțământul informat de participare la studiu în acord cu principiile Declarației de la Helsinki și a bunei practici clinice. Protocolul a fost agreat de comitetele de etică locale în acord cu legislația fiecărei țări în parte.

Obiectivul principal al studiului EUFEST l-a reprezentat măsurarea eficacității și tolerabilității antipsihoticelor utilizate prin retenția pacienților pe tratament. Timpul în care pacienții continuă să utilizeze un medicament este considerat o bună măsurătoare a eficacității acestuia. Chiar în studiile efectuate pe termen scurt, mai puțin de 50-60 % dintre pacienți continuă să ia medicația înainte de terminarea studiului (40).

Retenția a fost definită ca fiind timpul scurs până la discontinuarea medicației de studiu atribuită inițial prin randomizare, cu păstrarea dozelor admise în studiu și fără adăugarea unui alt antipsihotic. Pierderea retenției (LOR) a fost principalul rezultat vizat și a fost ca atare definită prin:

- utilizarea unei doze a antipsihoticului atribuit prin randomizare sub sau peste limitele indicate în studiu
- completa discontinuare a medicației de studiu atribuite
- adăugarea unui alt antipsihotic pentru cel puțin 15 zile în ultimele șase luni
- administrarea parenterală a unui medicament antipsihotic pentru cel puțin 15 zile în ultimele șase luni
- S-a considerat că această variabilă (retenția pe medicația de studiu atribuită prin randomizare), reflectă foarte bine realitatea clinică incluzând atât satisfacția doctorului vis-a-vis de efectul și tolerabilitatea medicamentului, cât și staisfăcția

pacientului prin acceptarea subiectivă a medicamentului, desigur prin filtrul aceluiași considerente.

- În cazul pierderii retenției, investigatorul trebuia să menționeze motivul:
- răspuns clinic insuficient
- lipsa complianței
- efecte adverse
- altele

Pacienții care pierdeau retenția pe medicația atribuită inițial prin randomizare nu erau scoși din studiu ci puteau continua restul studiului până la 52 de săptămâni continuându-și tratamentul cu un alt antipsihotic considerat de comun acord mai adecvat sub raportul eficacității și toleranței, în fapt așa cum în mod obișnuit se întâmplă în practica clinică curentă.

Principalul rezultat vizat a fost identificarea tuturor cauzelor ce au condus la discontinuarea haloperidolui, comparativ cu discontinuarea celorlalte medicamente antipsihotice aparținând celei de a doua generații de antipsihotice.

Terapia concomitentă admisă cuprindea: stabilizatori de dispoziție, benzodiazepine, antidepressive și medicație anticolinergică.

Obiectivele secundare ale studiului EUFEST au vizat: diferitele dimensiuni ale psihopatologiei în schizofrenie, efectele secundare ale antipsihoticelor implicare în studiu, complianța la tratament, nevoile sociale și calitatea vieții, abuzul de substanță psihoactivă și atitudinea subiectivă față de substanță, precum și modificările în funcționarea neuropsihologică. Pentru măsurarea acestora au fost selectate următoarele instrumente: PANSS, CGI, Scala de Evaluare a Depresiei pentru Schizofrenie Calgary (CDSS)(42), Scala pentru Sindromul de Deficit (SDS)(43), Scala de Evaluare a Sindroamelor Extrapiramidale St. Hans (44, 45), o secțiune a Scalei UKU pentru Efectele Secundare Sexuale (46), Scala Hayworth pentru Evaluarea Complianței (47), Evaluarea Nevoilor Camberwell (CAN)(48) folosită în evaluarea nevoilor vieții de zi cu zi ale pacienților, Scala Manchester de Evaluare Scurtă a Calității Vieții (MANSA)(49), Chestionarul Studiului Amsterdam asupra Abuzului de Substanțe (50), Inventarul Atitudinii Față de Medicație cu 30 de Întrebări (DAI-30)(51), Edinburgh Handedness Inventory (52), precum și următoarele teste ale funcționării cognitive: Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)(53), Trail Making Test's A+B (54), Purdue Pegboard for Motor Speed and Coordination (55), Digit Symbol Coding, ca parte a Scalei Wechsler de Inteligență a Adultului (56, 57).

Discontinuarea tratamentului de orice cauză a diferit între cele cinci grupe de tratament atribuite prin randomizare ($p < 0.0001$), și a fost substanțial mai mică în cazul pacienților tratați cu medicamente antipsihotice din cea de-a doua generație, decât în cazul pacienților tratați cu haloperidol. În plus, discontinuarea tratamentului din cauza insuficientei eficacități a diferit, de asemenea, semnificativ ($p < 0.0001$) între grupele de

tratament atribuite prin randomizare, cu un risc de discontinuare mai mic la pacienții aflați în tratament cu medicație antipsihotică din a doua generație decât la cei aflați în tratament cu haloperidol. În schimb, discontinuarea tratamentului din cauza non-aderenței nu a diferit semnificativ între cele cinci grupe de tratament atribuite prin randomizare.

În ceea ce privește analiza siguranței și tolerabilității antipsihoticelor utilizate, s-a remarcat de asemenea absența unor diferențe semnificative între grupurile de pacienți cu medicație antipsihotică diferită. Cu toate acestea, o proporție mai mare de pacienți aflați în tratament cu haloperidol sau ziprasidonă, au prezentat akatisie, decât aceia urmând tratament cu alte antipsihotice ($p=0.007$) și mai mulți pacienți având tratament cu haloperidol au prezentat semne de parkinsonism indus neuroleptic, decât aceia urmând tratament cu antipsihotice din cea de-a doua generație ($p<0.0001$). De asemenea, o proporție mai mare de pacienți având tratament cu haloperidol sau amisulprid au utilizat medicație anticolinergică ($p<0.0001$).

Foarte puțini pacienți au prezentat distonie, chiar și în grupul pacienților tratați cu haloperidol, sugerând faptul că doze mici din acest medicament sunt bine tolerate chiar și în cadrul pacienților aflați la primul episod de schizofrenie (fără experiență anterioară de tratamente antipsihotice sau una extrem de limitată).

Proporția pacienților care au fost supraponderali sau care au câștigat în greutate mai mult de 7% față de baseline, a fost înaltă dar nu a diferit semnificativ între cele cinci grupe de tratament cu antipsihotice. Oricum, modificarea greutății față de baseline a fost mai mare la pacienții tratați cu olanzapină și mai mică la aceia tratați cu haloperidol sau ziprasidonă ($p<0.0001$).

Mai mulți pacienți tratați cu amisulprid au avut hiperprolactinemie, decât aceia tratați cu alte medicamente antipsihotice. Nu au fost semnalate alte modificări ale valorilor de laborator între cele cinci grupe de tratament. Analiza subgrupelor pe sexe, suicidalitate, abuz de substanțe, nu a arătat diferențe semnificative statistic asupra tuturor cauzelor de discontinuare a tratamentului între pacienții aflați în tratament cu haloperidol, comparativ cu aceia urmând tratament cu antipsihotice din a doua generație.

După 12 luni de tratament, funcționarea globală medie a fost bună: ușor bolnav sau la limită pe scala CGI, și un scor mediu al funcționării globale pe scala GAF de 65 (simptome ușoare sau moderate, sau dificultăți ușoare/moderate în funcționarea socială, ocupațională sau educațională).

Ținând cont de toate rezultatele prezentate mai sus, concluzia finală a studiului a fost aceea că, în ciuda ratelor mari de continuare a tratamentului pentru anumite antipsihotice din cea de-a doua generație (și care, astfel, le face recomandabile în primul episod de schizofrenie), nu se poate concluziona în mod ferm că cea de-a doua generație de medicamente antipsihotice este mai eficace decât haloperidolul (gold-standard-ul medicației antipsihotice din prima generație), în tratamentul acestei categorii de pacienți.

Ca și caracteristică a studiului EUFEST, comparativ cu studii similare, ratele de discontinuare au fost mai scăzute comparativ cu alte trialuri clinice, iar îmbunătățirile simptomatice au fost mai pronunțate decât în alte studii pe termen lung asupra primului episod de schizofrenie, cu reduceri de peste 60 la sută a scorurilor PANSS (ceea ce înseamnă un răspuns clinic semnificativ) (41).

Rezultatele acestui studiu referitoare la eficacitatea și toleranța medicamentelor antipsihotice în primul episod de schizofrenie și tulburare schizofreniformă precum și la deficitul cognitiv din primul episod de schizofrenie au fost publicate în două articole apărute în reviste deosebit de importante din domeniul cercetării psihiatrice: Schizophrenia Research și Lancet. În ambele articole am fost citată ca și colaborator (58, 59).

3.2.3 Noi repere în tratamentul schizofreniei: explorând ipotezele glutamatergice și purin-ergice în schizofrenie

Sute de studii clinice au demonstrat faptul că, în ciuda superiorității antipsihoticelor (ca și grup în general) față de placebo, nu există un tratament satisfăcător pentru psihoze în termeni ai eficacității și toleranței (60). Aproximativ o treime dintre pacienți nu beneficiază deloc de medicația antipsihotică, iar o altă treime beneficiază numai parțial. Mai mult, antipsihoticele au fie efecte adverse extrapiramidale (prima generație), fie efecte adverse metabolice (a doua generație), sau ambele. În acest context se face resimțită nevoia apariției unei noi categorii de antipsihotice care să scadă morbiditatea și să crească complianța pacientului, alături de cost-eficiență.

Majoritatea medicamentelor utilizate în psihiatrie țintesc receptorii presinaptici și/sau post-sinaptici, situați de ambele părți ale fantei sinaptice. Receptorii reprezintă elementele cheie ale neurotransmisiei chimice, posibilă numai la nivelul fantei sinaptice, și numai într-o singură direcție de la neuronul presinaptic la neuronul post-sinaptic. Este important de precizat faptul că deși neuronii trimit impulsuri electrice prin intermediul axonului, comunicarea dintre neuroni nu este una electrică ci una chimică, prin intermediul mesagerilor chimici sau neurotransmițătorilor. În fapt, odată ce impulsul electric invadează axonul terminal presinaptic, el determină eliberarea neurotransmițătorului depozitat aici în mici vezicule. Eliberat în fanta sinaptică, neurotransmițătorul își caută ținta pe receptorii selectivi pentru acel neurotransmițător. Neurotransmițătorul acționează, apoi, ca o cheie care se potrivește exact la lacătul receptorial: deschide un proces care convertește mesajul chimic înapoi, într-un impuls electric în cel de-al doilea neuron determinând numeroase consecințe biochimice.

Mesagerul chimic trimis de la un neuron la altul are capacitatea de a difuza dincolo de sinapsa proximă, afectând oricare receptor compatibil, oriunde s-ar afla. Aspectul este important în înțelegerea mecanismului de acțiune al unui anumit medicament psihotrop care acționează asupra tuturor receptorilor relevanți ai neurotransmițătorilor implicați.

Principalele mecanisme farmacologice ale medicamentelor utilizate în psihiatrie ținesc diferitele componente ale neurotransmisiei chimice, începând cu neurotransmițătorii (mesagerii primari), receptorii acestora, pompele de transport active, enzimele, canalele de ioni, ionii înșiși, transportatorii și mesagerii secundari, componente care cel puțin teoretic pot constitui locul unor malfuncții ce ar putea determina tulburarea mintală.

Primul și cel mai important / abordat mecanism farmacologic îl reprezintă blocarea (antagonizarea) receptorială sau stimularea (agoniști) receptorială a diferiților neurotransmițători. Agoniștii sunt acele medicamente care stimulează receptorii așa cum în mod normal o fac neurotransmițătorii. Antagoniștii sunt acele medicamente care blochează receptorii (în fapt, acțiunea neurotransmițătorului natural la nivelul receptorului respectiv).

Antagoniștii își pot exercita acțiunea numai în prezența agoniștilor (a neurotransmițătorilor), în absența lor nu au nici un fel de acțiune. Din cauză că antagoniștii blochează acțiunea agoniștilor există în mod comun concepția greșită precum că antagoniștii sunt opusul agoniștilor. În realitate, opusul agoniștilor sunt agoniștii inverși. Medicamentele care acționează la nivel receptorial se înscriu într-un spectru, de la agoniști compleți, agoniști parțiali, antagoniști, agoniști inverși parțiali și agoniști inverși compleți. Antagoniștii pot bloca întreg spectrul, de la agoniștii compleți, agoniștii parțiali, la agoniștii inverși parțiali și agoniștii inverși compleți.

Al doilea mecanism farmacologic important al medicamentelor psihotrope vizează inhibarea pompei de recaptare. În fapt este vorba de pompa de transport alcătuită dintr-un transportator și un sistem furnizor de energie. Transportatorii sunt proteine transmembranare care se leagă de moleculele ce necesită intrarea în neuroni (neurotransmițători, ioni, glucoză). Recaptarea unui neurotransmițător în interiorul neuronului presinaptic (pentru a fi reutilizat într-o neurotransmisie ulterioară) necesită energie care se obține prin legarea de o enzimă (sodium-potassium-adenozinotriphosfatază).

Un alt mecanism farmacologic al medicamentelor psihotrope (exemplu inhibitorii de monoaminooxidaza, inhibitorii de acetilcolinesteraza) îl reprezintă inhibarea reversibilă sau ireversibilă a enzimelor. Inhibitorii ireversibili sunt denumiți și inhibitori suicidari întrucât prin legarea de un inhibitor ireversibil, molecula enzimatică moare, activitatea enzimatică putând fi în acest caz restaurată numai prin sintetizarea de către nucleul (ADN-ul) celular a altei molecule de enzime. Enzimele sunt implicate în multiple aspecte ale neurotransmisiei clinice. Cele mai importante enzime sunt acelea care creează și distrug neurotransmițători. Astfel, precursorii neurotransmițătorilor sunt transportați în neuron cu ajutorul unei enzime, implicată în pompa de transport; o serie de alte enzime participă la sinteza neurotransmițătorului, care apoi este stocat în vezicule, unde stă până când este eliberat de un impuls electric. În vezicule, neurotransmițătorul este de asemenea protejat de enzime. Odată eliberat, neurotransmițătorul este liber să difuzeze către receptorii săi, să fie distrus de enzime sau recaptat de pompa de recaptare activă.

Modularea canalelor de ioni reprezintă un alt mecanism farmacologic important al medicamentelor psihotrope. Anumite proteine trans-membranare formează canale de-a lungul membranei neuronale pentru a permite ionilor încărcăți electric traversarea membranei din afară înăuntru neuronului. Canalul este necesar pentru că ionul are o încărcătură care îl împiedică să treacă prin membrană în absența unui canal. Canalele sunt specifice fiecărui ion în parte: sodiu, potasiu, clor, calciu. Canalele pot fi modulate (deschise / permeabilizate sau închise / impermeabile) după instrucțiunile unui anumit neurotransmițător.

BL-1020 este o nouă entitate chimică, dezvoltată de BIOLINE RX, o companie de dezvoltare a medicamentelor din Israel, disponibilă sub formă orală, cu un profil receptorial unic, evidențiind o afinitate marcată pentru receptorii dopaminergici în adăție cu o activitate agonistă GABA A. Studiile de legare receptorială au indicat înalta afinitate a produsului BL-1020 față de receptorii dopaminei D_{2s} , D_{2L} , D_3 , D_1 , D_5 , $D_{4.2}$, $D_{4.4}$, $D_{4.7}$, concomitent cu activitatea agonistă GABA A. Pe de altă parte structura sa chimică diferită de aceea a antipsihoticelor atipice pare să fie un aspect ce nu anticipează efectele adverse metabolice ale acestora.

Sistemul glutamat-ergic a fost implicat în fiziopatologia schizofreniei în special în urma studiilor pe subiecți umani care au raportat inducerea de simptome psihotice de către fenciclidină și antagoniștii de N-metil-D-aspartat (NMDA), respectiv compușii asemănători fenciclidinei (61).

Ipoteza disfuncției glutamat-ergice a fost ulterior reformulată aducând în discuție în principal rolul receptorilor glutamat metabotropici din grupa II (62).

Având în vedere faptul că atât fenciclidina, cât și compușii asemănători fenciclidinei cresc eliberarea de glutamat, s-a sugerat faptul că aceștia și-ar datora efectele prin creșterea neurotransmisiei GABA, la nivelul receptorilor non-NMDA (63).

Studii ulterioare au găsit un transportor de glutamat în celulele astrogiale ale creierului, care contribuie în mod decisiv la reglarea activității sinaptice a glutamatului și recaptării lui din fanta sinaptică (64).

Studiile pe subiecți sănătoși au demonstrat că inducerea unor comportamente asemănătoare psihozei cu antagoniști ketaminici NMDA sunt blocate de agoniștii receptorilor glutamat-metabotropici 3 (GRM 3), (65).

În adăție, studiile post-mortem au evidențiat o reducere a receptorilor glutamat-metabotropici 3 (GRM 3) la pacienții cu schizofrenie (66, 67).

Pe de altă parte, enzime care joacă un rol crucial în sinteza neurotransmițătorului inhibitor, acidului γ -aminobutiric (GABA), cum este glutamat-decarboxilaza, au fost găsite ca fiind scăzute în creierul pacienților cu schizofrenie și tulburare bipolară în evaluările

postmortem, comparativ cu loturi de control (68) și alte studii au corelat anomaliile în concentrațiile acidului γ -aminobutiric (GABA) din cortexul prefrontal al pacienților cu schizofrenie, de posibile alterări ale expresiei genice a glutamat-decarboxilazei, vazută astfel a juca un rol în patogeneza schizofreniei (69).

Rolul alterărilor din expresia genică a glutamat-decarboxilazei în patogeneza schizofreniei, este însă unul controversat (70).

Cu toate acestea, mai multe studii au implicat hipoactivitatea GABA (neurotransmițătorul inhibitor major al creierului uman) în schizofrenie (71, 72, 73), sugerând faptul că creșterea transmiterii GABA-ergice ar putea îmbunătăți simptomele schizofreniei și ar putea atenua concomitent efectele adverse extrapiramidale (74, 75).

În studiul de fază I placebo-controlat și randomizat, a fost atribuită o singură doză de BL-1020 sau placebo la 48 de bărbați sănătoși după cum urmează: 4mg/doza la 6 subiecți, 8mg/doza la 6 subiecți, 16mg/doza la 6 subiecți, 24mg/doza la 6 subiecți. Toți aceștia nu au prezentat nici un efect advers semnificativ. În grupul celor 6 subiecți care au primit 32mg/doza, un subiect a prezentat tremor. Doza maxima evaluată a fost de 40mg/doza. Un singur subiect din grupul de 6 a prezentat akatisie și agitație, care s-au remis spontan.

Următorii pași în evaluarea acestei noi entități chimice i-au constituit:

- studiul de fază IIa, deschis, multicentric, de evaluare a tolerabilității, siguranței și eficacității BL-1020 atribuită în două grupe distincte, între 20-40mg/zi și între 30-50mg/zi, la pacienți cu schizofrenie și tulburare schizoafectiva, în funcție de necesitățile și de efectele adverse evidențiate;
- studiul de fază IIb, dublu-orb, placebo controlat, paralel, multicentric de determinare a eficacității, siguranței și toleranței unor doze suprapuse joase și înalte de BL-1020 versus placebo și Risperidonă la pacienți în episod acut de schizofrenie;

la care am participat în calitate de director de proiect prin Unviersitatea Transilvania din Brașov.

Caracteristic studiilor în această fază criteriile de excludere sunt extrem de numeroase iar evaluările complexe și frecvente.

