



Universitatea
Transilvania
din Brașov

TEZĂ DE ABILITARE

Titlu: Tulburările de percepție, de gândire și de comportament în practica psihiatrică – abordări terapeutice actuale și de perspectivă

Domeniul: MEDICINĂ

**Autor: Conf. Dr. Andreea TEODORESCU
Universitatea Transilvania din Brașov**

BRAȘOV, 2024

CUPRINS	pag.
Listă abrevieri	4
Lista figurilor	5
Lista tabelelor	5
(A) Summary	7
(B) Realizări științifice și profesionale, planuri de evoluție și dezvoltare a carierei	15
(B-i) Realizări științifice și profesionale	17
Capitolul 1. Principalul domeniu de cercetare-dezvoltare și rezultate	19
I.1 Abordarea terapeutică a tulburărilor de percepție, gândire și comportament în afecțiunile psihiatrice majore	19
I.1.1 Antipsihoticele cu eliberare prelungită - menținerea și îmbunătățirea capacității cognitive în schizofrenie	21
I.1.2 Evaluarea oportunității de inițiere a tratamentului cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită – indexul ROLIN	35
I.1.3 Benzodiazepinele și stabilizatoarele de dispoziție la pacienții cu schizofrenie tratați cu antipsihotice cu administrare orală versus antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită	47
I.1.4 Tratamentul antipsihotic cu eliberare prelungită în schizofrenie- efectele Pandemiei COVID 19	65
I.1.5 Ce s-a intamplat la trecerea de la olanzapină injectabilă cu acțiune prelungită la echivalentul său oral în timpul pandemiei Covid-19	68
I.1.6 Modificarea modelului de prescriere a tratamentului de tip LAI în timpul pandemiei de Covid-19	74
I.1.7 Titrare rapidă a clozapinei în schizofrenie și tulburarea afectivă bipolară	89
I.2. Riscurile și beneficiile tratamentului antipsihotic în timpul sarcinii	93
I.2.1 Dilema tratamentului antipsihotic în timpul sarcinii	93
I.2.2 Controlul simptomelor psihotice (de percepție și de gândire) în psihoza postpartum	99
I.2.3 Tratamentul cazurilor de psihoză post-partum refractare la abordarea clasică	109
I.3 Managementul terapeutic al tulburărilor de comportament la persoanele vulnerabile	114
I.3.1 Managementul tulburărilor de percepție și comportamentale din tulburările cognitive majore	114
I.3.2 Controlul terapeutic al tulburărilor de comportament și al agresivității la pacienții internați în urgența psihiatrică	120
Capitolul 2. Dezvoltarea profesională	131
2.1. Prezentare generală a carierei	131
2.2. Dezvoltarea profesională și recunoașterea națională și internațională	134
2.3 Abilități de leadership și management	136
Capitolul 3. Dezvoltarea academică	137
(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei	139
Plan de dezvoltare al carierei profesionale	140
Plan de dezvoltare al activității didactice	140
Plan de dezvoltare pentru activitatea de cercetare	141
(B-iii) Bibliografie	143

Listă abrevieri

PANSS	Positive and Negative Schizophrenia Scale
CGI	Clinical Global Impression
GAF	Global Assessment of Functioning
FGA	First Generation Antipsychotic
SGA	Second Generation Antipsychotic
CLZ	Clozapine
GP	General Practitioner
LAI	Long Acting Injectables
CBC	Complete Blood Count
CT	Computer Tomography
NMS	Neuroleptic Malignant Syndrome
SD	Standard Deviation
HR	Hazard Ratio
TRS	Treatment Resistant Schizophrenia
FDA	The Food and Drug Administration
LBW	Low Birth Weight
EPS	Extrapyramidal Side-Effects
NMDA	N-Methyl-D-aspartate
SPC	Summary of Product Characteristics
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
BEN	Benign Ethnic Neutropenia
CI	Confidence Interval
CAD	Coronary Artery Disease
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation
OHCA	Out-of-Hospital Cardiac Arrest
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ID	Intellectual Disabilities
SCZ	Schizophrenia;
ANOVA	Analysis of variance;
PCR	Polymerase chain reaction;
BMI	Body mass index;
IQ	Intelligence quotient
MS	Mood stabilizer
DSM-5	Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th Edition
BACS	Brief assesment of cognition in schizophrenia
ROLIN	Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation

Lista figurilor

Figura 1. Diagramă de studiu	22
Figura 2. Numărul de pacienți în diferite intervale de scor QI.....	26
Figura 3. QI plot	29
Figura 4. QI line fit plot	29
Figura 5. Normal Probability Plot.....	30
Figura 6. BACS în funcție de QI	30
Figura 7. Distribuția scorului în indexul ROLIN.....	42
Figura 8. Tipurile de antipsihice (LAI și AO) în funcție de grupa de vârstă	53
Figura 9. Tratamentul concomitent în grupurile LAI și AO.....	55
Figura 10. Kaplan-Meier.....	71
Figura 11. Durata de evaluare a tratamentului cu LAI.....	76
Figura 12. Numărul total de spitalizări și numărul de cazuri cu schizofrenie.....	77
Figura 13. LAI și inițieri cu clozapină în 2019 vs. 2020	82
Figura 14. AP utilizate în timpul sarcinii	103
Figura 15. Algoritm în patru pași	104
Figura 16. Trecerea de la clozapină la olanzapină.....	112
Figura 17. Citări	135

Lista tabelelor

Tabel 1. Caracteristici demografice și clinice	24
Tabel 2. Evaluarea și scorurile BACS	26
Tabel 3. Indexul ROLIN.....	36
Tabel 4. Caracteristicile pacienților	40
Tabel 5. Itemii indexului	43
Tabel 6. Antipsihoticele recomandate la externare.....	43
Tabel 7. Interrater reliability pentru itemii ROLIN	44
Tabel 8. Datele demografice și caracteristicile de tratament ale populației studiate	52
Tabel 9. Doza medie de antipsihotic și echivalența de clorpromazină.....	54
Tabel 10. Tipuri de benzodiazepine utilizate	56
Tabel 11. Tratamentul concomitent în funcție de tipul de antipsihotic.....	57
Tabel 12. Cazuri de monoterapie în grupul SGA-LAI vs. formele orale	58

Tabel 13. Evoluția prescripției LAI înainte și după declararea pandemiei COVID-19.....	66
Tabel 14. Caracteristicile demografice ale lotului studiat.....	70
Tabel 15. Antipsihotice care au variantă LAI	77
Tabel 16. Inițierea tratamentului de tip LAI înainte și în timpul pandemiei COVID-19....	78
Tabel 17. Antipsihotice orale	80
Tabel 18. Caracteristicile lotului studiat	86
Tabel 19. Antipsihoticele folosite	87
Tabel 20. Antipsihotice utilizate în PPP	101
Tabel 21. Antipsihotice utilizate în PPP- studii clinice	101
Tabel 22. Datele clinice ale pacienților.....	117
Tabel 23. Caracteristicile lotului studiat.....	122
Tabel 24. Antipsihoticele utilizate înainte de începerea tratamentului cu clozapină	123

(A) Summary

Abstract

This habilitation thesis “Perception, thinking and behavioural disorders in psychiatric practice – current and prospective therapeutic approaches” represents a summary of my professional, academic and scientific activity in the period that followed the PhD thesis „Cognitive models involved in genesis of persecutory delusions” until present.

The burden of mental disorders continues to increase, with a significant impact on health and major social and economic consequences in all countries of the world. Perceptual disorders, thinking disorders and behavioral disturbance are essential clinical elements in psychiatric pathology. A significant proportion of psychiatric disorders incorporate these symptoms into the clinical picture.

I had a great interest in the study of the process of thinking and my Phd thesis focused on persecutory delusions that are considered to meet the highest frequency in psychiatric pathology. The study of delusion increased in the past twenty years and generated a knowledge base which has improved the medical and the psychological treatment. A major outcome of my research effort was to provide models for developing and maintaining of persecutory delusion.

Starting from this scientific concern for the processes of thinking and perception, as I developed professionally, I continued the researches started during my doctoral studies. In 2016 I began to teach medical students the sciences of behavior, so my interest also focused on the study of human behavior from the perspective of psychiatric pathology.

The clinical activity in a psychiatric emergency department led my research activity in recent years to the development and publication of a number of studies focused on the therapeutic approach in several psychiatric conditions that include in the clinical picture disorders of perception, thinking and behavior.

Thought and perception disorders and behavior functioning significantly affects the overall functioning of the patient and depending on the severity can affect the quality of life of the patient, but also of the family and society. These severe psychiatric symptoms can be found in many psychiatric disorders such as schizophrenia, bipolar disorder, major depression, personality disorders, cognitive disorders, intellectual disability and substance abuse.

Previous research suggest a high frequency of psychotic symptoms and behavioral disturbance in many psychiatric disorders. It is necessary to approach

these symptoms in such a way that the therapeutic management is adequate and unitary. The key elements in therapeutic management are actually these symptoms that are integrated into various mental disorders.

The target of the treatment is represented by a constellation of symptoms that can often be found in various nosological entities. Perception disorders and thinking disorders can be clinically presented in the form of delusional ideas and hallucinations, symptoms that we generically frame within the psychotic symptoms. They become the target of treatment, not necessarily the psychiatric condition that includes them.

Although indications for the use of antipsychotics are limited to a specific group of diseases, they are frequently used as rescue medication in high-risk or nonresponsive cases. Starting from these considerations, this paper presents a series of researches that highlight the therapeutic approach of perception, thinking and behavior disorders. Behavioral disorders accompany in a significant proportion of cases the perception and thinking disorders. In this way the therapeutic target becomes the symptom, not the condition that includes it.

I will present the results of several researches that bring into focus both classical and innovative approaches. Scientific and professional achievements brings together research that addresses the treatment of perception, thinking and behavior disorders in psychiatric disorders and presents the results obtained in 3 main directions: therapeutic approach to perception, thinking and behavior disorders in major psychiatric disorders, in pregnancy and postpartum period and therapeutic management of behavioral disorders.

The first area of interest focuses on studying antipsychotic treatment in major psychiatric conditions that include disorders of perception, thinking and behavior, such as schizophrenia and bipolar disorders. I will present a series of papers that bring information of novelty regarding the antipsychotic treatment, including in the context of the covid 19 pandemic.

In the second section I will submit to the attention a series of studies on therapeutic approaches to psychotic and behavioral symptoms that occur in pregnancy, but also in the postpartum period. The treatment of psychotic symptoms in pregnancy and in the postpartum period remains controversial, especially due to the lack of clinical studies, the fears that psychiatrists have about the administration of different molecules.

The studies published in this regard come to clarify the necessity, opportunity and safety of the admission of the antipsychotic treatment to this category of patients, underlining the benefits of treatment in these cases compared to the risks that may arise from the presence, persistence or aggravation of symptoms.

The third main direction of this thesis is represented by the study of behavioral disorders in psychiatric pathology.

In this regard, I have studied the benefits of clozapine treatment in patients with dementia, with intellectual disabilities and in cases of aggressive behaviors refractory to the standard methods.

Future plans are centered on development of research on the first psychotic episode and resistance to treatment and also development of a screening strategy for detection of dementia to provide early therapeutic intervention.

Given the involvement of teaching and academic activity, some of my further actions regard the publication of new books in the field of behavior science.

Rezumat

Teza de abilitare „**Tulburările de percepție, de gândire și de comportament în practica psihiatrică – abordări terapeutice actuale și de perspectivă**” reprezintă rezultatul activității mele profesionale, academice și științifice din perioada care a urmat susținerii tezei de doctorat "Modele cognitive implicate în geneza ideilor delirante de persecuție" și până în prezent.

Povara tulburărilor psihice este în continuă creștere, cu un impact semnificativ asupra sănătății și consecințe sociale și economice majore în toate țările lumii. Tulburările de percepție, de gândire și de comportament sunt elemente clinice esențiale în patologia psihiatrică. O proporție semnificativă din tulburările psihiatrice încorporează aceste simptome în tabloul clinic.

Personal, am avut un mare interes în studiul procesului de gândire, teza mea de doctorat axându-se pe cercetarea ideilor delirante de persecuție, considerate a fi cele mai frecvent întâlnite în patologia psihiatrică.

Studiul tulburărilor conținutului gândirii a luat amploare în ultimii douăzeci de ani și a generat o bază de cunoștințe care a îmbunătățit semnificativ tratamentul medical și psihologic. Un rezultat al efortului meu de cercetare a fost acela de a oferi modele teoretice pentru apariția, dezvoltarea și menținerea ideilor delirante de persecuție.

Pornind de la această preocupare științifică pentru procesele de gândire și percepție, pe măsură ce m-am dezvoltat profesional, am continuat cercetările începute în timpul studiilor doctorale. În anul 2016 mi-am început activitatea didactică în cadrul Facultății de Medicină a Universității Transilvania Brașov, predând studenților Științele comportamentului uman, astfel încât interesul meu s-a concentrat și pe studiul comportamentului uman din perspectiva patologiei psihiatrice.

Activitatea clinică în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov a stat la baza activității mele de cercetare în ultimii ani și a condus la dezvoltarea și publicarea unui număr de studii axate pe abordarea terapeutică în mai multe afecțiuni psihiatrice care includ în tabloul clinic tulburări de percepție, gândire și comportament.

Tulburările de gândire și de percepție precum și funcționarea comportamentală afectează semnificativ funcționarea generală a individului și, în funcție de gravitate, pot afecta calitatea vieții pacientului, dar și a familiei și a

societății. Aceste simptome psihiatrice severe pot fi găsite în multe tulburări psihiatrice, cum ar fi schizofrenia, tulburarea afectivă bipolară, depresia majoră, tulburările de personalitate, tulburările cognitive, deficitul intelectual și în abuzul de substanțe.

Cercetările anterioare sugerează o frecvență ridicată a simptomelor psihotice și a tulburărilor de comportament în multe tulburări psihiatrice. Este necesar să se abordeze aceste simptome în așa fel încât managementul terapeutic să fie adecvat și unitar. Ținta tratamentului este reprezentată de o constelație de simptome care pot fi adesea găsite în diferite entități nosologice. Tulburările de percepție și tulburările de gândire pot fi prezentate clinic sub formă de idei delirante și halucinații, simptome pe care le încadrăm generic în simptomele psihotice. Ele devin ținta tratamentului, nu neapărat afecțiunea psihiatrică care le include.

Deși indicațiile pentru utilizarea antipsihoticelor sunt limitate la un anumit grup de boli, acestea sunt utilizate frecvent ca medicamente de salvare în cazuri cu risc ridicat sau fără răspuns la tratamentul clasic. Pornind de la aceste considerente, lucrarea de față prezintă o serie de cercetări care evidențiază abordarea terapeutică a tulburărilor de percepție, gândire și de comportament. Tulburările de comportament însoțesc într-o proporție semnificativă de cazuri tulburările de percepție și gândire.

Teza de abilitare își propune o abordare integrativă a tulburărilor perceptuale, de gândire și de comportament care oferă o nouă perspectivă, atât din punct de vedere clinic, cât și terapeutic. Voi prezenta rezultatele mai multor cercetări care aduc în centrul atenției atât abordări clasice, cât și inovatoare.

Realizările științifice și profesionale reunesc cercetări care se adresează tratamentului tulburărilor de percepție, gândire și comportament în tulburările psihiatrice și prezintă rezultatele obținute în 3 direcții principale: abordarea terapeutică a percepției, gândirii și tulburărilor de comportament în tulburările psihiatrice majore, în perioada sarcinii și postpartum și managementul terapeutic al tulburărilor de comportament la persoanele vulnerabile.

Primul domeniu de interes se concentrează pe studierea tratamentului antipsihotic în bolile psihiatrice majore (schizofrenia și tulburarea bipolară) în care sunt prezente tulburările de percepție, de gândire și de comportament.

Voi prezenta o serie de lucrări care aduc informații de noutate cu privire la tratamentul antipsihotic, inclusiv în contextul pandemiei COVID-19.

În cea de-a doua secțiune voi prezenta studii privind abordările terapeutice ale simptomelor psihotice și comportamentale care apar în sarcina, dar și în perioada postpartum. Tratamentul simptomelor psihotice în timpul sarcinii și în perioada postpartum rămâne controversat, în special din cauza absenței studiilor clinice, a temerilor pe care pacientele, familia, medicii obstetricieni, medicii de familie dar și psihiatrii le au cu privire la administrarea diferitelor molecule.

Studiile publicate în acest sens vin să clarifice necesitatea, oportunitatea și siguranța administrării tratamentului antipsihotic la această categorie de paciente, subliniind beneficiile tratamentului în aceste cazuri comparativ cu riscurile care pot apărea din prezența, persistența sau agravarea simptomelor.

A treia direcție principală a acestei teze este reprezentată de studiul tulburărilor de comportament la persoanele vulnerabile, precum pacienții cu tulburări cognitive majore (demențe) sau cei cu deficite intelectuale. În acest sens, am studiat beneficiile tratamentului cu clozapină la pacienții cu demență, cu întârziere mentală și în cazurile de comportamente agresive rezistente la tratamentele standard.

Planurile de viitor sunt centrate pe dezvoltarea cercetării privind primul episod psihotic și rezistența la tratament și, de asemenea, dezvoltarea unei strategii de screening pentru detectarea demenței pentru a oferi o intervenție terapeutică timpurie.

Având în vedere implicarea activității didactice și academice, unele dintre acțiunile mele ulterioare privesc publicarea de noi cărți în domeniul științei comportamentului.

**(B) Realizări științifice și profesionale,
planuri de evoluție și dezvoltare a
carierei**

(B-i) Realizări științifice și profesionale

Capitolul 1. Principalul domeniu de cercetare-dezvoltare și rezultate

I.1 Abordarea terapeutică a tulburărilor de percepție, gândire și comportament în afecțiunile psihiatrice majore

I.1.1 Antipsihoticele cu eliberare prelungită - menținerea și îmbunătățirea capacității cognitive în schizofrenie

Petric PS, **Teodorescu A***, Manea MC, Miron AA, Ifteni P. Cognitive outcomes in non-acute patients with schizophrenia treated with long-acting injectable antipsychotics vs. oral antipsychotics. *American Journal of Therapeutics*, 2024, *in press*.

Disfuncția cognitivă este una dintre principalele caracteristici ale schizofreniei. Deficitele funcțiilor executive, învățarea verbală și memoria, atenția, memoria de lucru și alte domenii variază de la moderat la sever (Bowie et al., 2010; M. F. Green et al., 2000; Masuzawa et al., 2022). Majoritatea pacienților prezintă aceste deficite înainte de debutul psihozei și de obicei rămân constante pe parcursul bolii. Accentul pe aceste deficite a crescut semnificativ în ultimele decenii, deoarece a devenit clar că ele se clasează în mod constant drept cel mai bun predictor al rezultatelor funcționale în toate domeniile (Harvey et al., 2022). Deficitele sunt mai mult sau mai puțin severe în funcție de factori multipli (funcționarea premorbidă, tipul de tratament, aderența la tratament, etc.) (Kaar et al., 2020).

Deși simptomele pozitive și negative ale schizofreniei pot fi tratate cu succes cu multiple tipuri de antipsihotice, rezultatul este nesatisfăcător și limitat în privința îmbunătățirii funcționalității subliniind astfel importanța abordării disfuncției cognitive în boală (Fatouros-Bergman et al., 2014). În ciuda faptului că mulți pacienți trăiesc azi în afara instituțiilor, statutul lor personal și rezidențial nu este adesea complet independent.

Studiile publicate au arătat în mod repetat că performanța cognitivă este un predictor semnificativ al trăsăturilor importante ale statusului funcțional la persoanele cu schizofrenie, cum ar fi performanța la muncă și independența în activitățile zilnice (Halverson et al., 2019; Kline et al., 2019). Deși recunoașterea deficitelor cognitive asociate cu schizofrenia nu este nouă, timp de mulți ani abordarea simptomele

psihotice și a retragerii sociale au fost prioritare față de afectarea cognitivă. În majoritatea studiilor, rezultatele testelor de abilități cognitive și de abilități funcționale zilnice par să fie mai legate de deficiențele funcționale decât de severitatea psihozei și par să fie la nivel global legate de funcționare (Cowman et al., 2022).

Majoritatea pacienților cu schizofrenie continuă să experimenteze deficite funcționale în domeniile obiective (menținerea locului de muncă, viață independentă și construirea de relații) și subiective (povara percepută a bolii și calitatea vieții), în ciuda îmbunătățirilor notabile ale simptomelor pozitive aduse de medicamentele antipsihotice (Aas et al., 2014; Cowman et al., 2021; Green et al., 2019).

Este recunoscut faptul că persoanele cu schizofrenie au deficite cognitive semnificative în timpul episodului inițial de psihoză. Cu toate acestea, nu este încă clar dacă aceste deficite variază în timpul etapei prodromale care duce la primul episod sau dacă sunt afectate de medicația antipsihotică sau de alți factori clinici (Baldez et al., 2021; Bora & Murray, 2014; González-Blanch et al., 2010). S-a sugerat că viitoarele standarde de diagnostic pentru schizofrenie ar trebui să țină cont de afectarea cognitivă (Bechi & Spangaro, 2019; Durand et al., 2015). Acest lucru poate susține ideea că pacienții cu schizofrenie ar trebui să primească teste cognitive de rutină, cum ar fi Brief assesment of cognition in schizophrenia (BACS) (Keefe et al., 2004).

BACS este un instrument util pentru evaluarea domeniilor cognitive legate de progresia clinică a schizofreniei. Este ușor de utilizat, fiabil și eficient în timp în comparație cu alte scale de evaluare. În plus, profesioniștii calificați în sănătate mintală îl pot administra fără a avea certificare internațională. Beneficiul principal al BACS este că evaluează diferite domenii cognitive care sunt de obicei afectate la pacienții cu schizofrenie (Haddad et al., 2021; Keefe et al., 2004).

Ne-am propus să stabilim dacă a existat o diferență în capacitatea cognitivă între pacienții care au primit antipsihotice orale și pacienții care au primit antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită. Scopul principal a fost compararea rezultatelor evaluării BACS obținute de cele două grupuri.

Toți pacienții au fost internați voluntar și au semnat consimțământul informat pentru participarea la studiu.

Material și metoda

Populația de studiu

Acesta a fost un studiu transversal folosind metode analitice. Perioada de includere a fost de la 1 ianuarie 2020 până la 1 ianuarie 2022. Studiul a fost realizat în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie din Brașov, care este un spital public cu 150 de paturi pentru spitalizări psihiatrice acute și 315 paturi pentru spitalizări psihiatrice prelungite. În scopul acestei cercetări, participanții au fost împărțiți în două grupuri, în funcție de tipul de tratament: pacienți care au primit antipsihotice orale și pacienți care au primit antipsihotice injectabile cu durată lungă de acțiune.

Criterii de includere și excludere

Criteriile de includere au fost: vârsta între 18 și 45 de ani, diagnosticul de schizofrenie conform Manualului de diagnostic și statistică al tulburărilor mintale, ediția a cincea (DSM-5) și starea de remisiune clinică a pacienților evaluată cu ajutorul scalei PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) ≤ 70 , și Scorul Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) ≤ 3 . Toți pacienții erau stabiliți, internați voluntar în spital. Internările au fost solicitate de către centrul de evaluare a capacității de muncă (toți pacienții erau pensionați medical la data evaluării).

Criteriile de excludere au fost: alte diagnostice decât schizofrenia, lipsa tratamentului antipsihotic, patologii neurologice, oftalmologice sau auditive asociate și pacienții cu documente medicale incomplete.

Date colectate

Datele pacienților au fost extrase din foile de observație aflate în arhiva Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov. Toate datele au fost colectate de personal medical autorizat. Datele au inclus: vârsta de debut, durata bolii, nivelul de educație, nivelul IQ și tipul de antipsihotice. Performanța cognitivă a fost evaluată utilizând BACS, care a inclus memoria verbală, secvențierea cifrelor, fluența semantică, testul literei, codificarea simbolurilor, testul jetoanelor și testul Turnul Londrei.

Diagrama de studiu

Dintr-un total de 182 de participanți potențiali, 82 de pacienți au fost excluși pentru că aveau alte diagnostice sau pentru că nu au îndeplinit toate criteriile de includere-excludere stabilite. În cele din urmă, au intrat în analiză 2 grupuri: primul grup cu 50 de pacienți supuși tratamentului cu antipsihotice injectabile cu durată lungă de acțiune (LAI-AP) și al doilea grup cu 50 de pacienți aflați în tratament cu antipsihotice orale (ORAL-AP). (Figura 1)

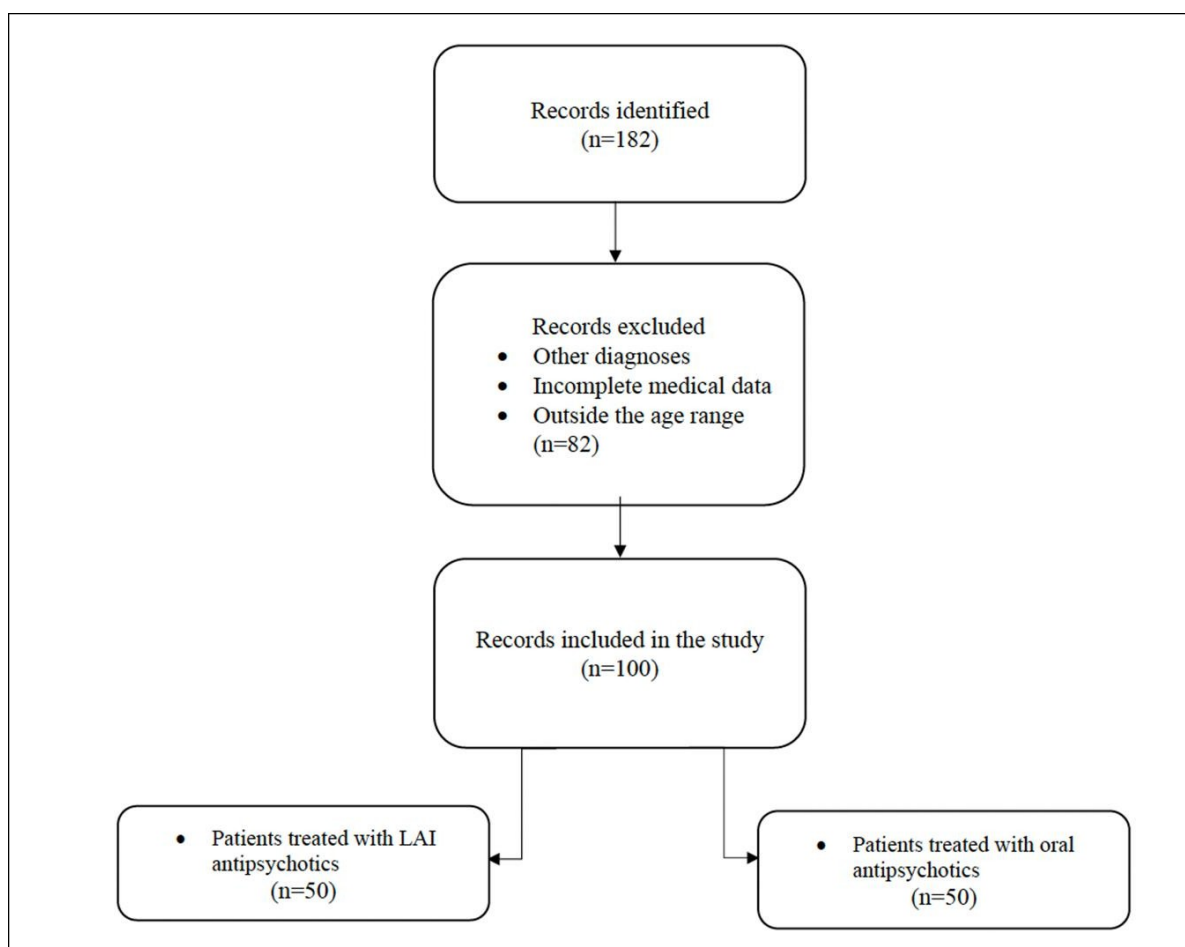


Figura 1. Diagramă de studiu

Evaluări

Participanții au fost examinați folosind versiunea „A” a variantei în limba română a scalei BACS. Evaluarea BACS include:

- scurtă evaluare a memoriei verbale;
- secvențierea cifrelor;

- o probă de abilități motorii;
- fluența semantică;
- codificarea simbolurilor;
- proba Turnul Londrei.

Testul a fost administrat la ora 10:00, după micul dejun; pacienții nu erau sub tratament sedativ la momentul administrării probelor cognitive. Ultima doză de benzodiazepină a fost administrată cu cel puțin 12 ore înainte de evaluare. Pacienții au fost testați în același loc, în zile diferite, într-o cameră luminoasă, liniștită și au fost prezenți doar pacientul și examinatorul pentru a evita surse de zgomot.

Participanții la studiu au fost supuși unei evaluări folosind Matricele Progresive (RPM) ale lui Raven, condusă de un psiholog clinician. RPM este un test nonverbal utilizat pe scară largă pentru a evalua inteligența umană generală și raționamentul abstract. Este, de asemenea, o metodă de măsurare nonverbală a inteligenței fluide și este administrată atât indivizilor, cât și grupurilor, cuprinzând intervale de vârstă de la copii de cinci ani până la vârstnici. Testul cuprinde 60 de întrebări cu răspunsuri multiple, aranjate în ordinea dificultății descrescătoare, pentru a evalua abilitățile de raționament ale respondentului.

Analiză statistică

Au fost efectuate analize descriptive pentru a determina profilul caracteristicilor demografice și clinice ale pacientului. Media \pm DS (deviația standard) sau datele procentuale au fost utilizate pentru rezumarea atributelor grupului. Analizele statistice au fost efectuate folosind SPSS Statistics versiunea 27.0 (SPSS Inc., 2020), utilizând testul t pentru comparații medii și testul chi-pătrat pentru proporții. Semnificația statistică a fost stabilită la o valoare p mai mică de 0.05. Studiul a inclus regresie logistică pentru a examina și a rezuma caracteristicile și modelele cheie din datele colectate.

Rezultate

Caracteristici demografice și clinice

Caracteristicile demografice și clinice ale populației studiate sunt prezentate în Tabelul 1. Vârsta medie a fost mai mare în grupul ORAL-AP și vârsta de debut a fost mai mare în grupul LAI-AP. Nivelul de educație între cele două grupe a fost aproape

același, aproximativ 12 ani în ambele grupuri. Toți pacienții din ambele grupuri au primit tratament cu antipsihotice atipice și niciunui dintre subiecți nu i-a fost prescris mai mult de un antipsihotic atipic ca parte a regimului lor de tratament. În grupul ORAL-AP, cel mai frecvent utilizat antipsihotic oral atipic a fost olanzapina (n=20, 40%), urmată de clozapină (n=10, 20%). Dozele medii zilnice (în mg) de antipsihotice orale atipice în grupul ORAL-AP au fost de 650 ± 100 pentru amisulprid, 22.5 ± 8.66 pentru aripiprazol, 305 ± 92.65 pentru clozapină, 9 ± 4.24 pentru paliperidonă, 18.25 ± 3.35 pentru olanzapină. 450 ± 100 pentru quetiapină și 4 ± 1.26 pentru risperidonă. În grupul LAI-AP cel mai utilizat antipsihotic atipic a fost olanzapina (n= 24, 48%) cu o doză medie de 425 ± 151.08 . (Tabelul 1).

