

Ανασκόπηση Review

Το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο: Φαρμακοθεραπεία και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις

Γ.Δ. Γαρύφαλλος

Β' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Ψυχιατρική 2007, 18:29–46

Το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο αποτελεί πεδίο εξαιρετικού ενδιαφέροντος τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση, που έχει ως συνέπεια τη μείωση του χρονικού διαστήματος της μη θεραπευμένης ψύχωσης, είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή, καθώς καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την πορεία και τη μακροπρόθεσμη έκβαση. Η φαρμακοθεραπεία και οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις αποτελούν τις βασικές συνιστώσες της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η φαρμακοθεραπεία αποτελεί το θεμέλιο λίθο της όλης θεραπευτικής προσπάθειας. Οι ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο χρειάζονται μικρότερες δόσεις αντιψυχωσικών φαρμάκων και είναι πιο ευαίσθητοι στις παρενέργειες από εκείνους με πολλαπλά επεισόδια. Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς αποτελούν την πρώτη επιλογή. Τα στοιχεία από τις λίγες διπλές τυφλές τυχαίοποιημένες μελέτες καταδεικνύουν ότι έχουν ίση ή καλύτερη αποτελεσματικότητα από τα νευροληπτικά και κατά ένα ποσοστό λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, με δυνατό σημείο υπεροχής τους τα λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Αν και υψηλό ποσοστό ασθενών απαντά ικανοποιητικά στη φαρμακοθεραπεία, εντούτοις η πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων, ιδίως αν χρησιμοποιηθούν αυστηρά κριτήρια για τον καθορισμό της, πολύ δε περισσότερο η πλήρης ανάρρωση από το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο, δεν είναι ιδιαίτερα ευοίωνη. Επιπρόσθετα, η συμμόρφωση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή είναι προβληματική ήδη από το πρώτο εξάμηνο. Οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις συμβάλλουν πολλαπλά στο ευνοϊκό θεραπευτικό αποτέλεσμα, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Στον τομέα αυτό χρειάζονται περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες με στόχο την ανίχνευση και εφαρμογή συγκεκριμένων ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων ή συνδυασμού τους προς όφελος των ασθενών.

Λέξεις ευρετηρίου: Πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο, φαρμακοθεραπεία, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.

Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια είναι μια σοβαρή, αναπηρική νόσος, με καταστροφικές επιπτώσεις τόσο για τους ασθενείς όσο και για τις οικογένειές τους.^{1,2} Επηρεάζει τη συμπεριφορά, την αντίληψη, τις γνωστικές λειτουργίες και συνδέεται με σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας σε πολλά επίπεδα^{2,3} αλλά και με σημαντικά αυξημένη θνητότητα, με το προσδόκιμο επιβίωσης να είναι μειωμένο περισσότερο από 20% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.⁴

Αν μελετήσει κάποιος την πορεία της σχιζοφρένειας σ' όλη τη διάρκεια της ζωής των ασθενών, θα διαπιστώσει, αν και υπάρχουν και αξιοσημείωτες εξαιρέσεις, ένα χαρακτηριστικό τρόπο πορείας και έκβασης.⁵ Στους περισσότερους ασθενείς η νόσος αρχίζει στο τέλος της εφηβείας ή νωρίς στην ενήλικη ζωή, αλλά στη συνέχεια υπάρχει ανάρρωση από αυτό το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο. Κατόπιν, η πλειοψηφία εμφανίζει ένα ή περισσότερα επεισόδια, από τα οποία ένα ποσοστό ασθενών αποτυγχάνει να αναρρώσει και να επανέλθει στο επίπεδο που βρισκόταν μετά το πρώτο επεισόδιο. Μέσα από αυτή τη διεργασία, οι ασθενείς «συσσωρεύουν αυξημένα επίπεδα νοσηρότητας» με τη μορφή ενεργών ψυχωσικών συμπτωμάτων που επιμένουν ή με τη μορφή υπολειμματικών συμπτωμάτων και ελλειμμάτων στη λειτουργικότητα σε σχέση με την προνοσηρή τους κατάσταση.⁵ Αν και υπάρχουν κάποιες εξαιρέσεις, η διαδικασία της επιδείνωσης συνήθως συμβαίνει στα πρώιμα στάδια της νόσου, δηλαδή κατά την προψυχωσική περίοδο και τα επόμενα 5 χρόνια από την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου.^{5,7} Στη συνέχεια, η νόσος φθάνει σ' ένα «πλατώ» και αν και στην πορεία ενδέχεται να εμφανιστούν παροξύνσεις της νόσου, δεν υπάρχει, σημαντική τουλάχιστον, αύξηση των υπολειμματικών συμπτωμάτων ούτε αξιοσημείωτη μείωση της λειτουργικότητας.⁵ Στις αρχικές φάσεις η νόσος φαίνεται να είναι πιο ενεργός.⁷ Οι Lieberman et al⁸ υποστηρίζουν ότι η μη θεραπευόμενη ψύχωση αποτελεί μια ενεργή νοσηρή διεργασία, τοξική για τον εγκέφαλο. Η διεργασία αυτή θα πρέπει να αντιμετωπιστεί και να υφεθεί αρκετά νωρίς, διότι σε αντίθετη περίπτωση το αποτέλεσμα θα είναι μόνιμη νοσηρή κατάσταση.⁸ Η αντιψυχωσική αγωγή αλλά και οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις σ' αυτή την ευαίσθητη φάση της νόσου μπορούν να διατηρήσουν την πλαστικότητα του εγκεφάλου. Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη⁹ με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας βρέθηκε ότι τον πρώτο χρόνο μετά το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο υπήρχε μείωση του όγκου της εγκεφαλικής φαιάς ουσίας κατά 2,9% και αύξηση του μεγέθους των πλαγίων κοιλιών κατά 7,7%. Η έρευνα έδειξε επίσης

θετική συσχέτιση της μείωσης του όγκου της φαιάς ουσίας με αρνητική έκβαση της νόσου. Δεδομένου ότι, με βάση τα στοιχεία από μετα-ανάλυση,¹⁰ η συνολική μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας σε σχιζοφρενικούς ασθενείς ήταν κατά μέσο όρο περίπου 4%, είναι εμφανές ότι η απώλεια της φαιάς ουσίας στη σχιζοφρένεια επισυμβαίνει κυρίως στα πρώτα στάδια της νόσου. Σε πλέον πρόσφατη έρευνα, οι Nierenberg et al¹¹ αναφέρουν ότι νοσηλευόμενοι ασθενείς με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο εμφάνιζαν μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας στην αριστερή γωνιώδη έλικα κατά 14,8% σε σύγκριση με υγιείς της ομάδας ελέγχου. Οι ερευνητές, αφού επισημαίνουν ότι τα παραπάνω ευρήματα δεν μπορεί να οφείλονται σε χρονιότητα της νόσου, καταλήγουν ότι πιθανόν είναι αποτέλεσμα εκφύλισης κατά την προψυχωσική περίοδο ή αμέσως μετά την εμφάνιση της ενεργού φάσης της σχιζοφρένειας. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία και δεδομένου ότι το τέλος της εφηβείας και τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής –χρονικές περιόδους που αρχίζει συνήθως η νόσος– είναι κρίσιμα για την κοινωνική και επαγγελματική ανέλιξη του ατόμου,⁷ γίνεται κατανοητό ότι η έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση είναι ζωτικής σημασίας για το σχιζοφρενικό ασθενή και καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την πορεία, τη μακροπρόθεσμη έκβαση και τις καταστροφικές επιπτώσεις στη ζωή του.^{2,7,12} Επιπρόσθετα, η όλη διαδικασία της διαχείρισης ενός πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου αποτελεί και μια πρόκληση για τον ψυχίατρο.²

Διάρκεια μη θεραπευόμενης ψύχωσης

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ένα εξαιρετικά μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τις επιπτώσεις της διάρκειας της μη θεραπευόμενης ψύχωσης (duration of untreated psychoses) καθώς και της διάρκειας της μη θεραπευόμενης νόσου (duration of untreated illness). Ως διάρκεια μη θεραπευόμενης ψύχωσης ορίζεται το χρονικό διάστημα από την εκδήλωση του πρώτου ψυχωσικού συμπτώματος μέχρι την έναρξη επαρκούς αντιψυχωσικής αγωγής.¹³ Η διάρκεια της μη θεραπευόμενης ψύχωσης θα πρέπει να διακρίνεται από τη διάρκεια της μη θεραπευόμενης νόσου, η οποία έχει την ίδια χρονική κατάληξη αλλά η αρχή της προσδιορίζεται από την έναρξη του πρώτου συμπτώματος, επομένως, όπως είναι ευνόητο, έχει μεγαλύτερη διάρκεια. Η καθυστέρηση αναζήτησης θεραπείας οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς και οι οικογένειές τους συχνά αρνούνται τις σοβαρές επιπτώσεις της νόσου και προσπαθούν να εκλογικεύσουν τις διαταραχές της συμπεριφοράς, που τις βλέπουν ως φυσιολογικές ή ως πρόσκαιρα προβληματικές.¹⁴

Σύμφωνα με διάφορες έρευνες, παρατεταμένη διάρκεια μη θεραπευόμενης ψύχωσης, ιδίως αν αυτή υπερβαίνει το ένα έτος, σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα ύφεσης,¹³ αλλά και πλήρους αποδρομής,¹⁵ αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας,¹⁶ περισσότερες υποτροπές,¹⁷ μεγαλύτερη έκπτωση λειτουργικότητας και χειρότερη ποιότητα ζωής.¹³ Μάλιστα, υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν ότι η μεγάλη διάρκεια μη θεραπευόμενης ψύχωσης είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για τη συνολική έκβαση της νόσου.¹⁷ Αν και υπάρχουν και κάποιες αντίθετες απόψεις, που υποστηρίζουν ότι δεν υφίσταται συσχέτιση παρατεταμένης διάρκειας μη θεραπευόμενης ψύχωσης και κακής πρόγνωσης¹⁸ ή ότι η παρατεταμένη διάρκεια είναι ασθενής προγνωστικός δείκτης της έκβασης,¹⁹ εντούτοις καμία μελέτη δεν ισχυρίζεται το αντίθετο, δηλαδή ότι η καθυστέρηση έναρξης της θεραπείας σχετίζεται με ευνοϊκό βραχυπρόθεσμο ή μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα.⁶ Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι μεγαλύτερη προγνωστική σημασία δεν έχει η διάρκεια της μη θεραπευόμενης ψύχωσης αλλά εκείνη της μη θεραπευόμενης νόσου.²⁰ Η άποψη αυτή οδήγησε στην πρόταση για θεραπευτική παρέμβαση σε άτομα που δεν έχουν εκδηλώσει ενεργό ψύχωση αλλά συνιστούν «ομάδα κινδύνου» για να την εμφανίσουν. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία, μόνη²¹ ή και σε συνδυασμό με φαρμακοθεραπεία,²² μειώνει αρκετά την πιθανότητα εκδήλωσης ενεργού ψύχωσης στο προσεχές διάστημα των 6–12 μηνών στην ομάδα αυτή. Τα κριτήρια για να ενταχθούν άτομα στην ομάδα είναι η ύπαρξη «εξασθενημένων» συμπτωμάτων, η μείωση στην GAF κατά 30 τουλάχιστον μονάδες σε διάστημα 6 εβδομάδων, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού σχιζοφρένειας και η σχιζότυπη διαταραχή προσωπικότητας.²³ Στην πρόταση αυτή αντιτίθενται άλλες απόψεις, που υποστηρίζουν ότι υπάρχουν πολλές πιθανότητες για μη ορθή διάγνωση και, κατά συνέπεια, ότι η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση προκαλεί περιττό άγχος, ταλαιπωρία και στιγματισμό των ατόμων και των οικογενειών τους.²³ Η σπουδαιότητα της έγκαιρης ανίχνευσης και αντιμετώπισης της σχιζοφρένειας έχει γίνει κατανοητή και έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια σ' όλο τον κόσμο στην ανάπτυξη υπηρεσιών και προγραμμάτων για το σκοπό αυτόν, όπως για παράδειγμα στη Σκανδιναβία, στην Αυστραλία, στη Γερμανία κ.λπ.^{16,22,23}

Θεραπευτικός σχεδιασμός

Επειδή η σχιζοφρένεια είναι χρόνια νόσος που επηρεάζει όλες τις πτυχές της ζωής του ατόμου, ο θεραπευτικός σχεδιασμός έχει 3 στόχους: (α) Τη μείωση ή εξάλειψη των συμπτωμάτων, (β) την επίτευξη λειτουρ-

γικότητας και ποιότητας ζωής στο μέγιστο δυνατόν, (γ) την προώθηση και διατήρηση της ανάρρωσης.⁶ Οι στόχοι αυτοί θα πρέπει να τίθενται από το πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Η ορθή διάγνωση παίζει σημαντικό ρόλο βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμο στο θεραπευτικό σχεδιασμό. Όταν ένας ασθενής παρουσιαστεί με ψυχωσικό επεισόδιο, επιβάλλεται στενή παρακολούθηση και κατοχύρωση των συμπτωμάτων και σημείων που θα θέσουν την ορθή διάγνωση. Αυτό ενέχει αρκετές δυσκολίες, διότι το αρχικό επεισόδιο μπορεί να εμφανίζει πολυμορφία και να μην είναι από την αρχή ξεκάθαρο αν πρόκειται για σχιζοφρένεια, σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή, σχιζοσυναισθηματική ή διπολική διαταραχή.⁶ Υπάρχουν αρκετές διχογνωμίες για το αν ασθενείς με πρώτο επεισόδιο θα πρέπει να νοσηλεύονται σε νοσοκομείο ή να θεραπεύονται ως εξωτερικοί ασθενείς.⁶