Menționez printre criteriile de excludere:

Criterii de excludere psihiatrice:

- diagnosticul de tulburare schizofreniformă, sau schizofrenie de tip rezidual în conformitate cu criteriile DSM-IV, sau orice alt diagnostic al unei tulburări psihiatrice primare

- istoric de dependență de substanță așa cum este definită de criteriile DSM-IV, cu trei luni înainte de intrarea în studiu, cu excepția dependenței de nicotină
- severitatea psihozei cuantificată pe CGI ≥ 6 (CGI-S 6 sau 7)
- alt diagnostic psihiatric pe Axa I sau tulburări de comportament ce pot interfera cu bunul mers sau interpretarea studiului
- pacient cunoscut cu risc suicidal (scor ISST > 7)
- demența sau o boală neurologică semnificativă concomitentă
- „rezistența la tratament” definită ca lipsa oricărei ameliorări semnificative după două tratamente cu antipsihotice standard (din clase diferite), în doze adecvate, urmate fiecare timp de șase săptămâni.
- Istoric de sindrom neuroleptic malign
- Istoric sau evidență în prezent de diskinezie tardivă

Criterii de excludere medicale:

- administrarea orală de antipsihotice cu 1 zi înainte de baseline
- administrarea de clozapină cu 60 de zile înainte de baseline
- subiecți care au primit un neuroleptic depot și care nu au înainte de screening un interval liber de tratament de cel puțin 1 ciclu, sau care nu pot fi retrași de pe neuroleptice orale cu cel puțin 1 zi înainte de inițierea medicației de studiu
- imposibilitatea de a retrace tratamentul neuroleptic oral pentru cel puțin o zi
- nevoia de tratament cu medicație anticolinergică în baseline în ciuda discontinuării tratamentului antipsihotic. utilizarea unui medicament anticolinergic (benztropină sau biperiden) va fi permisă numai pentru tratamentul efectelor secundare extrapiramidale ce apar în timpul perioadei de tratament
- tratamentul cu benzodiazepine (exceptând lorazepam sau altă benzodiazepină pe care pacientul este stabilizat pentru cel puțin trei luni)
- tratamentul cu agenți ce pot influența neurotransmisia dopaminei sau serotoninei (exemple: metoclorpramid, antagonist dopaminic pentru stimularea tractului gastrointestinal, SSRI-urile)
- tratamentul cu medicamente capabile să inducă/inhibe metabolismul enzimelor hepatice (exemple: barbiturice, carbamazepină, fenilbutazonă, fenitoin, primidonă, rifampicin) cu patru săptămâni înainte de baseline sau în timpul studiului
- tratamentul cu Fluoxetină sau IMAO non-reversibili cu patru săptămâni înainte de baseline
- tratamentul cu medicație psihotropă concomitentă nepermisă după înrolarea în studiu

- expunerea la orice alt produs investigațional cu treizeci de zile (sau șaiszeci de zile în cazul preparatelor depot) înainte de screening
- hipersensibilitatea cunoscută sau contraindicații la agenți serotoninergici, antagoniști de dopamină sau la excipienții lor
- evidența în prezent a unei boli clinic semnificativă sau instabilă: hematologică, cardiovasculară, de ficat, renală, pulmonară, gastrointestinală, endocrină, infecțioasă, autoimună, metabolică
- istoricul chirurgical ce poate interfera cu absorbția, distribuția, metabolismul sau excreția medicației de studiu (exemplul: chirurgie intestinală sau gastrică, alta decât apendicectomia sau colecistectomia)
- rezultatele de laborator anormale, clinic semnificative (exemplu: creatinina, TGP sau TGO de trei ori peste limita normală, TSH mai mare de 10uUI) la screening, sau orice altă valoare de laborator anormală ce ar putea interfera cu evaluarea și siguranța (exemplul: hemoleucograma)
- prezența drogurilor în urină la screening
- semnele vitale în afara limitelor acceptate (măsurate după cinci minute de clinostatism)
- hipotensiunea ortostatică definită ca scăderea egală sau mai mult cu 30mmHg a tensiunii arteriale sistolice și/sau scăderea egală sau mai mare cu 20mmHg a tensiunii arteriale diastolice sau dezvoltarea unor simptome clinice după cel puțin 2 minute de stat în ortostatism, comparativ cu măsurătorile anterioare în clinostatism
- istoricul de hipotensiune ortostatică sau sincopă vaso-vagală
- boala cardiacă ischemică cunoscută
- istoricul de infarct de miocard, bypass arterial coronarian chirurgical sau angioplastie coronariană translumiunală
- ECG evidențiind: fibrilație sau flutter atrial, QTc prelungit (corecția Bazelt, mai mult decât 450 msec. pentru bărbați și 470 msec. pentru femei în screening și baseline), contracții ventriculare premature complexe, tulburări de conducere relevante clinic
- Diabetul zaharat insulino-dependent instabil sau tratamentul cu antihyperglicemice orale pentru mai puțin decât o lună, înainte de screening.
- Istoricul de epilepsie (altele decât crize convulsive febrile în copilărie)
- Tratamentul cu anticonvulsivante; subiecții care au avut crize convulsive la alte antipsihotice sunt permisi
- Bolile cerebrale organice, boala cerebro-vasculară, leziunile neurologice de focar sau istoricul de orice fel de traumatism cu pierderea conștienței în ultimii 2 ani

- Orice boală malignă sau istoric de neoplasm (tratată în intervalul ultimilor 5 ani înainte de intrarea în studiu), alta decât carcinom in situ de col uterin sau carcinom cu celule bazale al pielii

Criterii de excludere generale:

- Femeia însărcinată sau care alăptează
- Subiecții cu o probabilitate rezonabilă de non-complianță cu protocolul
- Orice alt motiv care în opinia investigatorului oprește includerea subiectului în studiu

Obiectivul principal al studiului I-a reprezentat determinarea siguranței și tolerabilității a două doze de interval terapeutic, respectiv 20-40 mg/zi și 30-50 mg/zi de BL-1020 tri-metylate (bază liberă) la subiecții cu schizofrenie cronică sau tulburare schizoafectivă.

Obiectivele secundare au fost reprezentate de:

- Determinarea dozei maxime tolerate de inițiere a tratamentului cu medicație de studiu.
- Să compare eficacitatea celor două intervale terapeutice: 20-40 mg/zi versus 30-50 mg/zi
- Să determine farmacocinetica BL-1020 și a metaboliților săi la subiecții cu schizofrenie cronică sau cu tulburare schizoafectivă cronică.

Evaluarea siguranței și tolerabilității a inclus:

- Numărul subiecților care au abandonat studiul datorită efectelor secundare adverse
- Numărul subiecților care au prezentat efecte adverse severe sau serioase
- Modificările în scorurile ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale)
- Modificările semnelor vitale, de greutate și a temperaturii corporale
- Modificările în parametrii ECG
- Modificările în datele de laborator (incluzând biochimia, hematologia, și examenul de urină)
- Modificările prolactinei

Evaluarea eficacității medicației de studiu a fost efectuată prin:

- Modificarea scorului total al Scalei Sindromului Pozitiv și Negativ (PANSS) la finalul studiului față de baseline
- Modificarea față de baseline a impresiei clinice globale asupra severității bolii (CGI-S)

- Modificările etapizate ale îmbunătățirilor pe scala impresiei clinice globale (CGI-C)

Subiecții au fost înrolați în două cohorte. Cei înrolați în cohorta I au primit doze de BL-1020 cuprinse între 20-40 mg/zi. Înainte de administrarea medicației de studiu, pacienții au trecut prin faza de screening și eliminare a oricărei alte medicații antipsihotice. În timpul următoarelor șase săptămâni aparținând fazei de tratament, pacienții au fost tratați cu doze crescânde de BL-1020 în conformitate cu orarul stabilit prin protocol:

- Ziua 1-3 20mg/zi
- Ziua 4-6 30mg/zi
- Ziua 7-13 40mg/zi
- Ziua 14-41 20-40mg/zi

În tot acest interval, începând cu ziua de screening și de-a lungul fazei de creștere a dozelor (de la ziua 1 la ziua 13), spitalizarea pacienților a fost obligatorie. Dacă în ziua 14, erau satisfăcute criteriile necesare pe scala Readiness to Discharge (RDQ), pacienții puteau fi externați și tratați în ambulator, urmând ca să fie vizitați la domiciliu regulat de către o asistentă medicală sau asistent social care să evalueze statusul psihopatologic constant de bine și complianța cu medicația de studiu.

În timpul fazei de menținere a tratamentului de studiu, începând cu ziua 14 și până în ziua 41, pacienții au fost tratați cu doza maximă tolerată de BL-1020. Nu a mai fost permisă creșterea nivelului dozei zilnice de medicație de studiu după ziua 14. Scăderea nivelului dozei zilnice de medicație de studiu se putea face oricând, în funcție de apariția unor efecte adverse cum ar fi hipotensiunea arterială severă, tahicardie, efecte secundare extrapiramidale moderate, etc.

Toate evaluările din ziua 21 de studiu (referitoare la siguranță, tolerabilitate, datele de laborator, EKG și semnele vitale erau sumise unei Comisii de Monitorizare a Siguranței, pentru a fi revizuite suplimentar. Aceeași comisie evalua în plus: datele referitoare la discontinuarea prematură din studiu, evenimentele adverse, reducerile dozelor medicației de studiu și datele de farmacocinetică. Dacă revizuirea acestor date nu furniza semnale de intoleranță la dozele stabilite ale primei cohorte, Comisia de Monitorizare a Siguranței permitea / își dădea acordul de inițiere a cohortei II ce urma să utilizeze doze mai mari de BL-1020 și anume:

- Ziua 1-3 30mg/zi
- Ziua 4-6 40mg/zi
- Ziua 7-13 50mg/zi
- Ziua 14-41 30-50mg/zi

Toate deciziile terapeutice, cum ar fi schimbarea dozei medicației de studiu, schimbarea statusului pacientului din spitalizat în ambulator, sau adiția de medicație concomitentă se aflau în responsabilitatea investigatorului principal medical calificat.

Deciziile acestuia, bazate pe revizuirea nivelului de severitate a psihozei, eficacitatea răspunsului la medicația de studiu, apariția efectelor adverse, disponibilitatea serviciilor comunitare de suport pentru un anumit pacient în condițiile externării acestuia, se cereau amplu documentate în documentele sursă. Cădea, de asemenea, în sarcina investigatorului principal să se asigure că procedurile protocolului erau strict urmate de personalul implicat al centrului.

Comisia Independentă de Monitorizare a Siguranței stabilită înainte de începerea studiului și alcătuită din persoane înalt calificate, cu experiență în studii similare, a avut drept scop asigurarea celor mai înalte standarde referitoare la siguranța pacienților din studiu, ea urmând ca pe durata studiului să aibă următoarele responsabilități:

- Revizuirea datelor provenind de la pacienți și identificarea tolerabilității potențiale și a siguranței referitoare la BL-1020
- Revizuirea tolerabilității și siguranței datelor provenind de la pacienții cohorței I pentru a determina în ce măsură pacienții recomandați pentru cohorta II puteau fi tratați cu doze mai mari de medicație de studiu.
- În eventualitatea în care dozele de start ale medicației de studiu propuse în cohorta I nu erau tolerate, Comisia Independentă de Monitorizare a Siguranței urma să determine dozele de start adecvate, precum și orarul de creștere a dozei medicației de studiu și dozele maxime tolerate de pacienții cohorței II.
- Revizuirea informațiilor referitoare la abandonul / discontinuarea studiului datorită efectelor adverse, analiza evenimentelor adverse serioase, precum și a tuturor anomaliilor notabil de laborator, a modificărilor ECG sau ale semnelor vitale. În urma revizuirii acestor informații, comisia putea decide să întrerupă, să modifice sau să termine trialul clinic, dacă aceste modificări întruneau Regulile de Stopare.
- Dezvoltarea regulilor de stopare ale trialului clinic și furnizarea acestora sponsorului, înainte inițierii studiului. Aceste reguli erau disponibile, de asemenea, și comisiilor instituționale de revizuire la cerere și cuprindeau apariția unor evenimente adverse considerate în legătură cu medicația de studiu (BL-1020), inacceptabile, cum ar fi: hipotensiune arterială severă cu sincopă, convulsii, sindrom neuroleptic malign, disincrazii sanguine, anomalii semnificative ale funcției hepatice, etc, chiar dacă ele apăreau în cadrul unei cohorțe sau al întregului studiu.

Criteriile de retragere din studiu se refereau la următoarele aspecte potențiale:

- Orice pacient avea dreptul de a se retrage din studiu, în orice moment al derulării acestuia și din orice motiv.

- Investigatorul principal avea de asemenea dreptul să retragă subiectul în eventualitatea apariției unei afecțiuni medicale intercurente sau a unor efecte adverse dificil de tolerat.
- BioLine Rx Ltd. avea dreptul să ceară retragerea subiectului datorită violării de protocol sau altor rațiuni.

Oricum, motivul retragerii (oricare ar fi fost), trebuia înregistrat în Formularul de Raportare a Cazului (CRF) al pacientului. În eventualitatea retragerii din studiu din cauza evenimentelor adverse, considerate de investigatorul principal a fi datorate medicației de studiu, acest aspect se raporta atât sponsorului cât și Comisiilor de Etică locală.

Pe parcursul studiului era posibilă administrarea terapiei de menținere (profilaxie secundară) pentru condițiile medicale stabile ale pacienților eligibili și care nu interfera cu evaluarea siguranței și eficacității medicației de studiu, după cum urmează:

- Medicație antihipertensivă în doze și componență stabile, cu cel puțin o lună înainte de baseline.
- Medicație antidiabetică orală, de asemenea stabilizată cu cel puțin o lună înainte de baseline.
- Medicație cu insulină stabilizată cu cel puțin 6 luni înainte de baseline.
- Medicație antitiroidiană sau cu înlocuitori ai funcției tiroidiene, stabilizată pentru cel puțin 3 luni înainte de baseline.

Managementul efectelor adverse extrapiramidale nou-apărute includea o procedură specială: orice simptom extrapiramidal apărut trebuia tratat cu Biperiden, Benzotropină sau Trihexifenidil în doză de maxim 12mg/zi. Subiecții trebuiau să fie evaluați pe Scala de Evaluare a Simptomelor Extrapiramidale (ESRS) (76, 77), înainte de administrarea medicației anticolinergice. După 3 zile de medicație anticolinergică, investigatorul trebuia să reevalueze efectele adverse extrapiramidale utilizând scala ESRS. În timpul acestor 3 zile nu era permisă creșterea dozei medicației de studiu:

- dacă efectele adverse extrapiramidale dispăreau, medicația anticolinergică trebuia discontinuată cel puțin 48 de ore. Dacă efectele adverse extrapiramidale nu apăreau după acest interval atunci subiectul rămânea fără medicației anticolinergice iar doza medicației de studiu putea fi crescută în conformitate cu orarul prevăzut în protocol. Medicația anticolinergică în acest caz putea fi atribuită numai în cazul apariției altor noi efecte adverse extrapiramidale.
- în cazul în care efectele adverse extrapiramidale persistau peste 3 zile de tratament anticolinergic, doza medicației de studiu trebuia scăzută.

Studiul propriu-zis cuprindea două faze distincte:

Faza de screening / baseline (între ziua -7 până la ziua 0) înainte de înrolarea în studiu

După semnarea consimțământului informat de participare la studiu, medicația antipsihotică anterioară era discontinuată pentru cel puțin 24 de ore. Se proceda în continuare la evaluările corespunzătoare zilei de screening ce includeau:

- începerea procedurii de discontinuare a medicației antipsihotice / psihotrope
- efectuarea testului de sarcină la femeile aflate în perioada de fertilitate
- verificarea criteriilor de includere / excludere
- screeningul serologic și din urină pentru droguri
- culegerea datelor demografice
- istoricul psihiatric și medical
- examinarea fizică
- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- evaluările de eficacitate (PANSS, CGI-S, ISST-modificat)
- înregistrarea medicației concomitente cu doza și motivul indicării sale
- colectarea informațiilor referitoare la consumul de alcool, cafea, țigarete
- înregistrarea evenimentelor adverse.

În eventualitatea discontinuării cu succes a medicației anterioare antipsihotice pentru cel puțin 1 zi înainte de baseline și după completarea și verificarea evaluărilor din screening, se putea trece la evaluările corespunzătoare vizitei de baseline:

- verificarea criteriilor de includere / excludere
- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- ESRS
- evaluările de eficacitate (PANSS, CGI-S, ISST-modificat)
- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse.

Toți subiecții care întruneau criteriile de eligibilitate după parcurgerea fazei A de screening și baseline, puteau intra în cea de-a doua fază a studiului, faza B, aceea de tratament. Faza de tratament a fost la rândul ei divizată în două subfaze: faza de creștere a dozelor (de la ziua 1 la ziua 13), și faza de menținere a dozelor (de la ziua 14 la ziua 41).

Ziua 1 de studiu cuprindea următoarele proceduri conforme cu protocolul:

În intervalul de trei ore înainte de administrarea medicației de studiu, trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- ESRS
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

Administrarea medicației de studiu, dimineața la aceeași oră în fiecare zi (plus-minus 1 oră), cu notificarea exactă a timpului și menționarea în registrul de medicație.

La 1 oră după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

La 2 ore după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

La 4 ore după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- ESRS (între 4 și 8 ore după administrarea medicației de studiu)
- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

La 12 ore după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

La 24 de ore după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- semnele vitale
- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

În zilele de studiu 2 și 3 se nota exact timpul de administrare al medicației de studiu, semnele vitale, statusul psihopatologic al pacientului, posibile evenimente adverse, și medicația concomitentă.

Subiecții care tolerau doza de start de medicație de studiu intrau în faza de creștere din ziua 4 – ziua 6, trecând la următorul nivel de dozare.

În ziua 4 de studiu următoarele proceduri erau obligatorii:

În intervalul de trei ore înainte de administrarea medicației de studiu, trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- ESRS
- evaluările de eficacitate (PANSS, CGI-S, CGI-C, ISST-modificat)
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

Administrarea medicației de studiu, dimineața la aceeași oră în fiecare zi (plus-minus 1 oră), cu notificarea exactă a timpului și menționarea în registrul de medicație.

La 4 ore după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- ESRS (între 4 și 8 ore după administrarea medicației de studiu)
- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

În zilele 5 și 6 de studiu, subiecții rămâneau spitalizați, se nota exact timpul de administrare al medicației de studiu, semnele vitale, statusul psihopatologic al pacientului, posibile evenimente adverse, și medicația concomitentă.

Subiecții care tolerau dozele anterioare de medicație de studiu urmau să fie evaluați în vederea următorului nivel: cohorta I cu 30 sau 40 mg/zi, și cohorta II 40 sau 50 mg/zi. Subiecților care prezentaseră evenimente adverse extrapiramidale la nivelul de dozare anterior li se putea reduce doza la 20mg sau se puteau menține la 30mg. Între creșterile de doze trebuia obligatoriu respectat un interval minim de trei zile.

În ziua a 7-a de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

În intervalul de trei ore înainte de administrarea medicației de studiu, trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- ESRS
- evaluările de eficacitate (PANSS, CGI-S, CGI-C, ISST-modificat)
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică

Administrarea medicației de studiu, dimineața la aceeași oră în fiecare zi (plus-minus 1 oră), cu notificarea exactă a timpului și menționarea în registrul de medicație.

La 4 ore după administrarea medicației de studiu trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- ESRS (între 4 și 8 ore după administrarea medicației de studiu)
- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică
- RDQ

În zilele de studiu 8-13 pacienții rămâneau obligatoriu în spital, continuând să primească zilnic medicația de studiu la ora cerută de protocol, se nota exact timpul de administrare al medicației de studiu, semnele vitale, statusul psihopatologic al pacientului, posibile evenimente adverse, și medicația concomitentă.

Începând din ziua 14 de studiu se intra în faza de menținere, în care dacă criteriile pe scara Readiness to Discharge (RDQ) erau satisfăcute, și pacienții aveau o persoană adecvată de suport în comunitate, puteau fi externați și tratați în continuare în ambulator, urmând a reveni în spital în zilele 21, 28, 35 (plus-minus trei zile) în vederea efectuării vizitelor de studiu, în care trebuiau efectuate:

În intervalul de trei ore înainte de administrarea medicației de studiu, trebuiau efectuate următoarele evaluări:

- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- ESRS
- evaluările de eficacitate (PANSS, CGI-S, CGI-C, ISST-modificat)
- RDQ
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente

Administrarea medicației de studiu, cu notificarea exactă a timpului și menționarea în registrul de medicație.

Prelevarea de sânge pentru farmacocinetică (cel puțin 1 probă trebuia să fie la 8 ore după administrarea medicației de studiu).

Subiecții care în ziua 14 de studiu se aflau pe doza maximă tolerată a medicației de studiu din respectiva cohortă (cohorta I: 40mg; cohorta II: 50mg), rămâneau la acest nivel. După ziua 14, în timpul fazei de menținere a medicației de studiu nu era permisă nici o creștere de doză a medicației de studiu; în schimb, era permisă diminuarea acesteia în contextul apariției unor evenimente adverse, și aducerea pacientului la o doză tolerată anterior. Medicația de studiu se putea chiar întrerupe în această eventualitate pentru una sau două zile.

În ziua 42 a studiului (plus-minus 3 zile) a avut loc vizita de terminare a studiului, în care următoarele evaluări trebuiau efectuate:

- examinarea fizică
- semnele vitale
- efectuarea ECG
- examenele de laborator, inclusiv sumarul de urină (recoltări)
- evaluările de eficacitate (PANSS, CGI-S, CGI-C, ISST-modificat)
- ESRS (între 4 și 8 ore după administrarea medicației de studiu)
- înregistrarea medicației concomitente
- înregistrarea evenimentelor adverse
- prelevarea de sânge pentru farmacocinetică
- RDQ

O vizită de urmărire la 30 de zile de la terminarea studiului era obligatorie în vederea evaluării siguranței pacientului.

Reguli extrem de precise se adresau recoltărilor probelor de sânge pentru farmacocinetică în vederea determinării BL-1020 și a metaboliților săi în plasmă, probele urmând a fi colectate astfel:

În ziua 1:

- În intervalul de 3 ore înaintea administrării medicației de studiu
- la 1, 2, 4, 12 și 24 de ore post-doză

În ziua 4 și ziua 7:

- În intervalul de 3 ore înaintea administrării medicației de studiu
- la 4 ore post-doză

În zilele: 14, 21, 28, 35, 42:

- oricând post-doză, cu cel puțin 1 probă luată la cel puțin 8 ore post-doză/

Aceleași reguli stricte se adresau unor proceduri aparent banale, spre exemplu evaluarea semnelor vitale se făcea și se notifica astfel:

- pulsul
- tensiunea arterială măsurată după 5 minute de clinostatism și apoi după 2 minute de la ridicarea în ortostatism. La vizita de baseline, această procedură s-a repetat obligatoriu de trei ori în interval de 1 oră, întotdeauna la același braț (de preferat brațul non-dominant), cu același sfingomanometru, de aceeași persoană la unul și același subiect de-a lungul studiului.

Toate aceste evaluări s-au derulat pe toată durata studiului, fiind completate cu evaluările psihiatrice și de siguranță.

Protocolul pe care l-am condus din partea Universității Transilvania din Brașov, implicând noua entitate terapeutică BL-1020 concepută de BIOLINE Rx Ltd Israel, a fost un succes, validat și de auditul Agenției Naționale a Medicamentului.

Un alt studiu la care am participat în calitate de director de proiect prin Universitatea Transilvania din Brașov, susținut de The Stanley Medical Research Institute din SUA, și-a propus de data aceasta să investigheze ipoteza purinergică în schizofrenie (78, 79).

Agoniștii adenozei au demonstrat a avea proprietăți asemănătoare cu acelea ale antagoniștilor dopaminici, existând o binecunoscută interacțiune de tip antagonist între receptorii adenozei și aceia ai dopaminei la nivelul striatului ventral (79).