Tabel 1. Caracteristici demografice și clinice

Caracteristici	Grupul LAI n=50	Grupul AO n=50	valoare <i>p</i>	
Gen masculin (n, %)	18 (36%)	27 (54%)	0.0719	
Vârsta (ani, medie \pm DS)	32.12 ± 3.28	35 ± 5.99	0.0036	
Fumători (n, %)	29 (58%)	33 (66%)	0.41	
Vârsta de debut (ani, medie) \pm DS)	24.28 ± 2.76	25.1 ± 5.57	0.3532	
Durata bolii (ani, medie \pm DS)	7.84 ± 1.46	10.18 ± 5.79	0.0067	
Educație (ani, medie \pm DS)	12.02 ± 1.63	11.84 ± 2.21	0.6391	
Tratamentul în grupul LAI				
Tratament	Număr de cazuri (n, %)	Doza medie (mg) \pm DS	Doza orală echivalentă (mg)	Doza echivalentă de clorpromazină (mg)
Aripiprazol LAI	9, 18%	400	20	266,66
Olanzapina LAI	24, 48%	$425 \pm$	14.16	250

		151.08		
Paliperidona LAI	2, 4%	100	9	450
Risperidona LAI	15, 30%	71.67 ± 8.79	2,39	250
Tratamentul în grupul AO				
Tratament	Număr de cazuri (n, %)	Doza medie (mg) ± DS		Doza echivalentă de clorpromazină(mg)
Amisulprid	4, 8%	650 ± 100		650
Aripiprazol	4, 8%	22.5 ± 8.66		275
Clozapină	10, 20%	305 ± 92.65		600
Olanzapină	20, 40%	18.25 ± 3.35		375
Quetiapină	4, 8%	450 ± 100		600
Paliperidonă	2, 4%	9 ± 4.24		450
Risperidonă	6, 12%	4 ± 1.26		400

Coeficientul de inteligență

Grupul tratat cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită prezintă un coeficient de inteligență ușor mai mare în comparație cu grupul cu antipsihotice orale, dar nesemnificativ statistic (102.2 vs 101.32, $p=0.54$) (Figura 2). Această observație implică faptul că utilizarea antipsihoticelor injectabile cu acțiune prelungită poate fi asociată cu o funcționare cognitivă îmbunătățită, așa cum este evidențiată de scorurile IQ ridicate în comparație cu persoanele care urmează terapie antipsihotică orală. În același timp putem specula că antipsihoticele LAI mențin aceste valori.

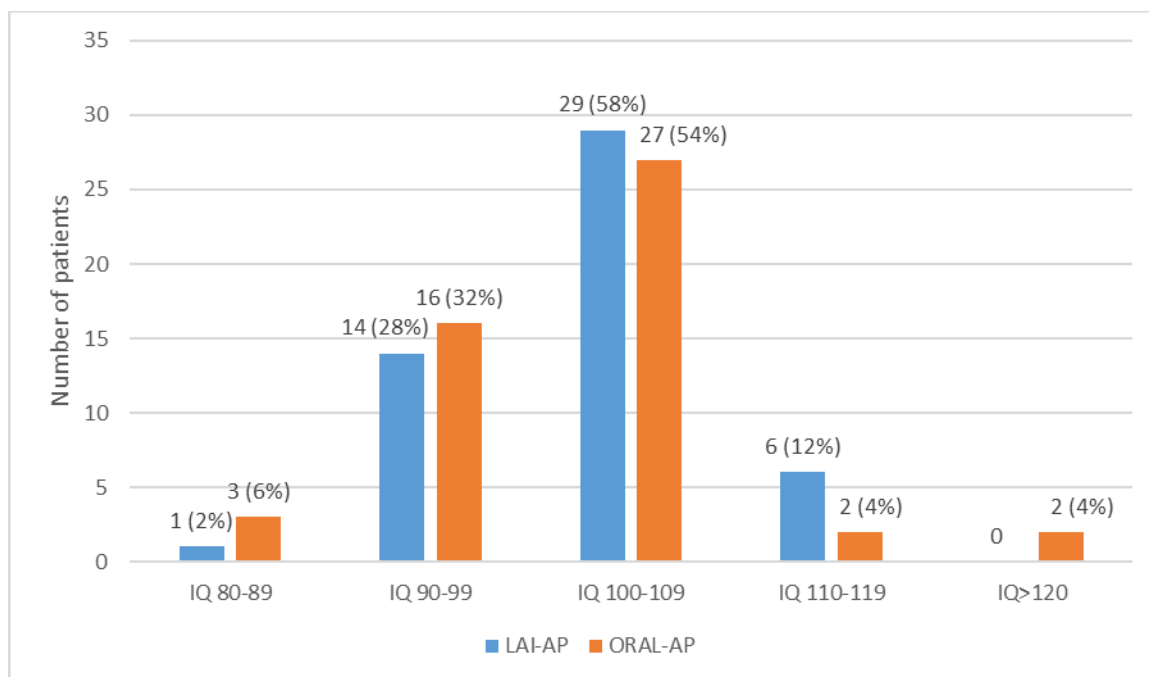


Figura 2. Numărul de pacienți în diferite intervale de scor IQ

Rezultate BACS

Tabelul 2 prezintă rezultatele obținute de cele două loturi la evaluarea BACS. Au fost analizate memoria verbală, secvențierea cifrelor, abilitatea motorie, fluența semantică și a literelor, codarea simbolurilor și testul Turnul Londrei.

Tabel 2. Evaluarea și scorurile BACS

BACS (parametri)	Grupul LAI n=50		Grupul OAP n=50		Valoare <i>p</i>
	Media ± DS	Interval	Media ± DS	Interval	
Memoria verbală	36.58 ± 2.88	30-44	30.02 ± 5.68	19-41	< 0.0001
Secvența numerică	17.24 ± 2.15	13-23	14.60 ± 3.45	4-23	< 0.0001
Testul jetoanelor	57.78 ± 17.03	10-76	50.04 ± 18.82	8-78	0.0335
Fluența semantică	19.70 ± 2.10	17-26	15.48 ± 4.61	5-24	<0.0001

Testul literei	21.74 ± 2.75	16-28	19.68 ± 6.47	4-32	0.04
Codificarea simbolurilor	34.30 ± 12.84	7-50	30.48 ± 10.69	10-58	0.10
Turnul Londrei	17.26 ± 2.61	8-22	15.48 ± 3.47	7-22	0.0046
Total	204.60 ± 21.89	141-245	175.78 ± 28.07	118-227	<0.0001

Grupul LAI-AP a avut rezultate mai bune la toate evaluările. Cea mai semnificativă diferență a fost la proba jetoanelor (57.78 ± 17.03 vs. 50.04 ± 18.82 , $p=0.0335$), în timp ce cea mai mică diferență a fost la testul Turnul Londrei (17.26 ± 2.61 vs. 15.48 ± 18.82 , $p=0.47$). În ceea ce privește gama de scoruri obținute, grupul OAP are un minim mai mare decât grupul LAI-AP doar la codificarea simbolurilor și un maxim mai mare la simboluri, fluența literelor și codarea simbolurilor. Grupul LAI-AP are un total mai mare decât grupul OAP (204.6 ± 21.8 vs. 175.78 ± 28.07 , $p<0.0001$). A existat o semnificație statistică în memoria verbală, secvențierea cifrelor, codificarea simbolurilor, fluența semantică, fluența literelor și Turnul Londrei.

Analize de regresie

Analiza de regresie multivariată a luat în considerare „Scorul total BACS” ca variabilă dependentă și „Vârsta”, „Sex”, „IQ”, „Educație”, „Vârsta de debut a bolii”, „Durata bolii” și „Forma farmaceutică antipsihotică” ca variabile independente. Variabila dependentă „Scor total BACS” este una metrică, precum și variabilele independente „Vârsta”, „IQ”, „Educație”, „Vârsta de debut a bolii” și „Durata bolii”. Pe de altă parte, avem două variabile independente care sunt nominale, și anume, „Gen” și „Formă farmaceutică antipsihotică”.

Prin urmare, am transformat aceste variabile nominale în variabile dummy după cum urmează: Femei = 0, Bărbați = 1, Forma farmaceutică orală = 0 și forma LAI = 1. Testul ANOVA (analiza varianței) efectuat pe aceste variabile a exclus valoarea nulă. Ipoteza „ H_0 – Modelul de regresie nu explică variabila dependentă” la un nivel de semnificație de $\alpha < 0.001$. $R^2 = 0.40$ arată că modelul de regresie explică aproximativ 40% din varianța variabilei dependente. Evaluând variabilele

independente individuale, am găsit valoarea t și probabilitatea de a găsi o valoare t atât de mare dacă ipoteza nulă este corectă. Pentru variabila „Vârstă” această probabilitate este $p = 0.22$, pentru „Sex” este $p = 0.40$, pentru „IQ” este $p < 0.001$, pentru „Educație” este $p = 0.77$, pentru „Vârsta debutului bolii” este $p = 0.46$, pentru „Durata bolii” este $p = 0.44$, iar pentru „Forma farmaceutică antipsihotică” este $p < 0.001$. Adică, am respins ipoteza noastră nulă atât pentru variabila „IQ”, cât și pentru variabila „Formă farmaceutică antipsihotică”.

Aceste variabile ajută la explicarea scorurilor totale BACS. Pentru celelalte variabile nu am putut respinge ipoteza nulă. Funcția noastră de regresie a fost:

$$\widehat{BACS} = 70.50 - 2.36Age - 4.10Gender + 1.35IQ + 0.39Education + 1.39Age\ of\ onset + 1.33Duration - 24.29\ Pharmaceutical\ form$$

Am efectuat aceeași analiză citând variabila nominală „Forma farmaceutică antipsihotică” cu Antipsihotic oral = 1 și LAI = 0. În acest caz am obținut un coeficient negativ (- 24.29) pentru „Forma farmaceutică” în funcția de regresie.

Nu pare să existe o diferență semnificativă în scorurile IQ între cei care au primit antipsihotice LAI și cei care au luat antipsihotice orale. Cu toate acestea, există o diferență notabilă și importantă în scorurile BACS între cele două grupuri, tratamentul cu LAI arătând rezultate mai bune.

Când am analizat relația dintre IQ și regresia liniară BACS, am găsit o conexiune slabă. Acest lucru sugerează că IQ-ul unei persoane nu îi afectează puternic performanța la testul BACS. În schimb, se pare că tipul de tratament joacă un rol mai important în modelarea rezultatelor cognitive. Prin urmare, putem afirma că tratamentul cu antipsihotice LAI la pacienții cu schizofrenie generează rezultate mai bune la testul BACS.

Aceste rezultate evidențiază modul în care metodele de tratament pot avea un impact asupra performanței cognitive în intervențiile de sănătate mintală. (Figurile 3-6)

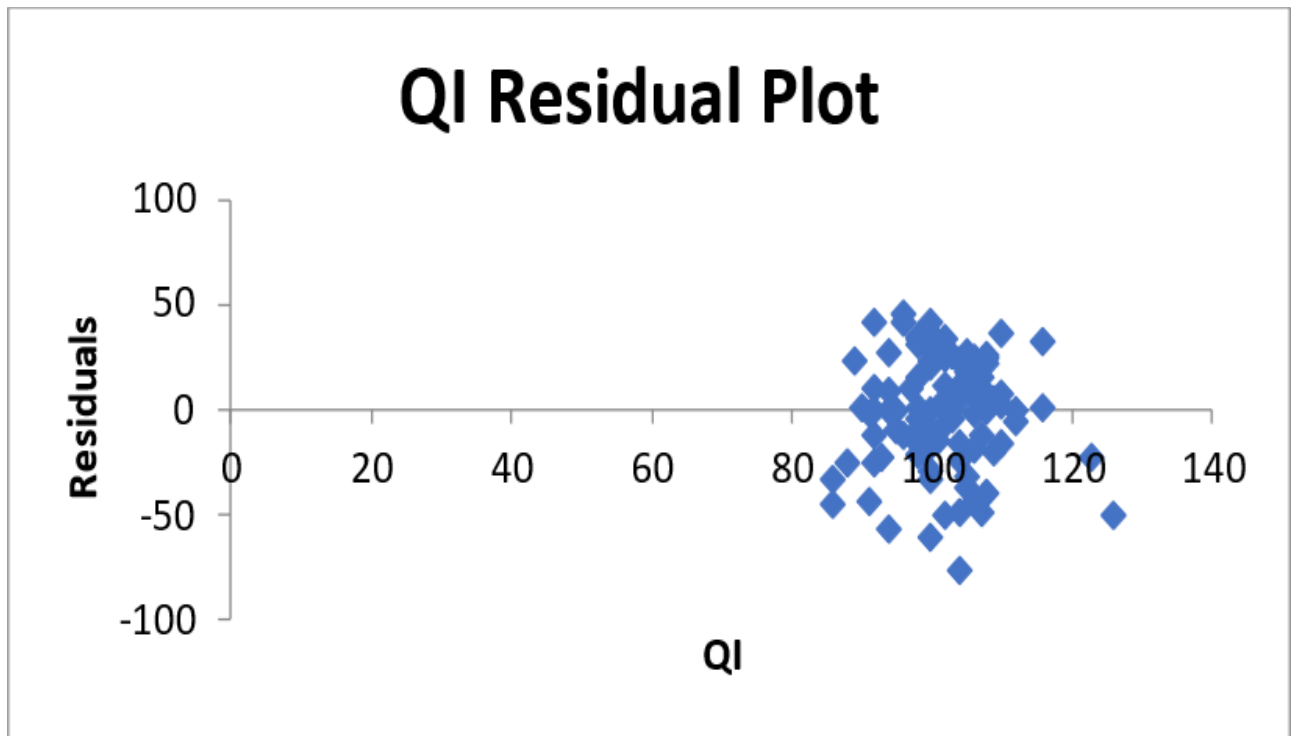


Figura 3. QI plot

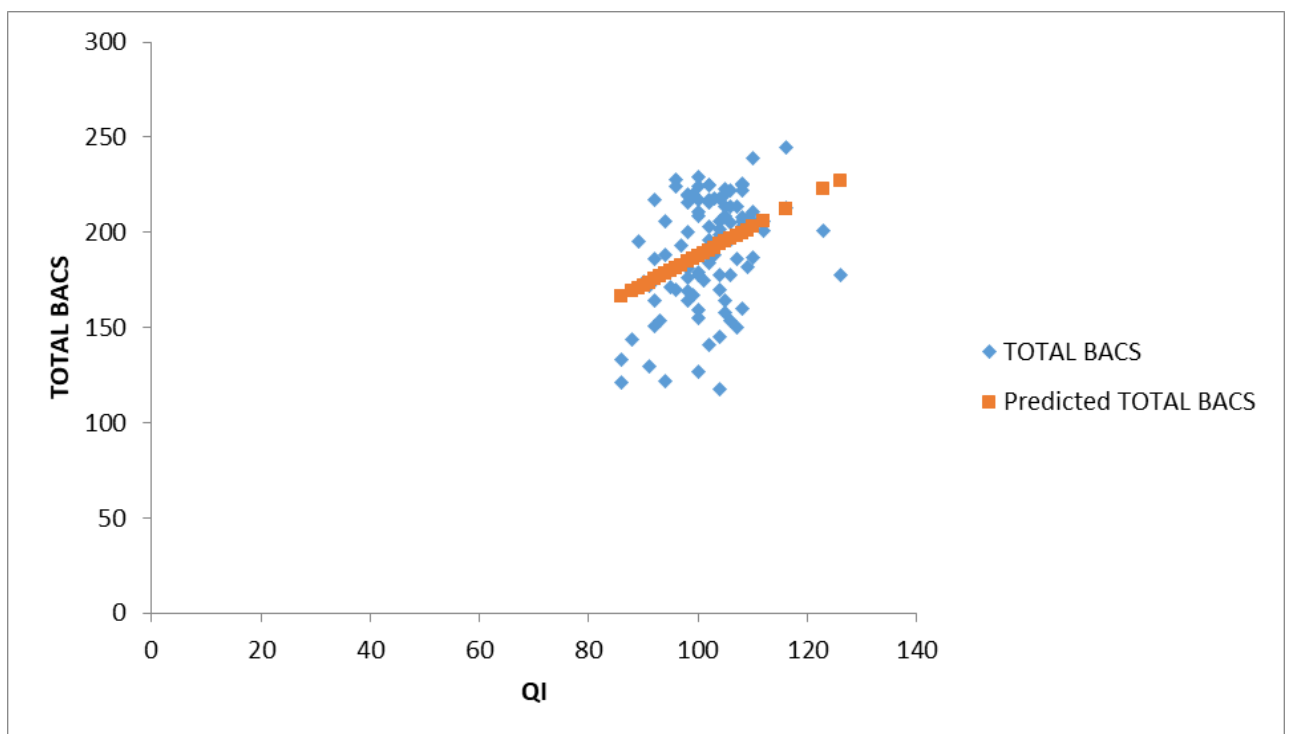


Figura 4. QI line fit plot

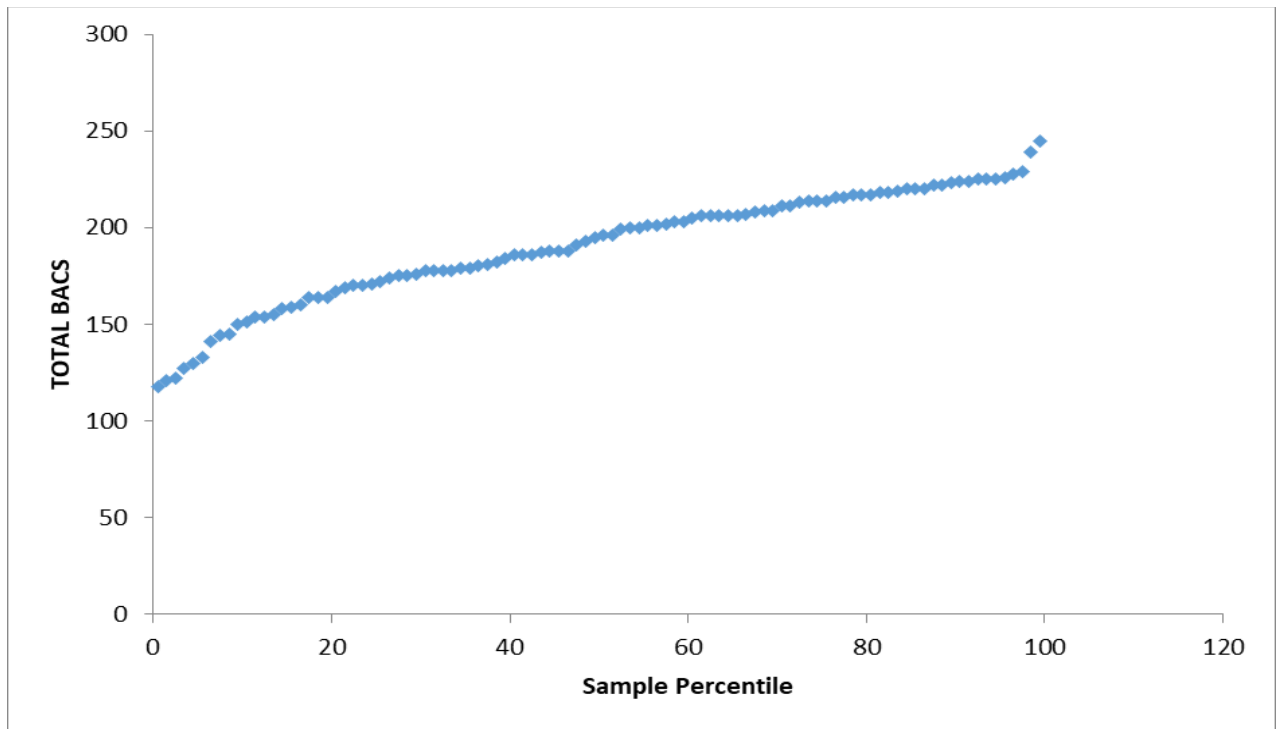


Figura 5. Normal Probabilită Plot

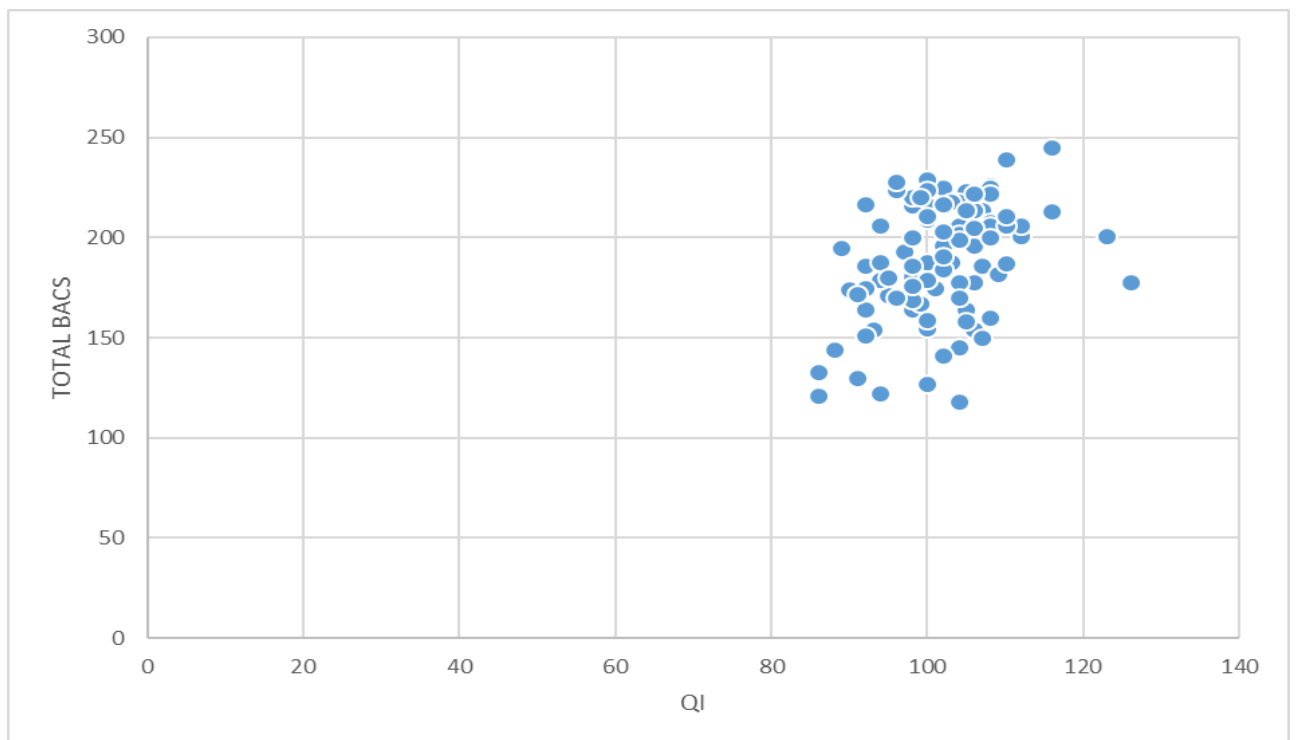


Figura 6. BACS în funcție de QI

Discuții

Din cunoștințele noastre, studiul a fost primul care a evaluat performanța cognitivă folosind BACS la pacienții cu schizofrenie stabilizată, care nu erau într-un episod psihotic, tratați cu antipsihotice orale, comparativ cu antipsihoticele injectabile cu acțiune prelungită în diferite formulări. Mai multe studii au explorat impactul terapiei farmacologice asupra funcției cognitive la pacienții cu schizofrenie. În timp ce multe rapoarte au arătat că tratamentul antipsihotic are un efect ușor până la moderat pozitiv asupra funcției cognitive la acești pacienți, unele studii au constatat că tratamentul antipsihotic în doze standard sau mari, polipragmazia antipsihotică, utilizarea concomitentă a medicamentelor antiparkinsoniene sau utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor pot avea un impact negativ asupra funcției lor cognitive (Takekita et al., 2016).

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu cercetările existente în literatură care indică potențiale beneficii cognitive asociate cu antipsihoticele injectabile cu acțiune prelungită la pacienții cu schizofrenie. Mai multe studii au sugerat că LAI pot oferi avantaje dincolo de controlul simptomelor, influențând potențial funcția cognitivă.

Într-un studiu de 26 de săptămâni care a comparat antipsihoticele injectabile cu acțiune prelungită cu antipsihoticele orale, Kim și colab. au observat îmbunătățiri semnificative ale abilităților cognitive în grupul LAI. Descoperirile lor au relevat abilități mai bune în mai multe domenii cognitive, cum ar fi vigilența, învățarea verbală și memoria, funcția executivă, atenția susținută, viteza vizual-motorie și fluența verbală în rândul persoanelor diagnosticate cu schizofrenie. Aceste rezultate sunt în concordanță cu constatările noastre, indicând un avantaj cognitiv susținut asociat cu LAI (Kim et al., 2009).

În plus, o meta-analiză realizată de Kishimoto și colab., care a evaluat beneficiile LAI față de antipsihoticele orale, a arătat că LAI au fost asociate cu rezultate cognitive semnificativ mai bune în comparație cu antipsihoticele orale. În studiul nostru, pacienții din grupul LAI-AP au prezentat scoruri mai mari în toate domeniile cognitive evaluate. Acest lucru susține ideea că nivelurile stabile și consistente de medicamente atinse de LAI pot contribui la îmbunătățirea funcției cognitive la pacienții cu schizofrenie (Kishimoto et al., 2021). Studiul nostru a indicat că persoanele tratate cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită (LAI) au avut o performanță îmbunătățită a memoriei verbale, în comparație cu cei care au primit

medicamente antipsihotice orale. Aceste constatări se aliniază cu rezultatele raportate de Hori și colab (Hori et al., 2018).

Este important de notat și rezultatele contradictorii față de alte studii. De exemplu, Sung et al. nu a raportat nicio diferență notabilă în majoritatea domeniilor cognitive, cum ar fi viteza de procesare, atenția, vigilența, memoria de lucru, învățarea verbală și vizuală și raționamentul, într-un studiu care a comparat pacienții tratați cu paliperidonă orală și pacienții tratați cu palmitat de paliperidonă.

Se pare că persoanele tratate cu palmitat de paliperidonă au prezentat îmbunătățiri în cunoașterea socială în comparație cu cei care au utilizat paliperidonă orală (Sung et al., 2018). Cercetările raportează în mod constant niveluri mai scăzute de IQ în rândul persoanelor diagnosticate cu schizofrenie în comparație cu populația generală. Deficiența cognitivă persistă ca un proces continuu în schizofrenie (Khandaker et al., 2011). Deși afectarea funcțională asociată cu schizofrenia este strâns legată de declinul cognitiv, tratamentul antipsihotic rămâne axat în primul rând pe simptomele pozitive și negative ale tulburării, mai degrabă decât să se adreseze în mod specific simptomelor cognitive. Studiile sugerează că antipsihoticele tipice nu prezintă o tendință de a îmbunătăți funcția cognitivă, în timp ce antipsihoticele atipice au demonstrat un anumit grad de îmbunătățire în abordarea deficienței cognitive. În special, deși nu s-a observat nicio diferență semnificativă între tipurile de antipsihotice atipice, dovezile sugerează că aderența la tratament ar putea avea un impact asupra reducerii declinului cognitiv (Ohi et al., 2017). Cercetarea noastră susține ideea că aderența la tratament, controlul eficient al simptomelor și reducerea frecvenței recăderilor servesc ca factori de protecție pentru funcția cognitivă. Acest lucru este evidențiat de o valoare mai mare a IQ observată în grupul care a primit antipsihotice injectabile cu durată lungă de acțiune.

În timp ce studiul nostru se aliniază cu o parte substanțială a literaturii existente, diferențele între metodologii, populații de pacienți și instrumente de evaluare ar putea contribui la rezultate diferite. Dovezile cumulate, totuși, înclină către un potențial avantaj cognitiv asociat cu LAI, implicând o cale promițătoare pentru îmbunătățirea deficitelor cognitive la pacienții cu schizofrenie.

Concluzii

Utilizarea tratamentului antipsihotic cu acțiune prelungită la persoanele cu schizofrenie oferă avantaje promițătoare în menținerea funcției cognitive. Studiul nostru arată impactul protector al antipsihoticelor cu acțiune prelungită asupra cogniției, așa cum este indicat de performanța cognitivă îmbunătățită, în special în ceea ce privește o mai bună funcționare cognitivă. Tratamentul antipsihotic cu acțiune prelungită este asociat cu un control mai eficient al simptomelor, cu frecvența redusă a recăderilor și cu abilități cognitive protectoare. Descoperirile subliniază beneficiile substanțiale ale medicamentelor antipsihotice cu acțiune prelungită în atenuarea declinului cognitiv și în menținerea abilităților cognitive la persoanele cu schizofrenie.

I.1.2 Evaluarea oportunității de inițiere a tratamentului cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită – indexul ROLIN

Ifteni Petru, Petric Paula Simina, **Teodorescu Andreea**. Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index (ROLIN). *Front Psychiatry*. 2021 Dec 7;12:767756.

După cum am arătat anterior, schizofrenia este o afecțiune psihiatrică severă cu consecințe devastatoare pentru funcționalitatea individului, ducând la dizabilitate severă (Kahn et al., 2015; Świtaj et al., 2012). În plus, pacienții cu schizofrenie au niveluri ridicate de comorbiditate cardiovasculară (Correll et al., 2017), boli metabolice (Mitchell et al., 2013), moarte subită (Ifteni et al., 2014) și speranță de viață mai mică (Hjorthøj et al., 2017) în special din cauza comportamentelor nocive (fumat excesiv, alimentație haotică, sedentarism, etc).

Potrivit unui studiu publicat în 2016, schizofrenia contribuie cu peste 13 milioane de ani de viață trăiți cu dizabilitate (YLD) la povara bolii la nivel global, echivalent cu 1,7% din totalul YLD la nivel global (Charlson et al., 2018).

Noncomplanța la tratament este cel mai important factor pentru progresia bolii (Johnson et al., 2012; Lysaker et al., 2018; Shafrin et al., 2019). Noncomplanța are multiple cauze legate de boală (deficite cognitive, simptome severe, etc.), pacient (atitudine față de medicamente, stigmatizare etc.), familie (atitudine față de simptome, atitudine față de medicamente și stigmatizare), societate (costuri, acces la tratament etc.), tratament antipsihotic (cale de administrare, număr de administrări și efecte secundare) (Lacro et al., 2002).

Este aproape unanim acceptat că tratamentul antipsihotic susținut este singura modalitate dovedită de a determina remisiunea, de a o menține și de a preveni recăderile (Kane et al., 2019; Tiihonen et al., 2017).

În ciuda eficienței dovedite în prevenirea recăderilor, reducerea morbidității și mortalității, LAI (antipsihoticele injectabile cu acțiune prelungită) sunt încă subutilizate (Nasrallah, 2018; Taipale et al., 2018; Taylor et al., 2018). Principalele motive pentru utilizarea scăzută sunt legate de pacient (frica de ace, stigmatizare, dorința de a nu fi sub control etc.), dar și de clinician (costuri, convingeri personale sau lipsă de experiență) (Law et al., 2008; Sajatovic et al., 2018). Pe lângă aceste

aspecte, clinicienii invocă lipsa de ghiduri sau protocoale pentru inițierea LAI. Ca urmare, inițierea LAI este adesea întârziată sau sunt utilizate în forme severe de boală sau în cazurile care rezistente la tratament (Kishimoto et al., 2017; Marcus et al., 2015).