Από τη μια μεριά, η εμπειρία μιας πρώτης ψυχιατρικής νοσηλείας, ιδίως αν αυτή γίνεται σε ψυχιατρεία με πολλούς χρόνιους σοβαρά ασθενείς, μπορεί να είναι εκφοβιστική και να βιωθεί από τον ασθενή ως τραυματικό γεγονός.⁶ Για το λόγο αυτό, σε περίπτωση που προκριθεί νοσηλεία, καλό είναι να γίνεται σε ψυχιατρικό τμήμα γενικού νοσοκομείου. Από την άλλη μεριά, η φύση και σοβαρότητα του πρώτου επεισοδίου είναι συχνά άγνωστη και απρόβλεπτη και ο ασθενής χρειάζεται κάτι περισσότερο από την επιτήρηση και φροντίδα του οικογενειακού περιβάλλοντος. Η παραμονή του σε ένα θεραπευτικό περιβάλλον μπορεί να είναι ανακουφιστική και ευεργετική. Επιπρόσθετα, δίνει τη δυνατότητα για προσεκτική παρατήρηση και καταγραφή των ψυχωσικών συμπτωμάτων, την πορεία τους με τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, αλλά και την έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντιψυχωσικά φάρμακα.⁶ Το πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο είναι κομβικό σημείο αναφορικά με τη φαρμακευτική αγωγή και παίζει σημαντικότατο ρόλο για τη συμμόρφωση του ασθενούς στο μέλλον.⁷ Απαραίτητη προϋπόθεση, βέβαια, είναι η προσπάθεια εγκαθίδρυσης υποστηρικτικής θεραπευτικής συμμαχίας, που επιτρέπει στον ψυχίατρο να αντλεί ουσιώδεις πληροφορίες και στον ασθενή να αναπτύξει εμπιστοσύνη προς τον ψυχίατρο και επιθυμία συνεργασίας στη θεραπεία συνολικά.⁶ Σημαντική είναι επίσης η επαφή, από την αρχή, με τα μέλη της οικογένειας. Σε ορισμένα κέντρα που ασχολούνται ειδικά με τα πρώτα ψυχωσικά επεισόδια, όπως για παράδειγμα στη Σουηδία, υπάρχει μέσα στο θεραπευτικό πλάνο, ως ουσιώδες στοιχείο, η επαφή με τα μέλη της οικογένειας ή τους ανθρώπους που είναι πιο κοντά στον ασθενή μέσα στο πρώτο 24ωρο από την

εισαγωγή. Οι άνθρωποι αυτοί θεωρούνται και αντιμετώπιζονται ως μελλοντικοί συνεργάτες.²⁴

Όπως είναι γνωστό, η φαρμακοθεραπεία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπευτική αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας. Πριν από τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής είναι απαραίτητη η πλήρης φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης και της νευρολογικής, καθώς και εργαστηριακές εξετάσεις, με στόχο την ανίχνευση πιθανών σωματικών νόσων οι οποίες μπορεί να συνδέονται αιτιολογικά με την εμφάνιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων ή δυνητικά μπορεί να περιπλέκουν τη φαρμακοθεραπεία.¹⁴ Σε παλαιότερη μελέτη, οι Johnstone et al²⁵ αναφέρουν ότι στο 5,6% των ασθενών με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο βρέθηκε ως αιτία της ψυχωσικής συμπτωματολογίας σωματική νόσος, όπως επιληψία, σύφιλη, σαρκοείδωση, θυρεοτοξίκωση, καρκίνος του πνεύμονα κ.λπ. Οι εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν γενική αίματος, μέτρηση σακχάρου, λιπιδίων, ηλεκτρολυτών, εξετάσεις για την ηπατική, νεφρική, θυρεοειδική λειτουργία και ηλεκτροκαρδιογράφημα για τους ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρδιακής νόσου ή σε εκείνους με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για καρδιακή νόσο.^{6,26}

Επίσης, συνιστάται ο τοξικολογικός έλεγχος για την εκτίμηση της πιθανής χρήσης τοξικών ουσιών.⁶ Αλληλοσυγκρουόμενες απόψεις υπάρχουν όσον αφορά στο αν θα πρέπει στον έλεγχο ρουτίνας να συμπεριλαμβάνονται και οι νευροαπεικονιστικές εξετάσεις. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της ομάδας εργασίας της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας,⁶ η διενέργεια νευροαπεικονιστικών εξετάσεων (αξονική και μαγνητική τομογραφία) καθώς και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ενδείκνυται στους ασθενείς εκείνους όπου η κλινική εικόνα δεν είναι σαφής ή υπάρχουν ευρήματα από τις άλλες εξετάσεις ρουτίνας. Παρόλα αυτά, υπάρχουν αναφορές ότι σε σχιζοφρενικούς ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, το 6–10% είχε κάποιες εγκεφαλικές βλάβες χωρίς να υφίσταται κάποια προηγούμενη ένδειξη.¹⁴ Σημειώνεται επίσης ότι ανευρίσκονται σαφή παθολογικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία στο 6,6% των ασθενών και προτείνεται η διενέργεια της αξονικής τομογραφίας σε όλα τα άτομα με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο.¹⁴

Φαρμακοθεραπεία

Η ακολουθία της φαρμακευτικής αντιμετώπισης του πρώτου σχιζοφρενικού επεισοδίου περιλαμβάνει το οξύ στάδιο, τη φάση της σταθεροποίησης και τη φάση της συντήρησης. Ο στόχος, κατά το οξύ στάδιο, είναι

η ανακούφιση του ασθενούς από τα οξέα, σοβαρά ψυχωσικά συμπτώματα. Μετά την οξεία φάση ο ασθενής εισέρχεται στη φάση της σταθεροποίησης, όπου τα οξέα συμπτώματα έχουν ελεγχθεί. Ελλοχεύει όμως ο κίνδυνος υποτροπής αν διακοπεί η θεραπεία ή αν υπάρξει κάποιος στρεσογόνος παράγοντας. Στόχος, κατά τη φάση της σταθεροποίησης, είναι η εδραίωση των θεραπευτικών κερδών. Κατά την τρίτη φάση, εκείνη της συντήρησης, ο στόχος είναι η πρόληψη της υποτροπής και η κατά το δυνατόν μεγαλύτερη βελτίωση της λειτουργικότητας του ασθενούς.²⁶ Για να θεωρηθεί ότι ένας ασθενής βρίσκεται στη φάση της σταθεροποίησης, δηλαδή ότι έχει επιτευχθεί η ύφεση των συμπτωμάτων, θα πρέπει για τουλάχιστον 6 μήνες να βιώνει βελτίωση στα βασικά συμπτώματα και σημεία σε τέτοιο βαθμό, ώστε τα εναπομείναντα να έχουν τόσο χαμηλή ένταση που να μην επηρεάζουν πλέον σημαντικά τη συμπεριφορά του και να είναι κάτω από τον ουδό που χρησιμοποιείται για να αιτιολογηθεί η αρχική διάγνωση της σχιζοφρένειας.²⁷ Σε πρακτικό επίπεδο και σε σχέση με τις διάφορες κλίμακες που χρησιμοποιούνται, αυτό σημαίνει: Τιμή ≤ 3 στην κλίμακα PANSS για τις ερωτήσεις P₁, P₂, P₃, G₅, G₉, N₁, N₄ και N₆. Τιμή ≤ 3 στην κλίμακα BPRS, με εύρος βαθμολόγησης 1–7, για τις ερωτήσεις 4, 7, 8, 11, 12, 15 και 16. Τιμή ≤ 2 στην κλίμακα SAPS για τις ερωτήσεις 7, 20, 25 και 34. Τιμή ≤ 2 στην κλίμακα SANS για τις ερωτήσεις 7, 13, 17 και 22.²⁷

Επιλογή αντιψυχωσικού φαρμάκου

Η επιλογή του κατάλληλου αντιψυχωσικού φαρμάκου είναι μείζονος σημασίας γενικά, αλλά ιδιαίτερα για τους ασθενείς με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο, διότι θα παίξει σημαντικό ρόλο στη στάση του ασθενούς απέναντι στη φαρμακοθεραπεία στο μέλλον. Από πολλές ομάδες που έχουν διαμορφώσει οδηγίες (guidelines), όπως η Texas Medication Algorithm Project (TMAP), η Schizophrenia Patients Outcome Research Team (PORT) και η Mount Sinai Consensus Conference (MSCC), συνιστάται ως πρώτη επιλογή κάποιο αντιψυχωσικό 2ης γενιάς για τους σχιζοφρενικούς γενικά, αλλά κυρίως για εκείνους που εκδηλώνουν το πρώτο τους επεισόδιο.²⁶ Αντίστοιχες είναι οι προτάσεις από την WPA (World Psychiatric Association)²⁸ αλλά και τη βρετανική ομάδα NICE (National Institute for Clinical Excellence).²⁹ Σε πρόσφατη σχετικά μελέτη,³⁰ σύμφωνα με τη γνώμη 47 ειδικών στις ΗΠΑ, τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς θεωρούνται κατά συντριπτική πλειοψηφία η πρώτη επιλογή. Υπήρχε μια σχετική προτίμηση της ρισπεριδόνης, ως πρώτης προτίμησης, αλλά, όπως επισημαίνουν οι συγγραφείς, η διαβάθμιση των φαρμάκων σε πρώτης γραμμής (first

line) ή υψηλής δεύτερης γραμμής (high second line) είναι σχηματική, καθώς οι διαφορές μεταξύ τους είναι πολύ μικρές και το τελικό συμπέρασμα που εξάγεται είναι ότι όλα τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς πρέπει πρακτικά να θεωρούνται ως φάρμακα πρώτης γραμμής. Αντίθετα, τα αντιψυχωσικά 1ης γενιάς, με ομοφωνία, αποτελούν δεύτερη επιλογή. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι υπάρχουν λίγες τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς με τις αντίστοιχες των νευροληπτικών και μάλιστα όχι για όλα τα νεότερα φάρμακα, όσον αφορά σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο. Έτσι, οι παραπάνω οδηγίες βασίζονται, σε ένα βαθμό τουλάχιστον, στα δεδομένα αντίστοιχων ερευνών που αναφέρονται σε ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια.³¹

Διπλές τυφλές μελέτες υπάρχουν για τη ρισπεριδόνη και την ολανζαπίνη. Όσον αφορά στη ρισπεριδόνη, η πιο παλιά από τις έρευνες³² δεν βρίσκει σημαντική διαφορά μεταξύ ρισπεριδόνης και αλοπεριδόλης ως προς τα ποσοστά απάντησης (63% έναντι 56%) μετά από 8 εβδομάδες. Σε νεότερη μελέτη, οι Schooler et al⁷ αναφέρουν παρόμοια ποσοστά κλινικής βελτίωσης μετά από θεραπεία 3 μηνών για την αλοπεριδόλη (76%) και τη ρισπεριδόνη (74%). Από τους ασθενείς όμως που βελτιώθηκαν, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό από την ομάδα της αλοπεριδόλης υποτροπίασε (55%), σε σχέση με την ομάδα της ρισπεριδόνης (42%). Επιπρόσθετα, ο χρόνος υποτροπής ήταν πολύ μακρύτερος για τα άτομα υπό ρισπεριδόνη (διάμεση τιμή: 466 ημέρες) έναντι εκείνων υπό αλοπεριδόλη (διάμεση τιμή: 205 ημέρες). Σε άλλη έρευνα, σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πράξης, οι Malla et al³³ αναφέρουν ότι σημαντικά μικρότερος αριθμός ασθενών που ελάμβαναν ρισπεριδόνη χρειάστηκαν εκ νέου νοσηλεία (5%), έναντι εκείνων που ελάμβαναν αλοπεριδόλη (32%), κατά το προσεχές 1 έτος μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο.