Astfel, s-a demonstrat faptul că, creșterea transmisiei adozin-ergice, reduce afinitatea agoniștilor de dopamină pentru receptorii dopaminei. S-a apreciat în acest sens că

adenozina ar putea să exercite anumite efecte antipsihotice prin intermediul modulării transmisiei glutamat-ergice (80).

Alte două publicații (81, 82) au arătat în contextul unor trialuri clinice, dublu-orb, randomizate, controlate placebo, o îmbunătățire semnificativă a scorurilor pe scala PANSS în grupul pacienților care au urmat tratament cu Allopurinol versus grupul acelora cu placebo, iar o meta-analiză recentă (83) a concluzionat că adenzina, ca și medicație adjuvantă este benefică pe întreaga constelație de simptome a schizofreniei, dar mai ales pe simptomele pozitive/psihotice, în comparație cu placebo.

În fapt, adenzina acționează ca un neurotransmițător inhibitor, fiind în mod primar apreciată ca un precursor al sintezei nucleotidelor în timpul creșterii și divizării celulelor. Se apreciază că disfuncția purin-ergică contribuie nu numai la patogenia schizofreniei ci și a altor tulburări psihiatrice cum ar fi: tulburările din spectrul schizofreniei, tulburarea bipolară, depresia și adicția. Acesta este considerentul pentru care tratamentul acestor afecțiuni poate avea ca țintă funcția purinergică (84).

Purinele (atât adenzin-trifosfatul cât și adenzina) îndeplinesc funcții fiziologice importante atât la nivelul sistemului nervos central, cât și la nivelul sistemului nervos periferic, în principal prin rolul lor în activarea și inhibarea neuronilor. Semnalul purinic către celulele Schwann perisinaptice prin intermediul receptorilor metabotropici și ionotropici și activarea acestora poate avea funcții atât modulatorii, cât activatorii (85).

Managementul actual limitat al endofenotipurilor de schizofrenie, respectiv al simptomelor pozitive, negative și cognitive, permite și impune căutarea unor noi căi terapeutice. Printre acestea, țintirea sistemului modulator adenzinic pare legitimă în contextul recunoașterii în creștere a implicării receptorilor adenzinici A2A în controlul semnalului dopaminergic și a rolului adenzinei în neurodezvoltare. Datele sugerând atât rolul combinat al receptorilor A1 și A2A în implementarea modificărilor adaptative și a codificării informației în circuitele neuronale cât și alterările adaptative în densitatea acestor două tipuri de receptori adenzinici în urma disfuncției cerebrale, susțin o nouă direcție de dezvoltare a intervențiilor terapeutice în schizofrenie, având ca ipoteză dezechilibrul concomitent atât în formarea adenzinei cât și a receptorilor A1 și A2A ce modifică codificarea adecvată a informației în circuitele neuronale (86, 87).

Studiul la care am participat și pe care l-am condus în calitate de investigator principal și director de proiect a fost unul de fază IV, prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat placebo și desfășurat pe grupuri paralele, cu o durată de 8 săptămâni și următoarea denumire:

„Allopurinol in schizophrenia: A randomized trial administering Allopurinol vs. placebo as add-on to antipsychotics in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder”

Trialul clinic a fost unul multicentric, internațional, desfășurat în 20 de centre locale în Israel și România. Selecția investigatorilor principali ai tuturor centrelor s-a făcut în baza unei experiențe extensive în conducerea trialurilor clinice de fază II-IV în schizofrenie și a experienței în administrarea instrumentelor de evaluare. Următoarele principii au fost urmate în vederea creșterii ratei de siguranță și de reducere a posibilelor erori:

- același evaluator va efectua scalele PANSS și CGI de-a lungul celor 8 săptămâni, pe durata studiului
- numai evaluatorii care au parcurs training-ul de evaluare a scalei PANSS și testele de siguranță au fost eligibili în vederea evaluării
- continua siguranță de-a lungul studiului a fost menținută prin intermediul conferințelor telefonice, a circulației casetelor video pentru evaluări.

Obiectivul principal l-a reprezentat evaluarea eficacității Allopurinolului, comparativ cu placebo, ca și medicație adjuvantă la antipsihoticele utilizate în tratamentul pacienților cu schizofrenie și tulburare schizoafectivă. Evaluările secundare ale rezultatelor studiului au avut în vedere scorurile PANSS pozitive, scorurile PANSS negative, scorurile PANSS pentru psihopatologia generală, CGI, BACS, și scala Simpson-Angus modificată.

Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de:

- femeie sau bărbat, între 18-65 de ani, inclusiv
- Întrucât guta este relativ rară la femeile fertile, au existat puține rapoarte care descriu utilizarea Allopurinolului în timpul sarcinii și care nu au declarat efecte adverse fetale atribuibile Allopurinolului. De aceea, numai femeile care erau abstinerente sexual care practicau o metodă stabilă de control al sarcinii (contraceptive orale, implanturi hormonale, contraceptive injectabile, sterilite), puteau fi incluse în trial
- pacientul trebuia să dorească și să fie capabil să semneze consimțământul informat după o explicare extensivă a naturii studiului
- diagnosticul actual de schizofrenie sau tulburare schizoafectivă în conformitate cu criteriile DSM-IV-TR trebuia să fie confirmat prin SCID, iar pacienții trebuiau să fi avut cel puțin trei episoade de boală anterioare în istoricul psihiatric sau un episod necesitând o spitalizare prelungită sau să fi prezentat o evoluție progredientă a bolii în ultimii doi ani.
- referitor la simptomele de boală, CGI-S trebuia să aibă un scor de cel puțin 4 (moderat), iar cel puțin doi din următorii itemi ai scalei PANSS: idei delirante, comportament halucinator, dezorganizare conceptuală sau suspiciune/persecuție – trebuiau să aibă un scor mai mare sau egal cu 4

- pacienții puteau să aibă un tratament anterior antipsihotic pentru cel puțin două săptămâni înainte de vizita de bază, în dozele raportate de criteriile PORT (<http://www.ahrq.gov/clinic/schzrec.htm>). Pacienții care se aflau în tratament cu doze de antipsihotice depășind acele criterii urmau să fie revizuiți. La studiu puteau lua parte și pacienții care erau tratați cu două antipsihotice sau cu antipsihotice depot cu administrare intramusculară
- pacienții puteau fi spitalizați sau din ambulator
- pacientul trebuia să aibă nevoia clinică de creștere a tratamentului datorită răspunsului insuficient, în conformitate cu judecata clinică a investigatorului

Criteriile de excludere au fost reprezentate de:

- absența dorinței sau incapacitatea pacientului (în opinia investigatorului) de a respecta procedurile studiului
- femeie însărcinată sau alăptând
- afecțiuni medicale instabile (cancer, diabet prost controlat, boală cardiacă ischemică clinic-manifestă sau cardiomiopatie, afecțiuni pulmonare serioase, afecțiuni renale, afectare hepatică)
- probabilitatea de a prezenta sensibilitate sau alergie la Allopurinol
- un risc semnificativ de a comite suicid sau, în opinia investigatorului, în prezent aflându-se într-un iminent risc de suicid sau de a-i răni pe alții
- prezența dependenței de substanțe psihoactive conform criteriilor DSM-IV în intervalul de 3 luni anterioare vizitei de screening sau poziția investigatorului legată de un înalt risc de consum de substanță psihoactivă în timpul studiului (pacienții cu un istoric de utilizare recreațională de cannabis sau alcool precum și fumătorii de țigarete puteau fi incluși)
- starea de delirium, retardul mintal, tulburările psihotice induse de substanță psihoactivă sau istoricul de traumatism craniocerebral
- pacienții aflați la primul episod de schizofrenie

Medicația de studiu a fost reprezentată de Allopurinol, tablete de 300mg, sau placebo, prezentată sub forma unor capsule identice, și urmând să fie administrată oral, de două ori pe zi, timp de 56 de zile. Trei cutii de medicație de studiu au fost repartizate fiecărui pacient pentru fiecare interval, după cum urmează:

- ziua 1-3
- ziua 14-28
- ziua 28-42
- ziua 43-56

Pacienții au fost instruiți în legătură cu orarul de administrare. Pacienții au primit medicație suplimentară pentru 7 zile, în eventualitatea amânării justificate a vizitelor programate.

Medicația de studiu (Allopurinol/placebo) a fost atribuită într-o manieră randomizată de 1:1. Fiecare pacient a fost randomizat să primească fie Allopurinol fie Placebo. Primilor 60 de pacienți le-a fost alocată randomizarea fără minimizare, pentru a evita predictibilitatea. Ulterior, algoritmul de minimizare a fost aplicat cu o rată de alocare care nu a fost determinată complet.

Complianța la medicația de studiu a fost monitorizată printr-o supraveghere bisăptămânală prin interviu cu pacientul și prin numărarea cantității medicamentelor alocate din cutii. Următoarele realocări de medicație nu se puteau face decât în condițiile completării acestor evaluări. Dacă pacientul avea o problemă cu complianța acest lucru era discutat cu echipa de studiu și cu persoana de suport din comunitate în vederea clarificării. Au fost considerați complianți și au intrat în analiza de eficacitate toți pacienții care au luat cel puțin 75% din medicația prescrisă de-a lungul celor 8 săptămâni de studiu.

Medicația concomitentă: orice fel de medicamente concomitente au fost permise în timpul studiului, cu excepția clozapinei. Dacă pacienții luaseră clozapină pentru mai puțin de 1 lună înainte de vizita de baseline nu puteau fi incluși. În rest, investigatorii au fost încurajați să nu schimbe dozele sau să adăuneze medicamente în timpul studiului, în măsura în care acest lucru se putea evita.

Pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă în conformitate cu DSM-IV care traversau un episod actual și necesitau îmbunătățirea tratamentului cu medicație antipsihotică curentă trebuiau confirmați prin Interviul Clinic Structurat pentru Diagnostic (SCID). Pacienții trebuiau să fie pe o doză terapeutică a oricărui antipsihotic (exceptând clozapina) pentru cel puțin 2 săptămâni înainte de randomizarea pe Allopurinol sau placebo. Atât pacienții care aveau în schema terapeutică mai mult de 1 antipsihotic, un antipsihotic depot sau cei care aveau adăunate și alte medicamente psihotrope (antidepresive, stabilizatori de dispoziție, sedative) erau permisi în studiu. După obținerea consimțământului informat, pacientul putea intra în vizitele prevăzute de protocolul studiului, și care constau în performarea următoarelor proceduri:

Vizita de Screening, cuprinzând:

- verificarea consimțământului informat scris de participare la studiu
- verificarea criteriilor de includere și excludere
- colectarea datelor demografice
- verificarea istoricului medical al pacientului, inclusiv al celui de utilizare de substanțe psihoactive
- verificarea istoricului psihiatric

- examinare psihică
- semne vitale: tensiune arterială, puls, temperatură orală, înălțime și greutate
- confirmarea diagnosticului prin Interviu Clinic Structurat pentru Diagnostic (SCID)
- Scala Impresiei Clinice Globale – Severitate (CGI-S)
- Scala de Evaluare a Globală a Diskineziei Tardive
- verificarea itemilor subscalei Sindromului Pozitiv și Negativ PANSS: idei delirante, comportament halucinator, dezorganizare conceptuală și persecuție/suspiciune
- evaluări de laborator de rutină: examene biochimice, incluzând ureea și creatinina, testele funcționării hepatice, hemoleucogramă completă și teste de urină, incluzând nivelul acidului uric în urină; pacienții cu funcție renală sau hepatică afectată urmau să fie excluși
- femeile fertile urmau să efectueze un test de sarcină prin dozarea beta-HCG în urină
- înregistrarea medicației anterioare

În ziua zero (baseline) trebuiau efectuate următoarele:

- Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (PANSS)
- Scala Impresiei Clinice Globale – Severitate (CGI-S)
- Scala de Evaluare a Globală a Diskineziei Tardive
- Scala Simpson-Angus Modificată (SAS)
- Scurtă Evaluare a Cognitionii în Schizofrenie (BACS), cuprinzând evaluarea memoriei verbale, secvențialității digitale, probei Token Motor Task, fluenței, codării simbolurilor, probei Tower of London
- prelevarea de sânge pentru determinarea anticorpilor antivirali
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente
- randomizarea

Vizita de la finele primei săptămâni cuprindea:

- investigarea aderenței la medicație
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente

Vizita de la finele săptămânei a doua cuprindea:

- Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (PANSS)
- Scala Impresiei Clinice Globale – Severitate (CGI-S)
- Scala de Evaluare a Globală a Diskineziei Tardive
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente

Vizita de la finele celei de-a treia săptămâni cuprindea:

- investigarea aderenței la medicație
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente

Vizita de la finele celei de-a patra săptămâni cuprindea:

- Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (PANSS)
- Scala Impresiei Clinice Globale – Severitate (CGI-S)
- Scala de Evaluare a Globală a Diskineziei Tardive
- investigarea aderenței la medicație
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente

Vizita de la finele celei de-a cincea săptămâni cuprindea:

- investigarea aderenței la medicație
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente

Vizita de la finele celei de-a șasea săptămâni cuprindea:

- Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (PANSS)
- Scala Impresiei Clinice Globale – Severitate (CGI-S)
- Scala de Evaluare a Globală a Diskineziei Tardive
- investigarea aderenței la medicație
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente
- prelevarea de sânge pentru determinarea anticorpilor antivirali

Vizita de la finele celei de-a șaptea săptămâni cuprindea:

- investigarea aderenței la medicație
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente

Vizita de terminare a studiului, în săptămâna a 8-a, cuprindea:

- Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (PANSS)
- Scala Impresiei Clinice Globale – Severitate (CGI-S)
- Scala Impresiei Clinice Globale – Îmbunătățire (CGI-I)
- Scala de Evaluare a Globală a Diskineziei Tardive
- Scala Simpson-Angus Modificată (SAS)
- Scurtă Evaluare a Cognitionii în Schizofrenie (BACS), cuprinzând evaluarea memoriei verbale, secvențialității digitale, probei Token Motor Task, fluenței, codării simbolurilor, probei Tower of London

- examinare fizică
- semne vitale
- prelevarea de sânge pentru determinarea anticorpilor antivirali
- evaluări de laborator de rutină: examene biochimice, incluzând ureea și creatinina, testele funcționării hepatice, hemoleucogramă completă și teste de urină, incluzând nivelul acidului uric în urină; pacienții cu funcție renală sau hepatică afectată urmau să fie excluși
- femeile fertile urmau să efectueze un test de sarcină prin dozarea beta-HCG în urină
- înregistrarea evenimentelor adverse
- înregistrarea medicației concomitente

Criteriile și procedurile de discontinuare din studiu:

- Subiecții puteau să părăsească studiul oricând și din orice motiv, fără ca acest aspect să îi prejudicieze în vre-un fel viitoarea îngrijire medicală de către medic sau instituție, și nu era obligat să motiveze în nici un fel decizia sa
- investigatorul principal putea de asemenea să retragă din studiu orice pacient în interesul sănătății acestuia, în orice moment al studiului, cu înregistrarea motivelor deciziei sale
- întrucât cel mai comun efect advers al Allopurinolului era rash-ul, care cel mai adesea este pruriginos, eritematos sau sub forma unei erupții maculo-papulare, iar ocazional prin leziuni urticariene sau purpurice, arareori cu necroză epidermală toxică sau sindrom Stevens-Jones, toți pacienții care prezentau cea mai mică reacție de hipersensibilitate erau discontinuați

Monitorizarea și raportarea efectelor adverse:

Pe întreaga durată a studiului toate efectele adverse, inclusiv efectele adverse serioase, indiferent de relația lor cu medicația de studiu erau înregistrate cu ocazia fiecărei vizite în dosarul pacientului, inclusiv după oprirea studiului.

Referitor la relația de cauzalitate dintre medicația de studiu și efectul advers, a fost utilizată clasificarea criteriilor de cauzalitate ale Organizației Mondiale a Sănătății:

Cauzalitatea sigură era apreciată în baza următoarelor criterii:

- simptomul / semnul sau anomalia de laborator se afla într-o relație plauzibilă temporal cu medicația de studiu
- evenimentul advers nu putea fi explicat printr-o boală sau prin alt medicament
- evenimentul răspundea (farmacologic și patologic) la retragerea medicației de studiu

- evenimentul era bine definit din punct de vedere fenomenologic sau farmacologic (se putea delimita clar o anumită boală sau un fenomen farmacologic recunoscut.
- în caz de necesitate putea fi replicat

Cauzalitatea probabilă era apreciată în baza următoarelor criterii:

- simptomul / semnul sau anomalia de laborator se afla într-o relație temporală rezonabilă cu medicația de studiu
- evenimentul era puțin probabil de a fi atribuit altei boli sau altui medicament
- răspunsul la retragerea medicamentului era clinic rezonabil
- nu era necesară replicarea

Cauzalitatea posibilă era apreciată în baza următoarelor criterii:

- simptomul / semnul sau anomalia de laborator se afla într-o relație temporală rezonabilă cu medicația de studiu
- ar fi putut fi explicat de o altă boală sau de medicament
- informația asupra retragerii medicației putea să lipsească sau să fie neclară

Cauzalitatea improbabilă era apreciată în baza următoarelor criterii:

- simptomul / semnul sau anomalia de laborator apărea într-un interval de timp în raport cu momentul administrării medicamentului care făcea relația improbabilă dar nu imposibilă
- și alte medicamente sau boli puteau furniza o explicație plauzibilă

Cauzalitatea necorelată era apreciată în baza următorului criteriu:

- simptomul / semnul sau anomalia de laborator nu era legată etiologic de medicația de studiu

Cauzalitatea neevaluabilă/neclasificabilă era apreciată în baza următoarelor criterii :

- raportarea sugera o reacție adversă
- nu putea fi judecată din cauză că informația era insuficientă sau contradictorie
- datele referitoare la eveniment nu puteau fi suplimentate sau verificate

Toate evenimentele adverse serioase catalogate ca atare de cel puțin 1 din următoarele criterii:

- puteau determina decesul
- puneau viața în pericol
- impuneau spitalizarea pacientului sau prelungirea spitalizării existente
- determinau o incapacitate/dizabilitate semnificativă sau persistentă
- determinau o anomalie congenitală sau un defect la naștere
- puteau determina alte condiții medicale importante

judicate a pune viața în pericol sau a necesita intervenții medicale sau chirurgicale care să prevină situațiile de mai sus trebuiau raportate în 24 de ore.

Menționez că proiectul pe care l-am condus s-a desfășurat în condiții bune, fără întâmpinarea unor evenimente adverse serioase.

3.3. Explorând schizofrenia și boala cardiovasculară

Ifteni P, Correll C.U., **Burtea V**, Kane J.M., Manu P. Sudden unexpected death in schizophrenia: Autopsy findings in psychiatric inpatients. 2014 Schizophr. Res. May; 155(1-3): 72-6. doi: 10.1016/J.schres.2014.03.011 Epub 211 Apr 4. (88)

Psihiatria se confruntă în mod constant cu provocările legate de statusul medical al pacienților săi precum și cu efectele secundare ale tratamentului farmacologic utilizat în tulburările psihiatrice.

Concomitent cu creșterea de-a lungul timpului a obezității și a sedentarismului în populația generală, factorii de risc pentru boala cardiovasculară au înregistrat o prevalență crescută, afectând în mod clar tratamentul oricărei condiții psihiatrice. Pacienții cu schizofrenie în special, evidențiază o mai mare rată de mortalitate prin boala cardiovasculară decât populația generală (89), rată la care pare să contribuie și unele antipsihotice atipice (exemplu: Clozapina, Olanzapina). Expectanța scăzută de viață a pacienților cu schizofrenie a fost evidențiată de numeroase studii (90, 91, 92, 93), iar moartea subită la această populație a identificat printre principalele cauze și bolile cardiovasculare (93, 94, 95). Aportul antipsihoticelor atipice la acest fenomen a făcut obiectul unor largi studii epidemiologice în special în SUA (96). Cu toate acestea datele găsite în literatura de specialitate referitoare la etiologia morții subite la pacienții cu schizofrenie sunt extrem de limitate și incomplete, în contrast cu numărul morților subite cardiace din populația generală care a fost raportat ca variind între 0.1-0.2% (97).

Acestea au fost considerentele pentru care ne-am propus să analizăm o cohortă consecutivă de pacienți având diagnosticul de schizofrenie și care au decedat în mod brusc, neașteptat, în timp ce erau internați în Spitalul de Psihiatrie din Brașov, în intervalul 1 ianuarie 1989 – 31 decembrie 2011. Am plecat de la premisa că principala cauză de deces a pacienților cu schizofrenie nu este diferită de aceea evidențiată în rândul populației generale: boala cardiovasculară.

În intervalul aflat în studiu au fost internați un număr de 7189 de pacienți având diagnosticul de schizofrenie. Dintre aceștia, 57 au murit subit în timpul internării fără să fi prezentat vre-un simptom nou. Nici unul dintre ei nu a murit din cauza vreunei traume fizice sau a unei supradoze accidentale. De asemenea nu a fost cazul vreunui suicid sau homicid. În cazul a 51 (89.5%) dintre cei 57 pacienți cu schizofrenie care au decedat subit și neașteptat s-a efectuat autopsia de către un anatomopatolog în cadrul Institutului Medico-Legal Local. Caracteristicile demografice, precum și caracteristicile psihopatologice ale pacienților cu schizofrenie care au decedat subit și neașteptat în timpul internării și cărora li s-a efectuat examen anatomopatologic sunt prezentate în tabelul 1.