Ghidurile publicate de Asociația Americană de Psihiatrie (APA) sau de alte autorități, recomandarea experților din alte țări pentru a îmbunătăți calitatea îngrijirii și rezultatele tratamentului la pacienții cu schizofrenie tind să aibă de cele mai multe ori un aspect de considerație generală (Keepers et al., 2020; Llorca et al., 2013). Nu există ghiduri de inițiere sau protocoale privind inițierea tratamentului cu LAI, ci doar indicații și sugestii de la experți (Citrome, 2021; Correll et al., 2018). Adesea, psihiatrii consideră că „încă nu este momentul” sau „este prea devreme” sau consideră costurile prea mari și supravegherea mai dificilă pentru că trebuie să fie mai atentă, întârziind astfel inițierea.

Dezvoltarea unui instrument pentru psihiatri, conceput pentru a oferi îndrumare rapidă cu privire la oportunitatea de a iniția tratamentul LAI, ar putea îmbunătăți complianța și, în consecință, rezultatele în schizofrenie.

Astfel am participat la realizarea unui instrument numit Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation INdex (ROLIN), conceput pentru a îmbunătăți inițierea LAI în schizofrenie. ROLIN este un model conceptual, dezvoltat de un grup de cercetare cu experiență în schizofrenie condus de Prof. Dr. Petru Ifteni, profesor de psihiatrie la Universitatea Transilvania din Brașov, România, Facultatea de Medicină. Acest instrument utilizat de clinician generează un punctaj folosind informațiile clinice disponibile pentru șapte domenii. Fiecare domeniu este evaluat pe o scară care poate avea 5 puncte, 3 puncte sau 1 punct. Pe baza datelor pacientului, clinicianul va alege o valoare (de exemplu, vârsta între 18 și 25 de ani va fi punctată cu 5 puncte) pentru toți cei șapte itemi. Scorul final este suma punctajelor tuturor celor șapte itemi (vezi Metode și Tabelul 3).

Tabel 3. Indexul ROLIN

DOMENII	Scor
I. Vârsta	
• 18-25 ani	5 puncte
• 26-35 ani	3 puncte
• >35 ani	1 punct
II. Durata bolii	
• 2-5 ani	5 puncte
• 6-10 ani	3 puncte
• >10 ani	1 punct
III. Recăderi	
• 3 sau mai multe recăderi	5 puncte
• 2 recăderi	3 puncte
• 1 recădere	1 punct
IV. Răspunsul la antipsihotice orale	
• răspuns bun/remisiune	5 puncte
• răspuns partial	3 puncte
• lipsa răspunsului/forma rezistentă	1 punct
V. Suport familial	
• 2 sau mai mulți membri de familie	5 puncte
• un membru de familie	3 puncte
• niciun membru de familie	1 punct
VI. Tipul de antipsihotic	
• ambele forme (orală și LAI)	5 puncte
• doar forma orală	3 puncte
• clozapină	1 punct
VII. Aderența la tratament	
• lipsa aderenței	5 puncte
• aderență parțială	3 puncte
• aderență bună	1 punct

Metode

Proiectarea și procedura studiului

Am realizat un studiu retrospectiv în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie din Brașo. Criteriile de includere au fost: diagnosticul de schizofrenie conform Manualului de Diagnostic și Statistic al Tulburărilor Mintale, Ediția a cincea (DSM-5), vârsta între 18 și 45 de ani și niciun istoric de tratament cu LAI. Perioada evaluată a fost din ianuarie 2010 până în decembrie 2019.

Datele au inclus vârsta de debut a bolii, durata bolii, numărul de recăderi, răspunsul la tratamentul antipsihotic, complianța la tratament, numărul de membri ai familiei cu care locuiește pacientul și formulările disponibile ale antipsihoticului folosit de pacient la externare. Pentru a colecta datele participanților au fost utilizate interviuri clinice, dosarele medicale și foile de observație psihiatrică. Scala pe care am folosit-o în această cercetare pentru a evalua complianța la tratament a fost scala în 7 puncte a lui Kemp. 3 medici psihiatri au folosit indicele ROLIN separat pentru a verifica fiabilitatea inter-evaluatori. Studiul a fost aprobat de comitetul local de etică.

Participanți

Pe parcursul perioadei de cercetare de 10 ani, au fost internați 1116 pacienți diferiți cu schizofrenie. Dintre aceștia, 477 (42.7%) au îndeplinit criteriile de eligibilitate de vârstă (18 până la 45 de ani). Un total de 225 de pacienți din 477 (47.1%) cu vârsta medie de 37.8 ani (SD ± 5.9) nu au avut niciodată tratament cu LAI și au fost incluși în statisticile finale.

Se estimează că 50% dintre pacienții care suferă de boli cronice nu iau medicamentele prescrise după șase luni (World Health Organization, 2003). Acest fenomen, parte din natura umană, nu este prezent doar în bolile mintale, ci și în bolile cronice precum diabetul, hipertensiunea arterială, bolile cerebrovasculare (Kane et al., 2013b). Rata de noncompliance la antipsihoticele în schizofrenie variază între studii, reflectând diferențele dintre populațiile studiate și metodologia utilizată în ceea ce privește definirea și măsurarea complianței și perioada de timp în care este evaluată (Byerly et al., 2005; Lacro et al., 2002).

Conform experienței noastre corelate cu literatura de specialitate pe tema noncompliancei (Lacro et al., 2002) am propus itemi de index derivați din cele mai

importante elemente implicate în evoluția schizofreniei: vârsta, durata bolii, numărul de recăderi, răspunsul la tratamentul antipsihotic, sprijinul familiei și complianța.

- **Vârsta.** Vârsta pacientului este un factor cheie în evoluția ulterioară. Pacienții tineri pot avea încă multe resurse neurocognitive necesare pentru răspunsul la tratament, remisiune și recuperare (Albert et al., 2011). Studii recente au arătat că pacienții aflați în stadiile incipiente ale bolii pot accepta mai ușor acest tip de tratament (Kane et al., 2019). Astfel, la vârsta de 18 până la 25 de ani am acordat 5 puncte, la vârsta de 26 până la 35 de ani am acordat 3 puncte, iar pentru cei cu vârsta între 36 și 45 de ani am acordat 1 punct.
- **Durata bolii.** Studiile arată că modificările neuropatologice apar în primii ani de boală (Kane et al., 2020). Astfel, primii 2-5 ani pot fi considerați de importanță majoră pentru pacient. Am acordat 5 puncte pentru pacienții cu durata bolii de la 2 până la 5 ani, 3 puncte pentru durata de la 6 până la 10 ani și 1 punct pentru durata bolii de peste 10 ani.
- **Recăderi.** Recăderile și spitalizările în primii ani sunt factori de prognostic nefavorabil; ele prezic o evoluție spre declin cognitiv și cronicitate (Chi et al., 2016; Tiihonen et al., 2019). Prin urmare, experții recomandă o inițiere precoce a LAI, după primele recăderi cauzate de noncomplanță. Am acordat 5 puncte pentru cel puțin 3 recăderi, 3 puncte pentru 2 recăderi și 1 punct pentru 1 recădere.
- **Răspunsul la antipsihotice orale.** Mulți tineri cu schizofrenie răspund bine la primele studii cu antipsihotice, un procent semnificativ ajungând chiar în remisiune (Ventura et al., 2011). Reactivitatea individuală și severitatea patologiei sunt criteriile care influențează alegerea antipsihoticului și a dozelor. Răspunsul terapeutic scade semnificativ odată cu creșterea numărului de recăderi (Takeuchi et al., 2019). Am acordat 5 puncte pentru răspunsul/remisia terapeutică completă, 3 puncte pentru răspunsul parțial (simptome reziduale la doze eficiente de antipsihotic oral) și 1 punct pentru lipsa răspunsului și nevoia de clozapină.
- **Suport familial.** Sprijinul familiei este la fel de important ca și celelalte elemente ale managementului terapeutic (McFarlane, 2016). La pacienții cu probleme de complianță, lipsa membrilor familiei implicați în procesul terapeutic este considerată un predictor al abandonului terapeutic, chiar și la

inițierea formulelor de depozit. Prezența a doi sau mai mulți membri ai familiei apropiați pacientului a fost cotate cu 5 puncte, prezența unui singur membru a fost notată cu 3 puncte și situațiile în care pacientul este singur a fost notată cu 1 punct.

- **Formulare existentă antipsihotică.** Dacă pacientul a primit un OAP care are și o formulare LAI (aripiprazol, olanzapină, risperidonă și paliperidonă) am acordat 5 puncte, dacă a existat doar o formulare orală disponibilă (amisulprid și quetiapină) am punctat cu 3 puncte și dacă pacientul era pe clozapină 1 punct.
- **Aderența la tratament.** Evaluarea complianței la tratament este o abordare complexă și subiectivă. Au fost propuse multe metode, dintre care niciuna nu este perfectă. În general, pacientul cu schizofrenie poate fi considerat compliant, parțial compliant sau necompliant (Kane & Correll, 2019; Smith et al., 2021). În fișa pacientului, la internare, se menționează dacă pacientul este compliant, parțial compliant sau necompliant. Complianța a fost evaluată folosind scala de 7 puncte a lui Kemp (Kemp et al., 1996). Pentru toate variantele enumerate, am cotate 1 punct pentru complianța bună, 3 puncte pentru complianța parțială și 5 puncte pentru complianța slabă.

Notare, interpretare și recomandări

Toți cei 7 itemi ai indicelui sunt de importanță egală în managementul pacientului cu schizofrenie atunci când se ia în considerare inițierea LAI. Scorul final, obținut din însumarea tuturor scorurilor celor 7 itemi individuali, ar putea varia de la un minim de 7 puncte până la un maxim de 35 de puncte, plasând pacientul într-una dintre următoarele categorii:

- **25-35 puncte** = indicație puternică pentru inițierea LAI. Acest scor indică necesitatea unei acțiuni preventive. Înseamnă că pacientul are premisele (vârsta, sprijinul și răspunsul terapeutic) și cele mai mari șanse de recuperare funcțională totală. LAI trebuie inițiat cât mai curând posibil pentru a preveni o nouă recădere sau spitalizare.
- **15-23 puncte** = indicație moderată pentru inițierea LAI. Acest scor indică necesitatea unei acțiuni de funcționalitate mai bună. Ar trebui interpretată ca o categorie de pacienți care poate beneficia de LAI pentru a obține o îmbunătățire

semnificativă a funcționării și, prin urmare, o mai bună integrare socială și profesională.

• **07-13 puncte** = indicație scăzută pentru inițierea LAI. Acest scor indică necesitatea unei mai bune acțiuni de autonomie. Înseamnă că tratamentul cu acțiune prelungită ar putea crește autonomia pacientului, mai ales în cazurile pacienților cu sprijin scăzut, cu venituri mici sau fără adăpost.

Analiza statistică

Pentru analiza statistică a datelor, am folosit software-ul Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, SUA) pentru Windows (versiunea 21). Variabilele demografice, clinice și de tratament au fost comparate folosind teste Chi pătrat (variabile categoriale) sau ANOVA (variabile continue). Mărimea eșantionului a fost calculată utilizând analiza G-Power. Distribuția normală a valorii a fost calculată folosind testul Kolmogorov-Smirnov. Fiabilitatea interevaluatorilor a fost măsurată folosind indicii kappa ai lui Cohen.

Rezultate

Caracteristicile pacienților din eșantionul final sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabel 4. Caracteristicile pacienților

Parametri	N=225
Genul masculin (n; %)	120; 53.3 %
Vârsta (medie, DS)	36.7; ± 5.6
Grupe de vârstă	
- 18-25 ani (n; %)	3; 1.4%
- 26-35 ani (n; %)	68; 30.2 %
- 36-45 ani (n; %)	154; 68.4 %
Durata bolii (medie, DS)	12.4; ± 14.1
Durata bolii (grupe de vârstă)	
- 2-5 ani (n; %)	51; 22.7 %
- 6-10 ani (n; %)	42; 18.6 %
- >10 ani (n; %)	132; 58.7 %

Recăderi	
- 3 sau mai multe recăderi (n; %)	202; 89.8 %
- 2 recăderi (n; %)	12; 5.3 %
- 1 recădere (n; %)	11; 4.9 %
Suport familial	
- 2 sau mai mulți membri (n; %)	84; 37.3 %
- 1 membru (n; %)	92; 40.9 %
- niciun membru (n; %)	49; 21.8 %
Răspunsul la AO	
- răspuns bun (n; %)	129; 57.3 %
- răspuns parțial (n; %)	93; 41.3 %
- fără răspuns (n; %)	3; 1.4 %
Aderența la tratament	
- aderență bună (n, %)	31; 13.8 %
- aderență parțială (n, %)	21; 9.3 %
- lipsa aderenței (n, %)	173; 76.9 %
Numărul de antipsihotice utilizate	
- 1 sau 2 (n; %)	80; 35.5%
- 3 sau 4 (n; %)	95; 42.2%
- 5 sau mai multe (n; %)	50; 22.3%

Scorul total al indicelui se calculează prin însumarea punctajelor celor 7 itemi. Există 15 variante de scor posibil, variind de la 7 la 35. Toate scorurile sunt impare, iar unele valori de scor sunt mai frecvente decât altele. În total sunt 2187 (37) variante (fig.7).

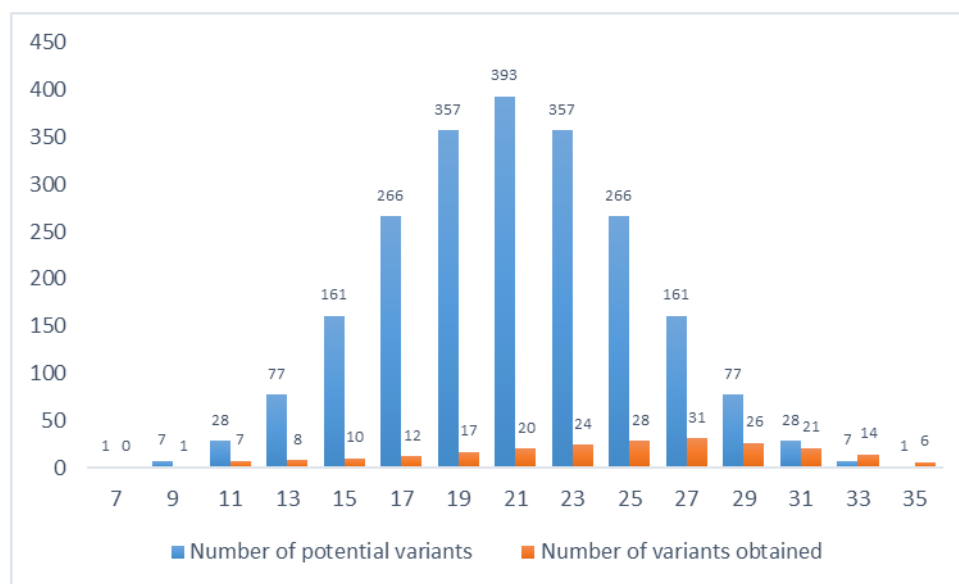


Figura 7. Distribuția scorului în indexul ROLIN.

Distribuția normală a valorilor a fost evaluată cu testul Kolmogorov-Smirnov (IC 95% pentru medie = 9.57 până la 20.42; CI 95% pentru mediană = 6.59 până la 24.81; SD = 9.79; Coeficientul de asimetrie = 3; coeficient de Kurs = 074 = 0.1.1377). Rezultatele arată o deplasare la dreapta, deoarece subiecții sunt mai susceptibili de a obține rezultate mai mari decât rezultate mai mici.

Evaluarea pacienților cu ROLIN a arătat că 126 de pacienți (56%) au avut o indicație puternică pentru inițierea LAI și 88 (39,11%) au avut o indicație moderată. Cinci pacienți, externati pe clozapină, fără tratament anterior cu acțiune prelungită, au fost considerați ca având o indicație scăzută.

Majoritatea pacienților erau tineri, 57 de pacienți (25.3%) erau în perioada critică a bolii (decada a 3-a de viață, între 20 și 30 de ani) (Lieberman et al., 2001). Un număr semnificativ de pacienți din această grupă de vârstă au avut un scor maxim la cel puțin 4 itemi, indicând necesitatea inițierii LAI.

203 pacienți (90.2%) au avut mai mult de 2 recăderi. 105 pacienți (46.7%) locuiau cu cel puțin un membru al familiei. 68% dintre pacienți au fost necomplianți, ceea ce confirmă faptul că 2/3 dintre pacienții cu schizofrenie nu sunt complianți la tratament (tabelul 5).

Tabel 5. Itemii indexului

Itemii	Scor		
	5 puncte	3 puncte	1 punct
Vârsta (n; ani; %)	20; 8.9%	71; 31.5%	134; 59.6 %
Durata bolii (n; ani; %)	35; 15.6 %	84; 37.3 %	106; 47.1%
Recăderi (n; %)	203; 90.2 %	12; 5.3 %	10; 4.5 %
Răspunsul la AO (n; %)	140; 62.2 %	78; 34.7 %	7; 3.1 %
Suport familial (n; %)	84; 37.3 %	105; 46.7 %	36; 16 %
Tipul de antipsihotic (n; %)	177; 78.7%	43; 19.1%	5; 2.2%
Aderența la tratament (n; %)	154; 68.4 %	55; 24.5 %	16; 7.1 %

Rezultatele cercetării noastre au arătat că unui număr de 177 pacienți (78.7%) le-a fost recomandat la externare un OAP care avea și o formulă injectabilă cu acțiune prelungită. Un fapt binecunoscut în România este afinitatea clinicienilor pentru olanzapină, un antipsihotic descris ca fiind eficient, cu preț scăzut și accesibil chiar și pentru pacienții neasigurați, disponibil în mare măsură și având o formulă cu acțiune prelungită. Formularea de olanzapină cu acțiune prelungită are dezavantajul de a necesita o monitorizare post-injectare pentru o perioadă de 3 ore, ceea ce face dificilă inițierea acesteia (fapt care a fost și mai evident în actuala pandemie de COVID-19) (Ifteni et al., 2020). Antipsihoticele recomandate la externare sunt prezentate în tabelul 6.

Tabel 6. Antipsihoticele recomandate la externare

Antipsihotice orale (AO)			Medicație concomitentă					
AO	n; %	Doza (media, DS)	MS (n; %)	BZD (n; %)	ACh (n; %)	HIP (n; %)	AD (n; %)	Al doilea AP (n; %)
OLZ	124; 55.1%	15.3 mg; ± 4.7	102; 45.3%	116; 51.5%	28; 12.4%	20; 20.9%	4; 1.7%	23; 10.2%
QU E	25; 11.1%	550 mg; ± 151	17; 68%	15; 60%	6; 24%	-	-	3; 12%
CLO	5; 2.2%	300 mg ± 112	-	-	-	-	-	-

RIS	28; 12.4%	3.2 mg; \pm 0.91	8; 28.6%	15; 53.6%	12; 42.9%	6; 21.4%	2; 7.1%	-
PAL	11; 4.9%	7.5 mg; \pm 1.73	4; 36.4%	5; 45.5%	-	3; 27.3%	-	-
AMI	13; 5.8%	514 mg; \pm 195	4; 30.7%	6; 46.1%	1; 7.7%	2; 15.4%	-	-
ARI	9; 4%	18 mg; \pm 8.3	4; 44.4%	3; 33.3%	-	3; 33.3%	-	-
HAL	10; 4.4%	7,7 mg; \pm 2.9	6; 60%	8; 80%	5; 50%	-	-	-

(AO=antipsihotice orale; OLZ=olanzapină; QUE=quetiapină; CLO=clozapină; RIS=risperidonă; PAL=paliperidonă; AMI=amisulpridă; ARI=aripiprazol; HAL=haloperidol; MS=stabilizator al dispoziției; BZD=benzodiazepină; ACh=anticolinergic; HIP = hipnotic; AD = antidepresiv; al doilea AP = utilizarea concomitentă a unui al doilea antipsihotic)

Rezultatele arată că fiabilitatea noastră pentru itemii ROLIN este bună (tabelul 7). Toți cei 7 itemi au obținut scoruri de coeficienți adecvate (0.82-1), ceea ce înseamnă acord aproape perfect.

Tabel 7. Interrater reliability pentru itemii ROLIN

Itemii ROLIN	Kappa	Acceptabilitate
Vârsta	1	Adecvat
Durata bolii	0.86	Adecvat
Recăderi	0.92	Adecvat
Răspuns la antipsihoticele orale	0.82	Adecvat
Suportul familial al pacientului	0.96	Adecvat
Formulare antipsihotică	1	Adecvat
Aderența la tratament	0.88	Adecvat

Notă. ROLIN = Rating Opportunity for LAI Initiation Index. Toți coeficienții sunt în intervalul adecvat (0.82-1.00).

Discuții

Am descris dezvoltarea și standardizarea inițială a indexului cu 7 itemi ca un instrument pentru măsurarea oportunității inițierii LAI în schizofrenie. Din câte știm, acesta este primul index creat pentru a încuraja inițierea LAI în schizofrenie, oferind dovezi și susținând inițierea timpurie a acestui tratament. Analiza statistică a arătat o distribuție normală a valorilor care este un lucru foarte important care validează indicele (asimetrie = 0,07; curtosis = -1,13).

Deși multe studii indică faptul că utilizarea LAI poate avea potențialul de a preveni recăderile și spitalizările în comparație cu antipsihoticele orale, (Kishimoto et al., 2013) iar formulările LAI de a doua generație sunt disponibile pe scară largă, s-a estimat că doar 10-20% dintre pacienții eligibili le-a fost prescris tratament cu LAI (Patel et al., 2020). Rezultatele cercetării noastre arată că un număr semnificativ de pacienți care aveau indicație pentru LAI au fost externați pe OAP.

O explicație a motivului pentru care acești agenți nu sunt inițiați suficient poate fi lipsa actuală de ghiduri clare și practice despre cum și cui ar trebui să inițiem tratamentul cu acești agenți. Studiile arată că inițierea este frecventă la pacienții cu patologie severă, cu internări involuntare, cu dovezi de necomplianță la tratament (Lin et al., 2019). Acest lucru ar putea duce la o scădere a încrederii în tratamentele de tip LAI. Teama de efecte secundare mai severe poate fi o altă explicație, deși meta-analizele arată că nu există diferențe între LAI și OAP (Misawa et al., 2016). În ciuda disponibilității tuturor formulărilor LAI în România, gratuit pentru pacienții asigurați și diagnosticați cu schizofrenie, un procent semnificativ de pacienți cu indicație puternică pentru LAI (64%) au fost încă externați pe OAP.

Trebuie să subliniem că prezența unui scor mai mic nu ar trebui să fie o barieră în inițierea tratamentului LAI. Inițierea LAI la acești pacienți, dacă este urmată de toate măsurile de asigurare a complianței (programe guvernamentale, sprijin instituțional etc.) poate duce la scăderea internărilor, la scăderea costurilor directe și indirecte și la un grad acceptabil de autonomie a pacientului.

Acest index poate spori, de asemenea, colaborarea pacientului și implicarea familiei în planul terapeutic, deoarece prezentarea acestora a necesității unui scor de inițiere ar putea construi o încredere mai puternică în judecata clinicianului. Cu investiții minime de timp, pacienții și familiile lor ar putea deveni suficient de informați pentru a accepta inițierea LAI. De asemenea, ar putea ajuta psihiatrii care lucrează

doar în ambulatoriu sau în cabinete private să inițieze LAI, deoarece acest tip de tratament este de obicei inițiat în spital.

Limitări

Ca orice instrument, ROLIN are mai multe limitări. O limitare este numărul relativ mic de cazuri. O altă limitare ar putea fi aplicarea indicelui de inițiere LAI la pacientele gravide, caz în care inițierea ridică încă dezbateri pe scară largă (Teodorescu et al., 2017) sau în primul episod de schizofrenie. Designul prezentului studiu nu a abordat în mod specific eficacitatea indexului propus.

Indexul trebuie interpretat cu unele recomandări. În cazul pacienților fără recidivă, rămâne în continuare posibilitatea abandonului terapeutic, deci inițierea este o măsură preventivă. În schizofrenia rezistentă la tratament, clinicianul trebuie să evalueze dacă este într-adevăr un caz de rezistență la tratament sau este mai degrabă necomplianță la tratament. În cazul unei situații false de rezistență la tratament, recomandăm inițierea LAI. Pe baza experienței noastre la pacienții tratați cu clozapină pentru rezistență la tratament sau pentru comportament agresiv, nu se recomandă trecerea la LAI. În cazurile de evenimente adverse severe, această schimbare trebuie făcută cu prudență.

Concluzii

Valabilitatea ROLIN ar trebui să fie susținută de studii viitoare cu evaluatori independenți. Putem considera că utilizarea sa să promoveze uniformitatea și fiabilitatea rezultatelor cercetării în schizofrenie, creșterea complianței și îmbunătățirea funcționalității.

I.1.3 Benzodiazepinele și stabilizatoarele de dispoziție la pacienții cu schizofrenie tratați cu antipsihotice cu administrare orală versus antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită

Miron Ana Aliana, Petric Paula Simina, Ifteni Petru, **Teodorescu Andreea**, Chele Gabriela, Szalontay Andreea Silvana. Benzodiazepines and Mood Stabilizers in Schizophrenia Patients Treated with Oral versus Long-Acting Injectable Antipsychotics—An Observational Study. *Brain Sci.* 2023, 13 (2), 173.

Schizofrenia este o boală cronică, invalidantă și polimorfă, caracterizată prin simptome pozitive (halucinații, idei delirante, vorbire și/sau comportament dezorganizat), simptome negative (apatie, izolare socială, afectare diminuată), disfuncție motivațională și tulburări cognitive (Kahn et al., 2015). În cele mai multe cazuri, evoluția implică recăderi și perioade de remisiune. Rrecăderile psihotice sunt frecvente (Johnstone & Geddes, 1994) și pot avea consecințe devastatoare (Lader, 1995).

Pe lângă simptomele psihotice principale și definitorii, pacienții cu schizofrenie prezintă frecvent și alte simptome, cum ar fi anxietatea (Temmingh & Stein, 2015), controlul slab al impulsurilor (Enticott et al., 2008) sau simptome afective (Xi et al., 2021). Principala opțiune de tratament în schizofrenie sunt antipsihoticele.

Tratamentul antipsihotic cronic poate fi administrat ca formulare orală sau ca formulare injectabilă cu acțiune prelungită (LAI). Obiectivele tratamentului antipsihotic sunt remiterea simptomelor, prevenirea recăderilor și, în cele din urmă, menținerea sau chiar îmbunătățirea funcționalității globale a pacienților. În ultimii ani, multiple studii au arătat că antipsihoticele LAI au beneficii neîndoielnice în reducerea recăderilor, a spitalizărilor, a morbidității generale și chiar a mortalității la pacienții cu schizofrenie (Correll et al., 2016; Kishimoto et al., 2021; Taipale et al., 2018).

În ciuda dovezilor, alegerea unui antipsihotic oral sau LAI ca tratament de întreținere pare să rămână o provocare, cel mai probabil din cauza preocupărilor cu privire la siguranța acestora față de antipsihoticele orale, a îndoielilor cu privire la cel mai bun timp de inițiere sau la beneficiile în afara îmbunătățirii aderenței (Ifteni et al., 2021; Kane et al., 2021). Medicația adjuvantă utilizată concomitent cu un antipsihotic poate fi o altă barieră în calea începerii unui LAI.

Polipragmazia medicamentoasă trebuie evitată, așa cum este recomandat de ghidurile de tratament (Lehman et al., 2004). Studiile publicate arată că cel puțin 20% dintre persoanele cu schizofrenie nu au un răspuns substanțial la monoterapia cu antipsihotice (Lähteenvuo & Tiihonen, 2021). Pacienților cu schizofrenie li se prescriu frecvent tratamente adjuvante precum benzodiazepine, stabilizatori ai dispoziției, antidepresive sau hipnotice pentru un control mai bun al simptomelor (Baandrup, 2020; Ballon & Stroup, 2013). Benzodiazepinele sunt adesea prescrise pentru tulburări de somn, anxietate sau comportament ostil. Unele studii susțin combinația de antipsihotice și benzodiazepine ca fiind benefică pentru simptomele pozitive și negative, precum și pentru catatonie sau pentru reacțiile adverse la medicamentele antipsihotice.

Acest fenomen clinic pare să fie asociat cu activitatea GABA-ergică despre care se crede că este perturbată în schizofrenie și efectul direct al benzodiazepinelor asupra receptorilor GABA-A (Włodarczyk et al., 2017). Se presupune că benzodiazepinele reduc eliberarea presinaptică de dopamină la nivel mezolimbic și întârzie adaptarea postsinaptică a neuronilor dopaminergici la antipsihotice, potențând astfel acțiunea antipsihoticelor în schizofrenia rezistentă.

Benzodiazepinele acționează și asupra regiunilor mezocorticale unde antipsihoticele sunt mai puțin eficiente și unde există o sensibilitate deosebită la stres. Asocierea antipsihoticelor și benzodiazepinelor este deosebit de utilă la pacienții rezistenți sau la pacienții cu simptome reziduale precum anxietatea sau aplatizarea emoțională (Szarmach et al., 2017; Włodarczyk et al., 2017). Eficacitatea benzodiazepinelor în schizofrenie ar putea fi explicată și prin faptul că stresul este un mediator al recăderii la acești pacienți (Stimmel, 1996). În plus, inhibarea neurotransmisiei dopaminei prin activitatea de intensificare a acidului gamma-aminobutiric poate oferi un efect antipsihotic direct (Van Kammen, 1977). Pe de altă parte, unii autori au descoperit că benzodiazepinele sunt inferioare antipsihoticelor în ceea ce privește rezultatele globale pe termen lung și că dovezile privind adăugarea de benzodiazepine la antipsihotice sunt contradictorii (Sim et al., 2015).

Un studiu de cohortă a concluzionat că utilizarea benzodiazepinelor este asociată cu un risc crescut de respitalizare (Strømme et al., 2022). Mai mult, unii autori sugerează că utilizarea benzodiazepinei crește semnificativ riscul de mortalitate la pacienții cu schizofrenie, atât ca monoterapie, cât și ca adjuvant la antipsihotice (Fontanella et al., 2016). Efectele adverse importante includ sedarea,

afectarea cognitivă, dezinhibarea comportamentală, exacerbarea simptomelor psihotice și un potențial de abuz, sevraj și dependență (Stimmel, 1996).

Deși ghidurile internaționale le recomandă rar, stabilizatoarele de dispoziție (MS) sunt, de asemenea, frecvent prescrise ca terapie adjuvantă la pacienții cu schizofrenie, în special în schizofrenia rezistentă la tratament (Citrome, 2004). De obicei, litiul și acidul valproic (VPA) sunt indicate în tratamentul tulburării bipolare. În ultimul timp, utilizarea lor s-a extins la alte tulburări psihiatrice (Chiu et al., 2013) și în schizofrenie (Citrome et al., 2000; Leucht, et al., 2015).