Όσον αφορά στην ολανζαπίνη, οι Sanger et al¹ αναφέρουν ότι μετά από 6 εβδομάδες οι ασθενείς υπό ολανζαπίνη εμφάνιζαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των τιμών στις κλίμακες BPRS και PANSS σε σχέση με εκείνους υπό αλοπεριδόλη. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των ασθενών που θεωρήθηκε ότι απάντησαν στη θεραπεία, δηλαδή εμφάνισαν $\geq 40\%$ βελτίωση στην BPRS, ήταν κατά πολύ υψηλότερο στην ομάδα της ολανζαπίνης (67%) έναντι της ομάδας της αλοπεριδόλης (29%). Σε νεότερη μελέτη, οι Lieberman et al⁸ αναφέρουν ότι υπάρχουν κάποια περιορισμένα θεραπευτικά πλεονεκτήματα για την ολανζαπίνη σε σύγκριση με την αλοπεριδόλη. Μετά από 12 εβδομάδες, οι ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη παρουσίαζαν

σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην PANSS, όσον αφορά στη συνολική βαθμολογία, στη βαθμολογία στην υποκλίμακα των αρνητικών συμπτωμάτων και σε εκείνη της γενικής ψυχοπαθολογίας, καθώς επίσης και στην κλίμακα μέτρησης καταθλιπτικών συμπτωμάτων MADRS. Αντίθετα, δεν υπήρχε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τη βαθμολογία υποκλίμακας θετικών συμπτωμάτων της PANSS, τη βαθμολογία της CGI, αλλά και ως προς το ποσοστό εκείνων που θεωρήθηκε ότι απάντησαν στη θεραπεία (55% για την ολανζαπίνη και 46% για την αλοπεριδόλη). Παρακολούθηση των ίδιων ασθενών για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (2 ετών) έδειξε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τη μείωση των τιμών στις κλίμακες PANSS και CGI, σημειώθηκαν όμως σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ύφεσης για την ομάδα της ολανζαπίνης (57% έναντι 44%).³⁴ Σύμφωνα με άλλη μελέτη, στο ίδιο δείγμα ασθενών, η ολανζαπίνη επέφερε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών από την αλοπεριδόλη.³⁵ Η διαφορά της βελτίωσης μειωνόταν όμως, σε σχέση με τα δύο φάρμακα, αν η σύγκριση αφορούσε σε χαμηλές δόσεις αλοπεριδόλης.³⁵ Στο ίδιο δείγμα ασθενών, οι Lieberman et al³⁶ βρήκαν, μέσω μαγνητικής τομογραφίας, ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν αλοπεριδόλη εμφάνιζαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας συνολικά, σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν ολανζαπίνη. Αυτό ίσχυε για τα χρονικά διαστήματα 12, 24 και 52 εβδομάδων. Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι η μικρότερη βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες σχετίζεται με μεγαλύτερη απώλεια φαιάς ουσίας συνολικά και ιδιαίτερα στο μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό. Τα ευρήματα αυτά θεωρητικά μπορεί να εξηγηθούν είτε με το ότι η αλοπεριδόλη έχει άμεση νευροτοξική επίδραση στη φαιά ουσία, ενώ η ολανζαπίνη όχι, είτε με το ότι η ολανζαπίνη, αλλά όχι η αλοπεριδόλη, έχει προστατευτική επίδραση στην απώλεια της φαιάς ουσίας που προκαλείται από την υποκείμενη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.³⁷

Υπάρχουν και κάποιες «ανοιχτές» μελέτες που διερευνούν το συγκεκριμένο θέμα. Σε μια από αυτές αναφέρεται ότι η ολανζαπίνη παρουσίαζε μεγαλύτερα ποσοστά κλινικής απάντησης, σύμφωνα με τις κλίμακες BPRS και CGI, σε σχέση με τα νευροληπτικά.³⁸ Σε μια άλλη φαίνεται ότι μετά από 24 εβδομάδες δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα μεταξύ ολανζαπίνης, ρισπεριδόνης και νευροληπτικών, αν και τα δύο αντιψυχωσικά 2ης γενιάς επέφεραν καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τα κλασικά.³⁹ Από άλλη μελέτη προκύπτει ίση αποτελεσματικότητα για τις ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη και αλοπεριδόλη,⁴⁰

ενώ και η πλέον πρόσφατη συγκριτική μελέτη καταγράφει παρόμοια ποσοστά απάντησης μεταξύ ολανζαπίνης (44%) και ρισπεριδόνης (54%).⁴¹

Εκτός από τις έρευνες για την ολανζαπίνη και τη ρισπεριδόνη, υπάρχει μία ακόμη τυχαίοποιημένη μελέτη που συγκρίνει την κλοζαπίνη με τη χλωροπρομαζίνη, σε 160 Κινέζους ασθενείς με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της, τα ποσοστά απάντησης στις 12 εβδομάδες ήταν 62% για την κλοζαπίνη και 50% για τη χλωροπρομαζίνη, αλλά στις 52 εβδομάδες τα ποσοστά ήταν σχεδόν ταυτόσημα (81% έναντι 79%).⁴² Επειδή είναι γνωστή η υπεροχή της κλοζαπίνης σε σχιζοφρενικούς ανθεκτικούς στη θεραπεία (treatment resistant), μπορεί κανείς να υποθέσει ότι η υπεροχή της κλοζαπίνης, αλλά ίσως και άλλων αντιψυχωσικών 2ης γενιάς, αφορά σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ σε εκείνους με πρώτο επεισόδιο η διαφοροποίηση από τα νευροληπτικά δεν είναι τόσο εμφανής.⁴³

Για τα υπόλοιπα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς δεν υπάρχουν αξιόπιστες, συγκριτικές με τα νευροληπτικά, μελέτες για ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Υπάρχουν κάποιες αναφορές, μη συγκριτικές, που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης στους ασθενείς αυτούς,^{2,44} καθώς και μελέτες που βρίσκονται υπό εξέλιξη, όπως για παράδειγμα μια μεγάλη ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη σε 14 χώρες. Η μελέτη αφορά στη σύγκριση ολανζαπίνης, κουετιαπίνης, ζιπρασιδόνης, αμισουλπρίδης και αλοπεριδόλης και τα πρώτα αποτελέσματα αναμένονται πολύ σύντομα.⁴⁵

Συμπερασματικά, από την παράθεση των ανωτέρω δεδομένων φαίνεται ότι τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς έχουν ίση ή και καλύτερη, ως προς κάποιους παραμέτρους, αποτελεσματικότητα από εκείνα της 1ης γενιάς σε ασθενείς που βιώνουν το πρώτο ψυχωσικό τους επεισόδιο, επομένως δικαιολογημένα προτείνονται ως πρώτη επιλογή. Θα πρέπει να σημειωθεί, βέβαια, ότι η επιλογή ενός φαρμάκου δεν βασίζεται μόνο στην αποτελεσματικότητα αλλά και σε άλλες παραμέτρους, όπως για παράδειγμα στις ανεπιθύμητες ενέργειες, στις οποίες θα αναφερθούμε στη συνέχεια. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να τονισθεί ότι η απάντηση σε κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο είναι εξατομικευμένη. Για παράδειγμα, όπως προκύπτει από δύο πρόσφατες μελέτες, το 35% ασθενών με πρώτο επεισόδιο που δεν απάντησε στην ολανζαπίνη απάντησε στη ρισπεριδόνη⁴⁶ και, αντίστροφα, το 29% όσων δεν απάντησαν στη ρισπεριδόνη απάντησαν στην ολανζαπίνη.⁴⁷

Δοσολογία

Μετά την επιλογή του αντιψυχωσικού, ο κλινικός θα πρέπει να αποφασίσει για τη δοσολογία, κάτι που είναι σημαντικό και δύσκολο. Από τις περισσότερες μελέτες που υπάρχουν, προκύπτει ότι οι ασθενείς με πρώτο επεισόδιο συνήθως απαντούν σε χαμηλότερες δόσεις σε σχέση με εκείνους με πολλαπλά επεισόδια και αυτό ισχύει τόσο για τα αντιψυχωσικά 1ης όσο και για εκείνα της 2ης γενιάς.⁶ Στην πιο παλιά από τις σχετικές έρευνες δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά ως προς την επιτευχθείσα βελτίωση μεταξύ ασθενών που ελάμβαναν 3,5 mg αλοπεριδόλης και εκείνων που ελάμβαναν 12 mg σε εκτίμηση μετά από 5 εβδομάδες.⁴⁸ Από άλλη μελέτη προκύπτει ότι ασθενείς υπό αλοπεριδόλη 2 mg εμφάνιζαν μεγαλύτερη βελτίωση από εκείνους που ελάμβαναν υψηλότερες δόσεις, 5, 10 και 20 mg.⁴⁹ Παρόμοια είναι και τα ευρήματα των Oosthuizen et al,⁵⁰ που προτείνουν ως βέλτιστη δόση τα 2 mg περίπου. Ανάλογα στοιχεία προκύπτουν και από μελέτες που αφορούν στα νεότερα αντιψυχωσικά. Οι Korala et al⁵¹ αναφέρουν μεγαλύτερη βελτίωση στις τιμές της κλίμακας PANSS για τους ασθενείς που ελάμβαναν μικρές δόσεις (2–4 mg) ρισπεριδόνης έναντι εκείνων που ελάμβαναν υψηλές (5–8 mg). Σε διπλή τυφλή συγκριτική μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων μεταξύ 3 mg και 6 mg ρισπεριδόνης δεν προκύπτουν διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο δόσεων.⁵² Παρόμοια ευρήματα καταγράφονται και από άλλη διπλή τυφλή συγκριτική έρευνα μεταξύ 2 mg και 4 mg ρισπεριδόνης.⁵³ Σημαντική είναι στο θέμα αυτό και η ελληνική εμπειρία από τους Kontaxakis et al,⁵⁴ οι οποίοι υποστηρίζουν ότι η βέλτιστη δόση για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών τους (76%) ήταν 3 mg, ενώ για κανένα δεν χρειάστηκε δόση μεγαλύτερη των 5 mg ρισπεριδόνης. Ανάλογες αναφορές υπάρχουν και για την ολανζαπίνη, με προτεινόμενη δόση περί τα 10 mg,^{8,34} αν και υπάρχουν απόψεις για μεγαλύτερες δόσεις, όπως συμβαίνει και με τους ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια, όπου η ανώτερη δόση των 20 mg, που αναφέρεται από την εταιρεία, δεν είναι επαρκής για κάποιους ασθενείς και προτείνονται δόσεις μέχρι και διπλάσιες (40 mg).³⁰ Για την κουετιαπίνη, οι μέσες προτεινόμενες δόσεις είναι περί τα 500 mg.^{2,44} Για τα υπόλοιπα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς, οι δόσεις που συνιστώνται είναι για τη ζιπρασιδόνη 100–160 mg, για την αριπιπραζόλη 10–20 mg και για την κλοζαπίνη 300–500 mg.³⁰

Εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος

Ένα επόμενο ερώτημα που τίθεται, είναι για πόσο χρονικό διάστημα ο κλινικός θα πρέπει να περιμένει για να εκτιμήσει το αποτέλεσμα, πριν προβεί σε κά-

ποια σημαντική αλλαγή. Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες από τις διάφορες ομάδες για το θέμα αυτό, ειδικά για το πρώτο επεισόδιο. Σύμφωνα με τις οδηγίες που υπάρχουν για τους σχιζοφρενικούς ασθενείς συνολικά, το διάστημα αναμονής είναι 3 ή 4 εβδομάδες το ελάχιστο και 6 εβδομάδες το μέγιστο, στην περίπτωση που δεν υπάρχει απάντηση ή εκείνη που υπάρχει είναι αμελητέα, και μέχρι 11 εβδομάδες αν υπάρχει μερική απάντηση.^{26,30} Οι παραπάνω προτάσεις βασίζονται στην υπόθεση της καθυστερημένης έναρξης της δράσης των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Σύμφωνα με αυτήν, όταν το φάρμακο φθάσει σε θεραπευτικά επίπεδα, υπάρχει μια περίοδος καθυστέρησης 2–3 εβδομάδων πριν αρχίσει η απάντηση. Πιο πρόσφατα αναπτύχθηκε η αντίθετη υπόθεση, σύμφωνα με την οποία το κλινικό αποτέλεσμα αρχίζει να εμφανίζεται σύντομα, μέσα σε λίγες ημέρες, από τη στιγμή που το φάρμακο φθάσει σε θεραπευτικά επίπεδα και στη συνέχεια αθροίζεται συσσωρευτικά το επόμενο διάστημα.⁵⁵ Σε μια σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση, οι Agid et al⁵⁵ αναφέρουν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωσης επιτυγχάνεται κατά κύριο λόγο την 1η εβδομάδα και στη συνέχεια τη 2η, ενώ τις δύο επόμενες εβδομάδες τα ποσοστά βελτίωσης είναι σημαντικά μικρότερα. Αντίστοιχα, οι Correll et al⁵⁶ υποστηρίζουν ότι κανένας ασθενής που δεν παρουσίασε $\geq 20\%$ μείωση στη συνολική τιμή της BPRS την 1η εβδομάδα, δεν το πέτυχε την 4η εβδομάδα. Στη μόνη όμως πρόσφατη μελέτη που αναφέρεται σε σχιζοφρενικούς με πρώτο επεισόδιο, οι Emsley et al⁵⁷ αναφέρουν ότι από αυτούς που απάντησαν στη θεραπεία, το 23,3% το πέτυχε την 1η εβδομάδα, το 23,3% τη 2η, το 18,5% την 3η, το 12,5% την 4η και το 11,2% μετά την 8η εβδομάδα. Ως απάντηση θεωρήθηκε η μείωση κατά $\geq 20\%$ των τιμών της κλίμακας PANSS. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι υπάρχει μια ευρεία διακύμανση ως προς το χρόνο απάντησης στα αντιψυχωσικά φάρμακα για τους ασθενείς με πρώτο επεισόδιο. Απ' ό,τι φαίνεται από την παραπάνω μελέτη, τα μεγαλύτερα ποσοστά απάντησης σημειώνονται τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, υπάρχουν όμως ασθενείς που θ' απαντήσουν αργότερα. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί την πρόταση για αναμονή του αποτελέσματος τουλάχιστον μέχρι τις 6 εβδομάδες πριν ο κλινικός προβεί σε σημαντική αλλαγή. Ως σημαντική αλλαγή ορίζεται είτε σημαντική αύξηση της δόσης ή αλλαγή αντιψυχωσικού. Δεν υπάρχουν στοιχεία για το ποια από τις δύο αυτές ενέργειες είναι προτιμητέα σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο. Στην περίπτωση ασθενών με περισσότερα επεισόδια, σύμφωνα με τη γνώμη 47 ειδικών στις ΗΠΑ,³⁰ αυτό εξαρτάται από το χορηγούμενο φάρμακο. Το 90% των ειδικών για την ολανζαπίνη και την κλοζαπίνη, το 80%

για τη ρισπεριδόνη και την κουετιαπίνη, το 60% για τη ζιπρασιδόνη και την αριπιπραζόλη προτείνει αύξηση της δόσης, ενώ για την αλοπεριδόλη το ποσοστό ήταν 50%. Βλέπουμε ότι υπάρχει απροθυμία για αύξηση της δόσης στην αλοπεριδόλη, πιθανόν λόγω φόβου εξωπυραμιδικών, αλλά και σχετική απροθυμία για τα νεότερα από τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς.