Table 1

Demographic features and psychotropic drug treatment of schizophrenia inpatients who died suddenly and unexpectedly and had a post-mortem examination.

| Characteristic | Total (N = 51) | Myocardial infarction on autopsy (N = 27) | No myocardial infarction on autopsy (N = 24) | p |
|--|-------------------|--|---|------|
| Age (years \pm S.D.) | 55.9 \pm 9.4 | 53.9 \pm 9.0 | 58.3 \pm 9.9 | 0.10 |
| Male gender, N (%) | 29 (56.9%) | 16 (59.3%) | 13 (54.2%) | 0.71 |
| Duration of schizophrenia (years \pm S.D.) | 27.7 \pm 10.3 | 25.6 \pm 10.0 | 30.1 \pm 10.5 | 0.13 |
| Length of stay (days \pm S.D.) | 11.7 \pm 7.6 | 10.5 \pm 7.0 | 13.0 \pm 8.2 | 0.26 |
| Antipsychotic drugs at the time of death (N%) | | | | |
| First generation antipsychotics | 43 (83.4%) | 23 (85.4%) | 20 (83.3%) | 0.85 |
| Haloperidol | 38 (74.5%) | 19 (70.4%) | 20 (83.3%) | 0.28 |
| Levomepromazine | 19 (37.4%) | 9 (33.3%) | 10 (41.7%) | 0.54 |
| Chlorpromazine | 5 (9.8%) | 4 (14.8%) | 1 (4.2%) | 0.20 |
| Thiopropazine | 2 (3.9%) | 2 (7.4%) | 0 | 0.17 |
| Second generation antipsychotics (%) | 8 (15.7%) | 4 (14.8%) | 4 (16.7%) | 0.85 |
| Clozapine | 3 (5.9%) | 1 (3.7%) | 2 (8.3%) | 0.48 |
| Amisulpride | 3 (5.9%) | 2 (7.4%) | 1 (4.2%) | 0.62 |
| Olanzapine | 1 (2.0%) | 1 (3.7%) | 0 (0%) | 0.25 |
| Quetiapine | 1 (2.0%) | 0 (0.0%) | 1 (4.2%) | 0.28 |
| Number of antipsychotic drugs \pm S.D. | 1.43 \pm 0.58 | 1.41 \pm 0.64 | 1.46 \pm 0.51 | 0.76 |
| Antipsychotic polytherapy, N (%) | 20 (39.2%) | 9 (33.3%) | 11 (45.8%) | 0.36 |
| Chlorpromazine equivalent (mg/day \pm S.D.) | 420.1 \pm 187.1 | 410.2 \pm 198.3 | 431.3 \pm 173.6 | 0.69 |
| Other psychotropics at the time of death, N (%) | | | | |
| Benzodiazepines | 38 (74.5%) | 19 (70.4%) | 19 (79.2%) | 0.47 |
| Mood stabilizers | 18 (35.3%) | 12 (44.4%) | 6 (25%) | 0.15 |
| Antidepressants | 2 (3.9%) | 0 (0.0%) | 2 (8.3%) | 0.13 |

Din analiza buletinelor de autopsie reies următoarele:

- 52.9% dintre pacienți au avut infarct de miocard
- 11.8% pneumonie
- 7.8% obstrucție de căi aeriene superioare laringiene sau traheale prin bol alimentar
- 5.9% miocardită
- 2% cardiomiopatie, pericardită cronică, embolie pulmonară, accident vascular cerebral și tumoră cerebrală

Table 2

Causes of sudden, unexpected death in schizophrenia inpatients who had a post-mortem examination

| Cause of death | N (%) | 95% confidence interval |
|--------------------------|------------|-------------------------|
| Cardiovascular disorders | 32 (62.8%) | 49.5-76.0% |
| Myocardial infarction | 27 (52.9%) | 39.2-66.6% |
| Myocarditis | 3 (5.9%) | 0-12.3% |
| Dilated cardiomyopathy | 1 (2.0%) | 0-5.8% |
| Hemopericardium | 1 (2.0%) | 0-5.8% |
| Respiratory disorders | 11 (21.6%) | 10.3-32.9% |
| Pneumonia | 6 (11.8%) | 2.9-20.6% |
| Airway obstruction | 4 (7.8%) | 0.5-15.2% |
| Pulmonary embolus | 1 (2.0%) | 0-5.8% |
| Neurological disorders | 2 (3.9%) | 0-9.2% |
| Hemorrhagic stroke | 1 (2.0%) | 0-5.8% |
| Brain tumor | 1 (2.0%) | 0-5.8% |
| Unexplained | 6 (11.8%) | 2.9-20.6% |

Astfel, datele din examinările anatomopatologice susțin ipoteza conform căreia cauzele de moarte subită în schizofrenie nu diferă de acelea evidențiate în populația generală (98, 99, 100) precum și de acelea evidențiate de pacienții internați în spitale generale fără a avea afecțiuni psihiatrice severe (101, 102) și la care moartea subită este în mod primar determinată de boala arterială coronariană.

Referitor la celelalte cauze de deces și anume obstrucția căilor respiratorii superioare prin bol alimentar și tromboză venoasă profundă, acestea sunt strâns legate de tratamentul cu medicație antipsihotică cunoscută a determina atât disfagia secundară sindromului bradikinetic indus neuroleptic (103), concomitent cu sindromul mâncatului rapid (104), cât și riscului de tromboză venoasă profundă conducând la embolism pulmonar (105).

Pacienții cu schizofrenie decedați prin infarct de miocard (n=27) și aceia care au murit din altă cauză (n=24) nu au diferit sub raportul vârstei, sexului, duratei bolii, lungimii spitalizării, tratamentului psihotrop din timpul spitalizării și antecedentelor personale patologice (istoricului personal medical).

O majoritate a pacienților cu schizofrenie aparținând ambelor grupe au fost fumători (63% versus 66.7%; p=0.78); ambele grupe de pacienți au avut indexul de masă corporală (BMI) similare (25.0±3.3 versus 25.9±4.5 kg/m², p=0.40), de asemenea nivele ale glicemiei pe nemâncate mai mari sau egale cu 100 mg/dl (18.5% versus 16.7%; p=0.86) conform tabelului 3.

Table 3

Demographic features and autopsy findings in schizophrenia patients with unexplained sudden death

| Patient # | Age (years) | Gender | Body mass index | Smoker | Length of stay (days) | Autopsy findings |
|-----------|-------------|--------|-----------------|--------|-----------------------|---------------------------------|
| 1 | 32 | Male | 29.0 | Yes | 11 | Interstitial pulmonary fibrosis |
| 2 | 49 | Male | 20.1 | Yes | 6 | Coronary arteriosclerosis |
| 3 | 60 | Male | 27.3 | Yes | 10 | Myocardial dystrophy |
| 4 | 66 | Male | 32.7 | Yes | 6 | Coronary arteriosclerosis |
| 5 | 58 | Female | 21.1 | Yes | 2 | Coronary arteriosclerosis |
| 6 | 66 | Female | 25.5 | No | 4 | Chronic pericarditis |

În ciuda limitărilor generate de evaluarea incompletă înaintea decesului a factorilor de risc cardiovascular la pacienții constituind lotul de studiu, precum și absența informației referitoare la prevalența și etiologia morții subite în comunitatea județului Brașov (din care spitalul își primește pacienții), studiul efectuat de noi este primul studiu în care toate cauzele morților subite la pacienții cu schizofrenie au fost probate aproape în totalitate (89.5%) prin examen anatomopatologic.

3.4 Inovație în abordarea terapeutică a schizofreniei: titrarea rapidă a Clozapinei

Ifteni P, Nielsen J, **Burtea V**, Correll CU, Kane JM, Manu P, 2014. Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 130(1:25-9) (106).

Activitatea de cercetare s-a împletit strâns cu practica clinică de zi cu zi, într-o permanentă tendință de încorporare a resurselor disponibile, individualității fiecărui pacient în parte, și a celei mai adecvate abordări terapeutice. Am fost întotdeauna conștientă de faptul că nu există numai o singură cale în rezolvarea problemelor, rămânând deschisă noilor idei și abordări cerute de provocările ivite. Obligația de a furniza cea mai bună îngrijire pacienților, concomitent cu responsabilitatea de a proteja integritatea și siguranța atât a pacienților cât și a personalului medical, au impus o continuă dezvoltare a cunoștințelor și aplicării lor în practica medicală.

În acest context, la confluența dintre nivele înalte de psihopatologie însoțite adesea de marcate suferință personală și/sau marcată heteroagresivitate/periculozitate, cu insuficientul răspuns la alte abordări terapeutice standard, am inițiat o nouă strategie terapeutică de administrare orală a Clozapinei, la pacienții cu schizofrenie aflați în episod acut.

Clozapina este considerată prototipul antipsihoticelor atipice, fiind primul antipsihotic recunoscut ca „atipic” prin proprietățile de antagonizare atât a dopaminei (D2) cât și a serotoninei (5HT2A), ce nu determină efecte adverse extrapiramidale. Clozapina este recunoscută ca având cel mai complex profil farmacologic dintre antipsihoticele atipice și probabil unul dintre cele mai complexe portofolii de legare receptorială din toată psihofarmacologia.

Ea este considerată „gold-standard-ul” de eficiență în schizofrenie, cu o eficacitate extrem de robustă, al cărui mecanism nu este pe deplin elucidat. Deși majoritatea antipsihoticelor ocupă în general aproximativ 60% din receptorii D2, clozapina se situează din motive necunoscute sub această valoare. Nu produce efecte adverse extrapiramidale, nu induce diskinezie tardivă (fiind chiar utilizată în tratamentul acestei condiții a cărei severitate o reduce), nu determină creșterea prolactinei. Capacitatea ei de sedare, atât de mult căutată în tratamentul pe termen scurt, în timpul spitalizării când pacienții sunt agitați, agresivi, se datorește blocării într-o manieră egală a tuturor receptorilor implicați în sedare: muscarinici, histaminici și adrenergici, ceea ce o face și cel mai puternic sedativ dintre antipsihoticele atipice care de obicei nu reușesc să combine acțiunea potentă de antagonizare pe toți cei trei receptori implicați: receptorii muscarinici M1, receptorii histaminici H1 și receptorii adrenergici α -1. Blocarea receptorilor α -1 adrenergici la nivel central este asociată cu sedarea, în timp ce blocarea acestora la nivel periferic determină hipotensiune ortostatică.

Prezența acestor caracteristici de legare are implicații asupra rapidității timpului de titrare și/sau de schimbare acestui medicament. Este însă important de subliniat faptul că aceste caracteristici receptoriale fac din clozapină antipsihoticul de predilecție în tratarea pacienților psihotici agresivi și violenți. Profilul său farmacologic deosebit o face, de asemenea, să fie singurul antipsihotic cu o foarte bine documentată reducere a riscului de suicid în schizofrenie (7).

O serie de efecte adverse, printre care se numără: riscul de dezvoltare la 0.5-2% dintre pacienți a agranulocitozei (impunând monitorizarea leucocitelor periodic, pe toata durata tratamentului), riscul crescut de crize epileptice, în special la doze mari, salivă în exces, riscul crescut cardiometabolic, riscul de miocardită, au determinat scoaterea Clozapinei din primia linie de tratament. Ea rămâne însă singurul antipsihotic acolo unde toate au eșuat, în schizofrenia rezistentă la tratament, prin puternica și complexa acțiune terapeutică pe care o are.

Ghidurile terapeutice recomandă titrarea lentă a Clozapinei, prin administrarea unei doze de 12.5-25 mg/zi, atitudine ce conduce la atingerea dozei optime terapeutice într-un interval de aproximativ două săptămâni. Această abordare terapeutică implică aproape în mod automat adiția și a altor psihotrope în tentativa de a controla nivele înalte de psihopatologie, concomitent cu prelungirea suferinței pacientului și a spitalizării sale. Această practică ignoră, de asemenea, marea variabilitate individuală în metabolizarea acestei substanțe antipsihotice, în absența unor dovezi științifice legate de posibilele ei efecte adverse (hipotensiune arterială marcată și/sau convulsii). Această recomandare care nu a derivat din tirajuri de control ci mai degrabă din rapoartele asupra severei hipotensiuni arteriale observate în timpul testărilor clinice inițiale (studii de fază I, pe subiecți sănătoși) efectuate în închisorile din SUA.

În opoziție cu acest tip de abordare, metoda de administrare orală inițiată de noi începe cu 25 mg/doza urmată sub controlul tensiunii arteriale și al alurii ventriculare de administrarea unei doze de 25-50 mg de câte ori este nevoie la fiecare șase ore, până la controlul simptomelor de agitație/ostilitate/periculozitate, dar nu cu mai mult de 100 mg/zi. Doza terapeutică este atinsă astfel în 3-4 zile, fiind una strict individualizată sub raport risc/beneficiu.

Nu este admisă în metoda inițiată de noi administrarea nici unui alt psihotrop concomitent cu titrarea rapidă a clozapinei. Metoda se adresează numai pacienților cu schizofrenie care au mai fost tratați cu Clozapină anterior, de-a lungul vieții și au avut un răspuns favorabil, precum și acelor pacienți cu schizofrenie care nu au răspuns la alte antipsihotice sau care au dovedit a avea efecte adverse inacceptabile la acele antipsihotice în episodul curent. Nu este admisă ca primă abordare antipsihotică în schizofrenie, indiferent de nivelul de psihopatologie prezentat. Metoda titrării rapide a Clozapinei, impune de asemenea controlul săptămânal al leucocitelor în prima lună de terapie.

Studiul pe care l-am întreprins se referă la pacienții cu schizofrenie internați în perioada 1 ianuarie 2009 – 31 decembrie 2011 în Spitalul de Psihiatrie Brașov. În acest interval au fost internați 524 de pacienți cu schizofrenie în conformitate cu criteriile DSM-IV-TR. 111 pacienți (21.2%) au necesitat tratament cu Clozapină, abordarea lor efectuându-se prin metoda de titrare rapidă descrisă anterior, în acord cu procedurile aprobate de Comitetul de Etică al spitalului. Ajustarea dozelor de Clozapină în raport cu răspunsul terapeutic a fost permisă. Severitatea bolii a fost evaluată utilizând PANSS și CGI la internare și în ziua externării; efectele adverse au fost evaluate zilnic pe perioada spitalizării. Doza medie utilizată în primele 24 de ore a fost de 129 ± 75 mg (între 25-400 mg/zi). Controlul satisfăcător al simptomelor a fost obținut la o medie de 371.9 ± 181.2 mg/zi, după 5.1 ± 4.0 zile. După o spitalizare de 28.3 ± 13.6 zile, scorurile PANSS la externare au fost 60.3 ± 6.1 .

Au fost analizate și comparate două subgrupuri din lotul pacienților aflați în studiu (N=111): acela al pacienților care au făcut anterior tratament cu Clozapină (constituit din 73 subiecți) și subgrupul pacienților care au primit pentru prima dată Clozapina întrucât nu au răspuns la antipsihotice și care a fost constituit din 38 de subiecți.

Caracteristicile demografice și psihopatologice ale pacienților cu schizofrenie aparținând celor două subgrupuri, la internare, sunt prezentate în tabelul 1.

Table 1. Demographic and psychiatric characteristics on admission

| Characteristic | | Total (N = 111) | Prior exposure to clozapine (N= 73) | No prior exposure to clozapine (N = 38) | P |
|----------------|------------------------------------|--------------------------|---|--|-------|
| SD | Age, years ± | 42.1 ± | 42.6 ± 11.2 | 41.2 ± | 0.536 |
| | 11.3 | | | 11.6 | |
| | Male Gender, N (%) | 58 (52.2%) | 39 (53.4%) | 19 (50%) | 0.731 |
| (%) | Smoking, N | 99 (89.18%) | 68 (93.15%) | 31 (81.57%) | 0.032 |
| | Schizophrenia type | | | | |
| | Paranoid | 72 (64.9%) 20 (18.0%) | 52 (71.2%) 9 (12.3%) | 20 (52.6%) 11 (28.9%) | 0.073 |
| | Undifferentiated | 19 (17.12%) | 12 (16.44%) | 7 (18.3%) | |
| | Disorganized | | | | |
| | Age of onset, years ± SD | 23.5 ± 7.0 | 23.5 ± 7.4 | 23.5 ± 6.3 | 0.97 |
| | Duration of Illness, years ± SD | 18.56 ± | 19.1 ± 9.4 | 17.7 ± 9.7 | 0.461 |
| | 9.5 | | | | |
| | GAF, score ± | 21.4 ± 6.8 | 20.8 ± 6.9 | 22.4 ± 6.4 | 0.254 |
| SD | | | | | |
| | CGI, score ± | 5.6 ± 0.6 | 5.7 ± 0.5 | 5.6 ± 0.6 | 0.481 |
| SD | | | | | |
| | PANSS, score | 104.1 ± | 104.3 ± 2.9 | 103.8 ± | 0.483 |
| ± SD | 3.8 | | | 5.1 | |

GAF, global assessment of function; CGI, clinical global impression; PANSS, positive and negative symptom scale.

Analiza comparativă a acestor două subgrupe a evidențiat faptul că doza de Clozapină în prima zi de tratament a fost între 25-300 mg/zi în grupul cu expunere anterioară la Clozapină și între 25-400mg/zi în grupul celor cărora li s-a administrat pentru prima dată. Doza de clozapină utilizată în primele 24 de ore a fost semnificativ mai mică (115.1 versus 155.9 mg; p=0.006) și timpul necesar pentru controlul satisfăcător al simptomelor semnificativ mai lung (4.2 versus 7.1 zile) în grupul pacienților cu schizofrenie și expunere anterioară la clozapină așa cum se poate vedea din tabelul 2.

Table 2. Clozapine dosage and duration of hospitalization

| Characteristic | Total (N = 111) | Prior exposure to clozapine (N = 73) | No prior exposure to clozapine (N = 38) | P |
|---|--------------------|--|--|-------|
| Dose on first day of treatment, mg \pm SD | 129.1 \pm 75.4 | 115.1 \pm 52.7 | 155.9 \pm 101.9 | 0.006 |
| Maximum dose, mg \pm SD | 371.9 \pm 181.2 | 352 \pm 176.1 | 408.6 \pm 187.5 | 0.124 |
| Duration of hospitalization, days \pm SD | 28.3 \pm 13.6 | 25.3 \pm 12.3 | 33.9 \pm 14.4 | 0.001 |
| PANSS at discharge, score \pm SD | 60.3 \pm 6.1 | 60.5 \pm 5.4 | 59.8 \pm 7.4 | 0.539 |
| Day of Maximum dose, days \pm SD | 5.1 \pm 4.0 | 4.2 \pm 3.1 | 7.1 \pm 4.9 | 0.001 |
| Dose at discharge (mg/day) | 351.6 \pm 140.5 | 333.6 \pm 134.6 | 368.4 \pm 149.9 | 0.06 |

PANSS, positive and negative symptom scale.

Tensiunea arterială a fost în limite normale în ambele subgrupe, cea mai mică tensiune arterială sistolică a fost de 100 mmHg. Alura ventriculară a fost similară în ambele subgrupe (92.4 \pm 18.6 versus 85.0 \pm 12.8), cu un maxim de 135 bătăi pe minut. Valorile neutrofilelor la sfârșitul perioadei de titrare au fost 4980 \pm 543 în subgrupul tratat anterior cu Clozapină și 5150 \pm 589 în cadrul celui de-al doilea subgrup. Nu au fost înregistrate efecte adverse majore în perioada spitalizării; de asemenea nu au fost raportate de pacienți și/sau aparținători efecte adverse majore în intervalul de o lună după externare.

În urma experienței noastre se poate aprecia că titrarea rapidă a fost sigură și nici unul dintre efectele adverse serioase (prăbușirea tensiunii arteriale, agranulocitoză, miocardită, crize convulsive) nu au fost semnalate, atât în cazul pacienților tratați anterior cu Clozapină cât și în cazul celor tratați pentru prima dată cu acest antipsihotic.

În ciuda limitărilor studiului (mărimea lotului de studiu, absența unui grup randomizat de control tratat prin metoda lentă tradițională, absența dozărilor plasmatiche de Clozapină și Norclozapină), trebuie subliniat faptul că acesta este primul studiu care și-a propus evaluarea siguranței și fezabilității titrării rapide a Clozapinei.

Printre avantajele tirării rapide a Clozapinei se numără:

- evitarea administrării concomitente a benzodiazepinelor (combinație care a fost asociată cu creșterea riscului de moarte subită)(107)
- evitarea administrării concomitente a stabilizatorilor de dispoziție
- controlul rapid și satisfăcător al simptomelor în numai 5 zile
- dozarea zilnică flexibilă a Clozapinei în funcție de tolerabilitatea la Clozapină a fiecărui individ în parte (aspect ce ține cont de marcată heterogenitate a genelor ce contribuie la performanța metabolică a sistemului citocromului P450 (108) cu implicații în biodisponibilitatea observată după administrarea aceleiași doze de Clozapină (109)
- monitorizarea atentă a efectelor adverse: tensiunea arterială, alura ventriculară, simptome de gripă, dispnee, palpitații, durere în piept, edeme

Relevanța și impactul internațional al acestei abordări terapeutice inovatoare au fost concretizate prin publicarea ei în revista *Acta Psychiatrica Scandinavica* (106).

Metoda de titrare rapidă a Clozapinei a suscitat un marcat interes în Europa, America de Nord și Australia, unde, de altfel, a existat o raportare recentă de includere în protocoalele terapeutice a micșorării duratei de titrare a Clozapinei de la 14 zile la 9 zile, cu menținerea însă a dozelor zilnice scăzute (actuale) în primele trei zile. Opinia generală pare să agreeze ideea că, cel puțin pentru acei pacienți cu schizofrenie care necesită un control rapid al simptomelor, metoda tradițională de titrare lentă a Clozapinei ar putea fi abandonată.