O cercetare a constatat că 14.1% dintre pacienții cu schizofrenie au primit MS în termen de trei ani de la diagnostic. Sexul feminin, vârsta mai mică și consumul de benzodiazepine au fost asociate cu un risc mai mare de inițiere a antidepresivelor (AD) și MS, în timp ce numărul de psihoze anterioare a fost asociat cu risc scăzut de asociere AD și risc crescut de inițiere a MS (Puranen et al., 2020). Un alt studiu a raportat că MS au fost prescrise cu antipsihotice la 13,6% dintre pacienții cu schizofrenie, iar doze mari de MS au fost administrate la pacienții cu o evoluție mai puțin favorabilă a bolii, cu mai multă dezorganizare comportamentală, funcționare mai slabă și doze mai mari de antipsihotice (Lim et al., 2020). Un review al literaturii arată că litiul are unele efecte asupra simptomelor afective și deține cele mai bune dovezi pentru un efect anti-agresiv; carbamazepina are un potențial anti-agresiv la pacienții cu schizofrenie.

Aceeași cercetare a concluzionat că valproatul nu a demonstrat un efect pozitiv constant și că lamotrigina a demonstrat un efect benefic într-un studiu controlat cu placebo (Berle & Spigset, 2005). Un studiu din 2003 a raportat o îmbunătățire semnificativă la pacienții tratați cu o asociere de olanzapină sau risperidonă și VPA, comparativ cu olanzapină sau risperidonă în monoterapie (Casey et al., 2003). Un studiu de cohortă recent bazat a concluzionat că utilizarea stabilizatorilor de dispoziție a fost asociată cu o scădere cu 12% a riscului de internare din cauza psihozei. Acidul valproic a fost cel mai des utilizat MS, iar riscul mai scăzut de spitalizare pentru psihoză a fost asociat cu utilizarea litiului, acidului valproic și lamotriginei în comparație cu neutilizarea acestora, dar nu și cu carbamazepină (Puranen et al., 2023).

În plus, unii autori raportează beneficii semnificative ale terapiei de augmentare cu valproat în schizofrenie (Tseng et al., 2016).

Obiective

Obiectivul principal al cercetării noastre a fost să investigheze utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor și a stabilizatorilor de dispoziție în rândul pacienților cu schizofrenie stabilizată. Ca obiectiv secundar am încercat să verificăm dacă există diferențe semnificative în utilizarea BZD și MS împreună cu antipsihoticele orale (OAP) față de pacienții tratați cu LAI.

Material și metodă

Sursa de date

Cercetarea a fost un studiu observațional, extins pe 12 luni, care a inclus pacienți diagnosticați cu schizofrenie, conform criteriilor DSM-5. Cercetările s-au desfășurat în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov. Toți subiecții au semnat consimțământul informat pentru participarea la studiu. Datele au fost culese de către psihiatrii din spital din dosarele pacienților și din fisele din ambulatoriul de psihiatrie. Baza de date obținută a inclus vârsta, sexul, informații despre medicament (tipul de antipsihotic, formularea și doza, tipul și doza stabilizatorului de dispoziție, tipul și doza de benzodiazepină). Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului.

Design-ul studiului

Folosind un design transversal, studiul a avut o perioadă de includere între 1 iunie 2021 și 31 mai 2022. Criteriile de includere au fost: pacienți din ambulator cu vârsta cuprinsă între 18-65 ani, diagnosticați cu schizofrenie conform criteriilor DSM-5, stabiliți pe antipsihotice, fără internare pentru episoade psihotice în ultimele 6 luni. Toți pacienții au fost tratați cu antipsihotice injectabile sau orale. Criteriile de excludere au fost: diagnosticul de tulburare schizoafectivă și pacienții fără tratament antipsihotic.

Analiza statistică

Rezultatele au fost analizate folosind programul SPSS versiunea 20.00. S-a calculat raportul de cote ajustat (AOR) cu 95% CI, iar valorile p mai mici de 0.05 au fost considerate semnificative statistic. Pentru a compara mediile, am folosit testul *t* pentru a calcula semnificația statistică. Pentru a compara proporțiile, a fost folosit testul Chi-pătrat. Regresia logistică multivariabilă a fost considerată a indica o

asociere semnificativă. Pentru calcularea dozelor echivalente de clorpromazină, am folosit tabelele de echivalență (Atkins et al., 1997), metoda consensului a lui Gardner și colab. (Gardner et al., 2010) și metoda clasică a dozei medii (Leucht et al., 2015). Pentru LAI atipice, conversia a fost calculată mai întâi la doza orală echivalentă, apoi la clorpromazină.

Rezultate

Din 566 de pacienți cu schizofrenie evaluați, 315 de pacienți au îndeplinit criteriile de includere-excludere și au fost înrolați în studiu. 77 de pacienți (24.44%) au fost stabilizați cu tratament cu LAI (subgrupul LAI) și 238 (75.56%) pacienți cu tratament oral (subgrupul OAP); 18 pacienți (5.71%) au fost stabilizați cu tratament combinat antipsihotic, LAI și oral. În grupul LAI, 39 de pacienți (50.64%) au fost stabilizați cu antipsihotice LAI de a doua generație (grupul SGA-LAI) și 38 de pacienți (49.36%) cu antipsihotice LAI de prima generație (grupul FGA-LAI).

Pacienții stabilizați sub tratament SGA-LAI reprezintă 12.38% din toți pacienții din studiu. Caracteristicile demografice și de tratament ale populațiilor LAI și OAP sunt rezumate în Tabelul 8.

Tabel 8. Datele demografice și caracteristicile de tratament ale populației studiate

Parameters		LAIs	OAPs	<i>p</i> -Value
Number of patients (N, %)		77 (24.44%)	238 (75.56%)	<i>p</i> < 0.0001
Male gender (N, %)		34 (44.15%)	96 (40.34%)	<i>p</i> = 0.55
Mean age (±SD)		52.92 (±12.24 SD)	51.32 (±11.10 SD)	<i>p</i> = 0.28
Patients receiving BZD (N, %)	Total	29 (37.66%)	90 (37.81%)	<i>p</i> = 0.98
	Male	11 (37.93%)	34 (37.77%)	<i>p</i> = 0.98
	Female	18 (62.07%)	56 (62.23%)	<i>p</i> = 0.93
Patients receiving MS (N, %)	Total	16 (20.77%)	68 (28.57%)	<i>p</i> = 0.17
	Male	8 (50%)	32 (47.05%)	<i>p</i> = 0.83
	Female	8 (50%)	36 (52.95%)	<i>p</i> = 0.83
Patients receiving both MS and BZD (N, %)	Total	10 (12.98%)	29 (12.18%)	<i>p</i> = 0.85
	Male	5 (50%)	15 (51.72%)	<i>p</i> = 0.92
	Female	5 (50%)	14 (48.28%)	<i>p</i> = 0.92
Antipsychotic type	OLZ (N, %)	5 (6.49%)	70 (29.41%)	<i>p</i> < 0.0001
	RIS (N, %)	16 (20.77%)	31 (13.02%)	<i>p</i> = 0.09
	PAL (N, %)	9 (11.68%)	17 (7.14%)	<i>p</i> = 0.20
	ARI (N, %)	9 (11.68%)	24 (10.08%)	<i>p</i> = 0.69
	QUE (N, %)	-	24 (10.08%)	-
	AMI (N, %)	-	20 (8.40%)	-
	ZIP (N, %)	-	1 (0.42%)	-
	HAL (N, %)	0	22 (9.24%)	-
	FLX (N, %)	36 (46.75%)	-	-
	ZUC (N, %)	2 (2.59%)	-	-
	LEV (N, %)	-	3 (1.26%)	-
	TIA (N, %)	-	1 (0.42%)	-
CLZ (N, %)	-	66 (27.73%)	-	

Legend: OLZ = olanzapine; RIS = risperidone; PAL = paliperidone; ARI = aripiprazole; QUE = quetiapine; AMI = amisulpride; ZIP = ziprasidone; HAL = haloperidol; FLX = flupenthixol; ZUC = zuclopenthixol; LEV = levomepromazine; TIA = tiapridal; CLZ = clozapine.

Vârsta medie în grupul total de pacienți a fost de 51.71 (DS \pm 11.39). În grupul LAI, vârsta medie a fost de 52.92 (DS \pm 12.24), în timp ce în grupul OAP vârsta medie a fost de 51.32 (DS \pm 11.10). Diferența nu este semnificativă statistic ($p=0.28$). Dintre pacienții tratați cu LAI, subgrupul SGA-LAI are o vârstă medie de 48.79 (DS \pm 11.75), în timp ce subgrupul FGA-LAI are o vârstă medie de 57.15 (DS \pm 11.39 SD). În grupul SGA-LAI vârsta medie este semnificativ mai mică decât în grupul FGA-LAI ($p=0.0022$). La compararea vârstelor medii dintre grupurile SGA-LAI și OAP, diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0.19$).

Din totalul de 315 pacienți, 130 (41.27%) pacienți erau de sex masculin. 96 de pacienți (40.34%) din grupul OAP au fost bărbați și, respectiv, 34 (44.15%) din grupul LAI. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic între procentele de pacienți de sex masculin care au primit LAI sau OAP ($p=0.55$). În grupul SGA-LAI, 23 de pacienți (58.97%) au fost femei și 16 (41.03%) bărbați ($p=0.11$), iar în grupul FGA-LAI, 20 de pacienți (52.63%) sunt femei și 18 (47.37%) pacienți de sex masculin ($p=0.64$).

Nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic între procentele de pacienți de sex masculin care au primit SGA-LAI sau FGA-LAI ($p=0.57$). Distribuția grupelor de vârstă în grupurile LAI și OAP este ilustrată în Figura 8.

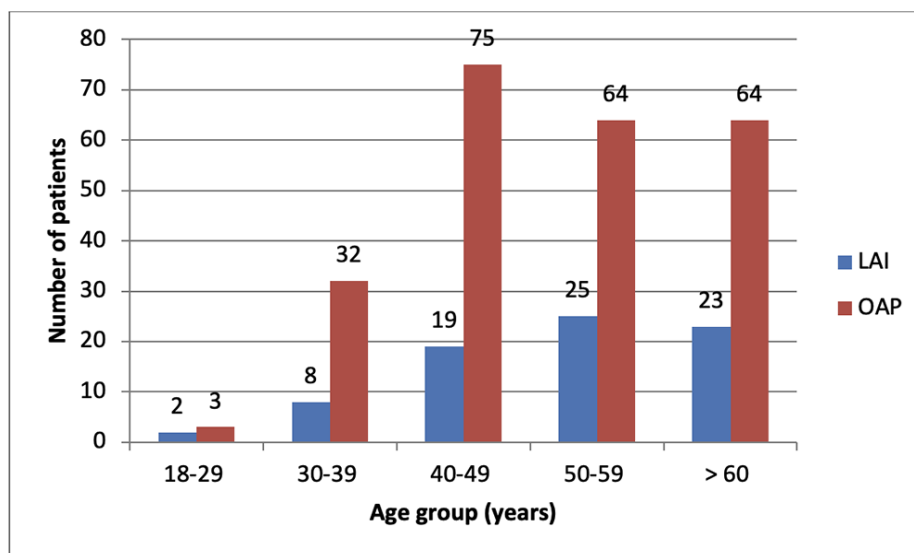


Figura 8. Tipurile de antipsihice (LAI și AO) în funcție de grupa de vârstă

Cel mai frecvent utilizat SGA-LAI a fost risperidona (20.77%), iar cel mai utilizat FGA-LAI a fost flupentixolul (46.75%). Cele mai utilizate OAP au fost

olanzapina (29.41%) și clozapina (27,73%). Dozele medii de antipsihotice sunt detaliate în Tabelul 9.

Tabel 9. Doza medie de antipsihotic și echivalența de clorpromazină.

Antipsychotic (Type, Formulation)		Number of Cases	Mean Dose (mg)	Oral Dose Equivalent (mg)	Chlorpro-Mazine Equivalent (mg)	p-Value
olanzapine	LAI	5	480 (±164.31)	16 (±5.47)	320	p = 0.66
	OAP	70	15 (±5)	15 (±5)	300	
risperidone	LAI	16	76.56 (±24.94)	3.06 (±0.99)	306	p = 0.21
	OAP	31	3.58 (±1.50)	3.58 (±1.50)	358	
aripiprazole	LAI	9	400	20	266.66	p = 0.22
	OAP	24	16.875 (±7.49)	16.875 (±7.49)	225	
paliperidone	LAI	9	180.55 (±152.97)	9.66 (±1.32)	483	p = 0.005
	OAP	15	7.4 (±1.91)	7.4 (±1.91)	370	
quetiapine	LAI	-	-	-	-	NA
	OAP	24	491.66 (±224.89)	-	655	
amisulpride	LAI	-	-	-	-	NA
	OAP	20	500 (±247.08)	-	290	
ziprasidone	LAI	-	-	-	-	NA
	OAP	1	120	-	200	
haloperidol	LAI	-	-	-	-	NA
	OAP	22	3.52 (±1.61)	-	176	
flupenthixol	LAI	36	35 (±8.78)	-	100	NA
	OAP	-	-	-	-	
zuclopenthixol	LAI	2	200	-	100	NA
	OAP	-	-	-	-	
levomepromazine	LAI	-	-	-	-	NA
	OAP	3	54.16 (±7.21)	-	54.16	
tiapridal	LAI	-	-	-	-	NA
	OAP	1	100	-	100	
clozapine	LAI	-	-	-	-	NA
	OAP	Total	66	272.72 (±126.51)	272.72	
	OAP	clozapine monotherapy	53	297.64 (±128.56)	297.64	

Din cei 315 pacienți, un total de 84 de pacienți (26.66%) au fost tratați cu MS, respectiv valproat de sodiu. Nu a existat un tratament concomitent cu carbamazepină și lamotrigină. 119 pacienți (37.77%) au primit tratament cu benzodiazepină. 8 pacienți (2.53%) au avut tratament concomitent cu mai mult de o benzodiazepină. Distribuția cazurilor în funcție de tratamentele concomitente este ilustrată în Figura 9.

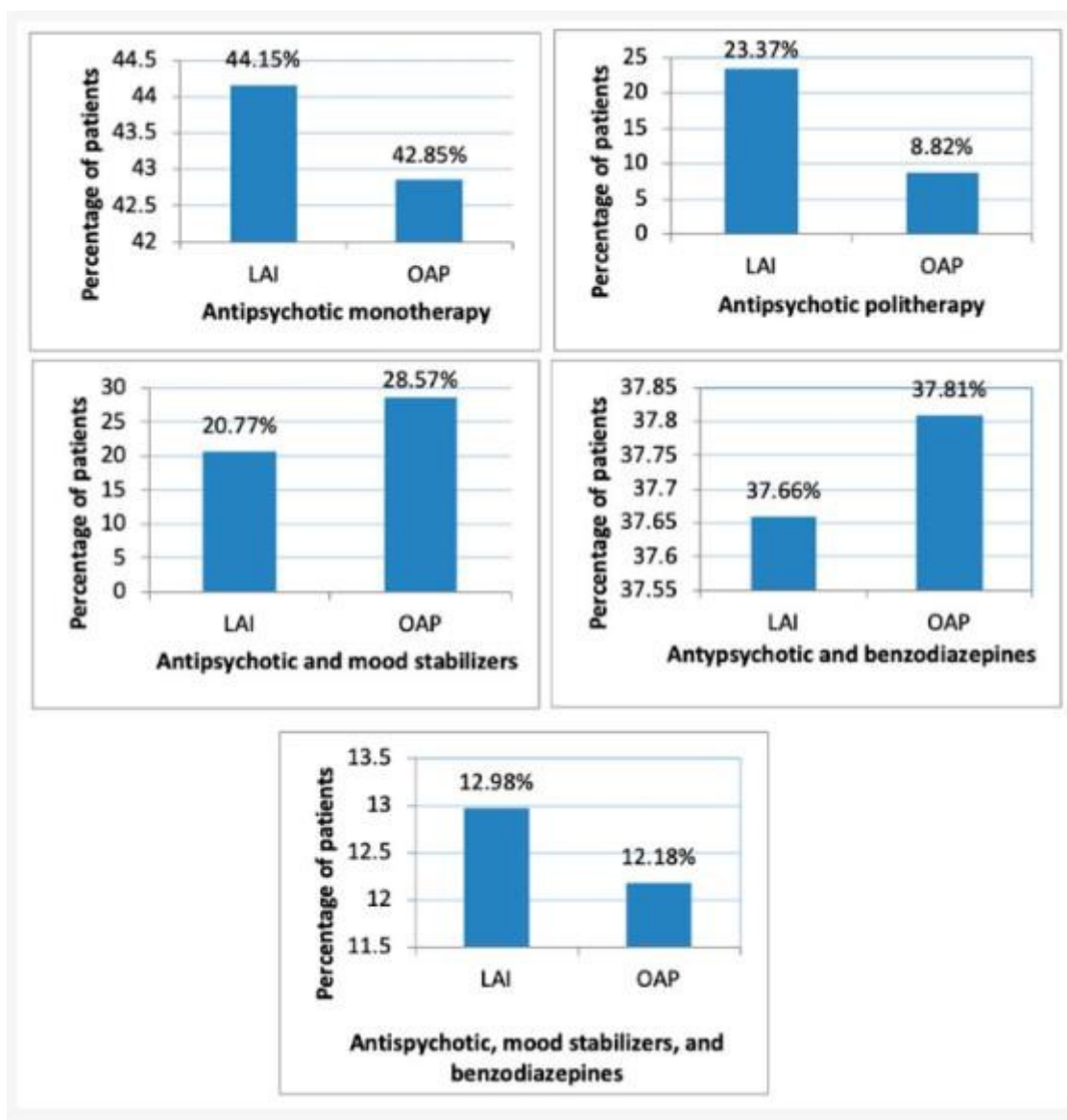


Figura 9. Tratamentul concomitent în grupurile LAI și AO.

16 pacienți (20.77%) din grupul LAI și 68 de pacienți (28.57%) din grupul OAP au primit tratament concomitent cu MS. Prevalența MS în grupul LAI a fost de 0.2, iar în grupul OAP 0.28 (OR= 0.65, 95% CI, -3.55% până la 17.54%, $p = 0.16$). Nu se observă nicio diferență semnificativă în grupurile LAI față de OAP.

În populația SGA-LAI, 9 pacienți (23.07%) au primit tratament pentru MS, iar în populația FGA-LAI au fost identificați 7 pacienți (18.42%). Calculul de comparație procentuală a constatat că diferențele nu sunt semnificative statistic nici între populațiile SGA-LAI versus FGA-LAI ($p = 0.61$; OR = 1.32), nici între SGA-LAI versus OAP ($p = 0.47$; OR = 0.75).

Prevalența BZD în grupul LAI a fost de 0.376, iar în grupul OAP 0.378 (OR= 0.99, 95% CI, -12.43% până la 12.01%, $p = 0.97$). Nu se observă nicio diferență semnificativă în grupurile LAI față de OAP. Prevalența BZD a fost de 0.28 în grupul SGA-LAI și, respectiv, 0.47 în grupul FGA-LAI. Deși am observat că au existat mai puțini pacienți cu tratament concomitent cu benzodiazepină în grupul SGA-LAI comparativ cu grupul FGA-LAI, diferența nu este semnificativă statistic (OR= 0.43, 95% CI, -2,38% până la 38.45%, $p = 0.08$).

Comparația dintre grupurile SGA-LAI și OAP nu a evidențiat o diferență semnificativă în utilizarea BZD (OR=0.64, 95% CI, -7.05% până la 22.85%, $p = 0.24$). Tipurile de BZD utilizate în grupurile de studiu sunt detaliate în Tabelul 10.

Tabel 10. Tipuri de benzodiazepine utilizate

APs	DIA	ALP	LOR	CLO	BRZ	NIT	CIN
SGA-LAI (N, %)	4 (10.25%)	1 (2.56%)	3 (7.69)	2 (5.12%)	1 (2.56%)	1 (2.56%)	1 (2.56%)
FGA-LAI (N, %)	8 (21.05%)	0	8 (21.05%)	1 (2.63%)	1 (2.63%)	0	1 (2.63%)
OAP (N, %)	43 (18.06%)	4 (1.68%)	49 (20.58%)	16 (6.72%)	2 (0.84%)	0	1 (0.42%)

DIA=diazepam; ALP=alprazolam; LOR=lorazepam; CLO=clonazepam;

BRZ=bromazepam; NIT=nitrazepam; CIN=cinazolam

Cea mai frecvent utilizată benzodiazepină a fost diazepamul (15.58% în grupul LAI, 18.06% în grupul OAP), urmat de lorazepam (14.28% în grupul LAI, 20.58% în grupul OAP). Nu s-a observat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește utilizarea benzodiazepinelor specific în grupul LAI față de grupul OAP ($p = 0.61$ pentru diazepam; $p = 0.22$ pentru lorazepam).

În grupul SGA-LAI, am verificat dacă există diferențe între formulările LAI și corespondentul lor oral. Tratamentul concomitant al pacienților în funcție de tipul și de formula antipsihoticului utilizat este detaliat în Tabelul 11.

Tabel 11. Tratamentul concomitent în funcție de tipul de antipsihotic

Antipsychotic Type	Formulation	MS (N, %)	p-Value	BZD (N, %)	p-Value	MSs and BZDs (N, %)	p-Value
olanzapine	LAI (N = 5)	1 (20%)	$p = 0.77$	0	$p = 0.10$	0	$p = 0.42$
	OAP (N = 70)	18 (25.71%)		25 (35.71%)		8 (11.42%)	
risperidone	LAI (N = 16)	4 (25%)	$p = 0.47$	6 (37.50%)	$p = 0.93$	3 (18.75%)	$p = 0.96$
	OAP (N = 31)	11 (35.48%)		12 (38.70%)		6 (19.35%)	
aripiprazole	LAI (N = 9)	2 (22.22%)	$p = 0.69$	2 (22.22%)	$p = 0.54$	2 (22.22%)	$p = 0.49$
	OAP (N = 24)	7 (29.16%)		8 (33.33%)		3 (12.50%)	
paliperidone	LAI (N = 9)	2 (22.22%)	$p = 0.57$	3 (33.33%)	$p = 0.73$	1 (11.11%)	$p = 0.70$
	OAP (N=15)	5 (33.33%)		4 (26.66%)		1 (6.66%)	

Nu a fost observată nicio semnificație statistică în utilizarea MS sau BZD între formulările LAI și corespondentul lor oral. Dintre antipsihoticele SGA-LAI, risperidona are cele mai mari procente de MS asociată (25%) și BZD asociate (37.5%). În grupul OAP, risperidona a avut, de asemenea, cel mai mare procent de MS asociată (35.48%) și BZD (38.70%). În cazul tratamentului combinat concomitent (MS și BZD), cel mai mare procent de pacienți a fost înregistrat pentru aripiprazol LAI (22.2%) și risperidonă orală (19.35%).

39 de pacienți au fost stabiliți pe o combinație de două sau mai multe antipsihotice (12.38%). În lotul SGA-LAI am identificat 9 pacienți (23.07%), în lotul FGA-LAI 9 pacienți (23.68%), în timp ce în lotul OAP am identificat 21 de pacienți (8.82%) tratați cu combinații de antipsihotice. Nu există o semnificație statistică când se compară proporțiile din grupurile SGA-LAI cu FGA-LAI ($p = 0,94$). Cu toate acestea, am găsit semnificație statistică prin compararea procentelor din grupul total LAI (18 pacienți, 23.37%) cu grupul OAP ($p = 0.0008$), precum și prin compararea SGA-LAI cu OAP ($p = 0.008$) și FGA-LAI cu OAP ($p = 0.006$).

Cel mai mare procent de monoterapie în grupul OAP a fost observat pentru olanzapină (45.71%), urmată de clozapină (40.90%). Nu există o diferență semnificativă statistic în cazurile de monoterapie în grupurile LAI versus OAP (44.15% față de 42.85%, $p = 0.84$). Cazurile de monoterapie din grupul SGA-LAI versus corespondentul lor oral sunt detaliate în Tabelul 12.

Tabel 12. Cazuri de monoterapie în grupul SGA-LAI față de formele orale corespondente

Antipsihotice		numar de cazuri	pacienti stabilizati in monoterapie (n,%)	p-Value
olanzapina	LAI	5	4 (80%)	$p = 0.18$
	OAP	70	32 (45.71%)	
risperidona	LAI	16	8 (50%)	$p = 0.24$
	OAP	31	10 (32.25%)	
aripiprazol	LAI	9	5 (55.55%)	$p = 0.25$
	OAP	24	8 (33.33%)	
paliperidona	LAI	9	4 (44.44%)	$p = 0.83$
	OAP	15	6 (40%)	

Nu a fost descoperită nicio semnificație statistică la compararea subgrupului SGA-LAI cu corespondenții lor orali. Cel mai mare procent de cazuri de monoterapie se observă cu olanzapină LAI (80%), urmată de aripiprazol LAI (55.55%).

Discuții

Rezultatele noastre arată că 12.38% dintre pacienți au fost stabilizați pe SGA-LAI. Deși relativ mic, acest procent se încadrează în limitele rapoartelor la nivel mondial. În SUA, 4-28% dintre pacienții care necesită tratament antipsihotic primesc un LAI (Bareis et al., 2022; Offord et al., 2013; Sajatovic, Ross, Legacy, Correll, et al., 2018). Un studiu recent elvețian a arătat că 49% dintre pacienți erau eligibili pentru administrarea SGA-LAI, dar doar 28.1% au primit acest tip de tratament și doar 15.5% dintre pacienții cu schizofrenie li s-au prescris SGA-LAI (Reymann et al., 2022).

În grupul SGA-LAI din cercetarea noastră, vârsta medie este semnificativ mai mică decât în grupul FGA-LAI ($p=0.0022$), dar nu decât în grupul OAP ($p=0.19$). Rezultatul nostru este în concordanță cu alte studii, care au arătat că SGA-LAI este mai probabil să fie prescris pacienților mai tineri, dar că, după vârsta de 40 de ani, pacienții cu schizofrenie primesc semnificativ mai mult FGA-LAI decât SGA-LAI (Stip & Lachaine, 2018). Pe de altă parte, un studiu din SUA a arătat că, în medie,

pacienții inițiați cu SGA-LAI au fost mai tineri decât cei inițiați cu OAP (42.2 vs 44.8 ani; $p < 0.001$), în timp ce vârsta medie părea similară între pacienții cu FGA-LAI și OAP (Pilon et al., 2017). Grupul nostru de studiu este format din pacienți deja stabiliți cu tratament antipsihotic, nu la inițiere; acest lucru ar putea explica faptul că vârsta medie în toate subgrupurile noastre evidențiate este puțin mai mare decât cea raportată în literatură, precum și vârsta semnificativ mai mare a pacienților din grupul FGA-LAI.

Nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic între procentele de bărbați sau femei stabiliți cu SGA-LAI, FGA-LAI sau OAP. De asemenea, rezultatele noastre nu au arătat nicio predilecție pentru un anumit tip de antipsihotic sau formulare pentru bărbați sau femei. Unele studii sugerează că o proporție mai mare de pacienți inițiați cu OAP sunt femei în comparație cu pacienții cu FGA-LAI sau cu pacienții cu SGA-LAI (Pilon et al., 2017).

Deși unele studii indică paliperidona ca fiind cel mai prescris SGA-LAI (Llorca et al., 2018; Reymann et al., 2022), cercetările noastre indică risperidona (41.04%) ca fiind cel mai utilizat SGA-LAI. Flupentixolul (94.73%) a fost cel mai prescris FGA-LAI. În grupul OAP, cel mai frecvent este prescrisă olanzapina (29.41%), urmată de clozapină (27.73%) și risperidonă (13.02%). O analiză recentă a literaturii raportează totuși că cele mai frecvent utilizate OAP în schizofrenie sunt olanzapina (până la 50.9%), risperidona (până la 40.0%) și quetiapina (până la 30.7%) (Martin et al., 2022). Clozapina, standardul de aur pentru schizofrenia rezistentă la tratament, a fost utilizată la aproape o treime dintre pacienții cu OAP din studiul nostru; într-adevăr, literatura de specialitate raportează că până la 30% dintre pacienți au schizofrenie rezistentă la tratament (Lally et al., 2016).

Datele noastre au arătat că numai pentru olanzapină utilizarea este semnificativ mai scăzută în formularea LAI în comparație cu formularea orală. Interpretarea acestui rezultat necesită prudență din cauza numărului mic de pacienți stabiliți cu olanzapină LAI. Credem, totuși, că acest lucru reflectă realitatea prescripțiilor de olanzapină LAI și s-ar putea explica prin mai multe motive. Olanzapina LAI nu este prescrisă frecvent din cauza temerilor cu privire la sindromul delirium-sedare post-injecție și pentru că protocoalele impun cel puțin 3 ore de observație după administrare. În plus, în timpul pandemiei de COVID-19, a fost raportată o scădere considerabilă a inițierii tratamentelor LAI (Miron et al., 2022) și

din cauza restricțiilor legate de pandemie la nivel național, majoritatea pacienților tratați cu olanzapină LAI au fost trecuți pe formula orală.

Aproape o treime din toți pacienții (26.66%) au avut tratament concomitent cu MS. În lotul OAP, procentul de pacienți (28.57%) a fost mai mare comparativ cu grupul LAI (20.77%), dar fără semnificație statistică. În mod surprinzător, în grupul SGA-LAI, MS au fost utilizate într-o proporție mai mare comparativ cu grupul FGA-LAI (23.07% față de 18.42%), dar nu a fost identificată nicio semnificație statistică. Literatura raportează un procent mai mic de utilizare asociată cu SM, variind între 13.6% și 14.1% (Miron et al., 2022; Puranen et al., 2020). Astfel, remarcăm o coprescripție destul de mare de valproat și antipsihotice, care este lipsită de o fundamentare științifică solidă și în ciuda faptului că valproatul este un agent teratogen cunoscut.

Cercetări recente au arătat că peste o treime dintre pacienții tratați concomitent cu valproat au rețete off-label (Paton et al., 2022). Deși unii autori susțin beneficiile tratamentului combinat antipsihotic-MS în prevenirea spitalizărilor pentru episoade psihotice (Puranen et al., 2023; Tseng et al., 2016), alte date sugerează că valproatul nu are un efect pozitiv consistent asupra simptomelor afective sau agresive în schizofrenie (Berle & Spigset, 2005).

O analiză Cochrane care evaluează eficacitatea acidului valproic ca supliment la antipsihotice a găsit dovezi limitate cu privire la un răspuns clinic mai bun pentru acidul valproic adițional, care s-a pierdut atunci când studiile de calitate scăzută au fost excluse. Cu toate acestea, au existat unele dovezi că acidul valproic poate fi eficient în controlul agitației și agresivității (Wang et al., 2016). Datele referitoare la carbamazepină sugerează că nu poate fi recomandată în mod obișnuit pentru tratamentul schizofreniei (Leucht et al., 2014). Unii autori sugerează o eficacitate limitată pentru lamotrigină (Premkumar & Pick, 2006) și dovezi neconcludente cu privire la eficacitatea litiului combinat cu un antipsihotic (Leucht et al., 2015).