Ύφεση

Οι ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο εμφανίζουν ύφεση σε σημαντικά μεγάλη αναλογία. Σε παλαιότερη μελέτη, οι Lieberman et al⁵⁸ αναφέρουν ότι το 70% των ασθενών παρουσίασε ύφεση των συμπτωμάτων μετά από 3–4 μήνες, ποσοστό που αυξήθηκε στο 83% στο τέλος του πρώτου χρόνου. Οι ασθενείς με πρώτο επεισόδιο απαντούν σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με εκείνους με πολλαπλά επεισόδια. Σε μια μελέτη, οι Tollefson et al⁵⁹ αναφέρουν ποσοστά απάντησης με ολανζαπίνη 65% και 45%, αντίστοιχα. Επίσης, οι ασθενείς κατά το πρώτο επεισόδιό τους απαντούν στη θεραπεία πιο γρήγορα σε σύγκριση με τα επόμενα επεισόδια. Οι Lieberman et al⁶⁰ διαπίστωσαν ότι ο χρόνος απάντησης των ασθενών που είχαν 3 επεισόδια ήταν στο πρώτο επεισόδιο 47 ημέρες, στο δεύτερο περίπου 65 και στο τρίτο περίπου 125 ημέρες.

Υψηλά ποσοστά ύφεσης αναφέρονται και από νεότερες μελέτες, όπως για παράδειγμα από τους Lieberman et al⁴² (80% σε μελέτη διάρκειας 1 έτους) και από τους Malla et al²⁰ (82% σε μελέτη διάρκειας 2 ετών). Υπάρχουν όμως και έρευνες που αναφέρουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά. Οι Emsley et al,⁶¹ σε μια πρόσφατη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη 2 ετών σε 11 χώρες, ακολουθώντας τα προαναφερθέντα κριτήρια ύφεσης των Andreasen et al²⁷ πλην του κριτηρίου της διάρκειας των 6 μηνών, αναφέρουν ύφεση στο 70% των ασθενών. Αν όμως ληφθεί υπόψη και το κριτήριο της διάρκειας, το ποσοστό των υφεθέντων μειώνεται δραματικά στο 23,6%. Οι ίδιοι ερευνητές, σε άλλη μελέτη σε μικρότερο δείγμα ασθενών, βρήκαν κάπως μεγαλύτερο ποσοστό υφεθέντων (40%).⁶²

Οι παραπάνω διαφοροποιήσεις οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στο πώς ορίζεται η έννοια «ύφεση». Οι Malla et al²⁰ θεωρούν υφεθέντα τον ασθενή που έχει τιμή ≤ 2 στην κλίμακα SAPS για 1 μήνα, ενώ οι Lieberman et al⁴² αν υπάρχει μείωση $>50\%$ στη συνολική τιμή της BPRS και αν ο χαρακτηρισμός στα 5 ψυχωσικά λήμματα δεν είναι πάνω από «ήπιο», χωρίς να θέτουν προϋπόθεση χρονικής διάρκειας. Είναι σαφές ότι τα προταθέντα κριτήρια των Andreasen et al,²⁷ που χρησιμοποιούν οι μελέτες που βρίσκουν πολύ μικρότερα ποσοστά ύφεσης, είναι πολύ πιο αυστηρά. Επιπρόσθετα, πολύ μικρότερος αριθμός ασθενών εμφανίζει πλήρη

ανάρρωση που διαρκεί. Οι Robinson et al¹⁵ αναφέρουν ότι το 47% των ασθενών τους εμφάνιζε ύφεση των συμπτωμάτων που διαρκούσε για τουλάχιστον 2 χρόνια. Μόνο όμως το 25% είχε σχετική κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα και πολλοί λιγότεροι (13,7%) εμφάνιζαν πλήρη ανάρρωση. Σε άλλη μελέτη, οι Tohen et al⁶³ βρήκαν ότι αν και το 75% των ασθενών τους εμφάνιζε ύφεση των συμπτωμάτων στους 6 μήνες, οι περισσότεροι (80%) δεν είχαν καθόλου καλή λειτουργικότητα. Από όλα τα παραπάνω διαφαίνεται ότι, παρά την αρχική καλή απάντηση στη θεραπεία, η συνολική έκβαση και κυρίως η πλήρης ανάρρωση από τα πρώτα χρόνια δεν είναι ικανοποιητική.

Κακοί προγνωστικοί παράγοντες για την πορεία της νόσου, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα, αποτελούν το ανδρικό φύλο^{3,64,65} (αν και υπάρχουν και μελέτες που δεν διαπιστώνουν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων),^{1,62} οι περιγεννητικές βλάβες,⁶ τα «μαλακά» νευρολογικά σημεία,⁶² το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο,^{3,18,65} το να είναι κάποιος ανύπαντрос,⁶² η μικρή ηλικία έναρξης^{20,66} και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού σχιζοφρένειας.⁶² Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες είναι η ύπαρξη σοβαρών θετικών συμπτωμάτων,⁶⁴ η ύπαρξη σοβαρών θετικών αλλά και αρνητικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων συνολικά³ (αν και υπάρχουν και αντίθετες απόψεις, που υποστηρίζουν ότι η ψυχοπαθολογία κατά την αρχική εκτίμηση δεν προδικάζει την έκβαση),⁶⁶ η ύπαρξη οσφρητικών ελλειμμάτων,⁶⁷ η κακή προνοσηρή λειτουργικότητα συνολικά^{3,20,65} και κυρίως κατά την εφηβεία.⁶⁶ Σημαντικός κακός προγνωστικός παράγοντας θεωρείται ακόμη η ύπαρξη γνωστικών ελλειμμάτων κατά την αρχική εκτίμηση. Σε πρόσφατη μελέτη, οι Carlsson et al¹⁹ υποστηρίζουν ότι οι γνωστικές λειτουργίες κατά την εισαγωγή σε νοσοκομείο είναι ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την πορεία της νόσου σε βάθος 1–3 ετών, ενώ οι Robinson et al¹⁵ αναφέρουν ότι η καλή γνωστική λειτουργικότητα στη φάση της σταθεροποίησης προδικάζει μέχρι και πλήρη ανάρρωση. Προγνωστικοί δείκτες προκύπτουν και από νευροαπεικονιστικές μεθόδους. Οι Wood et al,⁶⁸ με τη χρήση φασματοσκοπικής μαγνητικής τομογραφίας πρωτονίων, βρήκαν ότι νευρωνική δυσλειτουργία στην περιοχή του προμετωπιαίου λοβού κατά την αρχική εκτίμηση συνδυάζεται με φτωχή πρόγνωση 18 μήνες αργότερα. Επίσης, οι Cahn et al⁹ υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση μείωσης όγκου φαιάς ουσίας και πτωχής έκβασης ένα χρόνο μετά. Υπάρχουν και προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη φαρμακοθεραπεία. Κακή πρόγνωση προδικάζουν η εμφάνιση εξωπυραμιδικών σημείων,⁶⁴ όψιμης δυσκινησίας χωρίς στη θεραπεία,^{64,69} καθώς και η μη απάντηση

στη θεραπεία μετά από 6 εβδομάδες.⁶² Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, επιβαρυντικό προγνωστικό ρόλο έχουν η παρατεταμένη διάρκεια της μη θεραπευόμενης ψύχωσης καθώς και εκείνη της μη θεραπευόμενης νόσου.

Θεραπεία συντήρησης

Όταν ο ασθενής, μετά την αντιμετώπιση της οξείας φάσης, εισέλθει στη φάση της σταθεροποίησης, όπου υπάρχει ύφεση των συμπτωμάτων και σημείων,²⁷ βρίσκεται σε μια εξαιρετικά κρίσιμη περίοδο, κατά την οποία είναι ιδιαίτερα ευάλωτος. Κατά το διάστημα αυτό θα πρέπει να συνεχίσει τη φαρμακοθεραπεία, διότι έχει αποδειχθεί ότι στην περίπτωση αυτή ο κίνδυνος υποτροπής είναι πολύ μικρότερος. Μετά τη σταθεροποίηση για 6 μήνες, πολλοί ειδικοί προτείνουν σταδιακή μείωση της δόσης. Δεν υπάρχουν όμως συγκεκριμένα, αξιόπιστα δεδομένα για το ποια είναι η ελάχιστη ασφαλής δόση στη θεραπεία συντήρησης.²⁶ Στη μελέτη που προαναφέρθηκε, σύμφωνα με τη γνώμη των 47 ειδικών στις ΗΠΑ,³⁰ οι προτεινόμενες δόσεις για τη θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ήταν ελάχιστα μειωμένες. Ενδεικτικά, για την κουετιαπίνη η πρόταση ήταν από 350–700 mg σε 300–600 mg, για τη ρισπεριδόνη από 2,5–5 mg σε 2–4,5 mg, για τη ζιπρασιδόνη από 100–160 mg σε 80–160 mg και για την αλοπεριδόλη από 3–13,5 mg σε 1,5–10,5 mg. Για την ολανζαπίνη και την αριπιπραζόλη το εύρος των προτεινόμενων δόσεων στη φάση συντήρησης ήταν ταυτόσημο με εκείνο της οξείας φάσης, 10–20 mg και για τα δύο αντιψυχωσικά.

Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα και οδηγίες για τη διάρκεια της αντιψυχωσικής θεραπείας συντήρησης μετά το πρώτο επεισόδιο. Έχουν διατυπωθεί απόψεις για διάρκεια 2 ετών, αλλά πιο πρόσφατα στοιχεία επισημαίνουν ότι αυτό το διάστημα πιθανόν δεν είναι επαρκές.²⁶ Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για τους ασθενείς που έχουν επιτύχει ένα καλό επαγγελματικό ή σπουδαστικό επίπεδο και έχουν πάρα πολλά να χάσουν από ένα νέο επεισόδιο.²⁶ Μετά την ύφεση, οι ασθενείς, οι οικογένειές τους αλλά και οι θεράποντες ιατροί πιστεύουν ότι η νόσος δεν θα ξαναεμφανιστεί, αν και αυτό είναι πραγματικότητα για μια μειοψηφία ασθενών που δεν ξεπερνά το 10–20%.⁶ Η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής πενταπλασιάζει την πιθανότητα υποτροπής σε διάστημα ενός έτους.⁶

Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιψυχωσικών φαρμάκων

Ένα μείζον πρόβλημα της αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής, με πολλές προεκτάσεις, είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Ειδικά για τους

ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωσικών αποτελούν πεδίο ιδιαίτερης σημασίας και προσοχής, μια και οι ασθενείς αυτοί είναι πιο ευαίσθητοι στην ανάδυση ανεπιθύμητων ενεργειών, η εμφάνιση των οποίων μπορεί να παίξει πρωτεύοντα ρόλο στη μελλοντική στάση του ατόμου απέναντι στο φάρμακο.⁶ Η υπ' αριθμόν ένα παρενέργεια των νευροληπτικών είναι τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα, τα οποία περιλαμβάνουν την ακαθισία, που εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες, τα παρκινσονικά συμπτώματα, με την τριάδα δυσκαμψία, τρόμος, βραδυκινησία, και την οξεία δυστονία, που εμφανίζεται νωρίς στη θεραπεία, κυρίως σε νεαρούς άνδρες και αποτελεί μια από τις πρώτες αιτίες για άρνηση λήψης της αγωγής. Απώτερη εξωπυραμιδική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η όψιμη δυσκινησία. Τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς φαίνεται σε γενικές γραμμές ότι προκαλούν λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα σε σύγκριση με τα νευροληπτικά. Η μεγαλύτερη ερευνητική εμπειρία, βέβαια, προέρχεται από μελέτες που αφορούν σε ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια. Εναρμονισμένα με τα ευρήματα αυτά όμως είναι και τα ευρήματα των λιγότερων μελετών που υπάρχουν και αναφέρονται σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Συγκριτικά με τη ρισπεριδόνη, η αλοπεριδόλη προκαλεί πιο συχνά και πιο σοβαρά εξωπυραμιδικά συμπτώματα, όπως προκύπτει από τις τιμές στις αντίστοιχες κλίμακες, ενώ και σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών χρειάστηκε να χορηγηθούν αντιχολινεργικά φάρμακα.^{7,32,33,40} Ανάλογα ευρήματα προκύπτουν και από συγκριτικές μελέτες μεταξύ ολανζαπίνης και αλοπεριδόλης^{1,8,40} ή ολανζαπίνης και νευροληπτικών γενικά.^{38,39} Οι Lieberman et al,⁸ για παράδειγμα, αναφέρουν ποσοστά εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων για την αλοπεριδόλη 54% έναντι 26% για την ολανζαπίνη και ποσοστά χρήσης αντιχολινεργικών 52% και 17%, αντίστοιχα, σε διάρκεια 12 εβδομάδων. Εκτίμηση του ίδιου δείγματος ασθενών για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (2 χρόνια) καταλήγει σε γενικές γραμμές στα ίδια συμπεράσματα.³⁴ Συγκριτικές μελέτες για τα υπόλοιπα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς σε σχέση με τα νευροληπτικά δεν υπάρχουν. Δύο όμως έρευνες, που αφορούν στην κουετιαπίνη, αναφέρουν ότι δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικά εξωπυραμιδικά συμπτώματα στις 12⁴⁴ και 48 εβδομάδες.² Διαφοροποιήσεις όμως υπάρχουν και μεταξύ των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς. Για παράδειγμα, συγκριτικές μελέτες μεταξύ ολανζαπίνης και ρισπεριδόνης αποκαλύπτουν περισσότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα για τη ρισπεριδόνη^{38,39} και σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό χρήσης αντιχολινεργικών, 33% έναντι 4%.⁴⁰ Η εμφάνιση εξωπυραμιδικών εκδηλώσεων από τη ρισπεριδόνη φαίνεται ότι εί-