3.5 Condiții psihiatrice severe – abordări terapeutice pe măsură

Ifteni P, Correll CU, Nielsen J, **Burtea V**, Kane JM, Manu P. Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014 Sep;166:168-72. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.020. Epub 2014 May 20. (110)

Desfășurarea activității clinice într-un departament de psihiatrie de urgență, cu implicite probleme ridicate de acest tip de patologie, și-a pus amprenta asupra stilului cognitiv caracteristic managementului terapeutic caracterizat prin decizii clinice complexe și rapide care să ia în considerație severitatea simptomelor, gradul de pericolozitate pentru sine sau alții, suferința mintală a pacientului, dizabilitatea indusă de simptome, riscul și beneficiile tratamentelor disponibile. Pasul spre inovație nu este unul mare în acest model de activitate medicală, mai ales când este susținut de o bază teoretică științifică subiacentă. Suportul datelor din literatura de specialitate sugerând proprietățile antimaniacale ale Clozapinei, considerată a avea proprietăți certe de stabilizare a dispoziției, concomitent cu povara îngrijirii acestei categorii dificile de pacienți, ne-a determinat să extindem practica de administrare orală a Clozapinei prin titrarea rapidă la pacienții cu tulburare bipolară I în episod maniacal / mixt cu sau fără simptome psihotice, dar cu nivele psihopatologice înalte. Numeroși autori (111-116) au evidențiat utilitatea Clozapinei în managementul episoadelor maniacale și mixte, unde aceasta le reduce semnificativ severitatea simptomelor, concomitent cu scăderea medicației psihotrope adiționale și a numărului și duratei spitalizărilor psihiatrice.

Plecând de la experiența avută prin utilizarea metodei administrării orale a Clozapinei cu titrarea rapidă în cazul pacienților cu schizofrenie, care și-a dovedit eficiența și siguranța de-a lungul anilor și ipotézând faptul că aceasta ar putea fi la fel de eficientă și sigură în rândul populației pacienților bipolari, am aplicat-o acelor pacienți internați pentru episod maniacal sau mixt, evidențiind nivele înalte psihopatologice (CGI > 5), ce nu au putut fi controlate prin utilizarea altor psihotrope. Procedura titrării rapide a Clozapinei rămâne una strict individualizată, dependentă și reflectând nevoile pacientului, în care doza inițială de 12.5 sau 25 mg este considerată ca o doză test de abordare a pacientului prin această procedură. Dacă doza inițială este bine tolerată, pacientul poate parcurge etapele titrării rapide cu creșterea cu 25-50 mg/doză la fiecare șase ore dar nu cu mai mult de 100 mg/zi, până la atingerea nivelului care controlează simptomele.

Cercetarea asupra acestei metode de tratament a fost una retrospectivă și pseudo-randomizată, cu pacienți internați alternativ (o zi și o zi) în două departamente de psihiatrie adulți, utilizând una titrarea standard în abordarea terapeutică cu Clozapină a pacienților bipolari și una titrarea rapidă, în perioada 1 ianuarie 2005 – 31 decembrie 2013.

În acest interval au fost internați un număr de 931 pacienți diagnosticați cu tulburare bipolară I în conformitate cu criteriile DSM-IV-TR. Din această cohortă 67 de indivizi (7.2%)

au necesitat tratament cu Clozapină. Consimțământul pentru tratament a fost obținut în acord cu procedurile stipulate de Comitetul de Etică al spitalului.

Au fost abordați terapeutic cu Clozapina numai acei pacienți în episod maniacal sau mixt ale căror simptome nu s-au îmbunătățit după două sau mai multe tratamente cu alte antipsihotice de primă linie în asociere cu agenți stabilizatori de dispoziție. Administrarea Clozapinei s-a efectuat cel mai adesea prin monoterapie. Zilnic, acești pacienți au fost monitorizați sub raportul tensiunii arteriale, alurii ventriculare, temperaturii și efectelor adverse. Severitatea bolii a fost evaluată pe scala CGI, la internare, la începutul tratamentului cu Clozapină și în ziua externării din spital.

Caracteristicile demografice precum și unele variabile psihopatologice ale subgrupului tratat prin metoda titrării rapide cu Clozapină (N=41) versus grupul tratat prin metoda titrării standard a Clozapinei (N=26), sunt prezentate în tabelul 1.

Table 1

Demographic features and psychiatric characteristics.

| Characteristic | Total (N = 67) | Rapid clozapine titration (N = 44) | Standard clozapine titration (N=23) | p-Value |
|--|-------------------|---------------------------------------|--|---------|
| Age, years \pm S.D. | 39.6 \pm 13.0 | 41.3 \pm 12.7 | 36.3 \pm 13.0 | 0.14 |
| Male gender, N (%) | 37 (55.2%) | 27 (61.4%) | 10 (43.5%) | 0.16 |
| Smoking, N (%) | 43 (64.2%) | 28 (63.6%) | 15 (65.2%) | 0.88 |
| BMI (kg/m ² \pm S.D.) | 25.3 \pm 3.1 | 25.3 \pm 3.4 | 25.4 \pm 2.7 | 0.97 |
| Bipolar disorder subtype | | | | |
| Manic episode | 46 (68.7%) | 30 (68.2%) | 16 (69.6%) | 0.91 |
| Mixed episode | 21 (31.3%) | 14 (31.8%) | 7 (30.4%) | 0.91 |
| Psychotic features | 25 (37.3%) | 13 (29.6%) | 12 (52.2%) | 0.07 |
| Age of onset, years \pm S.D. | 28.0.0 \pm 9.0 | 29.3 \pm 9.8 | 25.5 \pm 7.0 | 0.10 |
| Substance use disorder | | | | |
| Alcohol | 27 (40.3%) | 17 (38.6%) | 10 (43.5%) | 0.70 |
| Drugs | 5 (7.5%) | 2 (4.6%) | 3 (13.0%) | 0.22 |
| Duration of illness, years \pm S.D. | 11.6 \pm 9.8 | 12.0 \pm 9.0 | 10.8 \pm 11.1 | 0.64 |
| CGI _s at baseline, score \pm S.D. | 6.0 \pm 0.6 | 6.0 \pm 0.7 | 6.0 \pm 0.4 | 0.99 |

CGI_s: Clinical Global Impression, severity

Din totalul pacienților necesitând tratament cu Clozapină (N=67), 25 de pacienți au avut cel puțin două tratamente fără succes cu alte antipsihotice înainte de internarea în spital, astfel încât administrarea Clozapinei s-a făcut din prima zi de spital. Proporția pacienților considerați refractari la tratament, la internare, a fost mai mare în rândul celor internați în departamentul utilizând metoda de titrare rapidă a Clozapinei (52.3% versus 13.0% și cu un p=0.002).

Numărul tratamentelor cu antipsihotice anterioare inițierii tratamentului cu Clozapină precum și dozele maxime ale acestora nu au fost semnificativ diferite în cadrul celor două subgrupe, așa cum se poate observa în tabelul 2.

Table 2
Psychotropic treatment prior to starting clozapine

| Characteristic | Total (N=67) | Rapid clozapine titration (N=44) | Standard clozapine titration (n=23) | p-Value |
|---|-----------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| Patients receiving antipsychotic trials during hospitalization prior to starting clozapine | 41 (61.2%) | 21 (47.7%) | 20 (87.0%) | 0.002 |
| Haloperidol | | | | |
| Number of patients | 23 (34.3%) | 12 (27.3%) | 11 (47.8%) | 0.10 |
| Maximum dose, mg ± S.D | 9.6 ± 3.8 | 10.6 ± 4.5 | 8.4 ± 2.8 | 0.18 |
| Olanzapine | | | | |
| Number of patients | 18 (26.9%) | 9 (20.5%) | 9 (39.1%) | 0.11 |
| Maximum dose, mg ± S.D | 18.9 ± 3.3 | 18.9 ± 3.3 | 18.9 ± 3.3 | 1.0 |
| Levomepromazine | | | | |
| Number of patients | 12 (17.9%) | 8 (18.2%) | 4 (17.4%) | 0.94 |
| Maximum dose, mg ± S.D | 106.3 ± 78.9 | 93.8 ± 58.7 | 131.2 ± 114.3 | 0.45 |
| Quetiapine | | | | |
| Number of patients | 11 (16.4%) | 7 (15.9%) | 4 (17.4%) | 0.88 |
| Maximum dose, mg ± S.D | 627.3 ± 163.4 | 614.3 ± 146.4 | 650.0 ± 191.5 | 0.73 |
| Amisulpride | | | | |
| Number of patients | 4 (6%) | 1 (2.3%) | 3 (13.0%) | 0.09 |
| Maximum dose, mg ± S.D | 575.0 ± 173.2 | 800.0 ± 0.0 | 500 ± 173.2 | 0.27 |
| Aripiprazole | | | | |
| Number of patients | 3 (4.5%) | 2 (4.6%) | 1 (4.4%) | 0.97 |
| Maximum dose, mg ± S.D | 16.7 ± 0.0 | 20.0 ± 0.0 | 10 ± 0.0 | |
| Inpatient Antipsychotic Trials Prior to Starting Clozapine | 1.1 ± 1.0 | 0.8 ± 1.1 | 1.4 ± 0.8 | 0.06 |
| Valproate use | | | | |
| Number of patients | 57 (85.1%) | 36 (81.8%) | 21 (91.3%) | 0.28 |
| Maximum dose, mg ± S.D | 1121.1 ± 403.3 | 1090.3 ± 4242.7 | 1173 ± 365.9 | 0.45 |

Cele două subgrupe de pacienți au fost similare și sub raportul severității criteriilor la inițierea tratamentului cu Clozapină și de asemenea la externare.

Severitatea simptomelor la începutul tratamentului cu clozapină și dimensiunea modificării acestora așa cum sunt relevate din CGI-S în momentul externării au fost similare în cele două grupe. În grupul pacienților cu titrare rapidă a clozapinei, doza maximă medie de clozapină a fost de 360 mg /zi, doză care a fost atinsă în 4.4 zile de la începutul administrării, în timp ce în subgrupul cu titrare standard a clozapinei doza medie maximă de clozapină a fost de 387mg/zi doză ce a fost atinsă într-un interval de 12.4 zile de la începutul administrării clozapinei, așa cum se vede în tabelul 3.

Table 3

Clozapine titration time, dose and effect

| Characteristic | Total (N=67) | Rapid clozapine titration (N=44) | Standard clozapine titration (n=23) | p-Value |
|--|---------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Days in hospital until clozapine initiation ± S.D. | 7.7 ± 8.1 | 6.7 ± 8.4 | 9.3 ± 7.5 | 0.19 |
| Titration days ± S.D. | 7.1 ± 1.2 | 4.4 ± 1.0 | 12.4 ± 1.6 | <0.001 |
| First day dose, mg ± S.D. | 64.2 ± 21.3 | 84.1 ± 25.9 | 26.1 ± 5.2 | <0.001 |
| Maximum dose, mg ± S.D. | 369.8 ± 118.5 | 360.8 ± 108.7 | 387.0 ± 135.9 | 0.39 |
| CGI-S when clozapine started ± S.D. | 5.9 ± 0.4 | 5.9 ± 0.5 | 6.0 ± 0.3 | 0.41 |
| Days in hospital between clozapine initiation and readiness for discharge ± S.E. | 14.2 ± 0.6 | 12.9 ± 0.9 | 15.8 ± 1.0 | 0.038 |
| CGI-S at time of discharge ± S.D. | 3.1 ± 0.3 | 3.1 ± 0.4 | 3.1 ± 0.3 | 0.96 |

CGI-S: Clinical Global Impression Scale-Severity

Durata medie a spitalizării a fost de 26.3±10.8 zile în grupul celor cu titrare rapidă a Clozapinei și de 33.3±10.4 zile în grupul celor cu titrare standard. Numărul de zile de la începutul tratamentului cu Clozapină și până la momentul considerării unui pacient ca fiind gata de externare a fost semnificativ mai scurt în grupul cu titrarea rapidă (12.7±6.3 versus 16.5±5.8). Clozapina a fost discontinuată la 5 (7.5%) pacienți: un pacient a dezvoltat o excesivă sedare în timpul titrării standard și alți patru din grupul cu titrarea rapidă au avut următoarele motive: unul și-a retras consimțământul, unul a dezvoltat hipotensiune asimptomatică, unul a avut pneumonie și unul sedare excesivă. Oricum, nu au existat diferențe între efectele adverse necesitând discontinuarea Clozapinei între cele două scheme de titrare. Deși nu am detectat nici o diferență cu privire la efectele adverse sau complicații între cele două strategii de titrare, literatura de specialitate avertizează psihiatrii asupra unor simptome cum ar fi febra sau simptome asemănătoare răcelii în primele două luni de tratament cu Clozapină ce pot fi expresia simptomelor inițiale ale miocarditei (117).

Trebuie subliniat faptul că, deși studiile legate de utilizarea Clozapinei în tulburarea bipolară sunt în număr mic, așa cum probabil este și gradul ei redus de utilizare, aspect relevat în studiul din 2012 al lui Nielsen et al (112), Clozapina este recomandată în tratamentul tulburărilor bipolare care nu au răspuns la alte antipsihotice de către Federația Mondială a Societăților de Psihiatrie Biologică (118).

Deși și alte studii au arătat utilitatea Clozapinei în tratamentul tulburării bipolare refractare la tratament (119), cercetarea efectuată de noi pe parcursul a nouă ani demonstrează pentru prima dată la nivel mondial eficiența și siguranța administrării Clozapinei prin metoda titrării rapide la pacienții cu tulburare bipolară I refractară la tratament. Cercetarea s-a concretizat prin publicarea studiului în Journal of Affective Disorder (110).

3.6 Înapoi în comunitate: viața de zi cu zi și alegerea morții

3.6.1 Factori socioeconomiți implicați în suicid

Moga M, **Burtea V**, Ifteni P. Socioeconomic Status and Psychological Factors Involved in Suicide. 2014 Revista de Cercetare și Intervenție Sociala 45:230-239. (120)

Actul intenționat de a-și pune capăt vieții sau suicidul, constituie o problemă majoră de sănătate publică, nu numai una filozofică, ținând cont de faptul că suicidul reprezintă a treia cauză de deces la adolescenți și că în general lui i se datoresc între 0.4-0.9% dintre toate morțile (121).

Comportamentul suicidar este comun printre persoanele tinere recunoscute a avea un contact scurt și sporadic cu serviciile de sănătate mintală (122). Acest aspect a fost relevat în studiul unei echipe australiene de cercetători care a analizat comportamentul suicidar într-un lot de 140 de tineri trimiși spre examinare către servicii de psihiatrie. S-a constatat că dintre aceștia 57% aveau ideea suicidară, iar 39% tentative de suicid în anii precedenți. Autorii au menționat faptul că acest comportament suicidar s-a menținut în următorii ani la acele persoane care nu au acceptat sau au întrerupt tratamentul psihotrop, spre deosebire de aceia care au continuat să îl ia.

Factori sociali, legali și religioși concură la limitarea acurateței datelor de morbiditate și mortalitate (spre exemplu, anumite țări islamice consideră suicidul drept o crimă ce este ca atare investigată de Direcția de Investigații Criminale a Ministerului de Interne, și nu o corelează cu prezența unor afecțiuni psihiatrice ca motiv de suicid (123).

Pe de altă parte mass-media, ca factor permanent și potent este de mult timp recunoscută de către cercetători ca având o contribuție importantă la incidența actelor de suicid subsecvente publicării (124). Prin raportarea actelor de suicid, mass-media crează o oportunitate pentru transmiterea comportamentului suicidar printr-un proces în care suicidul devine un model pentru alte acte suicidare succesive (125). Există, astfel, o evidență considerabilă asupra faptului că istorisirile actelor suicidare din mass-media, incluzând articolele din ziar, dramatizările fictive (126) sunt urmate de o creștere semnificativă a numărului cazurilor de suicid. Studiile arată că magnitudinea creșterii fenomenului suicidar este direct proporțională cu cantitatea de publicitate făcută acelei istorisiri (127), astfel încât repetiția reprezintă un factor crucial de potențial de imitare a istorisirilor din ziare. La acest aspect concură, de asemenea, alături de frecvența publicației, plasamentul pe prima pagină a ziarului (125) sau spații masive alocate. Statutul de celebritate al victimei alături de glorificarea și raționalizarea actului suicidar par de asemenea să aibă un mai frecvent efect imitativ suicidar (128). Glorificarea actului suicidar (interpretarea sa ca fiind o situație de autosacrificare, nobilă, eroică), romanticizarea acestuia prin analogia cu povestea de

dragoste interzisă dintre Romeo și Julieta, căutarea senzaționalului și a apariției în prim-planul opiniei publice (125) sunt toate aspecte cu un mult mai posibil efect imitativ al suicidului.

În ciuda recomandărilor naționale și internaționale efectuate mass-mediei s-a constatat că încă: mai mult de 60% dintre raportările actelor suicidare continuă să apară pe prima pagină a ziarelor; 20% dintre titlurile principale accentuează senzaționalul suicidului; suicidul celebriților este de asemenea suprareprezentat și suprareluat; aproape 60% dintre rapoartele apărute în mass-media conțin informații în legătură cu metoda de suicid utilizată; numai 20% dintre articole conțin referiri la bolile mintale; 40% dintre raportări citează în mod singular motivul suicidului și mai puțin de 15% dau informații referitoare la prevenția suicidului.

Alți factori sociopsihologici acreditați a crește riscul de suicid sunt tensionarea sau doliul, ceea ce face din aceste categorii de persoane ținta unor programe de screening și prevenție a suicidului în efortul de a le oferi motivația de a trăi prin intervenții psihologice și/sau psihofarmacologice centrate pe stabilirea unor ținte personale adecvate, întărirea atitudinii pozitive și tratamentul depresiei patologice.

Există, de asemenea, o permanentă dezbatere legată de asocierea dintre lipsa locului de muncă și creșterea riscului de suicid. Fără a putea nega contribuția directă a statutului ocupațional asupra comportamentului suicidar, trebuie relevate anumite aspecte socioeconomice (cum ar fi nivelul economic al țării respective) și care vin să accentueze incidența fenomenului suicidar, explicând în felul acesta rezultatele diferențiate ale studiilor pe această temă.

Aspecte oarecum paradoxale din acest punct de vedere au fost raportate în Irlanda ultimilor ani, țară în care creșterea nivelului prosperității populației precum și valorile religioase mult mai prezente decât în restul țărilor europene nu explică câtuși de puțin ratele în creștere de suicid (129).

Suicidul este adesea cea mai comună cauză de moarte în mediile corecționale, incluzând pușcăriile (130), conform Organizației Mondiale a Sănătății. Ghidurile de consens asupra procedurilor de prevenție a suicidului în închisori, utilizează cele mai noi date epidemiologice legate de fenomenul suicidar în aceste medii, încorporând informații legate de factorii de risc specifici, examinează evaluarea, monitorizarea și managementul aspectelor evidențiate, inclusiv a comportamentului suicidar manipulativ. Diferențele semnificative între țări fac obiectul unor discuții punctuale cu necesitatea includerii în activitățile de prevenție a suicidului a ofițerilor angajați, a altor angajați ai închisorilor, a celorlalți condamnați, a preoților, asistenților comunitari, etc.

În ciuda modificărilor substanțiale (economice, sociale, tehnologice) în Asia ultimei decade, datele epidemiologice referitoare la suicid au rămas înalte și neschimbate, în special în rândul persoanelor în vârstă.

Suicidologii contemporani nu sunt convingiți că o anumită structură a personalității este asociată cu suicidul. Dintre toate trăirile corelate cu suicidul, lipsa de speranță s-a relevat a fi unul dintre cei mai acurați indicatori ai riscului suicidar pe termen lung (131).

În afara factorilor patologici și genetici: prezența bolilor psihiatrice (132-134), a afecțiunilor somatice, a deficitelor serotoninei (135) și a nivelelor scăzute de colesterol seric (136-138), numeroși factori sociali par să contribuie la amploarea fenomenului. Astfel sexul masculin, vârsta înaintată, nivelul economic scăzut, izolarea socială (persoane divorțate, văduve, singure), lipsa ocupației, alături de abuzul de alcool, contribuie la creșterea ratei suicidului.

Cercetarea efectuată de noi a inclus toate cazurile de tentative de suicid și suicid complet înregistrate în intervalul 1 ianuarie 2011-31 decembrie 2013 în documentele Serviciului de Medicină Legală din Brașov, ale Spitalului Județean (UPU) Brașov și ale Spitalului de Psihiatrie și Neurologie Brașov.

Datele colectate au cuprins pe lângă variabilele socio-demografice, antecedentele personale patologice psihiatrice, metodele de suicid utilizate și concentrația de alcool în sânge.

A fost identificat astfel un lot de 545 subiecți internați în serviciul UPU al Spitalului Județean pentru tentativă de suicid. Dintre aceștia, 355 (65.15%) supraviețuitori au fost referiți Spitalului de Psihiatrie pentru tratament psihiatric și consiliere psihologică, iar 190 (34.85%) au reprezentat grupul celor cu suicid complet. Caracteristicile sociodemografice analizate (vârstă, gen, mediu rezidențial, nivel educațional, status ocupațional, status socioeconomic), afecțiuni psihiatrice asociate sunt relevate în tabelul 1.