Peste o treime din numărul total de pacienți (37.77%) au primit tratament concomitent cu benzodiazepină. Deși nu este semnificativ statistic, am observat că în grupul SGA-LAI procentul a fost mai mic decât grupul FGA-LAI (28,2% față de 47.36%). Cel mai adesea prescrise în toate grupurile au fost diazepamul și lorazepamul. Un studiu transversal similar a investigat utilizarea benzodiazepinelor în rândul pacienților cu schizofrenie internați pe termen lung. Cercetarea a constatat că 6.6% dintre pacienții cu schizofrenie au primit tratament regulat pe termen lung cu

BZD, iar 2.5% au primit BZD într-o manieră *pro re nata*. Cel mai frecvent prescris a fost lorazepamul, urmat de diazepam, clonazepam și temazepam. Doar 4 dintre pacienții din acest studiu au primit formulări LAI, dar autorii nu au specificat ce tip, doză și nu au analizat în continuare diferențele dintre subgrupurile orale vs LAI (Paton et al., 2000). Deși autorii susțin rolul tratamentului adjuvant cu benzodiazepină ca fiind benefic la pacienții cu schizofrenie (Szarmach et al., 2017; Włodarczyk et al., 2017), o meta-analiză subliniază clar că nu există dovezi pentru eficacitatea antipsihotică a medicației suplimentare cu benzodiazepină în schizofrenie (Dold et al., 2013). Mai mult, un review al literaturii a arătat că ameliorarea a fost raportată doar în primele 30 de minute după asocierea BZD cu un AP, în timp ce sedarea ca efect dorit a fost semnificativă doar la evaluările de 30 și 60 de minute. Acest lucru ar putea duce la concluzia că BZD-urile sunt adecvate numai în managementul acut al episoadelor psihotice (Dold et al., 2012).

Întrebarea firească ce derivă din aceste rezultate este “de ce este necesară adăugarea timostabilizatoarelor și/sau a benzodiazepinelor?”. Un posibil răspuns ar putea fi că antipsihoticele sunt ineficiente în controlul tuturor simptomelor bolii. Unii autori sugerează că monoterapia antipsihotică este într-adevăr insuficientă pentru până la 20% dintre pacienții cu schizofrenie (Lähteenvuo & Tiihonen, 2021).

Un studiu recent arată că valproatul este utilizat la pacienții cu schizofrenie pentru a trata simptomele afective (62%), simptomele refractare de boală (10%), agresivitatea (6%), convulsiile (ca metoda de prevenire la cei tratați cu clozapină - 6% sau ca tratament - 6%), sau cu motive neclare (16%) (Paton et al., 2022).

Un alt motiv ar putea fi faptul că antipsihoticele sunt dozate incorect. Rezultatele noastre nu au arătat doze mai mici de 95% din doza eficientă în grupul de studiu (S. Leucht et al., 2020) și, în plus, cu excepția paliperidonei, nu a fost găsită nicio diferență semnificativă statistic între dozele medii de SGA-LAI comparativ cu corespondenții lor orali, deci în cazul nostru această ipoteză nu este valabilă. Doza echivalentă de clorpromazină din studiul nostru a fost cea mai mare cu quetiapină, ceea ce se explică cel mai probabil prin relația doză-efect și prin recomandările de 600-800 mg care s-au dovedit a fi eficiente cu quetiapină (Sparshatt et al., 2008).

Necesitatea tratamentului concomitent ar putea fi explicată prin schizofrenia rezistentă la tratament. Literatura arată că până la 30% dintre pacienți pot avea schizofrenie rezistentă la tratament (Lally et al., 2016). În studiul nostru, un total de

66 de pacienți au fost tratați cu clozapină (20.95%), dintre care 53 (16.82%) au avut doar clozapină ca tratament antipsihotic, iar 13 pacienți (4.12%) au avut tratament combinat (clozapină și un alt antipsihotic). 3 pacienți au primit o doză de clozapină sub 100 mg/zi, caz în care putem presupune că a fost utilizată din alte motive decât ca antipsihotic, de exemplu ca hipnotic (Armitage et al., 2004). Presupunând că toți pacienții tratați cu clozapină au schizofrenie rezistentă la tratament, procentul acestora este încă mai mic decât cel raportat de literatură. Prin urmare, considerăm că cel puțin o parte dintre pacienții care au fost tratați concomitent cu stabilizatori de dispoziție și/sau benzodiazepine ar putea avea de fapt schizofrenie rezistentă la tratament.

Tratamentele concomitente ar putea fi, de asemenea, prescrise pentru a trata unele efecte secundare ale antipsihoticelor. Benzodiazepinele în special sunt utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul reacțiilor adverse extrapiramidale, care pot apărea la până la 37% dintre pacienți (Ali et al., 2021). Dovezile arată că pacienții sub tratament cu FGA-LAI, medicamente orale tipice, risperidonă și amisulpridă au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta EPS (Novick et al., 2010). Acest lucru ar putea explica constatările noastre care arată că grupul FGA-LAI a avut un procent mai mare de utilizare a BZD în comparație cu SGA-LAI și că pacienții cu risperidonă, indiferent de formulare, au avut cea mai mare rată de tratament concomitent cu benzodiazepină.

Rezultatele noastre au indicat, de asemenea, că în grupul SGA-LAI procentul de pacienți în tratament cu benzodiazepine a fost mai mic decât în grupul OAP, ceea ce ar putea sugera un procent mai mic de efecte secundare extrapiramidale. Acest lucru este opus altor studii care arată că efectele secundare extrapiramidale apar semnificativ mai des în grupul SGA-LAI decât în grupul SGA oral (RR, 1.61; 95% CI) (Park et al., 2018).

Având în vedere grupul relativ mic de pacienți SGA-LAI din studiul nostru, se recomandă prudență în interpretarea acestui rezultat. În plus, benzodiazepinele sunt destul de frecvent utilizate ca tratament simptomatic al anxietății sau tulburărilor de somn, care apar la un procent relativ mare de pacienți cu schizofrenie (Miller, 2004).

În ceea ce privește acidul valproic, acesta poate fi utilizat ca tratament anticonvulsivant sau ca profilaxie a convulsiilor la pacienții tratați cu clozapină (Paton et al., 2022). Datele noastre indică faptul că 12 pacienți (18.18%) stabiliți cu clozapină au avut și tratament concomitent cu valproat. Incidența raportată a

convulsiilor asociate cu clozapină este între 1% și 4.4% (Wong & Delva, 2007), astfel încât această ipoteză poate explica doar o mică parte a tratamentului concomitent cu valproat.

Am observat că 12.38% din toți pacienții au fost stabilizați pe o combinație de două sau mai multe antipsihotice. În mod surprinzător, pacienții din grupul LAI au o rată semnificativ mai mare de politerapie antipsihotică comparativ cu grupul OAP ($p = 0.0008$).

Rezultatele noastre par să se alinieze cu tendința de creștere a polipragmaziei medicamentoase în schizofrenie; unii autori raportează că până la 30% dintre pacienți sunt tratați cu două sau mai multe antipsihotice (Lin, 2020). Au fost raportate beneficii potențiale, în special pentru anumite combinații, cum ar fi aripiprazol și clozapină, în reducerea riscului de spitalizare (Tiihonen et al., 2019). Mai puțin de jumătate din totalul grupului nostru de pacienți a fost stabilizat cu monoterapie antipsihotică (43.17%).

Cel mai mare procent din grupul LAI este observat pentru olanzapină LAI (80%), urmat de aripiprazol LAI (55.55%), dar din cauza dimensiunii reduse a probelor, rezultatele nu pot fi extrapolate. În grupul OAP, cel mai mare procent de monoterapie a fost identificat pentru olanzapină (45.71%), urmată de clozapină (40.90%).

Un studiu recent a concluzionat că monoterapia cu risperidonă și polifarmacia au avut cea mai mare rată de întrerupere și cel mai scurt timp până la întreruperea tratamentului, în timp ce monoterapia cu olanzapină a avut un risc relativ mai scăzut decât risperidona și a fost superioară polifarmaciei (Zhang et al., 2022).

Pe baza dovezilor acumulate, unii autori chiar recomandă ca ghidurile terapeutice să-și revizuiască politica actuală de descurajare privind polifarmacia în tratamentul de întreținere al schizofreniei.

Ca orice studiu observațional, cercetarea noastră are unele limitări. Numărul de pacienți din grupul LAI este relativ mic, dar acest lucru reflectă de fapt subutilizarea acestora. Designul transversal al studiului nu poate surprinde modificarea ulterioară a tratamentului, care împiedică evaluarea modificărilor tratamentului în timp.

Concluzii

Studiul nostru arată că utilizarea pe termen lung a benzodiazepinelor și a stabilizatorilor de dispoziție rămâne crescută în rândul pacienților cu schizofrenie stabilizată. Acest fenomen se observă și la pacienții stabiliți cu LAI, unde putem presupune că tratamentul este bine controlat. Polipragmazia poate fi, de asemenea, un obstacol în calea inițierii LAI. Sunt necesare studii suplimentare controlate randomizate pentru a clarifica beneficiile tendințelor actuale de polifarmacie a medicamentelor.

I.1.4 Tratamentul antipsihotic cu eliberare prelungită în schizofrenie- efectele Pandemiei COVID 19

Ifteni Petru, Dima Lorena, **Teodorescu Andreea**. Long-acting injectable antipsychotics treatment during COVID-19 pandemic - A new challenge Schizophr Res. 2020 Jun; 220:265-266.

În schizofrenie, lipsa complianței la tratament este un factor important în eșecul terapeutic, care este corelat frecvent cu progresia bolii. Acest fenomen este întâlnit în majoritatea bolilor care necesită tratament cronic (boli cardiovasculare, metabolice, degenerative, etc.) (Timmerman et al., 2016). În cazul bolilor psihice și al schizofreniei în special, noncompliance (totală sau parțială) ajunge până la 75% din cazuri, fiind mai degrabă regula decât excepția (Dobber et al., 2018; Kane et al., 2013b; Kishimoto, et al., 2013). Noncompliance la tratament este asociată cu rezultate terapeutice slabe, mai multe internări în spital și costuri crescute de îngrijire (Haddad et al., 2014; Winton-Brown et al., 2017).

Compliance scăzută la medicație este multifactorială; poate fi cauzată de lipsa de conștientizare a bolii (individul nu dorește să fie tratat pentru că nu se consideră bolnav) sau de simptome psihotice persistente. În schimb, deficitul cognitiv și consecințele legate de evoluția bolii sunt factori importanți în motivația individului pentru a lua medicamente (Lacro et al., 2002).

Există multe studii, printre care cel realizat de Taipale și colaboratorii în 2008, care oferă dovezi solide în favoarea superiorității antipsihoticelor injectabile cu acțiune prelungită (LAI) în comparație cu antipsihoticile orale (OA) în prevenirea recăderilor și reducerea mortalității în cazul pacienților cu schizofrenie (Taipale et al., 2018). LAI s-au dovedit a fi mai eficiente la persoanele sub 35 de ani. Evitând abandonarea tratamentului, LAI au determinat mai frecvent remisiunea și recuperarea decât OA (Kane et al., 2013a; Kishimoto et al., 2013). Eficiența a fost dovedită în prevenirea recăderilor și în formele catatonice (Ifteni & Teodorescu, 2017). Experții au considerat că LAI ar trebui introduse cât mai devreme posibil pentru un rezultat mai bun în schizofrenie (Stahl, 2014).

În ciuda eficienței sale dovedite și a raportului cost-beneficiu favorabil, LAI sunt încă subutilizate la nivel mondial din diferite motive, inclusiv economice (cost ridicat), neîncredere, frică, stigmatizare și concepte învechite (Taylor et al., 2018). Din partea pacienților, refuzul este legat în special de modul de administrare (injectare), controlul

tratamentului (sentimentul că nu mai decid ei), protocoalele de administrare (în centre specializate, monitorizare post injectare în caz de pamoat de olanzapină etc.) (Yeo et al., 2017).

La toate acestea, s-au adăugat noi restricții sau limitări de prescripție și administrare cauzate de pandemia COVID-19. Pentru a limita posibilitatea contaminării, autoritățile din multe țări, inclusiv din România, au recomandat limitarea sau restricționarea accesului la spitale, care au rămas strict destinate doar urgențelor. Medicii generalişti, dar și psihiatrii, au limitat numărul de interacțiuni cu pacienții și au demarat un proces dificil de consultații online. Pe lângă beneficii, sunt prezente probleme de etică, confidențialitate, accesibilitate etc. Consultațiile online nu pot surprinde multe aspecte ale patologiei psihiatrice și sunt adesea imposibile în cazurile cu venituri mici sau în zonele rurale sau izolate.

Întârzierea aprovizionării în farmacii cauzată de restricția sau anularea exportului de medicamente sau echipamente sanitare în contextul unui COVID-19 a fost o altă barieră. Ca rezultat, un număr semnificativ de pacienți cu schizofrenie au urmat tratament cu antipsihotice orale mai puțin costisitoare, ușor de obținut și ușor de gestionat. În cadrul spitalului nostru (spital public cu 150 de paturi pentru pacienți acuti), numărul prescripțiilor LAI a scăzut dramatic (49% pentru LAI risperidonă și 90% pentru LAI olanzapină) din decembrie 2019 până în martie 2020 (Tabelul 13).

Tabel 13. Evoluția prescripției LAI înainte și după declararea pandemiei de COVID-19.

Tipul de LAI	Numărul de prescripții înainte de pandemia COVID-19				Numărul de prescripții după declararea pandemiei COVID-19	Reducerea numărului de prescripții
	Decembrie 2019	Ianuarie 2020	Februarie 2020	Media pe 3 luni	Martie 2020	
aripiprazol	30	33	35	32.66	10	70%
paliperidona	22	27	30	26.33	5	81%
olanzapina	19	21	20	20.00	2	90%
risperidona	35	41	40	38.66	20	49%

Trecerea de la LAI la OA a fost solicitată de pacienți sau aparținători pentru a reduce numărul deplasărilor la farmacii, cabinete medicale sau centre publice de sănătate mintală.

Pentru majoritatea formelor de administrare intramusculară, producătorii și experții au recomandat ca tratamentul să se facă de către personal medical de specialitate (medici sau asistente) în centre cu experiență pentru a evita orice probleme. Administrarea la domiciliu nu este recomandată.

S-a adăugat anxietatea naturală umană legată de acest fenomen unic în ultima sută de ani. Teoriile conspirației din mass-media au avut un impact major asupra pacienților cu schizofrenie, dar nu numai. Studiile viitoare de tip oglinda (*mirror study*) vor arăta consecințele acestei schimbări. Mărimea efectului va fi direct proporțională cu durata pandemiei și cu restricțiile impuse. Nimeni nu a putut anticipa durata pandemiei de COVID-19 și această situație putea fi prelungită.

Ce putem face pentru a preveni recidivele cu consecințele lor dramatice, mai ales la pacienții care au urmat tratament LAI de ani de zile și nu au avut recăderi de mult timp, unii chiar considerându-se „vindecați”. Care ar fi cel mai bun standard de îngrijire în aceste situații? Măsurile propuse precum creșterea dozei, întârzierea următoarei injectări sau administrarea de către farmaciști sau membrii familiei au impus un risc important: stres, durere, injectare prea superficială sau prea profundă, loc inadecvat de injectare (deltoid sau gluteal) etc.

Trebuie să continuăm să pledăm pentru îmbunătățirea accesului la antipsihotice cu acțiune prelungită pentru persoanele cu necomplianță anterioară, precum și pentru pacienții tineri aflați în stadiile incipiente ale schizofreniei, chiar și în perioadele mai dificile care pot apărea (calamități, războaie, pandemii, etc.)

I.1.5 Ce s-a intamplat la trecerea de la olanzapină injectabilă cu acțiune prelungită la echivalentul său oral în timpul pandemiei Covid-19

Miron Ana Aliana, **Teodorescu Andreea**, Ifteni Petru, Irimie Claudia, Dima Lorena, Petric Paula Simina. Switch from olanzapine long-acting injectable to its oral equivalent during covid-19 pandemic: a real world observational study *Psychiatr Q.* 2022 Jun;93(2):627-635.

Antipsihoticele injectabile cu acțiune prelungită (LAI) sunt o opțiune de tratament importantă pentru pacienții cu schizofrenie care au dificultăți cu complianța la tratamentele cu formulări orale. Formulările cu acțiune prelungită asigură că pacientul a primit tratamentul. Deoarece reglementările impun ca injecțiile să fie administrate în unitățile de asistență medicală, se știe imediat când pacientul nu se mai întoarce pentru următoarea doză de tratament (Kane, 2006; Leucht et al., 2011).

Paradigma pentru LAI s-a schimbat de la începutul anilor 2000, când LAI au fost recomandate pentru pacienții necomplianți sau pentru pacienții cu recăderi multiple. Noile ghiduri recomandă aceste formulări ca tratament de elecție cât mai curând posibil după debutul schizofreniei, pentru a evita recidivele și leziunile cerebrale (Hasan et al., 2013; Stahl, 2014).

Olanzapina injectabilă cu acțiune prelungită (LAI) este o sare monohidrat de pamoat de olanzapină care se administrează prin injecție intramusculară profundă la nivelul gluteal. Profilul de eficacitate și tolerabilitate al olanzapinei LAI este similar cu cel al olanzapinei orale (Detke et al., 2012; Kane et al., 2010). „Sindromul delirium/sedare post-injecție” (PDSS) a fost cel mai „înfricoșător” efect secundar, în ciuda incidenței sale scăzute (aproximativ 0.07% din injecții) (*European Medicines Agency: Assessment Report for Zypadhera*, 2008). Motivul major pentru neacceptarea tratamentului cu pamoat de olanzapină a fost protocolul de administrare. Recomandarea a fost ca injecția să fie administrată de personal calificat într-un centru medical. După administrare, pacienții trebuiau să rămână sub observație timp de 3 ore și apoi puteau părăsi spitalul doar dacă erau însoțiți de o altă persoană (*Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for ZYPADHERA 210 Mg, 300 Mg, and 405 Mg, Powder and Solvent for Prolonged Release Suspension for Injection*, 2009).

Aceste măsuri au generat costuri mai mari pentru spitale (amenajarea sălii de tratament, camera de monitorizare etc.), dar au fost echilibrate de raportul cost-

eficacitate mai bun al LAI comparativ cu OA (Furiak et al., 2011). Cu toate acestea, pacienții tratați cu LAI au avut cea mai lungă perioadă de remisie a bolii și unele dintre cele mai bune aderențe la tratament (McDonnell et al., 2014). Eficacitatea sa a fost raportată chiar și în prevenirea recăderilor în forma catatonică a schizofreniei (Ifteni & Teodorescu, 2017).

În ciuda eficienței sale dovedite, costul ridicat, stigmatizarea și frica au determinat o subutilizare la nivel mondial a LAI (Taylor et al., 2018). Refuzul pacientului privind tratamentul injectabil este legat de modul de administrare, controlul tratamentului, protocoalele de administrare (în spitale sau în centre medicale specializate, monitorizarea post-injectare în cazul pamoatului de olanzapină etc.) (Yeo et al., 2017).

La toate cele de mai sus, pandemia COVID-19 a adăugat noi restricții sau limitări în prescrierea și administrarea LAI (Gannon et al., 2020; Ifteni et al., 2020).

Scopul acestei cercetări a fost de a prezenta rezultatele obținute după trecerea bruscă și neplanificată de la injecția cu acțiune prelungită de olanzapină (OLZ-LAI) la olanzapină orală (O-OLZ). Comisia de etică a spitalului a aprobat această cercetare.

Material și metodă

27 de pacienți tratați cu OLZ-LAI au fost înregistrați în martie 2020 în documentele Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov.

Pentru a limita posibilitatea contaminării, după declararea stării de urgență în România (15 martie 2020), autoritățile au recomandat accesul limitat sau restricționat la spitale, care au ramas strict destinate doar urgențelor. Ca urmare, compartimentul public pentru administrarea LAI (inclusiv pamoatul de olanzapină) a fost închis. Având în vedere că, pacienții cu schizofrenie tratați cu olanzapină LAI au fost sfătuiți să continue administrarea într-un alt cadru (de exemplu, clinici private), din cauza costurilor mari (aproximativ 30 euro/injecție), a programului de lucru în cabinetele private, a distanței mari de acasă și a anxietății generate de noua situație, 21 de pacienți cu schizofrenie au preferat să treacă de la OLZ-LAI la olanzapină orală. Doar 6 pacienți au continuat tratamentul cu formula cu acțiune prelungită.

Ei au fost de acord să participe la acest studiu observațional și au furnizat consimțământul informat semnat.

21 de pacienți au început tratamentul oral cu olanzapină la 30 de zile după ultima administrare de OLZ-LAI conform următorului model:

- 2 × 210 mg injecții/lună au fost înlocuite cu 15 mg olanzapină orală/zi
- 1 × 300 mg injecție/lună a fost înlocuită cu 10 mg olanzapină orală/zi
- 2 × 300 mg injecții/lună au fost înlocuite cu 20 mg olanzapină orală/zi
- 1 × 405 mg injecție/lună a fost înlocuită cu 15 mg olanzapină orală/zi

Am comparat rezultatele pacienților în ambele grupuri: Schimbați de pe OLZ-LAI vs. Rămași pe OLZ-LAI.

Analiza statistică

Caracteristicile demografice și clinice legate de olanzapină ale pacienților tratați cu OLZ-LAI și O-OLZ au fost calculate utilizând statistica de bază. Scorurile variabilelor înainte și după expunerea la OLZ-LAI au fost comparate utilizând testul raportului de varianță (testul F). Semnificația statistică a fost stabilită la $p < 0.05$.

Rezultate

Rezultatele au arătat că cei care au trecut de la LAI la forma orală de olanzapină au recăzut mai frecvent (15 din 21 față de 1 din 6). Pentru o imagine mai clară a celor două grupuri, am prezentat și datele celor 27 de subiecți înainte de perioada COVID-19. Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților care au trecut la olanzapină orală sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabel 14. Caracteristicile demografice ale lotului studiat

Characteristic	Switched from OLZ-LAI	Stay on OLZ-LAI	P value
	n = 21	n = 6	
Age (years, mean, SD)	42.52 ± 10.15	49.5 ± 11.29	0.1591
Male gender (n, %)	9 (42.85%)	2 (33.3%)	0.6813
Smoking (n, %)	11 (52.38%)	3 (50%)	0.9455
Age of onset (years, mean, SD)	24.52 ± 4.45	23.45 ± 4.66	0.6114
Duration of illness (years, mean, SD)	18 ± 9.70	19.3 ± 11.1	0.7811
Duration of illness before olanzapine LAI (years, mean, SD)	11.42 ± 8.26	9.06 ± 7.99	0.5401
Reason for olanzapine LAI initiation			
Non-adherence (n, %)	17 (80.95%)	5 (83.3%)	0.9063
Side-effects to other antipsychotics	3 (14.28%)	1 (16.7%)	0.9452
Switch from clozapine	1 (4.77%)	–	–
Age at olanzapine LAI started (years, mean, SD)	36.42 ± 10.09	33.56 ± 9.2	0.5390
Duration of olanzapine LAI (years, mean, SD)	6.09 ± 1.51	5.56 ± 1.88	0.5291
Olanzapine LAI doses			
210 mg every 2 weeks (n, %)	2 (9.52%)	–	–
300 mg every 4 weeks (n, %)	11 (52.38%)	3 (50%)	0.9112
300 mg every 2 weeks (n, %)	6 (28.58%)	1 (16.7%)	0.8183
405 mg every 4 weeks (n, %)	2 (9.52%)	2 (33.3%)	0.6156
Number of episodes before olanzapine LAI initiation (years mean ± SD)	7.38 ± 2.15	8.41 ± 2.04	0.7734
Number of episodes after olanzapine LAI initiation (years mean ± SD)	0.57 ± 0.67	0.53 ± 0.74	0.1209

Motivul principal pentru inițierea pamoatului de olanzapină a fost necomplianța la medicația orală (80,95%), ceea ce este similar cu constatările studiilor anterioare (Law et al., 2008). Vârsta medie de începere a LAI olanzapină a fost de 36.42 ani (SD \pm 10.09), similară cu vârsta medie a pacienților din alte studii (Ascher-Svanum et al., 2012).

Cel mai lung tratament cu olanzapină LAI a fost de 9 ani, iar durata medie a tratamentului cu olanzapină LAI a fost de 6.09 ani (SD \pm 1.51). A existat o diferență semnificativă în numărul de episoade psihotice înainte și după inițierea LAI cu olanzapină (5.38 vs. 0.57, $p < 0.0001$). Cea mai utilizată doză a fost de 300 mg la fiecare 2 săptămâni, iar cea mai nemodificată doză în timp a fost de 300 mg la fiecare 4 săptămâni. În timpul perioadei de tratament, grupul LAI a primit mai mult de 1000 de injecții cu doar 7 PDSS de intensitate ușoară (sedare, confuzie, vorbire dizartrica), toți pacienții s-au recuperat complet și toți pacienții cu excepția unui singur caz au continuat tratamentul după eveniment.

Rezultatele pacienților care au fost trecuți de la OLZ-LAI la olanzapină orală nu au fost favorabile (Fig. 10). În următoarele 6 luni, 15 pacienți (71.4%) au recăzut, 12 (66.7%) au avut nevoie de spitalizare. Dintre aceștia, 2 pacienți au reluat tratamentul cu OLZ-LAI, 3 au fost trecuți la un alt tip de LAI (2 pe aripiprazol și 1 pe paliperidonă). Nu a existat o diferență semnificativă statistic în dozele administrate celor care au recăzut comparativ cu cei 6 care nu au recăzut (361.1 mg \pm 102.4 vs. 417.5 mg \pm 134.9, $p = 0.27$).

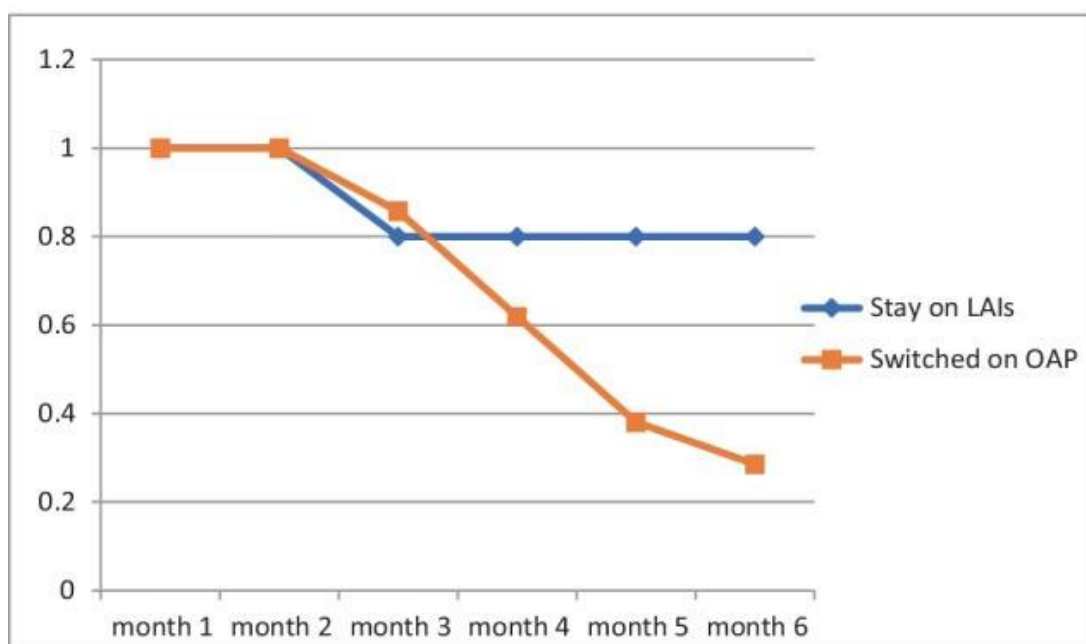


Figura 10. Kaplan-Meier

Discuții

Din cunoștințele noastre, acesta a fost primul studiu naturalistic privind trecerea de la olanzapină cu acțiune prelungită la olanzapină orală la pacienții cu schizofrenie în remisiune clinică. Având în vedere perioada lungă de remisie dinaintea pandemiei de COVID-19, unii dintre pacienți au fost considerați recuperați (remisie a simptomelor, nivel bun de funcționare). Au reușit să aibă parteneri de viață stabili și au muncit. Unii chiar au copii de care trebuie să aibă grijă.

Cea mai mare problemă a pandemiei a fost necesitatea perioadei de supraveghere OLZ-LAI de 3 ore. În timpul pandemiei de COVID-19, acest lucru nu a fost posibil și clinicienii au refuzat să riște și să indice administrarea la domiciliu sau cu un interval mai scurt de monitorizare (deoarece majoritatea reacțiilor au fost raportate în prima oră după injectare) (Citrome, 2021).

Trecerea la tratamentul oral, considerat inițial temporar (nimeni nu știa în martie 2020 cât va dura pandemia), a arătat că pacienții pot deveni din nou necomplianți într-un mod activ (nu mai doresc tratament) sau pasiv (au uitat să ia tratamentul). Acest eveniment a dus la recăderi la peste 70% dintre pacienți. Pe de altă parte, 5 din 6 pacienți (83.33%) care au continuat cu LAI au rămas în remisiune clinică.

Olanzapina LAI asigură o eliberare continuă lentă de olanzapină care continuă timp de aproximativ șase până la opt luni de la ultima injecție (Oxford Health Biomedical Research Centre, 2020).

Conform recomandării experților, am început cu olanzapină pe cale orală atunci când trebuia administrată următoarea injecție, cu o monitorizare atentă mai ales în primele două luni după întreruperea tratamentului cu olanzapină LAI. Pacienții au început să recadă așa cum se vede în Fig. 10.

Din câte știm, astfel de studii nu sunt publicate. În practică, LAI sunt oprite din următoarele motive principale:

- trecerea de la un LAI de prima generație la un LAI de a doua generație;
- pacienții nu mai doresc să continue;
- nu există dovezi de eficacitate (Keks et al., 2019).

Limitarea studiului este dimensiunea mică a eșantionului. Puterea raportului constă în caracteristicile pacientului (remisie și perioadă lungă de tratament cu olanzapină LAI) și perioada lungă de urmărire.

Concluzii

Pandemia COVID-19 a adus multiple dezavantaje practicii medicale actuale. Una dintre acestea a fost scăderea vizibilă a inițierilor de OLZ-LAI și chiar încetarea administrării din cauza restricțiilor impuse de pandemie. În aceste circumstanțe, chiar și pacienții cu perioade lungi de remisie au recidivat după trecerea la tratamentul oral. S-ar părea că durata anterioară remisiunii nu este un factor de protecție atunci când pacientul devine din nou necompliant la tratament.

I.1.6 Modificarea modelului de prescriere a tratamentului de tip LAI în timpul pandemiei de Covid-19

Miron Ana Aliana, Ifteni Petru, **Teodorescu Andreea**, Petric Paula Simina. Long-Acting Injectable Antipsychotics (LAIs) Prescribing Trends during the COVID-19 Pandemic in Romania. *Healthcare (Basel)*. 2022 Jul 7;10(7):1265.