ναι δόσοεξαρτώμενη,^{52,54} κάτι το οποίο ισχύει και για τους ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια.⁷⁰ Το ίδιο ισχύει και για την αμισουλπρίδη, όπως προκύπτει από μελέτες ασθενών επίσης με πολλαπλά επεισόδια.²⁸ Ένας άλλος κίνδυνος από τη χρήση νευροληπτικών είναι η εμφάνιση όψιμης δυσκινησίας. Η ετήσια επίπτωση σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο κυμαίνεται για τον 1ο χρόνο θεραπείας μεταξύ 4,8% και 7%,^{69,71} ενώ στον 4ο χρόνο φθάνει στο 15%.⁶⁹ Η ανάδυση της όψιμης δυσκινησίας μπορεί να προκληθεί και από πολύ μικρή δόση, όπως φαίνεται από τη μελέτη των Osthuizen et al,⁷¹ που αναφέρεται σε μέση δόση 1,68 mg αλοπεριδόλης. Τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς προκαλούν σε μικρότερο ποσοστό όψιμη δυσκινησία. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 11 μελετών, που αναφέρονταν ωστόσο κυρίως σε ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια, βρέθηκε ότι η ετήσια επίπτωση όψιμης δυσκινησίας ήταν συνολικά για τα νεότερα φάρμακα (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη, ζιπρασιδόνη, αμισουλπρίδη) 0,8% έναντι 5,4% για την αλοπεριδόλη.⁷² Στη μόνη μελέτη που αφορά αποκλειστικά ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, οι Green et al³⁴ βρήκαν σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία όψιμης δυσκινησίας, στις 24, 52 και 104 εβδομάδες, στους ασθενείς υπό αλοπεριδόλη σε σχέση με εκείνους υπό ολανζαπίνη.

Οι μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αυτές που χαρακτηρίζουν κάποια από τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς. Φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ τους, ανάλογα με τη δράση τους σε συγκεκριμένους υποδοχείς.

Ως προς την αύξηση βάρους, από τις λίγες μελέτες που υπάρχουν σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, κατά πρώτο λόγο η ολανζαπίνη και κατά δεύτερο λόγο η ρισπεριδόνη και η κουετιαπίνη είναι τα φάρμακα που προκαλούν αύξηση βάρους. Τα στοιχεία αυτά είναι σε πλήρη αντιστοιχία με εκείνα ερευνών και μετα-ανάλυσεων που είναι πολυάριθμες και αναφέρονται σε σχιζοφρενικούς ασθενείς συνολικά.^{73,74} Οι Sanger et al¹ διαπίστωσαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση βάρους στους ασθενείς υπό ολανζαπίνη, 4 kg, έναντι εκείνων υπό αλοπεριδόλη, 0,5 kg, μετά από 6 εβδομάδες θεραπεία. Σε άλλη μελέτη,⁸ μετά από 12 εβδομάδες, η αύξηση βάρους για τα άτομα που ελάμβαναν ολανζαπίνη ήταν πάνω από 7 kg, ενώ για εκείνα που ελάμβαναν αλοπεριδόλη 2,5 kg. Πιο μακροχρόνια (2 έτη) παρακολούθηση στο ίδιο δείγμα ασθενών αποκαλύπτει αύξηση βάρους κατά 10 kg έναντι 4 kg, αντίστοιχα.³⁴ Επιπρόσθετα, το 72% των ασθενών της ομάδας της ολανζαπίνης, έναντι 42% της ομάδας της αλοπεριδόλης, εμφάνιζε αύξηση βάρους >7%. Αναφορικά με τη ρισπεριδόνη, οι Schooler et al⁷ αναφέρουν στατιστικά σημαντική αύξηση βάρους σε σύγκριση με την

αλοπεριδόλη μετά από 3 μήνες θεραπεία. Η διαφορά όμως αυτή έπαυε να είναι σημαντική μετά από 2 έτη. Υπάρχουν αναφορές για τη ρισπεριδόνη, όπως και για την κουετιαπίνη, ότι η αύξηση βάρους αφορά στους πρώτους μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια εμφανίζεται ένα plateau, κάτι το οποίο δεν ισχύει για την ολανζαπίνη όπως επίσης και για την κλοζαπίνη.⁷⁵ Σε άλλη συγκριτική μελέτη ολανζαπίνης και ρισπεριδόνης, διάρκειας 6 εβδομάδων, η ρισπεριδόνη προκαλούσε σημαντική αύξηση βάρους σε σχέση με την αλοπεριδόλη και η ολανζαπίνη σε σύγκριση και με τα δύο άλλα φάρμακα.⁴⁰ Για την κουετιαπίνη αναφέρεται αύξηση βάρους περίπου 4 kg μετά από θεραπεία 12 εβδομάδων.⁴⁴ Δεν υπάρχουν σχετικές αναφορές για τη ζιπρασιδόνη και την αριπιπραζόλη. Για την αμισουλπρίδη υπάρχει αναφορά μίας περίπτωσης και μάλιστα από τον ελληνικό χώρο, που καταγράφει αύξηση βάρους 13 kg μετά από δίμηνη μονοθεραπεία.⁷⁶ Τα δεδομένα όμως από μελέτες που αφορούν σε σχιζοφρενικούς συνολικά καταδεικνύουν ότι τα φάρμακα αυτά δεν προκαλούν σημαντική αύξηση βάρους.⁷⁴

Η ολανζαπίνη και η κλοζαπίνη προκαλούν αύξηση των τριγλυκεριδίων^{77,78} ή και της χοληστερόλης⁷⁹ σε σχιζοφρενικούς ασθενείς. Σε αντιστοιχία με τα παραπάνω είναι και τα ευρήματα από τις λίγες μελέτες που αναφέρονται στο πρώτο επεισόδιο. Οι Green et al³⁴ βρήκαν σημαντική αύξηση χοληστερόλης στους ασθενείς υπό ολανζαπίνη σε σύγκριση με εκείνους υπό αλοπεριδόλη, ενώ οι Wu et al⁸⁰ αναφέρουν ότι μετά από 8 εβδομάδες η ομάδα της ολανζαπίνης και κλοζαπίνης παρουσίαζε σημαντική αύξηση των λιπιδίων σε σχέση με την αρχή της θεραπείας, ενώ κάτι τέτοιο δεν ίσχυε για την ομάδα της ρισπεριδόνης και σουλπρίδης. Η κλινική σημασία των παραπάνω είναι μεγάλη, διότι η αύξηση των λιπιδίων αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ενώ η αύξηση των τριγλυκεριδίων συνδέεται με αυξημένα ποσοστά παγκρεατίτιδας.⁷⁴

Κάποια από τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς φαίνεται να επηρεάζουν τα επίπεδα του σακχάρου και να προκαλούν υπεργλυκαιμία, παρόξυνση προϋπάρχοντος διαβήτη ή εμφάνιση διαβήτη τύπου II.⁷⁴ Τα πλέον ενεχόμενα φάρμακα είναι η ολανζαπίνη και η κλοζαπίνη, ενώ για την κουετιαπίνη και τη ρισπεριδόνη τα ευρήματα είναι αντιφατικά. Σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο βρέθηκε ότι η ολανζαπίνη και η κλοζαπίνη δημιουργούν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης, C-πεπτιδίου και δείκτη αντίστασης ινσουλίνης, σε σύγκριση με τη ρισπεριδόνη και τη σουλπρίδη.⁸⁰ Η εμφάνιση του διαβήτη συνδέεται με την αύξηση βάρους και την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος, αν και νεότερες απόψεις υποστηρίζουν ότι αυτό δεν είναι

αρκετό και μπορεί να συνεισφέρει και η επίδραση των φαρμάκων στα β-κύτταρα του παγκρέατος.⁸¹

Οι μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ξεχωριστά και ως σύνολο, συνεπάγονται αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. Επιπρόσθετα, η αύξηση βάρους ειδικά έχει σημαντική επίδραση στην ψυχολογική ευεξία και αυτοεκτίμηση του ασθενούς και αποτελεί σπουδαίο παράγοντα για τη συμμόρφωση στη φαρμακοθεραπεία.⁷⁴ Προλαμβάνοντας την αύξηση βάρους σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο το κέρδος είναι σημαντικό, διότι, όπως έχει δειχθεί, οι ψυχοκοινωνικές εκ των υστέρων παρεμβάσεις έχουν μικρή θετική επίδραση στους ήδη παχύσαρκους ασθενείς.² Επομένως, οι μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη στην επιλογή του αντιψυχωσικού. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, διότι υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η σχιζοφρένεια αυτή καθαυτή συνδέεται με μεταβολικές διαταραχές, ανεξάρτητα από τη λήψη φαρμάκων, πιθανόν λόγω δυσλειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.⁴

Ένα άλλο πρόβλημα των αντιψυχωσικών, με σημαντικές προεκτάσεις, είναι η υπερπρολακτιναιμία, αποτέλεσμα της δέσμησης των D₂ υποδοχέων. Οι Karur et al⁸² υποστηρίζουν ότι η πιθανότητα εμφάνισης υπερπρολακτιναιμίας αυξάνει σημαντικά αν η κατάληψη των D₂ υποδοχέων υπερβαίνει το 72%. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς τόσο με πρώτο όσο και με πολλαπλά επεισόδια, οι οποίοι δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, βρέθηκε διαφορά στα επίπεδα προλακτίνης ανάλογα με τον τύπο της σχιζοφρένειας.⁸³ Τα υψηλότερα επίπεδα ανιχνεύθηκαν στον αποδιοργανωμένο και τα χαμηλότερα στον παρανοϊκό τύπο, καταδεικνύοντας μια υπερντοπαμινεργική δραστηριότητα στον τελευταίο. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν πως από τα ανωτέρω προκύπτει ότι υπάρχει ένας διαφορετικός υποθαλαμικο-υποφυσιακός ντοπαμινεργικός «τόνος» στους διάφορους τύπους της νόσου.

Από τις υφιστάμενες έρευνες για την επίδραση των αντιψυχωσικών στα επίπεδα της προλακτίνης, σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, φαίνεται ότι η ολανζαπίνη προκαλεί σημαντικά μικρότερη αύξηση σε σχέση με την αλοπεριδόλη,^{1,8} ενώ αντίθετα, η ρισπεριδόνη προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση από την αλοπεριδόλη.⁷ Υπάρχουν επίσης αναφορές ότι αλλαγή από ολανζαπίνη σε ρισπεριδόνη επέφερε σημαντική αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης⁴⁶ και, αντίστροφα, υπήρξε σημαντική μείωση των επιπέδων μετά από αλλαγή ρισπεριδόνης σε ολανζαπίνη.⁴⁷ Για τα υπόλοιπα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες, αλλά από τα υπάρχοντα στοιχεία, από ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια, δεν προκύπτει

επηρεασμός των επιπέδων της προλακτίνης από τη ζιπρασιδόνη, την κουετιαπίνη και την αριπιπραζόλη.⁸⁴ Αντίθετα, η αμισουλπρίδη αυξάνει τα επίπεδα.²⁸ Η δράση αυτή, κάτι που ισχύει και για τη ρισπεριδόνη, φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενη, αν και υπάρχουν και αναφορές περί του αντιθέτου.⁸⁵

Η αύξηση της προλακτίνης προκαλεί μείωση των οιστρογόνων και της τεστοστερόνης. Η υπερπρολακτιναιμία έχει βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις. Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις στις γυναίκες είναι διαταραχές του κύκλου ή και αμηνόρροια, διόγκωση του μαστού, γαλακτόρροια, μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας και ανοργασμία.^{86,87} Οι αντίστοιχες επιπτώσεις στους άνδρες είναι γυναικομαστία, πολύ σπάνια γαλακτόρροια, μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας, διαταραχή στη στυτική λειτουργία και την εκσπερμάτιση, καθώς και μειωμένη σπερματογένεση.^{86,87} Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αφορούν σε μείωση της οστικής πυκνότητας, λόγω μείωσης των οιστρογόνων στις γυναίκες και της τεστοστερόνης στους άνδρες, που προδιαθέτει για την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Ο κίνδυνος για την επίπτωση αυτή υπάρχει μόνον όταν υφίστανται, επί μακρό χρονικό διάστημα, κλινικές εκδηλώσεις των βραχυπρόθεσμων επιπτώσεων και όχι απλά αυξημένα επίπεδα προλακτίνης.⁸⁴ Υπάρχουν, τέλος, αναφορές για αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων, κυρίως στις γυναίκες, λόγω μείωσης των οιστρογόνων, καθώς και για εμφάνιση καρκίνου του μαστού ή του ενδομητρίου.⁸⁷ Αξίζει να τονισθεί ότι δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένη η σχέση επιπέδων προλακτίνης με τις συνακόλουθες κλινικές εκδηλώσεις. Σε πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, το 74% των ατόμων που ελάμβαναν ρισπεριδόνη και το 50% εκείνων που ελάμβαναν αλοπεριδόλη παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα προλακτίνης. Από αυτούς, όμως, μόνο το 7% και το 0,8%, αντίστοιχα, παρουσίασαν κλινικές εκδηλώσεις.⁷

Συμπερασματικά, ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες, το ισχυρό σημείο υπεροχής των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς έναντι των νευροληπτικών είναι ο μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων. Από την άλλη πλευρά, βέβαια, η χρήση ορισμένων τουλάχιστον από τα νεότερα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει αύξηση βάρους, λιπιδίων, σακχάρου και υπερπρολακτιναιμία. Ο κλινικός θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός και να λαμβάνει σοβαρά υπόψη τις ανεπιθύμητες ενέργειες όταν θα επιλέξει αντιψυχωσικό σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, διότι αυτές παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην αποδοχή του φαρμάκου από τον ασθενή και στη μελλοντική συμμόρφωση.