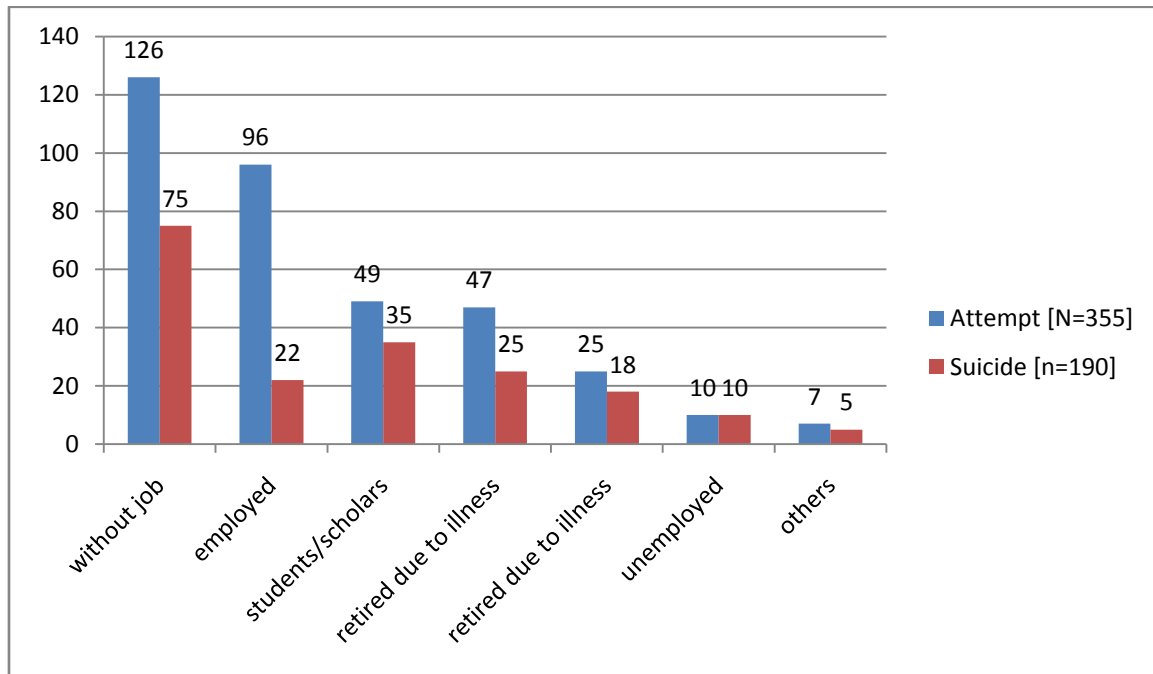
Table 1. *Descriptive statistics*

| Characteristic | Subjects N=545 | Subjects with suicide attempt | | Subjects with fatal suicide | | P value |
|------------------------|-------------------|----------------------------------|------|--------------------------------|------|---------|
| | | N = 355 | % | N=190 | % | |
| Age groups (years) | | | | | | |
| 18-30 | 140 | 92 | 25.9 | 48 | 25.3 | NS |
| 31-40 | 110 | 73 | 20.5 | 37 | 19.5 | NS |
| 41-50 | 182 | 121 | 34.2 | 61 | 32.1 | NS |
| 51-60 | 70 | 44 | 12.4 | 26 | 13.6 | NS |
| 61-70 | 34 | 20 | 5.6 | 14 | 7.4 | NS |
| >70 | 9 | 5 | 1.4 | 4 | 2.1 | NS |
| Gender | | | | | | |
| Male | 293 | 159 | 44.8 | 134 | 70.5 | 0.01 |
| Female | 252 | 196 | 55.2 | 56 | 29.5 | 0.01 |
| Residence area | | | | | | |
| Urban | 332 | 201 | 56.6 | 131 | 68.9 | 0.05 |
| Rural | 213 | 154 | 43.4 | 59 | 31.1 | 0.05 |
| Education level | | | | | | |
| 1 to 8 years | 158 | 89 | 25.1 | 69 | 36.3 | 0.05 |
| 9-12 years | 281 | 211 | 59.4 | 70 | 36.8 | 0.01 |
| > 12 years | 106 | 55 | 15.5 | 51 | 26.9 | 0.05 |
| Occupation | | | | | | |
| without job | 201 | 126 | 35.5 | 75 | 39.5 | NS |
| employed | 118 | 96 | 27.1 | 22 | 11.6 | 0.01 |
| students/scholars | 84 | 49 | 13.8 | 35 | 18.5 | NS |
| retired due to illness | 72 | 47 | 13.2 | 25 | 13.1 | NS |
| retired | 43 | 25 | 17.1 | 18 | 9.5 | NS |
| unemployed | 15 | 5 | 1.4 | 10 | 5.3 | 0.05 |
| others | 12 | 7 | 1.9 | 5 | 2.5 | NS |
| Socio-economic status | | | | | | |
| Low | 316 | 196 | 55.2 | 120 | 63.1 | NS |
| Medium | 214 | 149 | 41.9 | 65 | 34.2 | NS |
| High | 15 | 10 | 2.9 | 5 | 6.7 | NS |
| Psychiatric diseases | | | | | | |
| Depression | 150 | 96 | 27.1 | 54 | 28.4 | NS |
| Schizophrenia | 46 | 31 | 8.7 | 15 | 7.9 | NS |
| Adjustment disorder | 20 | 17 | 4.8 | 3 | 1.5 | 0.05 |
| Alcoholism | 235 | 145 | 40.9 | 90 | 47.3 | NS |

Analiza comparativă a două grupe: subiecți cu tentative de suicid versus subiecți cu suicid complet a relevat faptul că ambele grupe s-au caracterizat printr-un status socio-economic scăzut (calculat în baza venitului anual și al absenței unui loc de muncă) 55.2% și respectiv 63.1%. 35.5% (n=126) dintre pacienții cu tentativă de suicid nu aveau nici un loc de muncă și nici o asigurare medicală. În grupul suicidului complet 39.5% (n=75) se aflau în aceeași situație, aspect statistic semnificativ comparativ cu celelalte categorii incluse

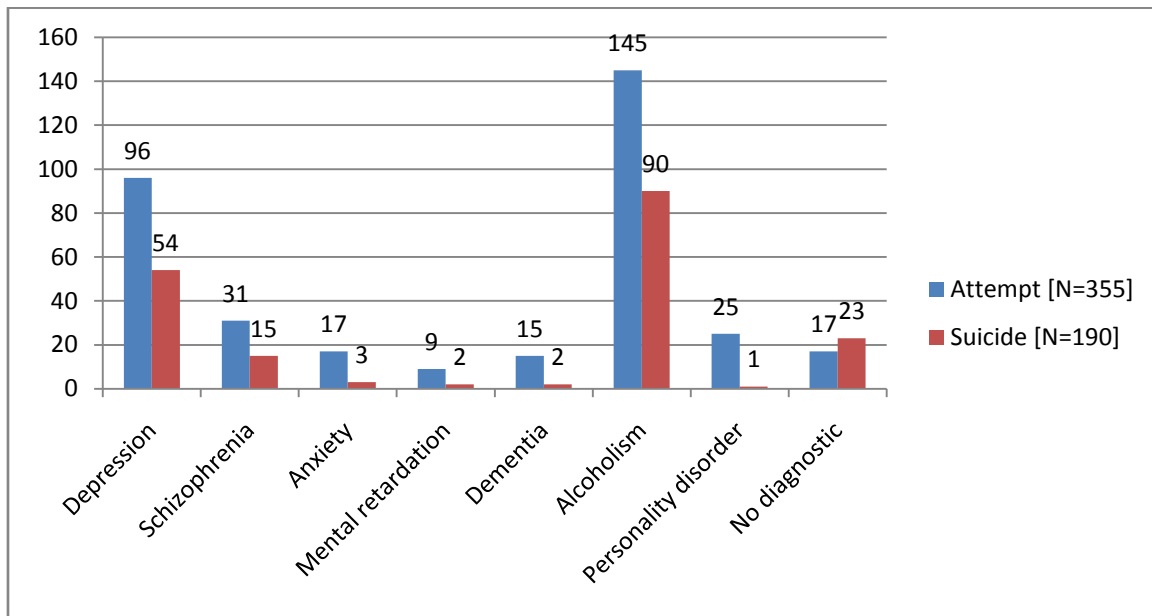
(angajați, studenți, pensionari de vârstă, pensionari de boală, șomeri, etc.) așa cum se poate vedea în figura 1.

Figure 1. The professional status of patients



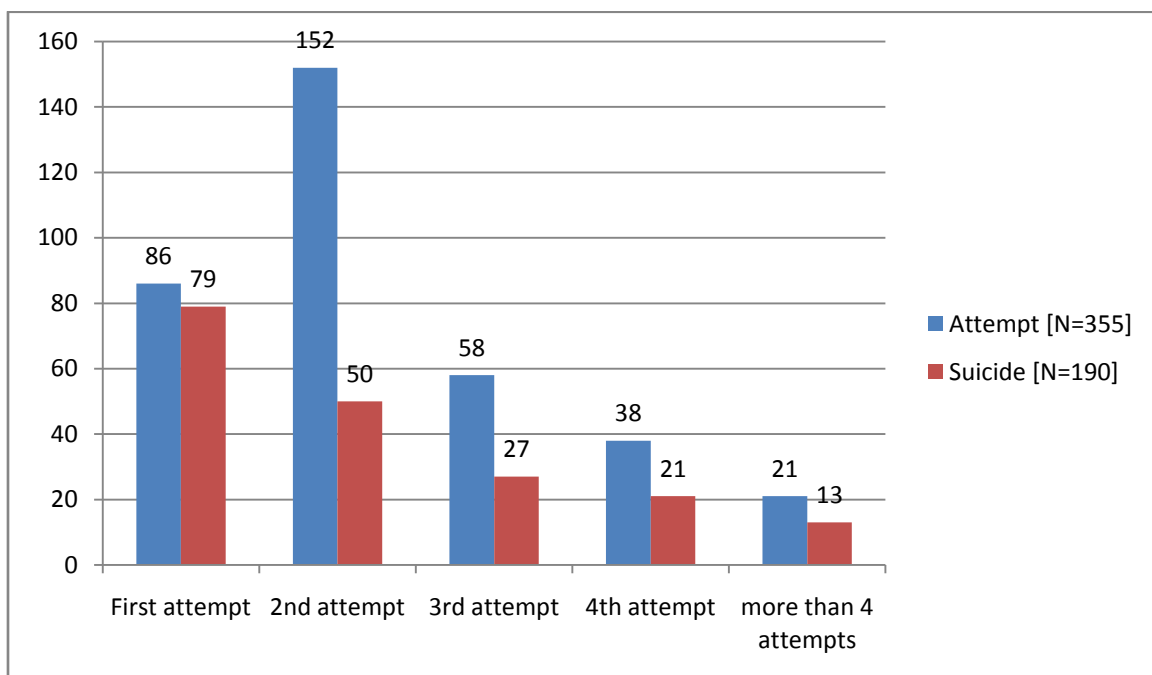
Abuzul de alcool a fost cea mai frecventă condiție în timpul comiterii tentativei de suicid/suicidului complet, reprezentând 40.1% și respectiv 46.37% în cazurile fatale, unde media de vârstă a indivizilor a fost și semnificativ mai scăzută (40.00 ani versus 47.02 ani), la concentrații ale alcoolului în sânge de peste 2.00 g/dl, comparativ cu aceia cu o concentrație a alcoolului în sânge mai mică de 1.00 g/dl.

Figure 3. Psychiatric diseases



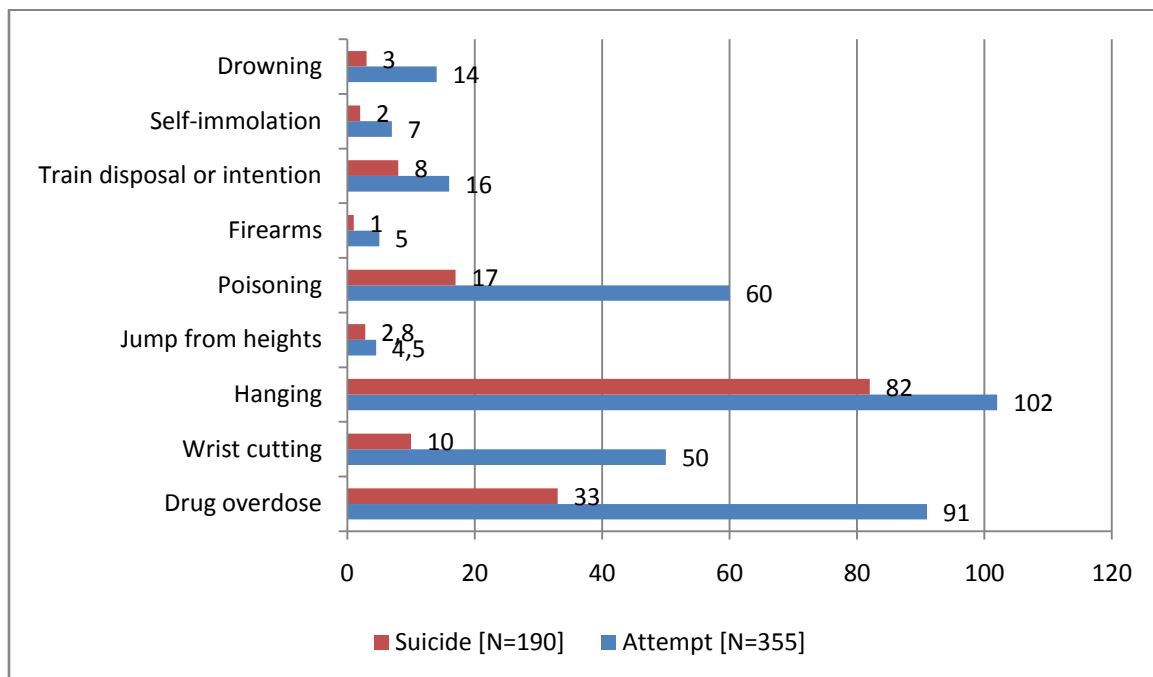
Ambele grupe s-au caracterizat prin tentative anterioare de suicid (figura 4), 70% din cazuri au avut mai mult de o tentativă de suicid în antecedente și din nefericire un număr mare de subiecți au decedat la prima lor tentativă (41.5%).

Figure 4. Previous suicide attempts



Cea mai comună metodă de suicid în ambele grupe a fost prin spânzurare (33.8% versus 23.2%); urmată de intoxicația cu medicamente (25.6% versus 17.4%). Alte modalități (otrăvirea cu toxice, pesticide, înjunghierea, autocombustia, prin înec, prin împușcare, prin aruncare în fața trenului) au fost prezente într-o mai mică proporție, conform figurii 2.

Figure 2. Suicide methods



În ciuda limitărilor reprezentate în principal de recrutarea cazurilor dintr-un singur serviciu de urgență și a dificultăților de culegere a unor date în cazul subiecților cu suicid complet, studiul a reușit să identifice anumiți factori socio-economici și patologici implicați în suicid în județul Brașov și anume în principal sărăcia (evaluată prin nivelul scăzut al venitului anual și absența unui loc de muncă), precum și consumul de alcool care s-a dovedit a fi strâns legat de suicid mai ales în cazul subiecților evidențiind nivele înalte ale alcoolului în sânge.

3.6.2 Factori psihopatologici implicați în suicid

Andreea SZALONTAY, **Victoria BURTEA**, Petru IFTENI. Blood Alcohol Concentration in Suicide: A 10 Years Study. Revista de Cercetare și Intervenție socială, 2014, vol. 46, pp. 144-151 (139).

Frecvența comorbidității dintre alcool și afecțiunile psihiatrice cunoscute a avea un înalt potențial suicidar (tulburarea bipolară, tulburarea depresivă majoră, schizofrenia) nu face decât să crească incidența morbidității și mortalității prin suicid. Explicația acestui fenomen se află în mecanismele farmacologice intime de acțiune ale alcoolului în creier.

Principalul mecanism de acțiune al alcoolului îl constituie accentuarea inhibiției și reducerea excitației la nivelul sinapselor GABA.

La nivelul sinapselor GABA acțiunea alcoolului se rezumă la:

- blocarea receptorilor presinaptici GABA-B
- stimularea directă a receptorilor post-sinaptici GABA-A, îndeosebi a aceluia responsivi la modularea neurosteroidiană
- inhibarea eliberării glutamatului prin acțiunea sa asupra receptorilor presinaptici glutamat-metabotropici (mGluRs)
- modularea canalelor de calciu presinaptice

Efectele de întărire a alcoolului se datoresc nu numai efectelor sale asupra GABA și sinapselor glutamatului, ci și acțiunii sale asupra sinapselor opioide de la nivelul circuitelor de recompensă mezolimbice al cărei rezultat pare să fie eliberarea de dopamină în nucleul accumbens. Modalitatea prin care alcoolul poate determina această creștere este fie acționând direct la nivelul receptorilor opioizi, fie prin eliberarea de opioizi endogeni cum ar fi encefalina, ce contribuie astfel la euforia caracteristică consumatorilor de alcool dar și la incapacitatea de a lua decizii raționale, la negarea naturii maladadaptative a deciziilor lor compulsive, concomitent cu creșterea marcată a impulsivității.

Este important de precizat faptul că printre cele cinci arii obligatorii în investigarea riscului de suicid (în conformitate cu ghidurile Asociației Psihiatrice Americane de Evaluare și Management al Pacientului suicidar):

- statusul clinic
- diagnosticele comorbide
- istoricul de tentativă de suicid / tentative / planuri
- situația personală (vulnerabilități și factori de suport)
- situația psihosocială,

consumul de alcool sau altă substanță psihoactivă alături de afecțiunile somatice cronice conturează aria diagnosticilor comorbide cu marcată importanță în aprecierea riscului de suicid. Abuzul de alcool afectează în mod serios prognosticul tuturor afecțiunilor psihiatrice

prin agravarea statusului psihopatologic, absența răspunsului la medicație psihotropă sau abandonul acesteia și creșterea riscului de suicid (140, 141).

În studiul pe care l-am efectuat și care a fost unul retrospectiv bazat pe documentele aflate în arhiva Serviciului de Medicină Legală din Brașov, ne-am propus să cercetăm ca și obiectiv principal impactul concentrației alcoolului în sângele persoanelor decedate prin suicid în județul Brașov, în intervalul 2002-2012.

Datele colectate în vederea atingerii acestui obiectiv au fost în principal unele demografice, referitoare la vârsta, sexul, anul decesului prin suicid, metoda utilizată, dar și variabile patologice, respectiv concentrația alcoolului în sângele persoanelor decedate prin suicid.

Lotul de studiu a fost constituit din 710 cazuri investigate și înregistrate în arhivele Serviciului de Medicină Legală din Brașov, în intervalul menționat de 10 ani (între 2002 și 2010). Repartiția pe sexe a fost net în favoarea bărbaților, care au reprezentat 83% (n=589), comparativ cu 17% (n=121) femei. Vârsta medie a grupului de studiu a fost de 48.15 ani. Analiza pe grupe de vârstă evidențiază în mod clar (figura 2) tendința evidentă de creștere a suicidului cu vârsta, cu o atingere a unui vârf în decada a șasea de viață, perioadă când au avut loc cele mai multe decese prin suicid.

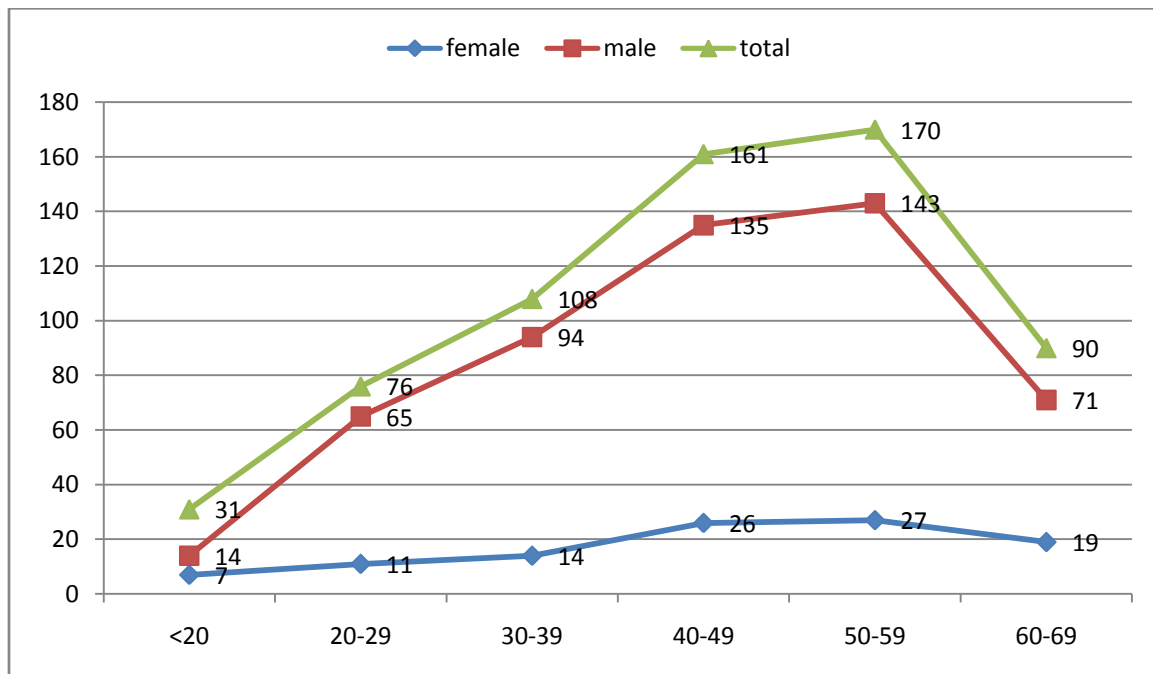


Figure 2. Suicides on various age groups

Numărul anual al deceselor prin suicid în județul Brașov s-a dovedit a fi unul relativ constant de-a lungul intervalului aflat în studiu (2002-2010), de aproximativ 70 de cazuri pe an, așa cum se poate vedea în figura 1, cu unele variații anual la sexul masculin și o mai mare constantă la cel feminin.