După cum am arătat, LAI (antipsihoticele injectabile cu acțiune prelungită) sunt considerate tratamentul ideal pentru schizofrenie și tulburarea schizoafectivă pentru pacienții cu probleme de aderență la medicația orală (Correll et al., 2016). Acesta include diferite formulări de FGA (antipsihotice de prima generație), cum ar fi haloperidol, zuclopentixol, flupentixol și flufenazină sau SGA (antipsihotice de a doua generație), inclusiv aripiprazol, olanzapină, risperidonă și paliperidonă. LAI sunt administrate la intervale regulate, variind de la 2 săptămâni la 3 luni, cu dovezi puternice în reducerea recăderilor, spitalizărilor și deceselor (Gannon et al., 2020; Keepers et al., 2020; Tiihonen et al., 2017).

La nivel mondial, modificările prescripțiilor psihotrope au suferit schimbări semnificative în timpul pandemiei de COVID-19. O analiză a tendințelor la nivelul întregii populații privind consumul de medicamente psihotrope în Irlanda de Nord a arătat tendințe puternice de creștere pentru toate medicamentele din 2012 până în 2020. În martie 2020, odată cu restricțiile impuse, consumul de psihotrope a crescut peste valorile așteptate. În aprilie-mai 2020 s-a înregistrat o scădere și o revenire la tendința așteptată. Consumul de antidepresive, antipsihotice și antiepileptice a rămas conform așteptărilor atunci când a fost repartizat în funcție de sex, vârstă, persoane singure, depresie și urbanizare (Kent et al., 2021).

Un alt studiu la nivelul populației din Canada a arătat o scădere a noilor prescripții pentru antidepresive și anxiolitice în cele 3 luni de după restricțiile impuse de COVID-19, urmată de o creștere a noilor utilizări de antidepresive și antipsihotice la sfârșitul anului 2020, în special la femei și persoane cu vârsta de 40 de ani și peste (Leong et al., 2022). În ceea ce privește utilizarea specifică a LAI, s-a raportat că administrarea LAI a fost suspendată sau a scăzut în unele zone, în ciuda faptului că este un tratament necesar care ar trebui continuat (Ifteni et al., 2020). Deși nu s-a concentrat pe inițierea LAI, un studiu din Pittsburgh a constatat o scădere nesemnificativă a administrărilor LAI (Gannon et al., 2020). În Canada, ratele

prescripțiilor LAI au rămas stabile pe durata pandemiei de COVID-19 (McKee et al., 2021).

Există unii pacienți pentru care este sigur să se treacă la o medicație orală, dar există alții pentru care această schimbare ar putea fi destabilizatoare. Pandemia de COVID-19 a afectat furnizarea de îngrijiri psihiatrice în întreaga lume, structura serviciilor de îngrijire psihiatrică, și chiar și formarea rezidenților (Bojdani et al., 2020). Pentru cei cu boli mintale severe și cronice, utilizarea formulărilor cu acțiune prelungită poate reduce mortalitatea și utilizarea serviciilor de urgență în cazul unei pandemii (Taipale et al., 2018). Pe lângă aceasta, terapia cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită poate contribui la îmbunătățirea nivelului de funcționare al pacienților cu schizofrenie, facilitând astfel capacitatea acestora de a se integra social, chiar și în condiții de distanțare fizică, și de a accesa servicii de consiliere și rețete medicale online în timpul pandemiei (American Psychiatric Association, 2020).

Scopul acestui studiu a fost de a evalua inițierea LAI înainte și după declararea pandemiei de COVID-19.

Materiale și metode

Am realizat un studiu retrospectiv în oglindă în care am analizat inițierea LAI timp de 12 luni după declararea pandemiei de COVID-19 la 11 martie 2020, respectiv 12 luni înainte de pandemie. Datele au fost preluate din dosarele medicale și documentele electronice ale pacienților internați cu diagnostic de schizofrenie în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov, România. Toți pacienții aveau vârsta peste 18 ani, toți diagnosticați cu schizofrenie; baza de date a colectat date demografice de bază, informații despre medicamente (tip, formulare, dozaj).

Studiul a fost aprobat de comitetul de etică al spitalului. Cercetarea a inclus date referitoare la toate formulările LAI disponibile în România.

Design-ul studiului

Folosind un design retrospectiv, datele au fost colectate în perioada 11 martie 2019 - 12 martie 2021, pentru toți pacienții cu schizofrenie în vârstă de peste 18 ani care au fost internați în spitalul nostru. Pandemia COVID-19 a fost declarată de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la 11 martie 2020. Următoarele 12 luni (12 martie 2020 - 12 martie 2021) au fost considerate ca perioadă de menținere COVID (pentru simplificare, această perioadă va fi denumită în continuare ca „2020”), iar

perioada de comparație pre-COVID-19 a fost luată în considerare între 11 martie 2019 și 11 martie 2020 (denumită în continuare „2019”), așa cum se arată în Figura 11.

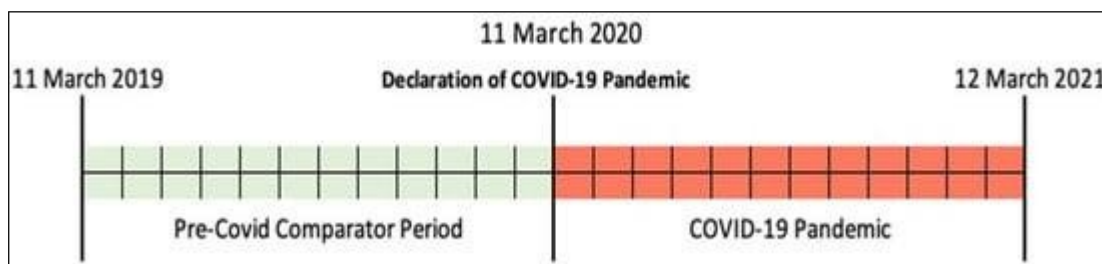


Figura 11. Durata de evaluare a tratamentului cu LAI.

Pacienții au fost selectați în funcție de următoarele criterii de includere: vârsta peste 18 ani, diagnostic de schizofrenie conform criteriilor DSM-5, prima inițiere pe orice formă de LAI. Pacienții aflați deja pe o formă de tratament cu LAI și pacienții cu antecedente de tratament cu LAI (reinițări LAI) au fost excluși din analiza finală.

Analiza statistică

Rezultatele au fost analizate folosind programul SPSS versiunea 20.00. Raportul de cote ajustat (AOR) cu 95% CI a fost calculat și s-au obținut valorile p mai mici de 0.05 folosind metoda testului t . Regresia logistică multivariabilă a fost considerată a indica o asociere semnificativă.

Rezultate

Antipsihoticele de prima generație (FGA-LAI) analizate de acest set de date au fost haloperidol, zuclopenthixol și flupenthixol, în timp ce antipsihoticele de a doua generație (SGA-LAI) au fost aripiprazol, olanzapină, risperidonă și paliperidonă. Până în prezent, nu există formulări generice disponibile în România pentru LAI. Antipsihoticele care au formulări LAI sunt enumerate în Tabelul 15.

Tabel 15. Antipsihotice care au varianta LAI

Antipsychotic	LAI Formulation	Oral Formulation	Available in Romania
Flupenthixol	√	-	√
Zucloperthixol	√	-	√
Haloperidol	√	√	√
Fluphenazine	√	√	-
Olanzapine	√	√	√
Risperidone	√	√	√
Aripiprazole	√	√	√
Paliperidone	√	√	√

Între 12 martie 2020 și 12 martie 2021, un număr de 1100 de pacienți au fost internați, dintre care 218 (19.8%) au fost diagnosticați cu schizofrenie. Am observat că în perioada pandemiei numărul total de spitalizări a scăzut cu 27% (1100 în 2020 față de 1500 în 2019); numărul cazurilor admise cu diagnostic de schizofrenie a fost aproape același (218 vs. 224), așa cum se arată în Figura 12.

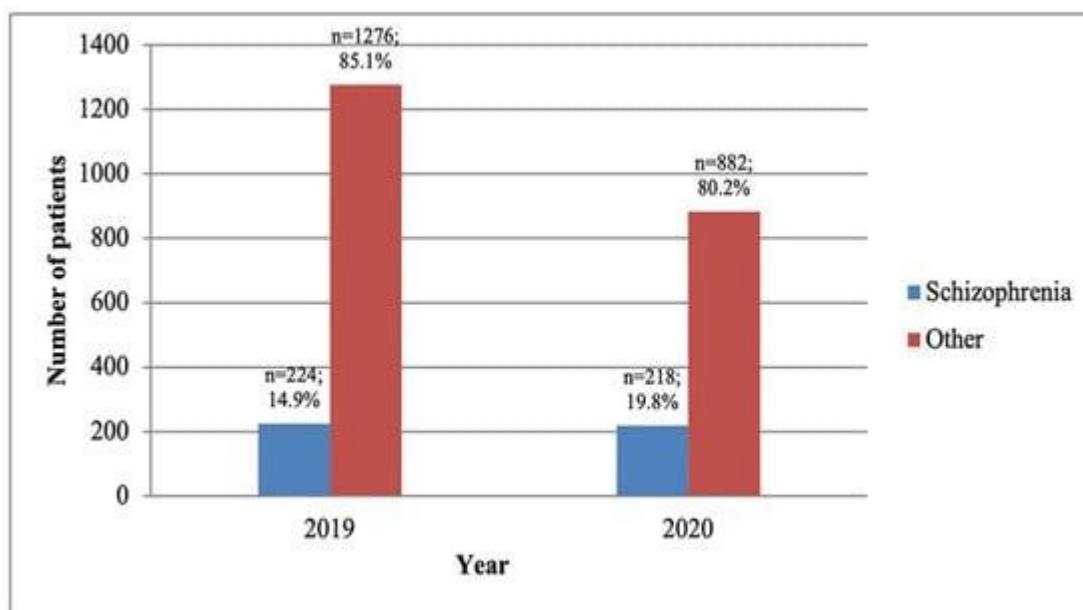


Figura 12. Numărul total de spitalizări și numărul de cazuri cu schizofrenie.

Din cei 218 pacienți externați, 15 (6.9%) au primit LAI, 165 (75.7%) au primit antipsihotice orale (OA) și 38 (17.4%) au primit clozapină. Comparația cu perioada anterioară este prezentată în Tabelul 16.

Tabel 16. Inițierea tratamentului de tip LAI înainte și în timpul pandemiei COVID-19.

	LAI's Initiation		p Value
	Before COVID-19 Pandemic	During COVID-19 Pandemic	
	n = 29	n = 15	
Gender male (n, %)	14 (48.2%)	4 (26.6%)	0.0728
Age (years, SD)	42.3 (7.8)	44.4 (8.3)	0.4121
Age of onset (years, SD)	28.6 (8.6)	25.2 (6.6)	0.1881
Duration of illness (years, SD)	13.8 (9.2)	19.2 (6.2)	0.0476
Length of stay (days, SD)	14.1 (8.6)	16.7 (6.6)	0.3120
LAI type			
aripiprazole (n, %)	9 (31%)	2 (13%)	0.1955
olanzapine (n, %)	3 (10%)	0	-
risperidone (n, %)	8 (28%)	11 (73%)	0.2036
paliperidone (n, %)	9 (31%)	2 (13%)	0.1955
SD-standard deviation.			

Caracteristicile pacienților care au inițiat tratamentul cu LAI în 2019 și 2020 au fost relativ similare. Vârsta medie în grupul din 2019 a fost de 42.3 (DS ± 7.8) și, respectiv, 44.4 (DS ± 8.3) în 2020. Am observat că în grupul 2020, vârsta de debut a fost puțin mai tânără (25.2 (DS ± 6.6) față de 28.6 (± 8.6) în 2019), durata bolii a fost mai mare (19.2 (DS ± 6.2) față de 13.8 (DS ± 9.2) în 2019) și durata șederii a fost, de asemenea, ușor crescută (16.7 (DS ± 6.6) față de 14.1 (DS ± 8.6) în 2019).

În general, inițierea SGA-LAI a scăzut cu 48.3% după declararea pandemiei de COVID-19 și restricțiile aferente acesteia. Aripiprazol LAI și Paliperidonă LAI au avut cel mai mare număr de inițieri în 2019 (n = 9); în ambele cazuri, s-a înregistrat o scădere importantă în 2020 (n = 2). Risperidona LAI a fost singura care a înregistrat o creștere mică, nesemnificativă statistic, a inițierilor în 2020 (8 pacienți în 2019 față de 11 pacienți în 2020; p = 0.2). Olanzapina LAI a avut cel mai mic număr de inițieri în 2019 (n = 3) și nicio inițiere în 2020.

Discuții

Din cunoștințele noastre, acesta a fost primul studiu care arată date despre scăderea inițierii LAI în timpul pandemiei COVID-19, într-un spital clinic cu experiență în tratamentul LAI al schizofreniei. Deși numărul internărilor cu schizofrenie a rămas aproximativ la același nivel față de perioada anterioară (218 cazuri în 2020 față de 224

cazuri în 2019), numărul de inițieri LAI a fost semnificativ mai mic (15 cazuri în 2020 față de 29 în 2019).

Mai multe motive ar putea explica aceste constatări. Primul motiv ar putea fi un număr mai mic de spitalizări ale pacienților diagnosticați cu schizofrenie. Rezultatele noastre arată că acest lucru de fapt nu s-a întâmplat în perioada pandemiei, deoarece numărul de pacienți internați pentru recădere în schizofrenie a rămas relativ constant.

A doua cauză posibilă a acestei scăderi ar putea fi decizia medicilor de a nu expune pacientul la contactul cu alții în timpul procedurii de injectare. De obicei, inițierea LAI se făcea după lungi discuții cu pacientul și familia acestuia, ceea ce nu a fost atât de ușor de făcut în perioada pandemiei. Correll et al., într-un articol recent, au observat o scădere semnificativă a consultațiilor clasice, față în față, iar prescripțiile LAI au fost evident afectate la începutul pandemiei (Correll et al., 2022). Pe lângă scăderea inițierii LAI din cauza măsurilor de distanțare socială impuse în timpul pandemiei, o altă consecință importantă a pandemiei a fost că mulți pacienți deja stabiliți pe LAI au fost trecuți la echivalentul oral, pentru a evita contactul cu personalul medical în timpul vizitelor regulate, pentru administrarea tratamentului injectabil, sau din cauza suspendării serviciilor ambulatorii. Acest lucru a dus la recădere în majoritatea cazurilor (Miron et al., 2022).

În România, LAI sunt de obicei inițiate în secțiile de psihiatrie și au fost administrate în spitalele de psihiatrie, în timpul internărilor de zi, pentru o mai bună monitorizare a pacienților. Mai mult, olanzapina-LAI necesită o perioadă de minim 3 ore de monitorizare medicală după administrare, iar un membru al familiei trebuie să însoțească pacientul la domiciliu (aceste măsuri sunt impuse pentru prevenirea sindromului de delir/sedare post injectare) (Meyers et al., 2017).

În timpul pandemiei COVID-19, a fost declarată stare de urgență; unele dintre măsurile impuse de guvern au avut un impact evident asupra funcționării sistemului de sănătate. Unitatea ambulatorie integrată a spitalului a fost suspendată temporar, precum și majoritatea cabinetelor private de psihiatrie; spitalelor li s-a permis să admită doar urgențe, iar internările de zi au fost suspendate. Nu a fost permis accesul membrilor familiei pacienților în spitale. Accesul pacienților în unitățile private pentru administrarea LAI a fost dificil din punct de vedere al costurilor, orelor restricționate și distanțelor mai mari.

După aceea, ca urmare a restricțiilor impuse, timpul petrecut de pacienții și familiile acestora cu personalul medical al spitalului a fost limitat, consultațiile ambulatorii față în față au fost limitate; majoritatea prescripțiilor au fost rezultatul

telemedicinii și al consultărilor online/telefonice. Asta în situația în care o decizie terapeutică de inițiere a LAI este o provocare. Considerăm toți aceștia ca fiind factori importanți care au contribuit la scăderea semnificativă observată la inițierea LAI.

Mai mult, managementul inițierii LAI necesită evaluarea tolerabilității unui antipsihotic administrat inițial pe cale orală pentru a introduce ulterior forma LAI. Rezultatele noastre arată că 18% dintre pacienți au primit quetiapină și amisulpridă, două tipuri de SGA fără formulare LAI. În 36.5% din cazuri, s-a administrat olanzapină oral. Olanzapina LAI, care are un protocol de administrare special, extrem de greu de efectuat în pandemia de COVID-19, nu a avut nicio inițiere în 2020. Tabelul 17 prezintă antipsihoticele orale pe care au fost stabiliți pacienții.

Tabel 17. Antipsihotice orale

	2019	2020	<i>p</i> Value
OAs (n, %)	177 (79%)	189 (86.7%)	0.0322
olanzapine (n, %)	61 (34.5%)	69 (36.5%)	0.6899
quetiapine (n, %)	18 (10.2%)	24 (12.7%)	0.4542
risperidone (n, %)	18 (10.2%)	23 (12.2%)	0.5454
paliperidone (n, %)	3 (1.7%)	7 (3.7%)	0.2415
aripiprazole (n, %)	8 (4.5%)	6 (3.2%)	0.5178
amisulpride (n, %)	14 (7.9%)	10 (5.3%)	0.3160
haloperidol (n, %)	11 (6.2%)	12 (6.3%)	0.9685
clozapine (n, %)	44 (24.8%)	38 (20.1%)	0.2816

Un al treilea motiv ar putea fi faptul că inițierea mai scăzută a LAI se datorează restricțiilor impuse de pandemia COVID-19, care au ca rezultat spitalizări prea scurte. În studiul nostru, acest impediment nu a existat deoarece durata medie de spitalizare a fost și mai mare în 2020 față de 2019 (16.7 ± 6.6 vs. 14.1 ± 8.6 , $p < 0.001$).

Un alt motiv posibil ar putea fi legat de costuri. SGA-LAIs sunt mult mai scumpe decât echivalentele lor orale. Cu toate acestea, în România, prețurile LAI sunt suportate în întregime de sistemul public de asigurări pentru pacienții cu schizofrenie și peste 90% dintre pacienții cu schizofrenie au o formă de asigurare publică (asistență pentru invaliditate, pensie de invaliditate etc); prin urmare, în cazul nostru, acesta nu a fost un motiv pentru a nu iniția tratamentul LAI.

Rezultatele noastre sunt opuse rezultatelor altor studii. Unul dintre ele a fost efectuat în Canada, unde ratele de prescriere LAI, inclusiv inițierile, întreruperi și treceri între tipurile de LAI au rămas foarte stabile. Autorii au atribuit acest lucru în principal capacității clinicilor din țară de a menține servicii pentru această populație de pacienți (McKee et al., 2021).

Un alt studiu, realizat la Pittsburgh, a arătat, de asemenea, o reducere de doar 10% a injecțiilor LAI administrate și doar 4 pacienți au fost trecuți la antipsihotice orale la cererea lor (Gannon et al., 2020). De notat, studiul nostru a avut o perioadă mai lungă de timp a imaginii în oglindă (12 luni) în comparație cu celelalte studii, care au avut o perioadă de evaluare mai scurtă - 3 luni și respectiv 6 săptămâni.

Aceste constatări vin să arate că impactul pandemiei COVID-19 asupra întregului sistem de sănătate din România a fost probabil mai profund decât s-a estimat inițial și a afectat toate nivelurile, inclusiv spitalele, sistemele de îngrijire de zi, unitățile de ambulatoriu publice și private. Acest lucru ridică întrebări cu privire la managementul tratamentelor psihiatrice în eventualitatea altor pandemii.

Interesant, rezultatele noastre au arătat o creștere minoră, nesemnificativă statistic, a inițierii LAI-risperidonă, chiar dacă acest LAI particular are un interval de administrare de 2 săptămâni (Figura 13). Pe baza orarelor de administrare, ar fi rezonabil să ne așteptăm la o creștere a inițierilor de paliperidonă-LAI în timpul unei pandemii, deoarece acesta este singurul LAI care are un interval de administrare de 3 luni.

Această ipoteză a fost confirmată de un studiu care a constatat o creștere semnificativă a trecerii de la paliperidonă lunară la paliperidonă de 3 luni în timpul pandemiei (McKee et al., 2021).

Cu toate acestea, rezultatele noastre au arătat o scădere a inițierii paliperidonei-LAI (9 inițieri în 2019 față de 2 inițieri în 2020). Un posibil motiv pentru această constatare ar putea fi că inițierea paliperidonei LAI necesită 3 administrări în primele 5 săptămâni.

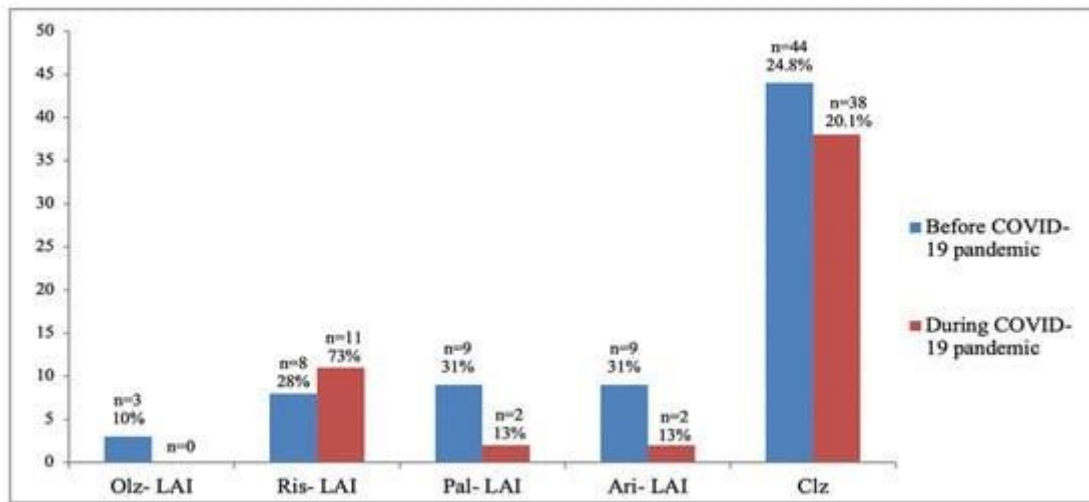


Figura 13. LAI și inițieri cu clozapină în 2019 vs. 2020.

Olz-LAI-olanzapină injectabilă cu acțiune prelungită; Ris-LAI-risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită; Pal-LAI-paliperidonă injectabilă cu acțiune prelungită; Ari-LAI-aripiprazol injectabil cu acțiune prelungită; Clz-clozapină.

Aceste rezultate vin în contextul subutilizării la nivel mondial a LAI (Parellada & Bioque, 2016). Unii factori implicați sunt legați de preferințele pacientului (Pereira & Pinto, 1997; Walburn et al., 2001), de prejudecăți și stigmatizare, de frica de ace sau de durerea prin injectare (Patel et al., 2009), de frica de control prin medicație (Jaeger & Rossler, 2010) sau de tratamentul perceput ca fiind coercitiv (Brissos et al., 2014; Jaeger & Rossler, 2010). Pacienții ar putea identifica neplăceri (cum ar fi frecvența injectării, pierderea de timp pentru deplasarea la clinică, costuri ridicate) iar formulările injectabile sunt în general văzute de pacienți ca fiind legate de tulburări mintale mai severe (Das et al., 2014; Iyer et al., 2013).

Alți factori sunt legați de cunoștințele și experiența limitată a clinicienilor, convingerile personale (Kirschner et al., 2013), timpul petrecut pentru a convinge pacientul și familia (Potkin et al., 2013) (afectat în pandemie din cauza recomandării limitate de interacțiune) și de sistemele de sănătate (disponibilitate), compensarea costurilor etc (Asseburg et al., 2012; Baser et al., 2015). Instrumente valoroase precum ROLIN (Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index) pot fi de un real ajutor pentru clinicieni în eforturile lor, deoarece oferă o imagine simplă și clară a istoricului de non-aderență (Ifteni et al., 2021).

În funcție de caracteristicile pacienților, vârsta medie a fost relativ similară în cele două grupuri de pacienți (42.3 (\pm 7.8) în 2019 față de 44.4 (DS \pm 8.3) în 2020). Vârsta medie la pacienții noștri inițiați pe LAI este similară cu rezultatele altor studii și reflectă

tendința reală în inițierea LAI, în care majoritatea pacienților au vârsta peste 35 de ani (Kane et al., 2014). Pacienții din grupul 2020 au fost mai tineri la debutul bolii (25.2 ± 6.6 față de 28.6 ± 8.6 în 2019) și au avut o durată mai lungă a bolii (19.2 ± 6.2 față de 13.8 ± 9.2 în 2019), ceea ce ar putea explica faptul că, în ciuda așteptărilor într-o pandemie, aceștia au avut o durată de ședere ușor crescută (16.7 ± 6.6 față de 14.1 ± 8.6 în 2019), deoarece probabil că au necesitat o perioadă mai lungă de timp pentru o stabilizare eficientă pe un tratament oral înainte de inițierea tratamentului LAI.

Având în vedere că eram interesați de antipsihoticele orale pe care pacienții au fost stabiliți, am observat că reducerea inițierii clozapinei după declararea pandemiei de COVID-19 a fost mică și nu semnificativă statistic (38 de cazuri în 2020 față de 44 de cazuri în 2019, $p = 0.28$), în ciuda faptului că acest tip de tratament necesită o monitorizare specială (hemoleucograma totală, neutrofile, ECG etc.) și deci vizite regulate la clinicile de sănătate, ar fi rezonabil să presupunem că teama de neutropenie asociată cu clozapină și infecția cu SARS-CoV-2 ar putea determina înlocuirea sau încetarea acestui tratament (Moga et al., 2021, 2022); cu toate acestea, cercetarea noastră a constatat că acest lucru nu a avut loc în timpul pandemiei.

Limitări

Există o serie de limitări ale studiului nostru. În primul rând, numărul de pacienți a fost relativ mic și doar un singur centru psihiatric a făcut parte din cercetare. În al doilea rând, rata de scădere a pacienților deja stabiliți pe LAI nu a fost luată în considerare pentru această analiză. În sfârșit, perioada de timp analizată pentru acest studiu a fost relativ scurtă (12 luni înainte și 12 luni după declararea pandemiei de COVID-19). Punctul forte al cercetării noastre constă în tipul de studiu: un studiu retrospectiv în oglindă.

Concluzii

În mod clar, situația din domeniul medical a suferit schimbări notabile în timpul pandemiei, iar unele opțiuni importante de tratament pentru pacienții cu schizofrenie au fost temporar sistate. Cu toate acestea, trebuie să sprijinim în continuare accesul la antipsihotice injectabile cu durată lungă de acțiune pentru pacienții cu schizofrenie, chiar și în timpul unei pandemii și mai ales după introducerea vaccinurilor.

I.1.7 Tratamentul antipsihotic din tulburarea afectiva bipolară

Ifteni Petru, **Teodorescu Andreea**, Moga Marius Alexandru, Pascu Alina Mihaela, Miclaus Roxana. Switching bipolar disorder patients treated with clozapine to another antipsychotic medication: a mirror image study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017 Jan 23;13:201-204.

Tulburarea afectivă bipolară (TAB) este asociată cu prezența recurentă a episoadelor maniacale, depresive sau mixte, ceea ce duce la tulburări de funcționare, abuz de substanțe, risc de sinucidere, accidente și costuri crescute de îngrijire (Baldessarini, 2013; Baldessarini et al., 2006; Baldessarini et al., 2010; Baldessarini et al., 2010; Goodwin & Jamison, 2008; Grande et al., 2016). Antipsihoticele sunt o opțiune dovedită în tratamentul TAB (Falkai et al., 2005; Grunze et al., 2010; Perlis et al., 2006; Yatham, 2003). Deși clozapina nu a fost niciodată aprobată pentru tratamentul tulburării bipolare, ea a demonstrat eficacitate în episodul manical acut cu simptome psihotice și pentru tratamentul simptomelor refractare asociate cu TAB (Calabrese et al., 1996; Frye et al., 1998; Ifteni et al., 2014; Nielsen et al., 2012; Vieta & Sanchez-Moreno, 2008).

Eficacitatea clozapinei la pacienții cu manie severă a fost raportată atât ca monoterapie, cât și ca strategie suplimentară (Li et al., 2015). În ciuda acestor dovezi, clozapina rămâne subutilizată în general (Bogers et al., 2016) și în TAB în special, mai ales din cauza preocupărilor legate de tolerabilitate și siguranță (Green et al., 2000).

Scopul studiului a fost de a evalua riscurile și beneficiile trecerii de la clozapină la un alt medicament antipsihotic la pacienții cu TAB cu episoade maniacale sau mixte. Studiul a profitat de o modificare a regulilor naționale de compensare care a început în 2014, când costul clozapinei nu a mai fost compensat pentru pacienții cu diagnostic de TAB.

Acest studiu naturalistic a fost realizat în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie, Brașov, România, conform regulilor de bună practică clinică și reglementărilor locale. Studiul a fost aprobat de către Comitetul local de etică (Comisia de Etică). Consimțământul informat scris a fost obținut de la toți pacienții pentru participarea la acest studiu.

Material și metodă

Design-ul studiului

Acesta a fost un studiu observațional, naturalistic, de tip *imagine în oglindă* a unui lot de 62 de pacienți cu TAB aflați în remisiune după un episod maniacal sever, tratați cu clozapină între 2012 și 2014. Clozapina a fost administrată și efectele adverse au fost monitorizate conform ghidurilor locale și internaționale. Întrucât clozapina nu a primit niciodată o indicație de prescripție pentru tratamentul TAB, în încercarea de a controla costurile farmaceutice, în 2014 autoritățile de la serviciile de asigurări de sănătate din România, au întrerupt rambursarea costurilor clozapinei pentru pacienții cu TAB.

La întreruperea rambursării în 2014, pacienților și familiilor acestora li s-au explicat de către medicul psihiatru curant că pentru a continua tratamentul cu clozapină ar trebui să plătească între 30 €/lună (200 mg/zi) și 90 €/lună (600 mg/zi) sau să fie trecut la un alt antipsihotic. Au fost explicate riscurile și beneficiile potențiale ale trecerii la un alt antipsihotic.

Douăzeci și cinci de pacienți (40%) au optat pentru trecerea la un alt antipsihotic, iar restul au rămas pe clozapină. Toți pacienții cărora le-a fost schimbat tratamentul, au primit doze reduse treptat pe o perioadă de 4 săptămâni. În grupul în care s-a schimbat clozapina, prima alegere pentru înlocuirea clozapinei a fost quetiapina (n=10, 40%) cu o doză medie de 640 mg/zi (medie între 400-800 mg/zi). Restul antipsihoticelor utilizate pentru înlocuirea clozapinei sunt prezentate în Tabelul 20.

În ambele grupuri (tratament schimbat și neschimbat), tratamentul antipsihotic a inclus și stabilizatori ai dispoziției (valproat de sodiu), benzodiazepine (diazepam și lorazepam, clonazepam și nitrazepam), hipnotice (zopiclonă, zolpidem) și/sau adăugarea unui al doilea antipsihotic (haloperidol și levomepromazină).

Pacienții au fost evaluați cu ajutorul Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978), Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Montgomery & Asberg, 1979), și Clinical Global Impression for Bipolar Disorder (CGI-BP) (Spearing et al., 1997) de către doi psihiatri cu experiență.

De asemenea, a fost evaluat statutul socio-economic și datele au inclus venitul total pe familie, numărul de camere per persoană și numărul de persoane care au susținut tratamentul pacientului.