Συμμόρφωση

Η συμμόρφωση είναι ένα σημαντικότερο θέμα για τη φαρμακευτική αγωγή της σχιζοφρένειας. Έχει υποστηριχθεί ότι τα ποσοστά αρνητικής έκβασης της νόσου είναι συντριπτικά μεγαλύτερα απ' ό,τι θα ήταν αν όλοι οι ασθενείς συνέχιζαν να λαμβάνουν αγωγή.⁸⁸ Για παράδειγμα, τα ποσοστά υποτροπής σε ένα χρόνο είναι >70% για τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιψυχωσική αγωγή, έναντι 10–15% για εκείνους που λαμβάνουν ακολουθώντας πιστά τις οδηγίες.⁸⁹ Σε μια πρόσφατη έρευνα βρέθηκε ότι σημαντικό ρόλο για τη συνέχιση της συμμόρφωσης παίζει η συμμόρφωση κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας. Το 81% των ασθενών που είχαν ικανοποιητική συμμόρφωση τον πρώτο χρόνο εμφάνιζαν επίσης ικανοποιητική συμμόρφωση και το δεύτερο, ενώ αντίθετα, από τους μη συμμορφούμενους κατά τον πρώτο χρόνο μόνο το 39% παρουσίαζε επαρκή συμμόρφωση κατά το δεύτερο χρόνο της θεραπείας.⁹⁰

Επομένως, γίνεται κατανοητό ότι σημαντικό ρόλο για τη συμμόρφωση στο μέλλον, άρα και για την έκβαση της νόσου, παίζει η συμμόρφωση του ασθενούς το αμέσως προσεχές διάστημα μετά το πρώτο επεισόδιο. Υπάρχουν λίγα ερευνητικά δεδομένα που αναφέρονται στο θέμα αυτό. Οι Verdoux et al⁹¹ διαπίστωσαν ότι στο πρώτο εξάμηνο τα ποσοστά μη συμμόρφωσης κυμαίνονταν από 33–44%. Σε νεότερη μελέτη και για το ίδιο χρονικό διάστημα αναφέρεται ποσοστό 33%.⁹² Σημαντικός όμως αριθμός ασθενών (40%) δεν προσήλθε στην επανεκτίμηση (follow up) και συμπεραίνεται ότι στη συντριπτική τους πλειονότητα τα άτομα αυτά ανήκαν στην ομάδα των μη συμμορφούμενων, άρα τα ποσοστά μη συμμόρφωσης πρέπει να ήταν κατά πολύ μεγαλύτερα. Οι Coldham et al⁹³ βρήκαν ότι, για διάστημα 1 έτους, το 39% των ασθενών με πρώτο επεισόδιο ήταν μη συμμορφούμενοι, το 20% εμφάνιζαν μερική συμμόρφωση και το 41% επαρκή. Πολλοί παράγοντες συνεισφέρουν στη μη συμμόρφωση στην αντιψυχωσική αγωγή. Ειδικά για τους ασθενείς με πρώτο επεισόδιο αναφέρονται το ανδρικό φύλο, η μικρή ηλικία, το χαμηλό επαγγελματικό επίπεδο, η έλλειψη εναισθησίας κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, η ύπαρξη σοβαρών θετικών συμπτωμάτων αρχικά, η χρήση αλκοόλ και ουσιών, η μη επαρκής εμπλοκή και υποστήριξη του ασθενούς από την οικογένεια, η αντίληψη για το στίγμα της νόσου, η αρχική σχέση με το γιατρό και οι συνθήκες εισαγωγής στο νοσοκομείο, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων.^{91,95} Παρότι θα περίμενε κανείς τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς να υπερέχουν των νευροληπτικών στον τομέα της συμμόρφωσης, εντούτοις φαίνεται ότι αυτό δεν είναι

πρόδηλο, σύμφωνα με τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα για τους σχιζοφρενικούς ασθενείς συνολικά. Από μια σχετική μετα-ανάλυση προκύπτει ότι υπάρχει μια τάση για καλύτερη συμμόρφωση με τα νεότερα φάρμακα, αλλά αυτό δεν είναι απόλυτα σαφές.⁹⁶

Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις

Η φαρμακοθεραπεία από μόνη της δεν είναι αρκετή για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας. Από την αρχή της νόσου θα πρέπει να συνδυάζεται με ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, διότι ο συνδυασμός διευκολύνει την ανάρρωση από το αρχικό επεισόδιο, μειώνει τη συχνότητα των υποτροπών και προδικάζει καλύτερη μελλοντική πορεία και έκβαση της νόσου.^{12,18,97} Διάφορες ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν προταθεί, όπως για παράδειγμα υποστηρικτική ψυχοθεραπεία, γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία, οικογενειακή θεραπεία, ομαδική ψυχοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης και της γνωστικής-συμπεριφορικής, προσωπική ψυχοθεραπεία, ψυχοθεραπεία συμμόρφωσης και, τελευταία στη Μ. Βρετανία, γνωστική-αναλυτική ψυχοθεραπεία. Δεν υπάρχουν πολλά ερευνητικά δεδομένα στον τομέα αυτόν και κυρίως δεν υπάρχουν πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου (randomized control trials), με βάση τις οποίες να διαμορφωθούν σαφείς θεραπευτικές οδηγίες όσον αφορά στις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο και έτσι οι κατευθυντήριες γραμμές βασίζονται στην κλινική εμπειρία.¹²

Όσον αφορά στη γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία στην οξεία φάση του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου, σημαντική είναι η καλά μεθοδολογικά δομημένη μελέτη των Lewis et al.⁹⁸ Κατά τη μελέτη 309 ασθενών, όλοι με σοβαρό πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, σύμφωνα με τη συνολική βαθμολογία στην κλίμακα PANSS, κατανεμήθηκαν, μέσα στις πρώτες 10 ημέρες από την εισαγωγή τους και παράλληλα με τη φαρμακοθεραπεία, σε 3 ομάδες που ελάμβαναν: γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία και «φροντίδα ρουτίνας», υποστηρικτική-συμβουλευτική ψυχοθεραπεία και «φροντίδα ρουτίνας», «φροντίδα ρουτίνας» μόνο, για διάρκεια 5 εβδομάδων. Όλες οι ομάδες εμφάνισαν βελτίωση, αλλά η βελτίωση ήταν ταχύτερη για την ομάδα της γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της ομάδας αυτής βελτιώθηκαν σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό από εκείνους που ελάμβαναν «φροντίδα ρουτίνας» στις τιμές των θετικών συμπτωμάτων και των παραληρητικών ιδεών της PANSS την 4η εβδομάδα. Η διαφορά όμως αυτή εξαφανίστηκε την 6η εβδομάδα. Σε επανεκτίμηση των ασθενών στους 18 μήνες, οι ομάδες της γνωστικής-συμπερι-

φορικής και της υποστηρικτικής-συμβουλευτικής θεραπείας ήταν σημαντικά καλύτερες από την ομάδα της «φροντίδας ρουτίνας» όσον αφορά στη συνολική βαθμολογία και στη βαθμολογία της κλίμακας θετικών συμπτωμάτων της PANSS.⁹⁹ Δεν υπήρχαν όμως διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων όσον αφορά στις υποτροπές και στις επανεισαγωγές, που εμφανίζονταν σε μεγάλη αναλογία και στις 3 ομάδες. Επιπλέον, ενδιαφέροντα στοιχεία αποτελούν το ότι η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία είχε ευνοϊκότερη επίδραση στην ύφεση των ψευδαισθήσεων από την υποστηρικτική-συμβουλευτική, καθώς και το ότι τα νεότερα άτομα είχαν μεγαλύτερα οφέλη από τη συμβουλευτική-υποστηρικτική, ενώ τα μεγαλύτερα από τη γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία.¹⁰⁰

Ενδιαφέρουσα είναι μια άλλη μελέτη που αφορά σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο, που βρίσκονταν όμως στο στάδιο της ύφεσης.¹⁰¹ Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο: μια που χρησιμοποιούσε όλες τις υπηρεσίες της μονάδας, μια που επιπρόσθετα ελάμβανε γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία και μια που είχε παρακολουθήση από άλλες ψυχιατρικές μονάδες. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη μονάδα, η Early Psychosis Prevention and Intervention Centre (EPPIC), ασχολείται ειδικά με ψυχωσικούς ασθενείς στην αρχή της νόσου, προσφέροντας πολυδιάστατες θεραπευτικές και κοινωνικές υπηρεσίες. Μετά το τέλος της θεραπείας, η ομάδα που ελάμβανε και γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία εμφάνιζε καλύτερα αποτελέσματα από την ομάδα που είχε παρακολουθήση από άλλες ψυχιατρικές μονάδες, ως προς την εναισθησία, τη στάση απέναντι στη θεραπεία, την προσαρμογή στη νόσο, την ποιότητα ζωής και τα αρνητικά συμπτώματα. Σε σύγκριση όμως με την ομάδα που συμμετείχε σε όλες τις δραστηριότητες του EPPIC, υπερτερούσε μόνο ως προς στην προσαρμογή στη νόσο. Σε επανεκτίμηση, 1 έτος αργότερα, η διαφορά των δύο ομάδων αφορούσε και πάλι μόνο στην προσαρμογή στη νόσο.¹⁰² Επειδή η παραπάνω μελέτη δεν ήταν τυχαίοποιημένη, η ίδια ερευνητική ομάδα εκπόνησε μια νέα τυχαίοποιημένη μελέτη¹⁰³ συγκριτική δύο ομάδων ασθενών: μιας που χρησιμοποιούσε όλες τις υπηρεσίες του EPPIC και μιας που ελάμβανε επιπρόσθετα γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία. Μετά το τέλος της θεραπείας δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε 9 διαφορετικές παραμέτρους. Δεν υπήρχαν επίσης διαφορές ως προς το ποσοστό επανεισαγωγών για κάθε χρόνο, τα προσεχή 4 έτη μετά το τέλος της θεραπευτικής παρέμβασης.

Κάποιες άλλες μελέτες δείχνουν ορισμένα οφέλη από την εφαρμογή της γνωστικής-συμπεριφορικής

θεραπείας έναντι της «φροντίδας ρουτίνας», που αφορούν σε λιγότερες ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο,¹⁰⁴ μείωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων, αύξηση της εναισθησίας και καλύτερη συμμόρφωση στη φαρμακοθεραπεία.¹⁰⁵ Υπάρχουν επίσης κάποιες αναφορές για τη θετική επίδραση της γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας στην πρόληψη εμφάνισης ενεργού ψύχωσης σε άτομα που βρίσκονταν σε πρόδρομη φάση.²¹ Μετά από 1 έτος τα άτομα που είχαν ενταχθεί για 6 μήνες σε πρόγραμμα γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας εμφάνισαν ενεργό ψύχωση σε ποσοστό 6%, έναντι 22% της ομάδας ελέγχου.

Συμπερασματικά, από όλα τα ανωτέρω φαίνεται ότι η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία έχει κάποια θετικά αποτελέσματα ως προς την ταχύτερη μείωση των συμπτωμάτων, την προσαρμογή του ασθενούς στη νόσο και την υποκειμενική αίσθηση ποιότητας ζωής. Δεν επηρεάζει όμως τις υποτροπές και τις επανεισαγωγές.¹² Η μακροπρόθεσμη, επομένως, αποτελεσματικότητά της δεν είναι αρκετά εμφανής. Πιθανόν, η χρονική διάρκεια που προσφέρεται η ψυχοθεραπευτική αυτή παρέμβαση θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στις προαναφερθείσες μελέτες, για ένα διάστημα 2 τουλάχιστον ετών μετά το πρώτο επεισόδιο.¹⁰⁰ Εναλλακτικά, θα μπορούσαν να παρέχονται θεραπευτικές συνεδρίες με τις πρώτες ενδείξεις υποτροπής. Οι Gumley et al¹⁰⁶ αναφέρουν ότι, με την παραπάνω τακτική, το ποσοστό υποτροπής στην ομάδα της γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας ήταν 18% έναντι 35% της ομάδας ελέγχου. Το ίδιο, βέβαια, θα μπορούσε να ισχύσει και για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις συνολικά.