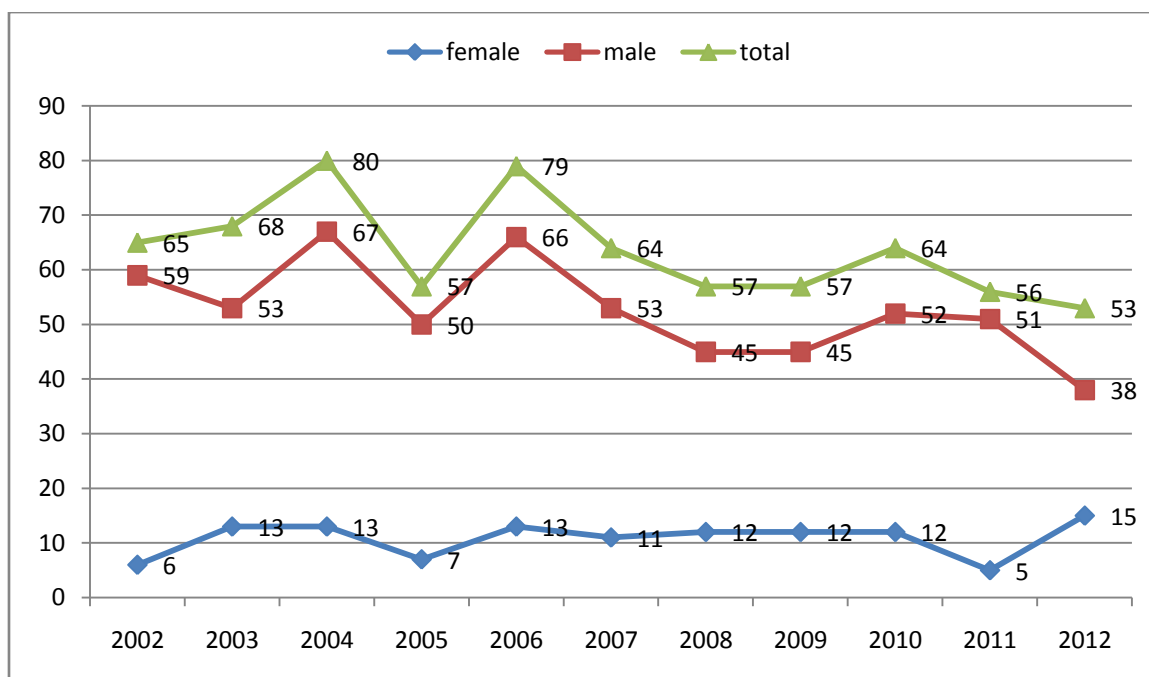


Figure 1. Number of suicides between 2002 and 2012

Principala metodă de suicid utilizată a fost, pentru majoritatea cazurilor (78.3%) spânzurarea, urmată imediat de precipitarea de la înălțime, în concordanță cu datele de literatură care nominalizează aceste două proceduri a fiind cele mai comune în întreaga lume (142, 143). Un număr în creștere de persoane a utilizat arme de foc, evidențiind disponibilitatea de achiziție a acestora. Printre celelalte metode pot fi enumerate: otrăvirea cu medicamente, pesticide sau insecticide, înjunghierea și înecatul.

Analizând prezența alcoolului în sângele persoanelor decedate prin suicid și vârsta medie a respectivelor persoane pe grupe de nivel ale concentrației alcoolului în sânge (<1 g/dL, 1.00-1.99 g/dL, 2.00-2.99 g/dL, >3 g/dL) rezultă în primul rând proporția mare, semnificativă a cazurilor intoxicate cu alcool în momentul comiterii actului suicidal, respectiv 46.33% (n=329), în marea majoritate bărbați, 93% (n=306). Numai 37.1% dintre aceștia au prezentat alcoolemii sub 1 g/dL, conform tabelului 1.

Table 1. The BAC concentration and mean, mean age and number of cases

| BAC (g/dL) | Number (N) | BAC (g/dL) | Mean | Age (years) | mean |
|------------|------------|---------------|------|----------------|------|
| < 1.00 | 123 | 0.53 | | 47.02 | |
| 1.00-1.99 | 157 | 1.42 | | 44.52 | |
| 2.00-2.99 | 40 | 2.31 | | 40.00 | |
| > 3.00 | 11 | 3.51 | | 42.36 | |

Marea majoritate a persoanelor decedate prin suicid găsite a avea alcool în sânge au prezentat concentrații de peste 1 g/dL (69.9%).

Pe de altă parte, media de vârstă a celor care au consumat alcool înaintea actului suicidal a fost semnificativ mai mică decât a persoanelor decedate prin suicid fără alcool în sânge, semnalizând amploarea fenomenului uzului de alcool la vârste tinere și necesitatea implementării unor programe de prevenție.

Aceeași caracteristică de vârstă se menține și în grupul persoanelor decedate prin suicid găsite a avea alcool în sânge. Media de vârstă a celor cu concentrații mai mari ale alcoolului în sânge a fost mai mică decât în cazul subiecților cu concentrații mai mici ale alcoolului în sânge.

În ciuda limitărilor datorate subraportării cazurilor de suicid, cercetarea efectuată de noi reprezintă primul studiu asupra ratei de suicid din județul Brașov și a fost publicat în Revista de Cercetare și Intervenție socială.

4. Noi perspective și direcții de cercetare științifică

4.1 Prevalența și trăsăturile sindromului metabolic la pacienții cu schizofrenie versus tulburare bipolară

Sindromul metabolic are o importanță particulară în comunitatea psihiatrică, întrucât multe condiții psihiatrice sunt asociate cu componente individuale ale sindromului metabolic. În plus, multe psihotrope afectează în mod secundar greutatea corporală, lipidele plasmatică și reglarea glucozei.

Recunoscând faptul că anumite antipsihotice atipice pot determina apariția acestor efecte adverse și, de asemenea, faptul că ele se regăsesc în ghidurile terapeutice ale ambelor condiții psihiatrice (schizofrenia și tulburarea bipolară), studiul comparativ al prevalenței și trăsăturilor sindromului metabolic în cohorta acestor două categorii mari de pacienți ar putea contribui la identificarea numeroșilor factori ce pot contribui la apariția sindromului metabolic ale cărui cauze nu sunt complet elucidate.

Studii asupra pacienților bipolarari au găsit rate înalte de obezitate, comparativ cu subiecții de control (144, 145), atât în cazul femeilor cât și al bărbaților, precum și o prevalență a hipertensiunii arteriale și diabetului zaharat asociate în mod semnificativ creșterii BMI, sugerând o prevalență crescută a sindromului metabolic la această categorie de pacienți.

Pacienții cu schizofrenie, la rândul lor, au o înaltă prevalență a componentelor sindromului metabolic (146). Întrucât marea majoritate a pacienților cu schizofrenie sunt tratați cu diferite medicamente (în principal antipsihotice, dar nu numai) este dificil de a separa anomaliile asociate cu boala de acelea induse de medicație. Anumite studii au sugerat faptul că pacienții cu schizofrenie pot avea anomalii metabolice asociate cu sindromul metabolic, anterior începerii tratamentului medicamentos antipsihotic (147, 148). De asemenea, pacienții cu schizofrenie au o rată mai mare de mortalitate prin boală cardiovasculară, comparativ cu populația generală și mulți cercetători consideră că antipsihoticele atipice pot contribui la acest risc.

Mecanismele farmacologice prin care antipsihoticele atipice determină creșterea în greutate, dislipidemia, diabetul, boala cardiovasculară și chiar moartea prematură sunt numai la începutul cunoașterii lor. Sindromul metabolic poate începe cu creșterea apetitului și creșterea greutateii / obezitate. Receptorii asociați cu creșterea în greutate sunt receptorii histaminici H1 și receptorii serotoninici 5HT2C. În mod evident, antipsihoticele atipice acționând prin antagonizarea ambelor tipuri de receptori menționați vor produce cu

precădere creșterea în greutate, creșterea indexului de masă corporală (BMI) și în final obezitate. Obezitatea la rândul ei va determina apariția în cascadă a diabetului și a bolii cardiace. Acesta pare să fie mecanismul farmacologic în principal al acelor antipsihotice atipice care antagonizează într-o manieră egală atât receptorii H1 cât și pe cei 5HT_{2C}, cum sunt: Clozapina, Olanzapina, Quetiapina.

În cazul altor antipsihotice atipice se pare că riscul cardiometabolic este în principal legat de creșterea nivelelor trigliceridelor pe nemâncate, ce determină creșterea rezistenței insulinei printr-o acțiune mediată receptorial a acestor medicamente asupra reglării insulinei. Acest al doilea mecanism farmacologic, neidentificat până în prezent este, se pare, independent de creșterea în greutate.

Alte probleme cardio-metabolice asociate cu administrarea antipsihoticelor atipice mai rar întâlnite, dar care pot pune în pericol viața pacientului:

- cetoacidoza diabetică subită instalată
- sindromul hiperglicemic hiperosmolar

Mecanismul farmacologic al acestor complicații este unul complex și multifactorial ce apare la incidența cu un antipsihotic atipic a unui pacient cu diabet sau prediabet nedagnosticat. El este în prezent amplu investigat.

Studiul pe care doresc să îl inițiez este unul prospectiv, ce-și propune ca obiectiv principal să compare prevalența sindromului metabolic în cadrul pacienților cu schizofrenie versus tulburare bipolară și versus lot de control sănătoși psihiatric. Criteriile de definire ale sindromului metabolic vor fi cele ale NCEP/ATPIII.

Definiția sindromului metabolic NCEP/ATPIII (149)

Trei sau mai multe din următoarele:

- circumferința abdominală: > 102 cm la bărbați și > 88 cm la femei
- trigliceridele \geq 150 mg/dl
- HDL-C: < 40 mg/dl la bărbați și < 50mg/dl la femei
- TA \geq 130/85 mmHg
- glucoza plasmatică pe nemâncate \geq 110 mg/dl

Spre comparație, definiția sindromului metabolic WHO (150):

diabet, valori patologice al glucozei pe nemâncate \geq 120 mg/dl, toleranța la glucoză sau rezistența la insulină plus două sau mai multe din următoarele:

- BMI > 30 kg/m² și/sau
- trigliceride \geq 150 mg/dl și/sau
- HDL-C < 35 mg/dl la bărbați și < 39 mg/dl la femei

- TA \geq 140/90 mmHg
- microalbuminurie \geq 20 ug/min

Voi pleca de la premisa că simptomul metabolic evidențiat în cazul celor două grupe (pacienți cu schizofrenie și pacienți cu tulburare bipolară) va avea o prevalență crescută față de cea evidențiată în grupul de control. Estimez, de asemenea, în contextul utilizării aceluiași antipsihotice în tratamentul celor două condiții, prevalențe asemănătoare ale sindromului metabolic la pacienții cu schizofrenie și cei cu tulburare bipolară.

Ca și obiective secundare mi-am propus să cercetez:

- prevalența comparativă a componentelor sindromului metabolic în cazul pacienților cu schizofrenie versus tulburare bipolară
- prevalența comparativă a sindromului metabolic pe sexe
- identificarea celor mai frecvent implicate antipsihotice în sindromul metabolic
- explorarea implicațiilor antecedentelor heredocolaterale/componentă genetică în apariția sindromului metabolic

Studiul implică colectarea următoarelor date:

Informații demografice:

- vârsta
- genul
- etnia
- anii de studiu (≤ 10 , ≤ 12 , studii universitare)
- antecedente heredocolaterale de diabet
- antecedente heredocolaterale de boală cardiovasculară
- antecedente heredocolaterale de mortalitate cardiovasculară

Informații psihopatologice obținute de la pacienții din spital și ambulator:

- diagnosticul psihiatric actual (în episod acut, tip rezidual sau eutimic)
- ani de la primul contact cu serviciile de psihiatrie (debutul bolii psihiatrice)
- ani de la utilizarea primului antipsihotic
- medicația antipsihotică cu cea mai lungă administrare
- medicația antipsihotică curentă (ani de utilizare, doză)
- altă medicație psihotropă curentă (ani de utilizare)
- diagnosticul / diagnosticile afecțiunilor somatice comorbide (ani de la debutul lor)
- anii de la debutul HTA curente, tratament
- ani de la debutul obezității
- ani de la debutul dislipidemie, tratament

- ani de la debutul diabetului zaharat, anii de tratament

Date fizice:

- măsurarea greutateii
- măsurarea înălțimii
- calculul BMI
- TA într-o singură determinare în poziție șezândă
- circumferința abdominală

Date de laborator (laborator unic):

- glicemia pe nemâncate
- trigliceridele pe nemâncate
- HDL-C
- proteina C reactivă
- sumar de urină

Populația țintă o reprezintă:

- pacienții cu diagnostic de schizofrenie în conformitate cu criteriile DSM-IV-TR indiferent de tipul de boală (în puseu acut de tip paranoid, dezorganizat, nediferențiat, catatonic) sau tip rezidual, femei sau bărbați cu vârsta ≥ 18 ani, internați în spitalul de psihiatrie sau din serviciile ambulatorii.
- pacienții cu diagnosticul de tulburare bipolară I în conformitate cu criteriile DSM-IV-TR în episod maniaco, hipomaniaco sau depresiv major precum și cei aflați în remisiune / eutimie, femei și bărbați cu vârste mai mari sau egale cu 18 ani, internați în spitalul de psihiatrie sau din serviciile ambulatorii.

Studiul își propune să utilizeze datele obținute de la toți pacienții cu schizofrenie și tulburare bipolară ce accesează serviciile de psihiatrie din Brașov în intervalul 1 ianuarie 2016 – 31 decembrie 2016 și care vor dori să participe în mod voluntar prin semnarea consimțământului informat de participare aprobat de comitetul de etică al spitalului.

Datele culese și prelucrate statistic vor face obiectul mai multor articole în literatura de specialitate referitoare la acest prim demers la nivel național.

4.2 Conturarea unui nou statut nosografic: adicția de internet

Adicția de internet, cunoscută și sub numele de tulburare de joc pe internet sau de tulburarea de utilizare a internetului a devenit una dintre problemele considerate a avea o importanță semnificativă în sănătatea publică mondială. Raportată a avea rate mari de prevalență în SUA și Asia, tulburarea de utilizare a internetului este mai puțin studiată în Europa. Deși nu este inclusă cu un statut nosografic cert în DSM-V, fiind încă o condiție aflată în studiu, tulburarea de utilizare a internetului are indicații specifice de tratament în jurnalele medicale din Asia și SUA (în special China și Coreea de Sud). Tulburarea nu se referă la utilizarea în exces a internetului în scop profesional sau pentru jocuri de noroc, vizionarea de pornografie online, sau utilizarea excesivă a Facebook-ului.

Tulburarea se referă la utilizarea persistentă și recurentă a internetului în ultimele 12 luni, pentru a se angaja în jocuri (altele decât jocurile de noroc). Ea determină atât suferință clinic semnificativă cât și deteriorarea în funcționare.

Pentru a putea fi diagnosticată sunt necesare cel puțin 5 din următoarele simptome:

- jocul pe internet devine activitatea dominantă în viața de zi cu zi, respectiv individul se gândește la activitatea de joc anterioară sau anticipează ideativ jocurile următoare
- simptome de sevraj (iritabilitate, anxietate, tristețe) dar fără semne fizice de sevraj farmacologic atunci când nu se mai poate juca pe internet
- evidențierea toleranței, respectiv nevoia de a petrece din ce în ce mai mult timp angajat în această activitate
- tentative lipsite de succes de a controla participarea la jocurile de pe internet
- lipsa interesului în activități recreative anterioare ca rezultat și cu excepția jocului pe internet
- continuarea utilizării excesive a jocului pe internet în ciuda conștiinței problemelor psihosociale
- pacientul și-a înșelat adesea membrii de familie, terapeuții sau pe alții cu privire la timpul alocat jocului pe internet
- utilizează jocul pe internet pentru a fugi de / sau a-și alina sentimente negative (dispoziție depresivă, anxietate, vinovăție, neputință)
- a periclitat sau a pierdut o relație semnificativă, o slujbă sau o oportunitate educațională în carieră din cauza participării la jocurile pe internet
- în mod tipic individul participă la jocuri de grup implicând competiția între jucători / echipe pentru mai multe ore pe zi. Dacă sunt întrebați asupra motivului major de utilizare a computerului răspunsul este „din plictiseală” sau „pentru a evita plictiseala” mai degrabă decât a comunica

În prezent tulburarea de utilizare a internetului este singura tulburare nelegată de o substanță psihoactivă propusă spre a fi inclusă în cadrul tulburărilor legate de substanță, în special a celor de adicție (tulburarea prin uz de substanță).

Literatura descrie multe similarități ale acestei tulburări cu adicția de substanță (respectiv aspectele legate de toleranță, sevraj, tentativele repetate lipsite de succes de a limita sau abandona utilizarea internetului, și deteriorarea funcționării normale).

Tulburarea de joc pe internet este un model de joc pe internet prelungit și excesiv ce determină o serie de simptome cognitive și comportamentale, incluzând pierderea progresivă a controlului asupra jocului, toleranța, simptome de sevraj. Persoanele cu această tulburare acordă 8-10 ore sau mai multe pe zi pentru această activitate și cel puțin 30 de ore pe săptămână; ei continuă să rămână în fața calculatorului angajați în jocuri în ciuda neglijării altor activități. Dacă sunt opriți să folosească computerul, devin agitați, furioși. Pot petrece adesea lungi perioade fără să mănânce sau să doarmă. Obligațiile școlare, de serviciu, de familie sunt de asemenea neglijate (151). Adolescenții, în special cei aflați în comorbiditate cu alte tulburări psihiatrice dar nu numai, ar putea, prin disponibilitatea computerelor cu conexiune facilă la internet, să acceseze diferite tipuri de joc, găsindu-se astfel în cel mai mare risc de dezvoltare a acestor condiții.

O serie de aspecte se cer lămurite în vederea circumscrierii nosografice a acestei condiții cum ar fi:

- validarea criteriilor propuse
- pragul acestora
- identificarea unor condiții psihiatrice comorbide
- prevalența tulburării printre tinerii expuși
- istoricul natural al cazului cu sau fără tratament

O atentă și complexă evaluare în această direcție a pacienților cu comorbidități cunoscute, comparativ cu loturi expuse de adolescenți din comunitate ar putea fi revelatoare, ea aducând informații care să concure la identificarea prevalenței condiției în România și o mai bună conturare a statutului său nosografic.

Bibliografie

1. Hofmann G. Psychiatric/psychosocial care in various countries of Central, Central-East and Eastern Europe. *Psychiatria Danubina* 1997; 9:3-25
2. Adler N, Mueller GO. Psychiatry under tyranny: a report on the political abuse of Romanian psychiatry during the Ceausescu years. *Curr. Psychol* 1993; 12:3-17.
3. Rogers A. Report reveals extent of abuse in Romania`s psychiatric hospitals. *Lancet* 1998; 351-656.
4. Hans Rittmannsberger, Norman Sartorius, Victoria Burtea, Nora Căpraru, Pavel Cernak, Mojka Dernovcek, Ionescu Dobrin, Rosa Frater, Jozef Hasto, Mieta Hategan, Manfred Haushofer, J. Kafka, Siegfried Kasper, Rodica Macrea, Ludvik Nabelek, Peter Nawka, Vladimir Nowotny, Thomas Platz, Adela Pojar, Christoph Silberbauer, Matyas Trixler, Johannes Wancata, Elmar Windhager, Hans-Georg Zapatoczky, Robert Zochling - Changing aspects of psychiatric inpatient treatment. A census investigation in five European countries, *European Psychiatry*, 19 (2004), 483-488
5. Hofmann G, Baudis P, Darovec J et al. Research study on follow-up changes of psychiatric /psychosocial care in different European countries, with specific reference to middle and middle-east Europe. Report of the task force nominated by the Danubian Psychiatric Association. *Psychiatria Danubina* 2004; 10:15-20
6. Steven G. Potkin, Georges M. Gharabawi, Andrew J. Greenspan, Rammy Mahmoud, Colette Kosik-Gonzalez, Marcia F.T. Rupnow, Cynthia A. Bossie, Michael Davidson, Victoria Burtea, Young Zhu, Jintendra K. Tivedi – A double blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalisation, *Schizophrenia Research* 85 (2006), 254-265
7. Stephan M. Stahl. *Stahl`s Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Fourth edition. Cambridge University Press. 2013; pp 133-150
8. Wassel A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23:601-640. PMID 14624191
9. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of phramacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2004; 10:79-84. PMID 15289815
10. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686-96. PMID 10553730.
11. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H, 1998. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia: a double blind comparison with chlorpromazine. *Arch.*

- Gen. Psychiatry 45:789-796.
12. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, 2002. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 346:16-22.
 13. Meltzer, HY, Alphs L., Altamura C, et al, 2003. Reduced suicidality in schizophrenia and schizoaffective disorder with clozapine: report of the international suicide prevention trial (InterSePT). *Arch. Gen. Psychiatry* 60:82-91.
 14. Muller J, Jibson MD, Sweitzer D., 2001. A comparison of the relative safety, efficacy and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychiatric disorder; the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin. Ther.* 23(11), 1839-1854.
 15. Potkin SG, Gharabawi GM, Greenspan AJ, Rupnow MFT, Kosik-Gonzales C, Remington G, Ruetsch C, Revicki D 2005. Psychometric evaluation of the readiness for discharge questionnaire. *Schizophr. Res.* 80:203-212.
 16. Davis JM, Chen N, Glick ID, 2003. A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry* 60:553-564
 17. Kapur S., Zipursky R, Jones C, Shanmi CS, Remington G, Seeman P, 2000. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch. Gen. Psychiatry* 57(6):553-559
 18. US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, 1997. Quetiapine, Summary Basis of Approval .
 19. Sheehan DV, Lecubrier Y, Sheehan KN, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC, 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin Psychiatry* 59 (Suppl. 20): 22-33.
 20. Guy W, 1976 a. Clinical Global Impressions. In: Guy W (Ed), ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised, US Department of Health, Education and Welfare. Pub. No. (ADM) 76-338, Rockville MD pp. 217-222.
 21. Kay, S.R., Fiszbein, A. and Opler, L.A. (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
 22. Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB 2003. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry.* Dec;60(12), 1228-1235
 23. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1970;212:11-9.
 24. Barnes TR, 1989. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry.* May;154:672-6.