Analiza statistică

Datele demografice și scorurile de severitate înainte și după schimbarea clozapinei au fost comparate cu ajutorul testului ratei de variație (Testul F). Semnificația statistică a fost stabilită la $p < 0.05$.

Rezultate

Dintre cei 62 de pacienți incluși în acest studiu, 37 (59.7%) au continuat cu clozapină (grupul fără schimbare). Celorlalți 25 de pacienți (40.3%) le-a fost schimbat tratamentul la un alt antipsihotic (grupul cu schimbare). Datele demografice și rezultatele schimbării sunt prezentate în tabelul 18. Scorul mediu al CGI-BP la adminiterea în studiu a fost similar în ambele grupuri (2.3 vs 2.4). După schimbare, o proporție semnificativă de pacienți a recidivat ($n=21.0$, 84.0%), 13 bărbați și 8 femei. În toate cazurile, episodul de recădere a fost un episod maniacal și pacienții au necesitat spitalizare.

Scorul mediu YMRS la recădere a fost semnificativ mai mare în comparație cu evaluarea dinaintea schimbării (31.78 ± 9.72 vs 11.99 ± 7.29 , $p < 0.01$). Conform tabelului 19, mai mulți pacienți care au schimbat tratamentul cu antipsihotic au fost spitalizați și au prezentat exacerbări în comparație cu pacienții care au continuat cu clozapină.

Tabel 18. Caracteristicile lotului studiat

Characteristics	Non-switched group n=37, 59.7%	Switched group n=25, 40.3%	P-value
Gender, male, n=36, 58.1%	23	13	<0.05
Age (years)	38.94 (10.59)	38.76 (10.17)	0.846
Age of onset (years)	26.67 (8.17)	27.60 (7.71)	0.782
Duration of illness (years)	12.00 (7.68)	11.16 (5.51)	0.091
Number of hospitalizations (lifetime)	8.67 (5.38)	7.60 (3.65)	0.049
Days of hospitalizations (lifetime)	212.56 (123.90)	190.20 (90.76)	0.113
Clozapine before replacing, months, mean (SD)	13.91 (6.20)	14.32 (5.27)	0.408
Remission before clozapine discontinuation (months)	10.18 (5.55)	10.64 (4.58)	0.326
Remission after clozapine discontinuation (months)	12.93 (6.24)	9.24 (3.90)	0.018
Relapse after clozapine replacing	8 (21.62)	21 (77.77)	<0.0001
Hospitalization after clozapine replacing	8 (24.24)	25 (75.76)	<0.0001
Total amount of money/family	€780	€821	0.884
Number of persons who support patient's treatment	2,3	2,1	0.921

Note: Data presented as n (%) unless stated otherwise.
Abbreviation: SD, standard deviation.

Conform protocolului local de prescriere pentru TAB, pacienții au fost trecuți pe următoarele antipsihotice: olanzapină, quetiapină, risperidonă, aripiprazol și haloperidol. Un pacient a continuat tratamentul cu amisulprid. Antipsihoticele utilizate după trecerea

la clozapină sunt prezentate în Tabelul 18. Nu a existat nicio diferență statistică între antipsihoticele de a doua generație (SGA) și haloperidol în ceea ce privește timpul până la recădere sau în grupul SGA. Decizia de a trece la un alt antipsihotic specific a fost luată de psihiatru pe baza preferințelor sale individuale.

Tabel 19. Antipsihoticele folosite

Antipsychotics	n (%)
Haloperidol	4 (19.04)
Olanzapine	3 (14.28)
Quetiapine	10 (47.61)
Risperidone	2 (9.52)
Amisulpride	1 (4.76)
Aripiprazole	1 (4.76)

Discuții

Constatarea majoră a acestui studiu a fost că înlocuirea clozapinei cu un alt antipsihotic ar putea duce la un risc crescut de recidivă și spitalizare la pacienții cu TAB remisă. Utilizarea clozapinei conform indicațiilor din prospect și în afara prospectului și subutilizarea aparentă a clozapinei rămâne o problemă controversată în psihiatria clinică (Bogers et al., 2016). Pe lângă schizofrenia rezistentă la tratament, singura indicație aprobată de autoritățile de reglementare (US Food and Drug Administration) pentru clozapină, este pentru prevenirea sinuciderii în schizofrenie (Meltzer et al., 2003).

Cu toate acestea, și în ciuda lipsei unor studii randomizate controlate, clozapina este utilizată off-label pentru tratamentul agresivității la pacienții cu TAB, tulburare explozivă intermitentă, tulburare de stres post-traumatic, retard mental, tulburări de personalitate, agitația în demență (Antonacci & de Groot, 2000; Bastiampillai et al., 2009; Benedetti et al., 1998; Beri & Boydell, 2014; Cohen & Underwood, 1994; Frankenburg & Zanarini, 1993; Ifteni et al., 2014; Kant et al., 2004; Lee et al., 2007).

În plus, utilizarea clozapinei a redus spitalizările psihiatrice și vizitele la urgențe, numărul și durata internărilor psihiatrice și tratamentul concomitent psihotrop, la pacienții cu TAB (Nielsen et al., 2012; Wu et al., 2015).

După cum știm, pe lângă medicația psihotropă, mulți alți factori influențează evoluția bolii și recăderea, iar mulți dintre aceștia sunt legați de circumstanțele socio-

economice. Schimbarea antipsihoticului ar putea fi unul dintre acești factori (tipul schimbării, doze mici, scădere prea rapidă sau prea lentă, efect mai puțin sedativ pentru aripiprazol sau risperidonă etc.). În studiul nostru nu a existat nicio diferență în valoarea totală a venitului pe familie, precum și în numărul de rude care au suportat costul tratamentului pacientului.

Studiul actual are limitări care sunt inerente designului naturalistic, nerandomizat, cum ar fi posibilitatea ca decizia pacienților și a familiilor lor de a nu întrerupe administrarea clozapinei să fie determinată de o probabilitate percepută de exacerbare iminentă care ar fi putut afecta rezultatul.

În plus, pe lângă antipsihotice, ambele grupuri au fost tratate cu psihotrope suplimentare, dar diferite, care, la rândul lor, ar fi putut afecta și rezultatul. Mai mult, în ciuda întreruperii treptate a clozapinei, la unii dintre pacienți ar fi putut să apară un fenomen rebound colinergic (Shiovitz et al., 1996).

Concluzie

În ciuda limitărilor inerente ale acestui studiu, datele obținute sugerează că întreruperea clozapinei la pacienții cu TAB remisă ar trebui să fie cântărită în raport cu riscul potențial de exacerbare a simptomelor.

I.1.7 Titrarea rapidă a clozapinei în schizofrenie și tulburarea bipolară, o modalitate eficientă de tratament în cazurile severe nonresponsive

Ifteni Petru, **Teodorescu Andreea**, Burtea Victoria. Rapid Titration of Clozapine in Schizophrenia and Bipolar Disorder. Am J Ther. 2021 Mar-Apr 01;28(2):e224-e227.

În ciuda dovezilor acumulate de-a lungul a 30 de ani cu privire la eficacitatea clozapinei în schizofrenie (Kane et al., 2019), utilizarea sa este suboptimă din cauza îngrijorărilor medicilor cu privire la tolerabilitate și a aderării inadecvate a pacienților la monitorizarea hematologică necesară pentru depistarea precoce a neutropeniei severe. Durata lungă a procedurilor standard de titrare și monitorizare reprezintă bariere puternice în prescrierea clozapinei.

Efectele secundare determină întreruperea tratamentului cu clozapină în 17% din cazuri, adesea eronată, pentru efecte care s-ar ameliora în timp (tahicardie sinusală, sedare, hipersalivare etc) în ciuda raportului favorabil risc/beneficiu (Nielsen et al., 2013). Tratamentul cu clozapină este de obicei inițiat în mediu spitalicesc, ghidurile clinice și recomandările producătorilor sugerează începerea cu 12.5-25 mg/zi și creșterea treptată a dozei cu pași de 25 mg în săptămâna 1 și pași de 25-50 mg ulterior, pe o perioadă de 2 până la 3 săptămâni până la atingerea dozei țintă (Safferman et al., 1991). Această recomandare nu a fost derivată din studii controlate rigurose, ci mai degrabă din rapoartele de hipotensiune arterială observate în timpul testării clinice inițiale cu clozapină (Kane et al., 1988) și din serii de cazuri care corelează apariția convulsiilor cu doze mari de clozapină (Safferman et al., 1991).

Abordarea conservatoare „*one size fits all*” ignoră diferențele substanțiale de biodisponibilitate observate după administrarea clozapinei, o eterogenitate explicată parțial prin numărul mare de gene care contribuie la metabolismul citocromului p450. În plus, titrarea standard încetinește controlul simptomelor psihotice, crește nevoia de psihotrope suplimentare, induce o polipragmazie antipsihotică, potențarea intervențiilor farmacologice și poate prelungi în mod inutil suferința pacientului și durata spitalizării.

În Australia, autorii subliniază dificultățile pe care le prezintă tranziția pacienților psihiatrici din sectorul public care iau clozapină în domeniul privat al sănătății. Ei arată că cele mai semnificative bariere în calea tranziției cu succes au fost costul serviciului privat, nivelul de dezorganizare al pacientului și nevoia de coordonare continuă a îngrijirii (Filia et al., 2012).

În 2015, Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) a decis să-și schimbe pentru prima dată liniile directoare de monitorizare a clozapinei. Modificările propuse sunt scăderea numărului de neutrofile înainte de întreruperea clozapinei de la 1.5 la $1.0 \times 10^9/L$, permițând un potențial de reintroducere după neutropenie severă ($1.0 \times 10^9/L$) și permițând celor cu neutropenie etnică benignă posibilitatea de a începe tratamentul cu clozapină. Aceste modificări au permis ca un număr mai mare de pacienți cu schizofrenie din Statele Unite să continue tratamentul cu clozapină (Bastiampillai et al., 2016).

Pe de altă parte, în 16 ianuarie 2019, FDA a aprobat o modificare a Programului de strategie de evaluare și atenuare a riscului indus de clozapină. Ca urmare a acestei modificări, profesioniștii care prescriu clozapină, precum și farmaciile care eliberează clozapină, trebuie să fie certificate în programul Strategiei de evaluare și atenuare a riscurilor induse de clozapină (*Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). Clozapine*, 2019). Aceasta ar putea fi o nouă barieră în prescrierea clozapinei. Definiția titrării rapide a clozapinei este variabilă. Ar putea însemna atingerea nivelului de doză terapeutică de clozapină mai rapid de 2 săptămâni, așa cum este recomandat de majoritatea protocoalelor naționale de prescriere a clozapină. În Statele Unite, clozapina se începe cu 12.5 mg o dată sau de două ori în ziua 1, iar dacă este bine tolerată, doza poate fi crescută cu 25-50 mg pe zi. De asemenea, se recomandă ca la sfârșitul primelor 2 săptămâni, doza de clozapină să fie de 300-400 mg/zi, adaptată în funcție de rezultatul pacientului. Pentru un răspuns optim, ghidurile SUA au recomandat o doză de aproximativ 400-500 mg/zi la sfârșitul a 6 săptămâni și un nivel plasmatic seric de 350 ng/ml.

Durata titrării este și mai mare dacă clozapina este începută în mediu comunitar, așa cum se prezintă în protocolul din Marea Britanie ajungând la 175 mg/zi după 28 de zile (Wells, 2018). În România, ca în majoritatea țărilor europene, clozapina a rămas intens subutilizată, existând o perioadă mare de timp de la momentul în care ar fi necesară și până la momentul în care este utilizată efectiv (Shah et al., 2018).

În spitalul nostru, titrarea rapidă cu clozapină a fost introdusă de doamna profesor doctor Victoria Burtea la începutul anilor 2000 și continuată de domnul profesor doctor Petru Ifteni ca metodă „de ultimă instanță” pentru pacienții cu schizofrenie sau tulburare afectivă bipolară agresivi, violenți sau cu tendințe homicidare. Ținând cont de faptul că vârful de concentrație apare în aproximativ 2.5 ore (interval: 1-6 ore) după ingestia orală, tratamentul cu clozapina a început cu o doză de 25 mg, urmată de doze suplimentare de 25-50 mg administrate la nevoie la fiecare 6

ore, în primele 24 de ore, până la maximum 100 mg. În zilele următoare, doza a fost crescută cu 25-100 mg. În timpul titrării rapide, nu au fost permise alte sedative.

Această titrare a fost utilizată numai în cazurile specifice în care alte metode (antipsihotice injectabile de prima sau a doua generație, benzodiazepine și stabilizatori ai dispoziției) au eșuat. Unul dintre avantajele unui regim de titrare rapidă poate fi că benzodiazepinele pot fi evitate, deoarece aceste combinații au fost uneori asociate cu un risc crescut de moarte subită. În studiile efectuate în clinica noastră, am evitat stabilizatorii de dispoziție și benzodiazepinele concomitente în timpul titrării, ceea ce a condus la un regim de tratament mai „curat” și la mai puține efecte secundare posibile (Ifteni et al., 2014).

Ca rezultat direct al titrării rapide, am redus semnificativ costul de internare al pacienților cu schizofrenie și tulburare afectivă bipolară. Un posibil dezavantaj al unui regim de dozare rapidă raportat în unele cazuri este că pacienții pot primi doze mai mari decât este necesar, dar acest lucru a fost omis de studiile care au comparat dozele administrate în cadrul titrării standard față de titrarea rapidă. În studiile noastre, atât în schizofrenie, cât și în tulburarea afectivă bipolară, dozele medii de clozapină nu au fost semnificativ mai mari în titrarea rapidă față de titrarea standard.

Titrarea rapidă a clozapinei este utilă la pacienții cu schizofrenie și violență fizică, auto-mutilare sau risc de sinucidere. Nu în ultimul rând, utilizarea clozapinei a fost corelată cu scăderea necesității, duratei și numărului de constrângeri mecanice (Ifteni et al., 2017).

Articolele noastre publicate au ridicat comentarii în România, Statele Unite, Europa și Australia. Yager (Yager, 2014) subliniază ideea că tratamentul cu clozapină administrat la fiecare 6 ore ar putea fi sigură și eficientă pentru pacienții ostili și agitați și ar putea scădea nevoia de benzodiazepine și de alte medicamente adjuvante. Bazându-se doar pe rapoartele de caz și pe experiența personală, un alt grup de psihiatri admite în comentariile lor că metodele sunt deseori necesare, dar este greu de aplicat în lipsa unor protocoale (Schulte et al., 2014).

Autorii din Turcia au raportat rezultate similare cu rezultatele studiilor noastre și au considerat titrarea rapidă o metodă valoroasă la pacienții refractari la tratament cu schizofrenie și tulburare bipolară (Poyraz et al., 2016).

Principalele preocupări cu privire la titrarea rapidă a clozapinei sunt cele legate de potențialele efecte adverse care pun viața în pericol, în special miocardita. Nu am găsit efecte adverse cardiovasculare, hematologice sau neurologice în studiile noastre (Ifteni et al., 2014; Ifteni et al., 2014). O posibilă relație între clozapină și titrare rapidă a

fost sugerată de un studiu caz-control (Ronaldson et al., 2012) și de un raport de caz (Chopra & de Leon, 2016). Cu toate acestea, natura retrospectivă a studiilor de caz nu permite concluzii definitive cu privire la relația cauză-efect. Asociațiile găsite în studiile observaționale pot reprezenta sau nu relații cauzale (Andrade, 2014; Lochhead et al., 2016). Mai mult, atât în studiul caz-control, cât și în studiul de caz unic raportat, administrarea concomitentă a altor medicamente psihotrope a fost permisă în timpul titrării rapide a clozapinei. Utilizarea concomitentă a valproatului de sodiu a fost corelată cu un risc crescut de miocardită (Ronaldson et al., 2012). În cazul bărbatului afro-american în vârstă de 50 de ani (Chopra & de Leon, 2016) care a primit 1625 mg clozapină timp de 14 zile, valproatul a fost asociat, de asemenea. Interacțiuni imprevizibile medicament-medicament între clozapină și valproat au fost raportate în ultimii ani. Valproatul poate acționa atât ca inductor, cât și ca inhibitor competitiv al metabolismului clozapinei, în special la nefumători (Diaz et al., 2008). Deși, în majoritatea cazurilor, influența valproatului asupra concentrației plasmatice a clozapinei este mică, clinicienii ar trebui să fie conștienți de faptul că în unele cazuri poate deveni relevantă clinic (de Leon, 2014). Deoarece mai mulți factori pot interfera și unii dintre ei sunt imprevizibili (inclusiv polimorfisme genetice necunoscute care ar putea schimba căile metabolice ale clozapinei și le pot face mai susceptibile la inhibarea enzimatică), alte medicamente psihotrope trebuie evitate dacă este necesară titrarea rapidă a clozapinei.

După cum s-a menționat anterior, nu am găsit niciun efect advers grav atunci când a fost evitată utilizarea concomitentă a stabilizatorilor de dispoziție și a benzodiazepinelor în astfel de cazuri.

Din experiența noastră, titrarea rapidă cu clozapină ar putea reprezenta o metodă de „ultimă soluție” de încredere pentru gestionarea cazurilor selectate cu atenție de pacienți cu schizofrenie sau tulburare afectivă bipolară agresivi, beligeranți sau cu tendințe criminale. Ar putea scurta durata suferinței pacientului și familiei asociate cu simptome psihotice necontrolate, ar putea reduce nevoia și riscurile asociate polifarmaciei și poate reduce costurile serviciilor de îngrijire medicală ale spitalizării prelungite.

Deoarece nu există studii clinice controlate randomizate pentru a compara eficacitatea și siguranța titrării standard versus rapidă a clozapinei în schizofrenie sau tulburare bipolară, sunt necesare studii viitoare.

I.2. Riscurile și beneficiile tratamentului antipsihotic în timpul sarcinii

I.2.1 Dilema tratamentului antipsihotic în timpul sarcinii

Teodorescu Andreea, Ifteni Petru, Moga Marius Alexandru, Burtea Victoria, Bigiu Nicusor. Dilemma of treating schizophrenia during pregnancy: a Case series and a review of literature. *BMC Psychiatry*. 2017 Aug 29;17(1):311.

Femeile cu schizofrenie pot rămâne însărcinate, iar această situație este destul de frecventă în ultimii ani. Alegerea tratamentului antipsihotic în timpul sarcinii rămâne controversată, în principal din cauza lipsei datelor privind expunerea și rezultatul expunerii la antipsihotice (Abel, 2013). Studiile clinice randomizate sunt practic imposibile din motive etice. Informațiile privind siguranța utilizării antipsihotice în timpul sarcinii sunt limitate, creând o dilemă etică puternică (Freeman, 2013). Literatura actuală privind utilizarea antipsihoticelor în timpul sarcinii și alăptării se regăsește mai ales în rapoarte de caz și studii observaționale sau retrospective (Brunner et al., 2013).

Prescrierea medicamentelor psihotrope în timpul sarcinii este o problemă complexă care implică (Abel, 2013) riscul de a lăsa netratată o boală psihiatrică severă (Freeman, 2013), riscul asociat de complicații pentru mamă (Brunner et al., 2013), riscul asociat de complicații indirecte pentru copilul născut (Reis & Källén, 2008) și riscul de efecte teratogene/embrio-letale asupra fătului în curs de dezvoltare (Lin et al., 2010; Reis & Källén, 2008). Antipsihoticele de a doua generație au fost folosite încă din anii 1990. Olanzapina este plasată printre medicamentele de categoria C de către FDA (adică „Riscul nu poate fi exclus în mod adecvat, studiile pe animale și pe oameni au arătat un efect advers (adică, teratogen sau embrio-letal), dar nu există studii adecvate la om”) și nu există dovezi fără echivoc de vătămare a fătului (Iqbal et al., 2005).

Niciunul dintre antipsihoticele de a doua generație (SGA), inclusiv olanzapina, nu are o indicație autorizată pentru tratament în timpul sarcinii. Rapoartele noastre de caz anterioare au descris trei cazuri de paciente cu schizofrenie monitorizate îndeaproape, care au fost tratate cu olanzapină în timpul sarcinii. Am obținut consimțământul informat scris pentru publicare de la toți pacienții înainte de depunere. Studiul a fost aprobat de Comitetul Local de Etică.

Prezentarea cazurilor

Cazul 1. Acest caz descrie o pacientă de 31 de ani, căsătorită de 4 ani, absolventă de facultate, diagnosticată cu schizofrenie la vârsta de 21 de ani. Ea a avut internări psihiatrice anterioare, după oprirea tratamentului cu olanzapină. Ultima internare la psihiatrie a fost în 2011. Ea a acceptat să urmeze un tratament cu olanzapină LAI 300 mg o dată/lună cu un rezultat excelent timp de aproape 4 ani. În februarie 2014, pacienta a refuzat LAI argumentând că „s-a săturat de injecții”. Ea a fost de acord să continue cu olanzapină orală 10 mg/zi. În mai 2014, pacienta a solicitat consiliere și tratament psihiatric. Evaluarea psihiatrică la acea vreme a relevat anxietate ușoară, absența simptomelor psihotice și un nivel de funcționare foarte bun. Pacienta a întrebat despre posibilitatea de a rămâne gravidă sub tratament și, de asemenea, despre moștenirea genetică a schizofreniei. Următoarea evaluare a fost în septembrie 2014 când a declarat că este însărcinată în 16 săptămâni și că a continuat tratamentul cu olanzapină 10 mg/zi și escitalopram 10 mg/zi până cu o zi înainte de consultație. Având în vedere starea actuală și dorința pacientei de a păstra sarcina, s-a luat decizia de a continua tratamentul cu olanzapină. Ea a fost monitorizată lunar pe tot parcursul sarcinii de către un medic obstetrician.

Evaluările psihiatrice lunare și contactele telefonice cu pacienta și soțul ei au arătat o remisie bună și susținută. Ea a născut prin cezariană un copil normal, sănătos. Intervenția chirurgicală a fost efectuată conform protocolului local pentru pacienții cu tulburare psihotică. Greutatea nou-născutului a fost de 3000 g, (scor Apgar 10) fără semne de anomalii. IMC (indicele de masă corporală) al mamei a fost de 25,35 cu semne vitale normale. Au fost externați după 5 zile. Atât mama, cât și soțul ei au declarat că bebelușul a avut o dezvoltare normală.

Cazul 2. Acest raport este despre o femeie de 30 de ani diagnosticată cu schizofrenie la vârsta de 21 de ani, care locuiește cu mama ei și cei doi frați. Istoricul medical al pacientei a scos la iveală diagnosticul de tulburare afectivă bipolară al mamei sale și trauma cauzată de divorțul părinților ei la vârsta de 12 ani. Ea a suferit multiple recaderi din cauza lipsei de înțelegere a bolii și a necompliancei la tratament. Tratamentul a inclus aproape toate antipsihoticele, de la haloperidol la clozapină. În 2011, după un episod psihotic lung și sever, pacienta și familia ei au convenit să urmeze tratament cu olanzapină injectabilă cu acțiune prelungită 300 mg de două ori/lună. Evoluția pacientului a fost spectaculoasă, fără recăderi pe o perioadă de 4-5 ani. A început să lucreze într-un mic magazin și să se implice social. În decembrie

2015, pacienta a informat medicul psihiatru despre decizia ei de a continua tratamentul cu olanzapină orală 10 mg/zi în loc de LAI. Motivația ei a fost distanța mare de la domiciliu până la spital și perioada de 3 ore de supraveghere solicitată de producător pentru olanzapină LAI. Ea a fost consultată și evaluată lunar de un medic psihiatru și a continuat tratamentul cu olanzapină 10 mg/zi și zopiclon 7,5 mg/zi pentru insomnie. Tratamentul a fost administrat și supravegheat în timpul sarcinii de către familie. Ea a născut în mod natural, acasă (într-un sat mic de la țară), un copil normal de sex feminin (2800 g, scor Apgar = 9). A fost internată în aceeași zi la Secția de Obstetrică pentru evaluare și vaccinurile obligatorii. A fost externată o săptămână mai târziu și a continuat tratamentul cu olanzapină 10 mg/zi. Copilul a fost evaluat de un medic pediatru la 3 luni și apoi de un medic generalist, având un progres normal de dezvoltare.

Cazul 3. Este vorba despre o femeie de 33 de ani diagnosticată cu schizofrenie la vârsta de 20 de ani. Istoricul pacientei a relevat episoade frecvente de violență în special față de mama ei. În 2011, a început tratamentul cu olanzapină LAI 300 mg de două ori pe lună. Starea ei psihică a fost foarte mult îmbunătățită, cu o funcționare foarte bună în comparație cu perioada pre-LAI, incluzând un loc de muncă într-un call-center și un partener de viață.

În septembrie 2015, ea a decis să oprească tratamentul de tip LAI și a continuat tratamentul oral încă 2 luni, apoi a oprit total medicația. În februarie 2016, a fost internată în unitatea noastră de psihiatrie de urgență după un conflict violent cu mama ei. Ea a prezentat idei delirante de persecuție, agitație și ostilitate. A fost tratată cu olanzapină 10 mg/zi și lorazepam oral 1 mg tb/zi. După o investigație de rutină, s-a constatat că era însărcinată în 25 de săptămâni. Inițial din motive de siguranță și apoi ca urmare a unui ordin legal (a fost acuzată de violență fizică de către mama ei și un judecător a decis o internare pe termen lung) a rămas internată în timpul sarcinii. A fost monitorizată lunar de un obstetrician. În august 2016, a fost transferată la Secția de Obstetrică și Ginecologie și a născut prin operație de cezariană, un copil de sex masculin sănătos de 3300 g, cu glicemie normală. IMC al mamei a fost de 28.37.

Șase luni mai târziu, nou-născutul a fost evaluat de un medic pediatru și progresul de dezvoltare a fost adecvat. Pacienta era în remisie și a continuat tratamentul cu olanzapină 10 mg/zi în spital până la decizia legală finală.

Discuții

În schizofrenie, în timpul sarcinii, riscurile cheie includ recunoașterea întârziată a sarcinii, îngrijirea prenatală mai puțină, fumatul excesiv, incapacitatea de a recunoaște și înțelege travaliul. Există pacienți cu negarea psihotică a sarcinii sau refuz delirant al examenului ecografic obstetrical. În aceste cazuri, riscurile nașterii neasistate și a eșecului de a crea o legătură cu copilul sunt mai mari. Nu există recomandări de tratament de rutină aplicate în timpul sarcinii și este dificil să se ajungă la concluzii definitive cu privire la siguranța acestora pentru copilul în curs de dezvoltare.

Rapoartele noastre de caz descriu trei femei cu schizofrenie care au continuat tratamentul oral cu olanzapină în timpul sarcinii. Este foarte plauzibil ca două dintre ele să fie în tratament din săptămâna 1 de sarcină (declarație dată de familie și supraveghere) într-o fază de remisie, iar una în tratament din săptămâna 25, când a fost internată pentru recadere. Nou-născuții au fost dezvoltați corespunzător vârstei. În primul caz, a fost o sarcină intenționată, în timp ce în celelalte cazuri sarcina a avut loc accidental.

În raportul nostru de caz anterior (Ifteni et al., 2014) am arătat că olanzapina a fost bine tolerată fără efecte secundare pentru nou-născut atunci când a fost administrată în primul trimestru. Mai mult decât atât, pacienta a recăzut când a întrerupt medicația după săptămâna a 20-a de sarcină.

Într-o lucrare recentă, din 610 sarcini expuse la olanzapină au existat 66% nașteri normale, 9.8% nașteri premature, 9.3% avorturi spontane, 8% afecțiuni perinatale și 4.4% anomalii congenitale care nu par să reprezinte un risc crescut în comparație cu populația generală (Brunner et al., 2013).

FDA clasifică riscul pentru medicație în timpul sarcinii în cinci categorii pentru a informa clinicienii despre riscurile expunerii fătului. Categoriile includ clasa A (fără risc în studiile bine controlate pe oameni), clasa B (fără risc în studiile pe animale), clasa C (efectul advers asupra fătului în studiile pe animale, dar nu există studii adecvate la om și beneficiile potențiale pot justifica utilizarea medicamentului la femeile gravide, în ciuda riscurilor potențiale), clasa D (efect advers asupra fătului în studiile pe animale și experiența de investigare sau de marketing la om, dar beneficiile potențiale pot justifica utilizarea medicamentului la femeile însărcinate în ciuda riscurilor potențiale) și clasa X (efectul advers asupra fătului în studiile pe animale și experiența de investigare sau de marketing pe oameni, iar riscurile depășesc în mod clar beneficiile potențiale) (Iqbal et al., 2005). Defecte congenitale precum meningocelul sau anchiloblefaronul (Arora & Praharaj, 2006), displazia de șold (Spyropoulou et al., 2006), acheiria (Ramkisson et al.,

2008) și defectul cardiovascular (Yeshayahu, 2007) au fost raportate la copiii expuși anterior la olanzapină în utero, dar sunt destul de asemănătoare cu cazurile neexpuse.

Congresul american al obstetricienilor și ginecologilor, pe baza datelor disponibile despre riscuri și beneficii, recomandă continuarea farmacoterapiei în timpul sarcinii, simptomele psihiatrice severe se consideră, în general, a fi cauzate de întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, o mamă psihotică poate acționa periculos pentru ea și pentru fătul ei ("ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 92, April 2008 (Replaces Practice Bulletin Number 87, November 2007 - Use of Psychiatric Medications during Pregnancy and Lactation.," 2008).

S-a constatat că olanzapina este asociată cu greutatea scăzută la naștere într-o manieră dependentă de doză. Rezultatele din studiul a 23 de sarcini expuse prospectiv la olanzapină au arătat o rată de 13% a avorturilor spontane, 5% naștere de feți morți, 0% malformații majore și 5% prematuritate, toate în intervalul ratelor normale de control (Kryzhanovskaya et al., 2009).

Un alt studiu pe 18 sarcini a oferit rezultate similare, sugerând că olanzapina este relativ sigură atunci când este utilizată în timpul sarcinii (Biswasl et al., 2001). A existat, de asemenea, un raport de caz care sugerează că utilizarea olanzapinei în timpul sarcinii a fost asociată cu hipoglicemie neonatală din cauza hiperinsulinemiei (Rowe et al., 2012), neconfirmată în cazurile noastre în care nivelul de glucoză a fost normal, în timp ce nivelurile de insulină nu au fost luate în considerare (nu este obligatoriu în protocolul local).

Greutatea la naștere ale tuturor celor 3 nou-născuți a fost de 2800 g (fată), 3000 g și 3300 g (băieți) considerată ca fiind normală. Rate mai mari de greutate mică la naștere (LBW), definită ca greutatea la naștere a unui nou-născut viu cu greutatea mai mică de 2500 g, indiferent de vârsta gestațională și de internarea la terapie intensivă neonatală, au fost raportate în cazurile cu expunere la olanzapină în timpul sarcinii, comparativ cu mamele care au fost tratate cu alte antipsihotice atipice (Newport et al., 2007).

Într-o altă revizuire sistematică, autorii au evaluat 1090 de sarcini expuse în primul trimestru și au identificat 38 de cazuri de malformații care au dus la o rată de malformații de 3.5%. Ei au concluzionat că expunerea la olanzapină în primul trimestru nu a fost asociată cu un risc crescut de malformație congenitală (Ennis & Damkier, 2015).