Όσον αφορά στην ομαδική θεραπεία, τα ερευνητικά δεδομένα είναι ακόμη πιο φτωχά, καθώς δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου. Από δύο έρευνες προκύπτει ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν σε ομαδική θεραπεία εμφάνιζαν βελτίωση ως προς τη συμμόρφωση¹⁰⁷ και μεγαλύτερη ικανοποίηση ως προς την παρεχόμενη θεραπεία.¹⁰⁸

Λίγο περισσότερα είναι τα δεδομένα που υπάρχουν για την οικογενειακή θεραπεία. Οι Linszen et al¹⁰⁹ διερεύνησαν το θέμα σε 2 ομάδες ασθενών με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο που πρόσφατα εξήλθαν από το νοσοκομείο μετά από τρίμηνη παραμονή σε αυτό. Η πρώτη ομάδα ελάμβανε ατομική θεραπεία και η δεύτερη ατομική και οικογενειακή. Η ατομική θεραπεία περιελάμβανε ψυχοεκπαίδευση και εστιασμό στην πρόληψη των υποτροπών, ενώ η οικογενειακή στόχευε κυρίως στην επικοινωνία και στη διαδικασία επίλυσης προβλημάτων. Μετά από ένα χρόνο δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τις

υποτροπές, που και στις δύο εμφανίζονταν με χαμηλά ποσοστά (16%). Σε επανεκτίμηση μετά από 5 έτη^{110,111} δεν υπήρχε επίσης διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τις υποτροπές, το 65% όμως του συνολικού δείγματος υποτροπίασε τουλάχιστον μία φορά κατά το ανωτέρω χρονικό διάστημα. Δεν υπήρχε ακόμα διαφορά ως προς την κοινωνική λειτουργικότητα και το εκπεφρασμένο συναίσθημα (expressed emotion). Πιο αισιόδοξα είναι τα αποτελέσματα άλλης έρευνας¹¹² σε δύο ομάδες εξωτερικών ασθενών, μια που ελάμβανε φροντίδα ρουτίνας και μια δεύτερη που επιπρόσθετα ελάμβανε οικογενειακή θεραπεία και ομαδική θεραπεία οικογενειών. Η οικογενειακή θεραπεία περιελάμβανε ψυχοεκπαίδευση, ανίχνευση των προειδοποιητικών σημείων υποτροπής, εκπαίδευση στις δεξιότητες επικοινωνίας, διαχείριση του stress κ.λπ. Μετά από 18 μήνες, οι ασθενείς της ομάδας που ελάμβανε και οικογενειακή θεραπεία εμφάνιζαν 3,5 φορές λιγότερες επανεισαγωγές καθώς και λιγότερες ημέρες νοσοκομειακής νοσηλείας σε περίπτωση επανεισαγωγής απ' ό,τι η ομάδα ελέγχου. Όταν δε η σύγκριση αφορούσε στο σύνολο των ασθενών που δεν επανεισήχθησαν, η ομάδα μελέτης παρουσίαζε σημαντική βελτίωση των θετικών συμπτωμάτων και της κοινωνικής λειτουργικότητας. Τέλος, οι Drury et al^{113,114} συνέκριναν μια πολυδιάστατη ψυχοθεραπευτική προσέγγιση, που περιελάμβανε ατομική και ομαδική γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία καθώς και οικογενειακή ψυχοθεραπεία, με απλή υποστήριξη και συμμετοχή σε διάφορες δραστηριότητες. Η πρώτη ομάδα εμφάνιζε μεγαλύτερη και ταχύτερη βελτίωση των θετικών συμπτωμάτων, μείωση του απαιτούμενου χρόνου για ανάρρωση κατά 25–50% και καλύτερη εναισθησία. Σε επανεκτίμηση μετά από 5 έτη τα οφέλη διατηρήθηκαν, κυρίως όμως όσον αφορά στην υποομάδα των ασθενών που στο διάστημα αυτό είχε εμφανίσει το πολύ μία υποτροπή.¹¹⁵ Αν και τα ευρήματα είναι θετικά, η μελέτη δέχθηκε έντονη κριτική για μεθοδολογικές αδυναμίες.¹¹⁶

Συμπερασματικά, τα σημερινά αντικειμενικά δεδομένα για τη θετική συμβολή της ομαδικής θεραπείας στην αντιμετώπιση του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου είναι ελάχιστα λόγω έλλειψης τυχαίοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου, παρόλο που η θεραπευτική αυτή προσέγγιση χρησιμοποιείται ευρέως. Ως προς την οικογενειακή θεραπεία, τα λίγα αξιόπιστα ερευνητικά στοιχεία που υπάρχουν είναι αντιφατικά. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η παρέμβαση στην οικογένεια είναι βοηθητική για τους ασθενείς, αλλά δεν έχει κάτι αξιοσημείωτο να προσθέσει αν ο ασθενής λαμβάνει ατομική ψυχοθεραπεία.¹²

Τα τελευταία χρόνια, σε πολλά μέρη αναπτύχθηκαν μονάδες ειδικές για τα πρώιμα στάδια των ψυχωσικών διαταραχών. Οι μονάδες αυτές αποτελούνται από ένα δίκτυο υπηρεσιών και στα θεραπευτικά τους προγράμματα περιέχονται και πολυδιάστατες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι, όπως προαναφέρθηκε, η μονάδα EPPIC στην Αυστραλία, η οποία περιλαμβάνει κινητή μονάδα για πρώιμη ανίχνευση περιπτώσεων, νοσοκομείο 16 κλινών και μετανοσοκομειακή παρακολούθηση. Εκτός από τη φαρμακοθεραπεία χρησιμοποιούνται ποικίλες ψυχοθεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως υποστηρικτική, γνωστική-συμπεριφορική, ομαδική και οικογενειακή ψυχοθεραπεία, αλλά και κοινωνικές παρεμβάσεις βοήθειας για θέματα στέγασης και επαγγελματικής λειτουργικότητας. Παρόμοιες μονάδες είναι η Prevention and Early Intervention Program for Psychosis (PEPP) στην Αγγλία, η Calgary Early Psychosis Program στον Καναδά, η Early Treatment and Identification of Psychosis (TIPS) στη Σκανδιναβία, το πρόγραμμα Parachute στη Σουηδία, το πρόγραμμα OPUS στη Δανία κ.λπ. Από τις μονάδες αυτές υπάρχουν κάποια ερευνητικά δεδομένα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων τους. Δυστυχώς, υπάρχει μόνο μία τυχαίοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου από το πρόγραμμα OPUS της Δανίας, από την οποία προκύπτει ότι κατά την επανεκτίμηση 1 έτους οι ασθενείς που έλαβαν την ολοκληρωμένη θεραπεία του προγράμματος είχαν μεγαλύτερη βελτίωση ως προς τα θετικά, τα αρνητικά συμπτώματα και την ποιότητα ζωής, σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν τη «φροντίδα ρουτίνας».¹⁷ Από τις άλλες μη τυχαίοποιημένες μελέτες, από διάφορα από τα παραπάνω κέντρα, προκύπτει ότι οι πολυδιάστατες παρεμβάσεις έχουν ως αποτέλεσμα βελτίωση της ψυχοπαθολογίας, της κοινωνικής λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής, των γνωστικών λειτουργιών και της εναισθησίας, μείωση των επανεισαγωγών, της χρήσης ουσιών και των αυτοκαταστροφικών συμπεριφορών, καθώς και μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη θεραπεία.¹² Θα πρέπει βέβαια να επισημανθεί ότι καμία από τις παραπάνω έρευνες δεν επεκτείνεται πέραν του έτους, έτσι ώστε να εκτιμηθούν οι παρεμβάσεις μακροπρόθεσμα. Επομένως, χρειάζονται περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου, που να διερευνούν την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων βραχυπρόθεσμα αλλά και σε βάθος χρόνου. Επιπρόσθετα, επειδή τα προγράμματα αυτά περιέχουν ένα πλήθος θεραπευτικών παρεμβάσεων, θα πρέπει να σχεδιαστούν έρευνες που να ανιχνεύσουν, αν είναι εφικτό, τα «συστατικά» των προγραμμάτων που είναι τα πλέον αποτελεσματικά.¹² Αυτό θα βοηθήσει στην ανάπτυξη υπηρεσιών, ειδικών

για πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, σε περιοχές όπου δεν είναι δυνατόν για διαφόρους λόγους να αναπτυχθούν προγράμματα με την πλήρη έκταση όπως τα προαναφερθέντα.¹²

Συνοψίζοντας, φαίνεται απ' όλα τα μέχρι σήμερα ερευνητικά δεδομένα ότι οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο είναι ευεργετικές σε πολλά επίπεδα και βοηθούν στην ανάρρωση του ασθενούς όσον αφορά στην ψυχοπαθολογία αλλά και τη λειτουργικότητα.

Συμπεράσματα

Το πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο αποτελεί ένα πεδίο εξαιρετικού ενδιαφέροντος τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Η έγκαιρη διάγνωση και, κατά συνέπεια, η μείωση του χρονικού διαστήματος της μη θεραπευόμενης ψύχωσης και η αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή, καθώς καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την πορεία και τη μακροπρόθεσμη έκβαση.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση έχει δύο βασικές συνιστώσες: τη φαρμακοθεραπεία και τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις. Η φαρμακοθεραπεία αποτελεί το θεμέλιο λίθο της συνολικής θεραπευτικής προσπάθειας. Οι ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο χρειάζονται μικρότερες δόσεις αντιψυχωσικών φαρμάκων και είναι πιο ευαίσθητοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες, από εκείνους με πολλαπλά επεισόδια. Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, τα αντιψυχωσικά 2ης γενιάς είναι η πρώτη επιλογή, καθώς φαίνεται ότι έχουν ίση ή καλύτερη αποτελεσματικότητα από τα νευροληπτικά και κατά ένα ποσοστό λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, με ισχυρό σημείο υπεροχής τους τα λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Η εμφάνιση των αντιψυχωσικών 2ης γενιάς δεν αποτέλεσε επανάσταση, όπως ήταν η εμφάνιση των νευροληπτικών. Ήταν ένα βήμα προόδου σημαντικό, αλλά ίσως όχι τόσο μεγάλο όσο αρχικά είχε θεωρηθεί.⁴³ Σήμερα, υπάρχει επείγουσα ανάγκη για την ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών θεραπειών για τις ψυχωσικές διαταραχές. Η συμμόρφωση των ασθενών με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο στη φαρμακοθεραπεία είναι προβληματική από το πρώτο εξάμηνο.

Οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, που αποτελούν τη δεύτερη συνιστώσα της θεραπευτικής αντιμετώπισης, προσφέρουν πολλά και σε πολλά επίπεδα για την κατά το δυνατόν ευνοϊκότερη πορεία. Στον τομέα αυτό χρειάζονται περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες με στόχο την αξιοποίηση συγκεκριμένων ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων ή συνδυασμούς τους προς όφελος των ασθενών.

First-episode schizophrenia: Pharmacotherapy and psychosocial interventions

G. Garyfallos

2nd University Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Psychiatriki 2007, 18:29–46

The first episode of schizophrenia is a field of great interest from both clinical and research perspectives. Most clinical and psychosocial deterioration in schizophrenia occurs within the first 5 years of the onset of the illness, suggesting that this is a critical period for treatment initiation. Therefore, early detection and subsequent effective therapeutic intervention are vital for the patient, as they significantly determine the course and the long term outcome of the disease. Pharmacotherapy is the cornerstone of the whole therapeutic approach. Patients with first-episode psychosis are comparatively more treatment responsive than patients with multiple episodes. They need lower doses of antipsychotic medication but at the same time are quite sensitive to side effects mainly to extrapyramidal symptoms and signs. All current guidelines consider second generation antipsychotics as first choice drug for first episode schizophrenics. Data from few double blind randomized clinical trials indicate that the newer agents show equal or even better efficacy than the neuroleptics and to a certain extent fewer side effects, mainly extrapyramidal symptoms. Despite initial symptom reduction, achievement of full remission –particularly if it is defined according to strict criteria– and even more, achievement of full recovery remains unsatisfactory. Predictors of poor short term and long term outcome include male gender, low educational level, “soft” neurological signs, severe positive symptoms at baseline, cognitive deficits at intake, poor premorbid functioning especially during adolescence, prefrontal neuronal dysfunction, extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia early in treatment, long duration of untreated psychosis or untreated illness. Although published guidelines do not make definitive recommendations about the duration of maintenance treatment after the first episode, recent data suggest that 1 or 2 years might not be adequate. Medication adherence is problematic in first episode schizophrenics even within the first six months. Poor adherence is predicted by male gender, younger age, poor insight after discharge, severe positive symptoms at baseline, alcohol and drug abuse, inadequate family involvement, lower occupational status, not positive relationship with the psychiatrist, bad admission experience and medication side effects. Adjunctive psychosocial interventions may be beneficial across a variety of domains and can assist with symptomatic and functional recovery. Cognitive-behavior therapy has shown modest efficacy in reducing symptoms and assisting patients in adjusting to their illness but has shown minimal efficacy in reducing relapse. Some reports support the benefits of family interventions, while there is a paucity of data evaluating group interventions. Comprehensive (i.e. multi element) treatment approaches show promise in reducing symptoms and hospital readmissions as well as improving functional outcomes. More randomized controlled trials are needed to evaluate the effectiveness of psychosocial interventions, in general, in first-episode psychosis patients.

Key words: First schizophrenic episode, pharmacotherapy, psychosocial interventions.