25. Guy W. 1976b. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). In: Guy W (Ed), ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology, Revised, US Department of Health, Education and Welfare. Pub. No. (ADM) 76-338, Rockville MD pp.534-537
26. Bagnall A, Lewis RA, Leitner ML, Kleijnen J.2000.Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness.Cochrane Database Syst Rev. ;(2):CD001945
27. Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S.2003.Olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD001359
28. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. 2003. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia.Cochrane Database Syst Rev.;(4):CD004410.
29. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N.Quetiapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD000967.
30. Fleischhacker WW.The first-episode of schizophrenia: a challenge for treatment. Eur Psychiatry. 2002 Aug;17 Suppl 4:371s-375s.
31. Fleischhacker WW, Keet IP, Kahn RS; EUFEST Steering Committee.The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial.Schizophr Res. 2005 Oct 15;78(2-3):147-56.
32. Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R, McEvoy J, Perkins D, Sharma T, Zipursky R, Wei H, Hamer RM; HGDH Study Group. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. Am J Psychiatry. 2003 Aug;160(8):1396-404.
33. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, McGorry PD, Van Hove I, Eerdeken M, Swyzen W, De Smedt G; Early Psychosis Global Working Group. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. Am J Psychiatry. 2005 May;162(5):947-53.
34. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. Arch Gen Psychiatry. 1991 Aug;48(8):739-45.
35. Remington G, Kapur S, Zipursky RB. Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia. Br J Psychiatry Suppl. 1998;172(33):66-70.
36. Stone CK, Garve DL, Griffith J, Hirschowitz J, Bennett J. Further evidence of a dose-response threshold for haloperidol in psychosis. Am J Psychiatry. 1995 Aug;152(8):1210-2.
37. Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, Zipursky R. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. Am J Psychiatry. 1996 Jul;153(7):948-50.
38. Kapur S, Zipursky R, Roy P, Jones C, Remington G, Reed K, Houle S. The relationship between D2 receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol: a

- PET study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 May;131(2):148-52.
39. 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 Apr;157(4):514-20.
 40. Kemmler G, Hummer M, Widschwendter C, Fleischhacker WW. Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Dec;62(12):1305-12.
 41. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Oct;31(10):2318-25. Epub 2006 Jul 5.
 42. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1990 Jul-Aug;3(4):247-51.
 43. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT Jr. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Feb;58(2):165-71.
 44. Gerlach J, Korsgaard S, Clemmesen P, Lauersen AM, Magelund G, Noring U, Povlsen UJ, Bech P, Casey DE. The St. Hans Rating Scale for extrapyramidal syndromes: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand*. 1993 Apr;87(4):244-52.
 45. Ringo D.L., Hall L.M., Faustman W.O. 1996. Validating the St. Hans rating scale with the abnormal involuntary movement scale (AIMS) in the assessment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 16:94-95
 46. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100. The UKU side effect rating scale.
 47. Kemp R, Kirov G, Everitt B, Hayward P, David A. Randomised controlled trial of compliance therapy. *Br J Psychiatry*. 1998 May;172:413-9.
 48. Phelan M, Slade M, Thornicroft G, Dunn G, Holloway F, Wykes T, Strathdee G, Loftus L, McCrone P, Hayward P. The Camberwell Assessment of Need: the validity and reliability of an instrument to assess the needs of people with severe mental illness. *Br J Psychiatry*. 1995 Nov;167(5):589-95.
 49. Priebe S, Huxley P, Knight S, Evans S. Application and results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). *Int J Soc Psychiatry*. 1999 Spring;45(1):7-12.
 50. Langendam MW, van Brussel GH, Coutinho RA, van Ameijden EJ. The impact of harm-reduction-based methadone treatment on mortality among heroin users. *Am J Public Health*. 2001 May;91(5):774-80.
 51. Awad AG. Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1993;19(3):609-18.

52. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971 Mar;9(1):97-113.
53. Lezak MD 1995. *Neuropsychological Assessments*. Oxford University Press, Oxford.
54. Rybakowski JK, Borkowska A. Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2002 Mar 1;54(1-2):105-10.
55. Flyckt L, Sydow O, Bjerkenstedt L, Edman G, Rydin E, Wiesel FA. Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *Psychiatry Res*. 1999 May 31;86(2):113-29.
56. van Hoof JJ, Jogems-Kosterman BJ, Sabbe BG, Zitman FG, Hulstijn W. Differentiation of cognitive and motor slowing in the Digit Symbol Test (DST): differences between depression and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1998 Mar-Apr;32(2):99-103.
57. Wechsler D, 1997. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. Psychological Corporation, New York.
58. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1085-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
59. Galderisi S, Davidson M, Kahn RS, Mucci A, Boter H, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Libiger J, Dollfus S, López-Ibor JJ, Peuskens J, Hranov LG, Fleischhacker WW; EUFEST group. Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophr Res*. 2009 Dec;115(2-3):104-14. doi:10.1016/j.schres.2009.09.022. Epub 2009 Oct 12.
60. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23. Epub 2005 Sep 19.
61. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1999 Nov-Dec;33(6):523-33.
62. Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science*. 1998 Aug 28;281(5381):1349-52.
63. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal

- cortex. *J Neurosci.* 1997 Apr 15;17(8):2921-7.
64. Aronica E, Gorter JA, Ijst-Keizers H, Rozemuller AJ, Yankaya B, Leenstra S, Troost D. Expression and functional role of mGluR3 and mGluR5 in human astrocytes and glioma cells: opposite regulation of glutamate transporter proteins. *Eur J Neurosci.* 2003 May;17(10):2106-18.
 65. Krystal JH, Abi-Saab W, Perry E, D'Souza DC, Liu N, Gueorguieva R, McDougall L, Hunsberger T, Belger A, Levine L, Breier A. Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 2005 Apr;179(1):303-9. Epub 2004 Aug 10.
 66. Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, Mattay VS, Bertolino A, Hyde TM, Shannon-Weickert C, Akil M, Crook J, Vakkalanka RK, Balkissoon R, Gibbs RA, Kleinman JE, Weinberger DR. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Aug 24;101(34):12604-9. Epub 2004 Aug 13.
 67. Blasi G, Bertolino A. The use of Functional Imaging to Evaluate the Neurobiology of Putative Schizophrenia Susceptibility Genes. *Adv. in Schiz. and Clinical Psych.* 2006, vol. 2: 128-135.
 68. Lundorf MD, Buttenschøn HN, Foldager L, Blackwood DH, Muir WJ, Murray V, Pelosi AJ, Kruse TA, Ewald H, Mors O. Mutational screening and association study of glutamate decarboxylase 1 as a candidate susceptibility gene for bipolar affective disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005 May 5;135B(1):94-101.
 69. Addington AM, Gornick M, Duckworth J, Sporn A, Gogtay N, Bobb A, Greenstein D, Lenane M, Gochman P, Baker N, Balkissoon R, Vakkalanka RK, Weinberger DR, Rapoport JL, Straub RE. GAD1 (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Mol Psychiatry.* 2005 Jun;10(6):581-8.
 70. Martí SB, Cichon S, Propping P, Nöthen M. Metabotropic glutamate receptor 3 (GRM3) gene variation is not associated with schizophrenia or bipolar affective disorder in the German population. *Am J Med Genet.* 2002 Jan 8;114(1):46-50.
 71. Wassel A, Baker J, Kochan LD. GABA and Schizophrenia: A Review of Basic Science and Clinical Studies. *J of Clin. Psychopharmacology* 2003, 23:601-640
 72. Simpson MD, Slater P, Deakin JF, Royston MC, Skan WJ. Reduced GABA uptake sites in the temporal lobe in schizophrenia. *Neurosci Lett.* 1989 Dec 15;107(1-3):211-5.
 73. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE Jr, Jones EG. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 1995

- Apr;52(4):258-66.
74. Loyd KG. The neuropathology of GABA neurons in extra-pyramidal disorders. *Neural Transm. Suppl.* 1980 (16):217-227
 75. Guidotti Alessandro et al 2006 GABA-ergic dysfunction in Schizophrenia: new treatment strategies on the horizon
 76. Chouinard G. et al. Extrapiramidal Symptom Rating Scale. *Can. J. Neurol. Sci.* 1980 7:233
 77. Chouinard G, Margolese HC. Manual for the Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS). *Schizophr Res.* 2005 Jul 15;76(2-3):247-65. Epub 2005 Apr 18.
 78. Lara DR, Souza DO. Schizophrenia: a purinergic hypothesis. *Med. Hypotheses* 2000 54 (2): 157-66.
 79. Ferré S. Adenosine-dopamine interactions in the ventral striatum. Implications for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 Sep;133(2):107-20.
 80. Lara DR, Dall'Igna OP, Ghisolfi ES, Brunstein MG. Involvement of adenosine in the neurobiology of schizophrenia and its therapeutic implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jun;30(4):617-29. Epub 2006 Mar 6.
 81. Akhondzadeh S, Safarcherati A, Amini H. Beneficial antipsychotic effects of allopurinol as add-on therapy for schizophrenia: a double blind, randomized and placebo controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Feb;29(2):253-9. Epub 2004 Dec 28.
 82. Brunstein MG, Ghisolfi ES, Ramos FL, Lara DR. A clinical trial of adjuvant allopurinol therapy for moderately refractory schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2005 Feb;66(2):213-9.
 83. Hirota T, Kishi T. Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators. *Schizophr Res.* 2013 Sep;149(1-3):88-95. doi: 10.1016/j.schres.2013.06.038. Epub 2013 Jul 18.
 84. Lindberg D, Shan D, Ayers-Ringler J, Oliveros A, Benitez J, Prieto M, McCullumsmith R, Choi DS. Purinergic signaling and energy homeostasis in psychiatric disorders. *Curr Mol Med.* 2015;15(3):275-95.
 85. Todd KJ, Robitaille R. Purinergic modulation of synaptic signalling at the neuromuscular junction. *Pflugers Arch.* 2006 Aug;452(5):608-14. Epub 2006 Apr 8.
 86. Rial D, Lara DR, Cunha RA. The adenosine neuromodulation system in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol.* 2014;119:395-449. doi: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00016-7.
 87. Boison D, Singer P, Shen HY, Feldon J, Yee BK. Adenosine hypothesis of schizophrenia--opportunities for pharmacotherapy. *Neuropharmacology.* 2012

- Mar;62(3):1527-43.doi:10.1016/j.neuropharm.2011.01.048. Epub 2011 Feb 17.
88. Ifteni P, Correll CU2, Burtea V1, Kane JM2, Manu P.Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients.Schizophr Res. 2014 May;155(1-3):72-6. doi: 10.1016/j.schres.2014.03.011. Epub 2014Apr 4.
 89. Brown S.Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis.Br J Psychiatry. 1997 Dec;171:502-8.
 90. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P.Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden.Schizophr Res. 2000 Sep 29;45(1-2):21-8.
 91. Räsänen S, Hakko H, Viilo K, Meyer-Rochow VB, Moring J.Avoidable mortality in long-stay psychiatric patients of Northern Finland.Nord J Psychiatry. 2005;59(2):103-8.
 92. Colton CW, Manderscheid RW.Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states.Prev Chronic Dis. 2006 Apr;3(2):A42. Epub 2006 Mar 15.
 93. Bushe CJ, Taylor M, Haukka J.Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint.J Psychopharmacol. 2010 Nov;24(4 Suppl):17-25. doi: 10.1177/1359786810382468.
 94. Loas G, Azi A, Noisette C, Yon V.Mortality among chronic schizophrenic patients: a prospective 14-year follow-up study of 150 schizophrenic patients.Encephale. 2008 Jan;34(1):54-60. doi: 10.1016/j.encep.2007.07.005. Epub 2007 Sep 5.
 95. Manu P, Kane JM, Correll CU.Sudden deaths in psychiatric patients.J Clin Psychiatry. 2011 Jul;72(7):936-41. doi: 10.4088/JCP.10m06244gry. Epub 2011 May 3.
 96. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM.Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death.N Engl J Med. 2009 Jan 15;360(3):225-35. doi: 10.1056/NEJMoa0806994.
 97. SZipes DP, Wellens HJ.Sudden cardiac death.Circulation. 1998 Nov 24;98(21):2334-51.
 98. Tavora F, Crowder C, Kutys R, Burke A.Discrepancies in initial death certificate diagnoses in sudden unexpected out-of-hospital deaths: the role of cardiovascular autopsy.Cardiovasc Pathol. 2008 May-Jun;17(3):178-82. doi: 10.1016/j.carpath.2007.07.010. Epub 2007 Oct 24.
 99. Adabag AS, Peterson G, Apple FS, Titus J, King R, Luepker RV.Etiology of sudden death in the community: results of anatomical, metabolic, and genetic evaluation.Am Heart J. 2010 Jan;159(1):33-9. doi: 10.1016/j.ahj.2009.10.019.
 100. Downes MR, Thorne J, Tengku Khalid TN, Hassan HA, Leader M.Profile of sudden death in an adult population (1999-2008).Ir Med J. 2010 Jun;103(6):183-4.

101. Heriot GS, Pitman AG, Gonzales M, McKelvie P. The four horsemen: clinicopathological correlation in 407 hospital autopsies. *Intern Med J.* 2010 Sep;40(9):626-32. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01985.x.
102. Epub 2012 Sep 28. Nichols L, Chew B. Causes of sudden unexpected death of adult hospital patients. *J Hosp Med.* 2012 Nov-Dec;7(9):706-8. doi: 10.1002/jhm.1980.
103. Bazemore PH, Tonkonogy J, Ananth R. Dysphagia in psychiatric patients: clinical and videofluoroscopic study. *Dysphagia.* 1991;6(1):2-5.
104. Fioritti A, Giaccotto L, Melega V. Choking incidents among psychiatric patients: retrospective analysis of thirty-one cases from the west Bologna psychiatric wards. *Can J Psychiatry.* 1997 Jun;42(5):515-20.
105. Shulman M, Jennifer Njoku I, Manu P. Thrombotic complications of treatment with antipsychotic drugs. *Minerva Med.* 2013 Apr;104(2):175-84.
106. Ifteni P, Nielsen J, Burtea V, Correll CU, Kane JM, Manu P. Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2014 Jul;130(1):25-9. doi: 10.1111/acps.12241. Epub 2013 Dec 20.
107. Ruprecht R., Soyka M et al. Considerations in the combination of clozapine and benzodiazepine. *Nervenarzt* 2004; 75:857-870.
108. Aitchison KJ, Jann MW, Zhao JH, Sakai T, Zaher H, Wolff K, Collier DA, Kerwin RW, Gonzalez FJ. Clozapine pharmacokinetics and pharmacodynamics studied with Cyp1A2-null mice. *J Psychopharmacol.* 2000;14(4):353-9.
109. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1991 Feb;148(2):231-5.
110. Ifteni P, Correll CU, Nielsen J, Burtea V, Kane JM, Manu P. Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014 Sep;166:168-72. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.020. Epub 2014 May 20.
111. Chang JS, Ha KS, Young Lee K, Sik Kim Y, Min Ahn Y. The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry.* 2006 Mar;67(3):461-7.
112. Nielsen J, Kane JM, Correll CU. Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disord.* 2012 Dec;14(8):863-9. doi: 10.1111/bdi.12018. Epub 2012 Oct 26.
113. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry.* 1992 Aug 1;32(3):270-80.
114. Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry.* 1995 Mar;56(3):108-12.
115. Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, Meltzer HY. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry.* 1996

- Jun;153(6):759-64.
116. Fehr BS, Ozcan ME, Suppes T. Low doses of clozapine may stabilize treatment-resistant bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Feb;255(1):10-4. Epub 2004 Nov 12.
 117. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry*. 2013 Jun;74(6):603-13; quiz 613. doi: 10.4088/JCP.12r08064.
 118. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Apr;14(3):154-219. doi: 10.3109/15622975.2013.770551.
 119. Barbini B, Scherillo P, Benedetti F, Crespi G, Colombo C, Smeraldi E. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997 Mar;12(2):109-12.
 120. Moga M, Burtea V, Ifteni P. Socioeconomic Status and Psychological Factors Involved in Suicide, 2014. *Revista de cercetare și intervenție socială* 45:230-239.
 121. World Health Organization 1992. Self Directed Violence. Available at: http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/global_campaign/en/chap7.pdf
 122. Cosgrave EM, Robinson J, Godfrey KA, Yuen HP, Killackey EJ, Baker KD, Buckby JA, Yung AR. Outcome of suicidal ideation and behavior in a young, help-seeking population over a 2-year period. *Crisis*. 2007;28(1):4-10.
 123. Al Ansari A, Hamadeh RR, Ali MK, El Offi A. Suicide in Bahrain in the last decade. *Crisis*. 2007;28(1):11-5.
 124. Stack S, Lester D. Body mass and suicide risk. *Crisis*. 2007;28(1):46-7.
 125. Gould MS. Suicide and the media. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Apr;932:200-21; discussion 221-4.
 126. Pirkis J, Blood RW. Suicide and the media. Part II: Portrayal in fictional media. *Crisis*. 2001;22(4):155-62.
 127. Phillips DP, Carstensen LL. Clustering of teenage suicides after television news stories about suicide. *N Engl J Med*. 1986 Sep 11;315(11):685-9.
 128. Stack S. Suicide in the media: a quantitative review of studies based on non-fictional stories. *Suicide Life Threat Behav*. 2005 Apr;35(2):121-33.
 129. Cleary A, Brannick T. Suicide and changing values and beliefs in Ireland. *Crisis*. 2007;28(2):82-8.

130. Konrad N, Daigle MS, Daniel AE, Dear GE, Frottier P, Hayes LM, Kerkhof A, Liebling A, Sarchiapone M; International Association for Suicide Prevention Task Force on Suicide in Prisons. Preventing suicide in prisons, part I. Recommendations from the International Association for Suicide Prevention Task Force on Suicide in Prisons. *Crisis*. 2007;28(3):113-21.
131. Beck AT, Steer RA, Ranieri WF. Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. *J Clin Psychol*. 1988 Jul;44(4):499-505.
132. Vyssoki B, Willeit M, Blüml V, Höfer P, Erfurth A, Psota G, Lesch OM, Kapusta ND. Epub 2011 Apr 16. Inpatient treatment of major depression in Austria between 1989 and 2009: impact of downsizing of psychiatric hospitals on admissions, suicide rates and outpatient psychiatric services. *J Affect Disord*. 2011 Sep;133(1-2):93-6. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.031.
133. Wenzel A, Berchick ER, Tenhave T, Halberstadt S, Brown GK, Beck AT. Predictors of suicide relative to other deaths in patients with suicide attempts and suicide ideation: a 30-year prospective study. *J Affect Disord*. 2011 Aug;132(3):375-82. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.006. Epub 2011 Apr 8.
134. Bellivier F, Yon L, Luquiens A, Azorin JM, Bertsch J, Gerard S, Reed C, Lukasiewicz M. Suicidal attempts in bipolar disorder: results from an observational study (EMBLEM). *Bipolar Disord*. 2011 Jun;13(4):377-86. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00926.x.
135. Stanley B, Molcho A, Stanley M, Winchel R, Gameraff MJ, Parsons B, Mann JJ. Association of aggressive behavior with altered serotonergic function in patients who are not suicidal. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4):609-14.
136. Vevera J, Fisar Z, Kvasnicka T, Zdenek H, Stárková L, Ceska R, Papezová H. Cholesterol-lowering therapy evokes time-limited changes in serotonergic transmission. *Psychiatry Res*. 2005 Feb 28;133(2-3):197-203.
137. Ormiston T, Wolkowitz OM, Reus VI, Manfredi F. Behavioral implications of lowering cholesterol levels: a double-blind pilot study. *Psychosomatics*. 2003 Sep-Oct;44(5):412-4.
138. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 Sep;108(3):208-14.
139. Andreea SZALONTAY, Victoria BURTEA, Petru IFTENI. Blood Alcohol Concentration in Suicide: A 10 Years Study. *Revista de Cercetare și Intervenție socială*, 2014, vol. 46, pp. 144-151.
140. Wilcox HC, Conner KR, Caine ED. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 2004 Dec 7;76 Suppl:S11-9.
141. Conner KR, Cox C, Duberstein PR, Tian L, Nisbet PA, Conwell Y. Violence, alcohol, and completed suicide: a case-control study. *Am J Psychiatry*. 2001

- Oct;158(10):1701-5.
142. Stack S, Wasserman I. Race and method of suicide: culture and opportunity. *Arch Suicide Res.* 2005;9(1):57-68
 143. Nordentoft M, Qin P, Helweg-Larsen K, Juel K. Time-trends in method-specific suicide rates compared with the availability of specific compounds. The Danish experience. *Nord J Psychiatry.* 2006;60(2):97-106.
 144. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JJ, Williams SM, Romans SE. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry.* 2000 Mar;61(3):179-84.
 145. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE Jr, Leverich GS, Altshuler L, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka R, Grunze H, Walden J, Post RM. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002 Mar;63(3):207-13.
 146. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2003 May;64(5):575-9.
 147. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003 Feb;160(2):284-9.
 148. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Jan;26(1):137-41.
 149. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications p/1 Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Geneva, Switzerland: WHO 1999 1-59
 150. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285:2486-2497
 151. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition. Arlington, VA. American Psychiatric Association 2013.