Βιβλιογραφία

- Sanger T, Lieberman J, Tohen M et al. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999, 156:79–87
- Ohlsen R, O'Toole M, Purvis R et al. Clinical effectiveness in first-episode patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004, 14: S445–S451
- Siegel S, Irani F, Brensinger C et al. Prognostic variables at intake and long-term level of function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006, 163:433–441
- Thakore J. Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004, 184(Suppl 47):S76–S79
- Lieberman J. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rational and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996, 57(Suppl 11):68–71
- Lehman A, Lieberman J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004, 162(Suppl): 1–56
- Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: A long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005, 162:947–953
- Lieberman J, Tollefson G, Tohen M et al. 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, 160: 1396–1404
- Cahn W, Hulshoff H, Lems E et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59:1002–1010
- Wright I, Rabe-Hesketh S, Bullmore E. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, 157:16–25
- Nierenberg J, Salisbury D, Levitt J et al. Reduced left-angular gyrus volume in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005, 162:1539–1541
- Penn D, Waldheter E, Perkins D et al. Psychosocial treatment for first-episode psychosis: A research update. *Am J Psychiatry* 2005, 162:2220–2232
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:975–983
- DeQuardo J. Pharmacologic treatment of first-episode schizophrenia: Early intervention is key to outcome. *J Clin Psychiatry* 1998, 59(Suppl 19):9–17
- Robinson D, Woerner M, McMeniman M et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004, 161:473–479
- Melle I, Johannesen J, Frils S et al. Early detection of the first episode of schizophrenia and suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2006, 163:800–804
- Altamura A, Bassetti R, Sassela F et al. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophr Res* 2001, 52:29–36
- Menezes N, Arenovich T, Zipursky R. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* 2006, 36:1349–1362
- Carlsson R, Nyman H, Ganse G et al. Neuropsychological function predict 1- and 3-year outcome in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2006, 113:106–111
- Malla A, Norman R, Schmitz N et al. Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two year outcome study. *Psychol Med* 2006, 36:649–658
- Morrison A, Bentall R, French P et al. Randomized controlled trial of early detection and cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high-risk individuals. *Br J Psychiatry* 2002, 181(Suppl 43):S78–S84
- McGorry P, Yung A, Phillips L et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59:921–928
- Hafner H, Maurer K. Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry* 2006, 5:130–138
- Cullberg J, Mattson M, Levander S et al. Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish "Parachute project" and two comparison groups. *Acta Psychiatr Scand* 2006, 114:274–281
- Johnstone E, McMillan J, Crow T. The occurrence of organic disease of possible or probable aetiological significance in a population of 268 cases of first episode schizophrenia. *Psychol Med* 1987, 17:371–379
- Kane J, Marder S. Schizophrenia: somatic treatment. In: Sadock B, Sadock V (eds) *Comprehensive textbook of psychiatry*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005:1467–1476
- Andreasen N, Carpenter W, Cane J et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005, 162:441–449
- Sartorius N, Fleischhacker W, Gjerris A et al. The usefulness and use of second generation antipsychotic medication. *Curr Opin Psychiatry* 2002, 25(Suppl 1):S1–S51
- Barnett D. Guidance on new (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. National Institute for Clinical Excellence (NICE), London, 2002
- Kane J, Leucht S, Carpenter D et al. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003, 64 (Suppl 12):1–100
- Rummel C, Hamann J, Kissling W et al. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (CD004410) 2003:1–39
- Emsley R. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double blind multicenter study. *Schizophr Bull* 1999, 25:721–729
- Malla A, Norman R, Scholten D et al. A comparison of long-term outcome in first-episode schizophrenia following treatment with risperidone or a typical antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2001, 62:179–184
- Green A, Lieberman J, Homer R et al. Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two year data. *Schizophr Res* 2006, 86:234–243
- Keefe R, Seidman L, Christensen B et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004, 161:985–995
- Lieberman J, Tollefson G, Charles C et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:361–370
- Jarskog F. Neuroprotection in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:987–990
- Bobes J, Gilbert J, Ciudad A et al. Safety and effectiveness of olanzapine versus conventional antipsychotics in the acute treatment of first-episode schizophrenic inpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003, 27:473–481
- Montes J, Ciudad A, Gomez J. Safety, effectiveness and quality of life of olanzapine in first-episode schizophrenia: a

- naturalistic study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003, 27:667–674
40. Crespo-Facorro B, Perez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M et al. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone and olanzapine for the acute treatment of first episode non affective psychosis. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:1511–1521
 41. Robinson D, Woerner M, Napolitano B et al. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes. *Am J Psychiatry* 2006, 163:2096–2102
 42. Lieberman J, Phillips M, Gu H et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive-first-episode schizophrenia: a 52 week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:995–1003
 43. Lieberman J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:1069–1072
 44. Tauscher-Wisniewski S, Kapur S, Tauscher J et al. Quetiapine: An effective antipsychotic in first-episode schizophrenia despite transiently high dopamine-2 receptor blockade. *J Clin Psychiatry* 2002, 63:992–997
 45. Fleischhacker W, Keet I, Kahn R. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophr Res* 2005, 78:147–156
 46. Takahashi H, Yoshida K, Ishigooka J. Switching to risperidone after unsuccessful treatment of olanzapine in the first-episode schizophrenia: an open trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006, 30:1067–1072
 47. Takahashi H, Kamata M, Yoshida K et al. Switching to olanzapine after unsuccessful treatment with risperidone during the first episode of schizophrenia: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:1577–1582
 48. McEvoy J, Hogarty G, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48:739–745
 49. Zhang-Wong J, Zipursky R, Belser M et al. Optimal haloperidol dosage in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry* 1999, 44:164–167
 50. Oosthuizen P, Emsley R, Turner J et al. Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis. *J Psychopharmacol* 2001, 15:251–255
 51. Kopala L, Good K, Honer W. Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997, 17:308–313
 52. Lane H, Chang H, Chiu C et al. A pilot double-blind, dose-comparison study of risperidone in drug-naive, first episode schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001, 62:994–995
 53. Merlo M, Hofer H, Gekle W et al. Risperidone 2 mg/day vs 4 mg/day in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects on fine motor functioning. *J Clin Psychiatry* 2002, 63:885–891
 54. Kontaxakis V, Havaki-Kontaxaki B, Stamouli S et al. Optimal risperidone dose in drug-naive first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1178–1179
 55. Agid O, Kapur S, Arenowich T et al. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:1228–1235
 56. Correll C, Malhotra A, Kaushik S et al. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003, 160:2063–2065
 57. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Time course of antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006, 163:743–745
 58. Lieberman J, Jody D, Geisler S et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993, 50:369–376
 59. Tollefson G, Sanger T, Lieberman J. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of first episode psychosis. *Schizophr Res* 1997, 24:193
 60. Lieberman J, Koreen A, Chakos M et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996, 57(Suppl 9):5–9
 61. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Remission in early psychosis: rates, predictors and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res* 2007, 89:129–139
 62. Emsley R, Oosthuizen P, Kidd M et al. Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:1707–1712
 63. Tohen M, Strakowski S, Zarate C et al. The McLean-Harvard first-episode project: 6 month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry* 2000, 48:467–476
 64. Robinson D, Woerner M, Alvir J et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999, 156:544–549
 65. Flyckt L, Mattsson M, Edman G et al. Predicting 5-year outcome in first-episode psychosis: construction of a prognostic rating scale. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:916–924
 66. Crespo-Facorro B, Pelayo-Teran J, Perez-Iglesias R et al. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of nonaffective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J Psychiatr Res* (in press)
 67. Good K, Whitehorn D, Rui Q et al. Olfactory identification deficits in first-episode psychosis may predict a risk for persistent negative disorganized or cognitive symptoms. *Am J Psychiatry* 2006, 163:932–933
 68. Wood S, Berger G, Lambert M et al. Prediction of functional outcome 18 months after a first psychotic episode. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:969–976
 69. Chakos M, Alvir J, Woerner M et al. Incidence and correlates of tardive dyskinesia in first episode of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996, 53:313–319
 70. Dossenbach M, Erol A, Mahfoud-Kessaci M et al. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:312–321
 71. Oosthuizen P, Emsley R, Maritz S et al. Incidence of tardive dyskinesia in first episode psychosis patients treated with low dose haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2003, 64:1075–1080
 72. Correll C, Leucht S, Kane J. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004, 161:414–425
 73. Allison D, Mentore J, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999, 156:1686–1696
 74. Casey D, Haupt D, Newcomer J et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004, 65(Suppl 7):4–18
 75. Meyer J. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2001, 62(Suppl 27):27–34
 76. Papadimitriou G, Theleritis Ch, Dikeos D et al. Acute weight gain induced by amisulpride monotherapy in a first-episode schizophrenic patient. *Int Clin Psychopharmacol* 2006, 21:181–184
 77. Osser D, Najarian D, Dufresne R. Olanzapine increases weight gain and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:767–770
 78. Garyfallos G, Dimelis D, Kouniakis Ph et al. Olanzapine versus risperidone: weight gain and serum triglyceride levels. *Eur Psychiatry* 2003, 18:320–321
 79. Lindenmayer J, Czabor P, Volavka J et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated

- with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003, 160:290–296
80. Wu R, Zhao J, Liu Z et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006, 186:572–578
 81. Bergman R, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:504–514
 82. Kapur S, Zipursky Z, Jones C et al. Relationship between dopamine D₂ occupancy, clinical response and side effects: a double blind PET study in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, 157:514–520
 83. Segal M, Avital A, Rojas M et al. Serum prolactin levels in unmedicated first episode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker for the disease's subtype. *Psychiatry Res* 2004, 127:227–235
 84. Misra M, Papakostas G, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:1607–1618
 85. McKeage K, Plosker G. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004, 18:933–956
 86. Findling R, Carlson G, Gaff D et al. Prolactin levels during long-term treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry (CME)* 2004, 65:11–14
 87. Maguire G. Prolactin elevations with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* 2002, 63(Suppl 4):56–62
 88. Perkins D. Predictors of non-compliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002, 63:1121–1128
 89. Schooler N. Maintenance medication in schizophrenia: strategies for dose reduction. *Schizophr Bull* 1999, 17:311–351
 90. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D et al. A prospective study of risk factors for non adherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:1114–1123
 91. Verdoux H, Lengronne J, Liraud F et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 102:203–210
 92. Kamali M, Kelly B, Clarke M et al. A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2006, 21:29–33
 93. Coldham E, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2002, 106:286–290
 94. Compton M. Barriers to initial outpatient treatment engagement following first hospitalization for a first episode of non affective psychosis. *J Psychiatr Pract* 2005, 11:62–69
 95. Day J, Bentall R, Roberts Ch et al. Attitudes towards antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:717–724
 96. Lacro J, Dunn L, Dolder Ch et al. Prevalence and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia. A comprehensive review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2002, 63:892–909
 97. Edwards J, Harris M, Bapat S. Developing services for first-episode psychosis and the critical period. *Br J Psychiatry* 2005, 187(Suppl 48):S91–S97
 98. Lewis S, Tarrrier N, Haddock G et al. Randomized control trial of cognitive-behavioral therapy in early schizophrenia: acute phase outcomes. *Br J Psychiatry* 2002, 181:91–97
 99. Tarrrier N, Lewis S, Haddock G et al. Cognitive-behavioral therapy in first-episode and early schizophrenia: 18-month follow-up of a randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004, 184:231–239
 100. Haddock G, Lewis S. Psychological interventions in early psychosis. *Schizophr Bull* 2005, 31:697–704
 101. Jackson H, McGorry P, Edwards J et al. Cognitively-oriented psychotherapy for early psychosis (COPE). Preliminary results. *Br J Psychiatry* 1998, 172(Suppl 33):93–100
 102. Jackson H, McGorry P, Henry L et al. Cognitively-oriented psychotherapy for early psychosis (COPE). An one-year follow-up. *Br J Clin Psychol* 2001, 40:57–70
 103. Jackson H, McGorry P, Edwards J et al. A controlled trial of cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE) with four-year follow-up readmission data. *Psychol Med* 2005, 35:1295–1306
 104. Jolley S, Garety P, Craig T et al. Cognitive therapy in early psychosis: a pilot randomized controlled trial. *Behav Cogn Psychother* 2003, 31:473–478
 105. Wang C, Zhao Z, Pan M et al. Controlled study on long-term effect of cognitive behavior intervention on first episode schizophrenia. *Chin Ment Health J* 2003, 17:200–202 (Abstract in English)
 106. Gumley A, O'Grady M, McNay L et al. Early intervention for relapse in schizophrenia: results of a randomized controlled trial of cognitive behavior. *Ther Psychol Med* 2003, 33:419–431
 107. Miller R, Mason S. Using group therapy to enhance treatment compliance in first episode schizophrenia. *Soc Work Groups* 2001, 24:37–51
 108. Lecomte T, Leclerc T, Wykes T et al. Group CBT for clients with a first episode of schizophrenia. *J Cogn Psychother* 2003, 17:375–383
 109. Linszen D, Dingemans P, Van der Does A et al. Treatment expressed emotion and relapse in recent onset schizophrenic disorders. *Psychol Med* 1996, 26:333–342
 110. Lenior M, Dingemans P, Linszen D et al. Social functioning and the course of early-onset schizophrenia: five-year follow-up of a psychosocial intervention. *Br J Psychiatry* 2001, 179:53–58
 111. Lenior M, Dingemans P, Schene A et al. The course of parental expressed emotion and psychotic episodes after family intervention in recent-onset schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 2002, 57:183–190
 112. Zhang M, Wang W, Li J et al. Randomized-control trial of family intervention for 78 first-episode male schizophrenic patients: an 18-month study in Suzhou, Jiang su. *Br J Psychiatry* 1994, 24:96–102
 113. Drury V, Birchwood M, Cochrane R et al. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. I: impact on psychotic symptoms. *Br J Psychiatry* 1996, 169:593–601
 114. Drury V, Birchwood A, Cochrane R et al. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. II: impact on recovery time. *Br J Psychiatry* 1996, 169:602–607
 115. Drury V, Birchwood A, Cochrane R. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. III: five-year follow-up. *Br J Psychiatry* 2000, 177:8–14
 116. Tarrrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia—a review of development, evidence and implementation. *Psychother Psychosom* 2005, 74:136–144
 117. Nordentoft M, Jeppesen P, Kassow P et al. OPUS project: a randomized controlled trial of integrated psychiatric treatment in first-episode psychosis-clinical outcome improved (Abstract). *Schizophr Res* 2002, 53(Suppl 1):51