În concluzie, datele disponibile sugerează că olanzapina poate fi utilizată ca medicament de primă linie în timpul primului trimestru de sarcină. Alți factori materni relevanți pentru alegerea unui antipsihotic, cum ar fi profilul efectelor adverse specifice medicamentului, răspunsul anterior, creșterea în greutate, diabetul gestațional, preferința pacientului și disponibilitatea medicamentelor trebuie luați în considerare (Barnes, 2011; S. Leucht et al., 2013). Revizuirea literaturii de specialitate a identificat rezultate fetale similare la sarcinile expuse la olanzapină în comparație cu rezultatele raportate la populația generală (Brunner et al., 2013).

Aceste date pot fi utile pentru a ghida medicii și femeile care decid să continue sau să întrerupă tratamentul cu olanzapină în timpul sarcinii, dar trebuie luate în considerare ca date limitate. Femeile trebuie să-și informeze clinicienii dacă rămân însărcinate sau dacă intenționează să rămână gravide în timp ce sunt tratate cu olanzapină sau alte psihotrope.

Concluzii

Nu există studii controlate pentru utilizarea terapiei cu olanzapină la femeile gravide. Sunt necesare mai multe studii pentru a determina efectele antipsihoticelor, inclusiv ale olanzapinei, asupra femeilor însărcinate și asupra fătului în curs de dezvoltare. Recăderea în timpul sarcinii poate expune mama și fătul la un risc ridicat dacă olanzapina este întreruptă. Frecvența rezultatelor asupra fătului în cazurile expuse la olanzapină nu a diferit de ratele rezultatelor raportate în populația generală. Este important să se evalueze riscurile și beneficiile tratării femeilor însărcinate sau care alăptează cu antipsihotice și să se cântărească aceste riscuri în raport cu posibilele riscuri de anomalii și probleme de dezvoltare pentru făt.

I.2.2 Controlul simptomelor psihotice (de percepție și de gândire) în psihoza postpartum

Teodorescu Andreea, Dima Iorena, Popa Mihaela, Moga Marius Alexandru, Bîgiu Nicusor, Ifteni Petru, Antipsychotics in Postpartum Psychosis. American Journal of Therapeutics 0, 1-8 (2020).

Psihoza postpartum (PPP) este cea mai periculoasă tulburare psihică perinatală care afectează 1-2 femei la 1.000 de cazuri, constituie o urgență psihiatrică și necesită spitalizare și tratament imediat (VanderKruik et al., 2017). Lipsa de informații despre cele mai eficiente intervenții, combinată cu lipsa cunoștințelor adecvate despre cum să o recunoaștem, poate avea uneori consecințe tragice.

Frecvența scăzută a psihozei postpartum combinată cu dificultatea etică de randomizare a pacienților cu psihoză postpartum în studii clinice face ca dovezile despre tratamente să provină doar din mici studii observaționale (Martin et al., 2016).

Având în vedere că nu există linii directoare specifice pentru tratamentul PPP, am încercat prin acest proiect de cercetare să evidențiem unele dintre problemele actuale cu privire la intervențiile eficiente cu tratament antipsihotic (AP).

Chiar dacă psihoza postpartum este relativ rară în comparație cu alte tulburări mintale, gravitatea complicațiilor precum sinuciderea sau infanticidul necesită o atenție specială.

Simptomele psihozei postpartum pot fi sub formă de halucinații, comportament bizar, alături de confuzie, perplexitate, concentrarea slabă, vorbirea dezorganizată, tulburările de somn, euforie, labilitatea dispoziției, comportament dezorganizat, gândurile recurente de moarte sau tentative de suicid. Frecvent, pot fi întâlnite comportamente auto-agresive sau heteroagresivitate (Bergink et al., 2015; Brockington et al., 1981; Sit et al., 2006), motiv pentru care se recomandă ca în cadrul evaluării psihiatrice să se acorde mai multă atenție întrebărilor legate de gândurile suicidare și de pruncucidere.

Simptomele în PPP pot varia în complexitate, cu episoade trecătoare de idei delirante de persecuție, de vinovăție, de grandoare sau idei delirante bizare. Conținutul ideilor delirante poate fi legat de copil și poate fi asociat cu halucinații auditive și confuzie (Brockington et al., 1981; Rai et al., 2015; Rodriguez-Cabezas & Clark, 2018; Spinelli, 2009). Toate aceste simptome pot fi însoțite de tulburări de comportament și

consecutiv de afectarea semnificativă a funcționării pacientului (Rodriguez-Cabezas & Clark, 2018).

Nosologia acestei afecțiuni rămâne controversată; tulburările psihice postpartum nu sunt clasificate ca o entitate distinctă în DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5TM*, 2013) și nici în Sistemul internațional de clasificare a tulburărilor mentale și comportamentale (ICD). Tulburările psihice postpartum sunt clasificate în DSM-5, la secțiunea spectrului schizofreniei și alte tulburări psihotice, în „tulburare psihotică de scurtă durată”, adăugând specificatorul „cu debut postpartum” dacă debutul este în timpul sarcinii sau după 4 săptămâni postpartum.

În cadrul Sistemul internațional de clasificare a tulburărilor mentale și de comportament – Ediția 10, capitolul V (F53), dedicat tulburărilor mentale și comportamentale, există secțiunea 53, intitulată ” Tulburări mentale și comportamentale asociate cu puerperiul, neclasificate în altă parte”, unde atât depresia, cât și psihoza sunt incluse (World Health Organization, 1992).

Având în vedere faptul că nu există ghiduri specifice pentru tratamentul PPP, scopul cercetării noastre a fost acela de a examina dovezile disponibile cu privire la tratamentul PPP.

Metodă

Datele au fost colectate din baza de date PubMed. Având în vedere numărul limitat de studii, am inclus orice tip de studiu publicat în ultimii 40 de ani, atât intervențional cât și observațional, prospectiv și retrospectiv, indiferent de limbaj, inclusiv rapoarte de caz, serii de cazuri și articole de tip review.

Rezultate

După aplicarea criteriilor de includere și excluderea duplicatelor, din 110 studii potențiale un număr de 14 publicații au îndeplinit criteriile de studiu. Rezultatele au inclus studii de caz, serii de cazuri, studii prospective și studii retrospective. Recenzii și meta-analizele au fost evaluate în ceea ce privește datele obținute.

În tabelele 20 și 21, am rezumat rezultatele din articolele de cercetare care au analizat tratamentul PPP în rapoarte de caz/serii de cazuri (Tabelul 20) și studii clinice (Tabelul 21). Au fost analizate caracteristicile demografice și clinice pe baza datelor disponibile furnizate de publicații (Tabelul 20).

Tabel 20. Antipsihotice utilizate în PPP

Autori	Tip studiu	(N)	Tratament	Rezultate
Targum et al 1979	Serie de cazuri	N=2	Tioridazina Clorpromazina	Ambele cazuri s-au remis in 17 zile
Robinson, et al,1986	Prezentare de caz	N=1	Haloperidol Clorpromazina	Îmbunătățirea stării mentale până în săptămâna 3 și externarea în săptămâna 8
Murray, 1990	Prezentare de caz	N=1	Clorpromazina	Imbunătățirea rapidă a simptomelor
Kornhuber J, et al, 1991	Prezentare de caz	N=1	Clozapina	Clozapina în doză de 200mg/zi a fost eficientă într-o săptămână
Lutz et al, 2008	Prezentare de caz	N=1	Olanzapina	Fără evenimente adverse
Gobbi, 2014	Serie de cazuri	N=2	Quetiapina	300 mg/zi de quetiapină a fost eficientă, iar simptomele au scăzut semnificativ după 7-10 zile.
Murugesan et al, 2015	Prezentare de caz	N=1	Haloperidol Olanzapina	5 mg/zi olanzapină a fost introdusă după o doză cumulată de 35 mg de haloperidol timp de 24 de ore după naștere
Kyllo, et al, 2017	Prezentare de caz	N=1	Olanzapina	Simptomele pacientului s-au ameliorat în 2 zile de la trecerea de la quetiapină la olanzapină 10 mg/zi, externată în ziua 11.
Cranford et al, 2018	Prezentare de caz	N=1	Olanzapina Risperidona	După tratamentul inițial cu olanzapină 10 mg/zi din cauza sedării excesive, a fost trecută la risperidonă 2 mg BID și litiu 900 mg/zi.

Tabel 21. Antipsihotice utilizate în PPP- studii clinice

Autori	Tip studiu	(N)	Tratament	Rezultate
Sharma, et al, 2006	Studiu naturalist prospectiv	N=11 N=14	Olanzapină singură sau în combinație cu un antidepresiv sau stabilizator al dispoziției Fie antidepresive, stabilizatoare de dispoziție, fie fără	Rolul olanzapinei (OLZ) în profilaxia PPP și a episoadelor de dispoziție: doar 2 (18,2%) dintre femeile din grupul OLZ au experimentat un episod postpartum de dispoziție, în timp ce 8 (57,1%) dintre femeile din grupul non-OLZ au avut.

			medicamente timp de cel puțin 4 săptămâni după naștere	
Bergink et al, 2012	Studiu prospectiv, cu grup de comparație	N=51	AP	67% au obținut remisie cu o combinație de litiu, AP și benzodiazepine; 18% au obținut remisie cu AP și benzodiazepine; 6% au obținut remisie cu benzodiazepine.
Bergink et al, 2015	Studiu prospectiv	N=64 Pasul 1: benzodiazepină, 3 zile (N=4) Pasul 2: benzodiazepină și AP (N=12) Pasul 3: benzodiazepină, AP și litiu (N=48)	Olanzapina Quetiapina Risperidona Haloperidol	63 din cei 64 (98,4%) pacienți au obținut o remisie clinică completă în primii 3 pași ai algoritmului clinic.
Hill et al, 2019	Studiu retrospectiv	N=25	SGA	Sugarii au avut o creștere și o dezvoltare în general normală. Un total de 36% din cohortă au fost alăptați.

Studiile au raportat efectele tratamentului cu antipsihotice în PPP. Dimensiunea eșantioanelor a variat de la 1 pacient (studiu de caz) la 113 pacienți (Valdimarsdóttir et al., 2009). Rezultatele studiului au arătat că antipsihoticele utilizate în tratamentul PPP au fost antipsihotice de prima generație, cum ar fi haloperidolul și clorpromazina (Robinson & Stewart, 1986) și antipsihotice de a doua generație reprezentate cel mai frecvent de olanzapină, quetiapină și risperidonă (Habermann et al., 2013). Cel mai frecvent utilizat antipsihotic a fost olanzapina (Figura 14).

Clozapina a fost utilizată într-un caz de PPP în Germania, pacienta a primit 200 mg de clozapină, eficacitatea apărând în decurs de o săptămână (Kornhuber & Weller, 1991).

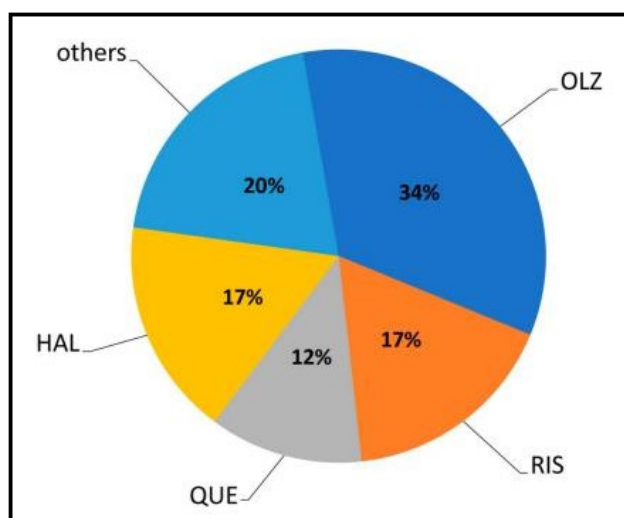


Figura 14. AP utilizate în timpul sarcinii.

HAL, haloperidol; OLZ, olanzapină; QUE, quetiapină; RIS, risperidonă; altele au inclus clorpromazina, clozapina sau antipsihotice nespecificate

Discuții

În cel mai mare studiu prospectiv de tratament, Bergink și colaboratorii au descris răspunsul la tratament și rezultatul a 64 de cazuri de paciente internate pentru PPP (Bergink et al., 2015). Acest studiu a utilizat un algoritm în 4 etape la pacientele internate pentru prima oară pentru un episod psihotic sau maniacal debutat în perioada postpartum, care a necesitat internare într-un spital de psihiatrie acută. Algoritmul de tratament a fost stabilit ca o administrare secvențială de benzodiazepine, antipsihotice, litiu și terapie electroconvulsivă (ECT). Cu toate acestea, niciunul dintre participanți nu a necesitat ECT.

După cum este prezentat în Figura 15, etapa 1 include o fază inițială de 3 zile de administrare benzodiazepine la culcare; în cazul în care simptomele psihotice sunt constante după utilizarea monoterapiei din etapa 1, următoarea etapă recomandată este adăugarea de antipsihotice începând cu ziua 4, pentru o perioadă de 2 săptămâni; etapa 2 fiind stabilită ca o combinație de benzodiazepine și antipsihotice pentru următoarele 14 zile. În cazul în care nu se înregistrează niciun răspuns clinic în 2 săptămâni, va urma etapa 3, o etapă adjuvantă în care se va adăuga litiu. La pacienții care nu prezintă modificări semnificative ale evoluției clinice după 12 săptămâni de tratament combinat cu o benzodiazepină, un antipsihotic și litiu, se recomandă ECT (etapa 4).

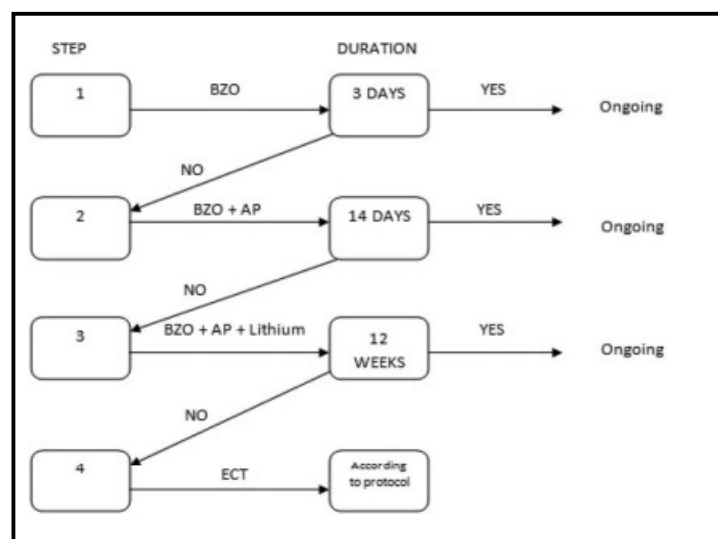


Figura 15. Algoritm în patru pași

În plus, există și alte studii care susțin că aceste combinații de tratament au rezultate favorabile (Bergink et al., 2015; Silbermann et al., 1975; Targum et al., 1979). Antipsihoticele utilizate în acest studiu au fost haloperidolul, olanzapina, quetiapina și risperidona. Acest program de tratament poate fi prea lung și nu este posibil în România, unde durata medie a spitalizării psihiatrice pe o secție de acuți este de numai 10-14 zile. Acest tip de tratament ar putea fi dificil și în mediul spitalicesc din alte țări (Lee et al., 2012).

În 2009, Valdimarsdóttir și colaboratorii (Valdimarsdóttir et al., 2009) au raportat că tratamentul pentru PPP include medicamente antipsihotice, consiliere și intenare în spital; cu toate acestea, nu au specificat ce antipsihotice au folosit.

Utilizarea de antipsihotice în combinație cu benzodiazepine și litiu, a fost, de asemenea, menționată într-un studiu naturalist prospectiv al lui Bergink și colaboratorii (Bergink et al., 2012), care arată că 47 din 51 dintre paciente (92.2%) au obținut o

remisiune completă înainte de externare, utilizând mono/politerapie. Și în acest caz antipsihoticele utilizate nu au fost prezentate.

Într-un alt studiu naturalistic prospectiv, Sharma și colaboratorii (Sharma et al., 2006) au investigat efectele antipsihoticelor în prevenirea PPP. Acest studiu a explorat efectele olanzapinei ca tratament profilactic asupra a 25 de femei cu antecedente de tulburare afectivă bipolară. Deși 11 paciente au primit olanzapină în monoterapie sau în combinație cu un antidepresiv sau cu un stabilizator de dispoziție, 14 au primit antidepresive, stabilizatori ai dispoziției sau niciun medicament. Doar în două cazuri (18.2%) femeile din grupul de pacienți cu olanzapină au prezentat un episod afectiv postpartum, în timp ce 8 (57.1%) dintre femeile din grupul care nu a primit olanzapină, au avut un episod afectiv.

Într-un studiu de caz, autorul a documentat faptul că PPP s-a remis complet după 24 de ore cu doze cumulative mari de haloperidol, urmate de doze mici de olanzapină (Murugesan et al., 2015).

Un review sistematic a lui Doucet publicat în 2011 despre prevenirea PPP a examinat efectele pe care le au stabilizatorii de dispoziție, antipsihoticele și terapia hormonală. Tratamentul opțional pentru PPP a inclus ECT, stabilizatori ai dispoziției, antipsihotice, hormoni și propranolol, un beta-blocant. Rezultatele au evidențiat faptul că litiul poate fi eficient în prevenirea PPP și ECT pentru a trata PPP (Doucet et al., 2011). Un studiu susține că utilizarea ECT la pacienții cu PPP refractară la tratament este un tratament sigur (Babu et al., 2013). Focht (Focht & Kellner, 2012) a considerat ECT ca tratament de elecție în cazurile refractare de PPP sau în cazurile cu simptome catatonice. Rezultate similare au fost susținute de un alt studiu pe 185 de cazuri, sugerând că pentru formele severe de PPP și/sau depresie ECT este relativ sigură (Rundgren et al., 2018). Pe baza experienței noastre anterioare cu clozapina pentru psihoza și mania rezistentă la tratament, inclusiv în sarcină, și ținând cont de faptul că ECT nu este disponibilă în spitalul nostru, am propus clozapina pentru acest tip de PPP cu rezultate bune (Ifteni et al., 2014; Ifteni et al., 2014; Ifteni et al., 2014a; Manu et al., 2016; Teodorescu et al., 2018).

O lucrare recentă despre epidemiologia primului episod de psihoză a arătat o vârstă medie pentru femei de 23,4 ani (Kirkbride et al., 2017). În studiul nostru, vârsta medie de debut în PPP a fost de 28.7 (SD 6.5) ani. Într-un alt studiu, vârsta de debut pentru pacientele cu un prim episod de psihoză a fost apropiată de rezultatul nostru în PPP, vârsta medie fiind de 27.3 ani (Lally et al., 2017).

În 80% dintre articole publicate femeile au fost primipare. Efectul de primiparitate a fost pus sub semnul întrebării în studiul lui Di Florio (Di Florio et al., 2014). Aici rezultatele au indicat că episoadele de PPP sunt asociate cu prima sarcină. Aproximativ 25%-50% dintre femeile care nasc și au antecedente de tulburare bipolară experimentează un episod de PPP (Jones & Craddock, 2001; Sharma et al., 2006). Cercetarea noastră a confirmat că istoricul psihiatric al tulburării bipolare a fost găsit în 30% dintre articolele examinate și 50% dintre cazurile cu PPP au fost diagnosticate anterior cu schizofrenie sau tulburare bipolară. Taylor și colab. (Taylor et al., 2019), au raportat că rata de recădere postpartum la femeile cu tulburare bipolară variază de la 17% la 75%.

Există constatări contradictorii cu privire la etnie. În primul episod psihotic, ratele de psihoză au fost de 1.47 ori mai mari la minoritățile etnice (asiatici, afro-americani etc.) comparativ cu albi. În PPP, majoritatea cazurilor au fost albi (80%) (Taylor et al., 2019). Într-o meta-analiză, rata remisiunii la persoanele cu FEP (first episode psychosis) a fost de 58% (Lally et al., 2017), în timp ce remisiunea a fost mai mare în PPP (70%), dar nu este semnificativă statistic. Durata medie de internare pentru PPP a fost de 18.4 zile (SD 11.8). Aceste rezultate sunt apropiate de datele raportate de departamentul de statistică al spitalului nostru în ultimii 3 ani (16.7 ± 10.3 zile).

Pe baza dovezilor disponibile, factorii cheie pentru un management de succes al PPP sunt identificarea precoce a femeilor cu risc crescut de a dezvolta PPP și inițierea intervenției farmacologice și psihoterapeutice. O revizuire a datelor privind efectele adverse la sugarii expuși la AP în timpul alăptării a subliniat lipsa datelor controlate. O concluzie a fost că olanzapina și quetiapina sunt cele mai acceptabile în timpul alăptării (Klinger et al., 2013). Din cauza lipsei de studii clinice randomizate, tratamentul cu antipsihotice în PPP rămâne controversat și tratamentul în timpul sarcinii (Teodorescu et al., 2017). Evaluarea risc-beneficiu trebuie efectuată întotdeauna.

Siguranța administrării AP în timpul perioadei de alăptare a fost un subiect de îngrijorare, având în vedere posibilele efecte pe termen scurt sau lung asupra sănătății fizice sau cognitive a sugarului sau asupra abilităților de îngrijire ale mamelor (Parikh et al., 2014; Uguz, 2016). Rezultatele unei revizuirii sistematice a 56 de studii care examinează efectele asupra sugarilor în timpul alăptării a PA și a stabilizatorilor de dispoziție utilizați pentru a trata mamele cu tulburare bipolară au sugerat că quetiapina și olanzapina să fie considerate tratamente de primă linie la femeile care alăptează (Pacchiarotti et al., 2016). Risperidona a fost considerată compatibilă cu alăptarea sub supraveghere medicală, în timp ce atât clozapina cât și amisulpridul sunt contraindicate

în timpul alăptării (Pacchiarotti et al., 2016). Acolo unde este posibil, PPP ar trebui tratată în unități de psihiatrie dedicate mamă-nou-născut, tipul de unitate care este considerată cea mai adecvată (Connellan et al., 2017). Din păcate, în România și în multe alte țări, nu există „unități de psihiatrie mamă-nou-născut” incluse în secțiile de psihiatrie. În acest caz, tratamentul de urgență ar putea fi început cu benzodiazepină (lorazepam 0.5-1.5 mg de trei ori pe zi), antipsihotic (preferabil cu potență mare, haloperidol 2-6 mg sau olanzapină 10-15 mg) și, acolo unde este disponibil, litiu (pentru a obține nivelul seric de 0.8-1.2 mmol/L) (Osborne, 2018).

Antipsihoticele de a doua generație sunt alegerile de primă linie pentru psihoză și manie (Solmi et al., 2017). Potrivit unui studiu publicat în 2019 cu date de la Drug Safety Program in Psychiatry, un program internațional de siguranță a medicamentelor care colectează date din Germania, Elveția și Austria, primele 5 antipsihotice prescrise între 2000 și 2015 au fost: clozapina 21.3%, olanzapina 20.7%, risperidona 17.7%, quetiapina 14.6% și haloperidol 13.6% (Toto et al., 2019). Se poate presupune că oricare dintre cele mai prescrise antipsihotice se vor găsi în tratamentul unei paciente la vârsta fertilă cu o afecțiune psihiatrică stabilă sau nestabilă, înainte de sarcină sau până la naștere. În plus, noile clase de antipsihotice cu acțiune prelungită care au îmbunătățit rezultatul pacienților, au crescut rata remisiunii și recuperării și au redus recăderile (Tiihonen et al., 2017), sunt de așteptat să fie găsite ca tratament înainte, în timpul și probabil după naștere în schizofrenie și tulburare bipolară. Pe scurt, în ciuda limitărilor inerente ale acestui studiu (număr limitat de studii, studii clinice mixte și rapoarte de caz), acesta are valoarea de a furniza unele dovezi că antipsihoticele, singure sau în combinație, sunt responsabile pentru remisiunea susținută și evidențiază faptul că PPP tratată are un ritm mai mare de îmbunătățire a stării psihice, cu o externare rapidă din spital.

În ciuda interesului crescut pentru sănătatea mintală a femeilor, literatura în domeniul tratamentului antipsihotic în PPP este încă foarte limitată. Se pare că unii clinicieni își folosesc propriul raționament clinic din cauza lipsei unor dovezi solide cu privire la cea mai eficientă și sigură intervenție farmacologică. Rolul psihologilor este, de asemenea, important pentru a sprijini intervenția timpurie, știind faptul că anumite trăsături de personalitate pot crește vulnerabilitatea pentru anxietate perinatală, depresie și sinucidere (Enătescu et al., 2021). Unitățile mamă-nou-născut ar putea permite mamei să rămână cu nou-născutul în timpul tratamentului, dar și această soluție este controversată (Hill et al., 2019).

Studiile existente până în prezent nu permit o concluzie definitivă cu privire la care tratament este cel mai eficient sau cel mai adecvat. Studiul nostru evidențiază decalajul în cercetarea privind tratamentul PPP. Sunt necesare studii clinice pentru a compara eficacitatea și siguranța diferitelor antipsihotice în PPP pentru a oferi îndrumări cu privire la intervențiile cu acest tip de tratament.

I.2.3 Tratatamentul cazurilor de psihoză post-partum refractare la abordarea clasică

Teodorescu Andreea, Ifteni Petru, Dragan Ana, Moga Marius Alexandru, Miron Ana Aliana, Dima Lorena. Clozapine Efficacy in a Case of Severe Treatment-Resistant Postpartum Psychosis. Risk Manag Healthc Policy. 2021 Feb 12;14:555-559.

Perioada postpartum este o perioadă dificilă pentru mamă și familie. Din păcate, în unele cazuri, pot apărea două complicații psihiatrice: psihoze postpartum (PPP) cu o prevalență de 0.2% și o incidență foarte scăzută de 0.25-0.50 la 1000 de nașteri și depresii postnatale cu o incidență de 10 până la 20% la 1000. Psihoza postpartum nu este doar rară, dar nici nu este recunoscută oficial ca o tulburare distinctă în DSM-5 (Pfuhmann et al., 2002; Sutter & Bourgeois, 1994). Debutul psihozei postpartum (o urgență psihiatrică) are loc în primele 4 săptămâni după naștere; este marcat de simptome precum labilitatea emoțională, dezorganizarea cognitivă, idei delirante și halucinații și este cel mai probabil o formă a tulburării bipolare (Sit et al., 2006). Necesită spitalizare din cauza riscului ridicat de sinucidere și pruncucidere (Kemp et al., 2003). Infanticidul este asociat cu halucinațiile imperative care ordonă uciderea copilului sau idei delirante conform cărora copilul este posedat (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5™*, 2013). Riscul de a dezvolta psihoză este mai mare în primele 30 de zile după naștere, mai ales la primipare. Femeile care sunt deja vulnerabile din cauza geneticii sau a expunerii la mediu stresant sunt susceptibile la boli psihice în această perioadă și acest lucru a fost atribuit factorilor neuro-hormonali (González-Rodríguez & Seeman, 2019). Nivelurile de estrogen și oxitocină cresc treptat în timpul sarcinii și scad brusc după naștere, revenind la normal în 3 săptămâni. Având în vedere că apariția psihozei este asociată în timp cu declinul brusc al celor doi hormoni, a fost discutată o sensibilitate crescută a receptorilor dopaminergici datorită scăderii bruște a nivelului de estrogen.

Pentru rolul presupus al estradiolului și al oxitocinei în fiziopatologie, atât estrogenii (uneori asociați cu progesteron) cât și oxitocina au fost testați ca potențiale tratamente pentru bolile nonpsihotice și psihotice în perioada de postpartum, dar rezultatele studiilor clinice disponibile până în prezent nu sunt concludente pentru a susține utilizarea lor (González-Rodríguez & Seeman, 2019). Jones și colab. au efectuat un studiu de legătură la nivelul întregului genom în familii cu tulburare bipolară în care cel puțin o femeie a suferit un episod maniacal sau psihotic în decurs de 6 săptămâni postpartum. Aceștia au raportat un semnal de legătură semnificativ pe

cromozomul 16p13 și un semnal de legătură sugestiv pe cromozomul 8q24, ceea ce sugerează că cromozomul 16 și cromozomul 8 pot conține gene implicate în predispoziția la psihoza puerperală (Jones et al., 2007).

Printre ceilalți factori de risc se numără faptul de a fi necăsătorită, primul copil, operația cezariană, decesul perinatal, toate acesta sub forma de stres psihologic. De asemenea, femeile cu antecedente de episoade maniacale sau depresive au un risc mai mare decât femeile cu schizofrenie (Kendell et al., 1987). Aproape 10% dintre femeile spitalizate pentru o afecțiune psihiatrică înainte de naștere dezvoltă psihoză postpartum după prima naștere (Harlow et al., 2007). Dintre toate femeile cu PPP, 70% la 90% au tulburare bipolară sau tulburare schizoafectivă, în timp ce aproximativ 12% au schizofrenie (Prakash & Nagle-Yang, 2019; Schöpf & Rust, 1994).

Riscul de internare non-puerperală este mai mare pentru femeile cu schizofrenie și PPP face parte dintr-o tulburare psihiatrică recurentă pe tot parcursul vieții (Nager et al., 2013). În general, prognosticul pentru un episod singular este favorabil, cu remiterea simptomelor și o bună funcționare socială și profesională în 75-86% din cazuri. Cu toate acestea, este considerată ca aparținând spectrului bipolar, cu potențial mare de recidivă (Sharma, 2003) sau ca parte a schizofreniei cu 50% recuperare, 33% episoade recurente și 5% cazuri de schizofrenie rezistentă la tratament (TRS) (da Silva & Johnstone, 1981; Işık, 2018). Tratamentul pentru PPP este similar cu episoadele non-puerperale. Studiile existente arată că tratamentul poate include FGA (antipsihotice de prima generație), cum ar fi haloperidolul, și SGA (antipsihotice de a doua generație), cum ar fi olanzapina, quetiapina și risperidona. Olanzapina și quetiapina sunt preferate în timpul alăptării, alte antipsihotice fiind menționate rar (Teodorescu et al., 2017, 2020).

În ceea ce privește asocierea hormonilor gonadici cu utilizarea antipsihotice, mai sunt multe aspecte de elucidat. Deși încă lipsesc dovezi convingătoare cu privire la beneficiile lor, ar trebui luați în considerare mai mulți factori. De exemplu, interacțiunile farmacocinetice ale hormonilor cu enzimele CYP450 pot modifica concentrația plasmatică a antipsihoticelor, influențând astfel efectul acestora asupra simptomelor psihotice, independent de farmacodinamia estrogenului. În acest caz, rezultatul poate depinde de agentul antipsihotic; olanzapina și clozapina sunt metabolizate de enzima hepatică CYP1A2, care este inhibată de estrogen; administrarea concomitentă de estrogen va crește nivelul antipsihotic, în timp ce quetiapina este metabolizată în principal de CYP3A4, care este indus de estrogeni, astfel încât nivelul antipsihotic va scădea (González-Rodríguez & Seeman, 2019). Literatura de specialitate este foarte limitată în ceea ce privește PPP rezistentă și, conform cunoștințelor noastre, nu au fost

raportate astfel de cazuri tratate cu clozapină. Articolul publicat descrie cazul unei o femei diagnosticată cu PPP care a fost tratată cu clozapină din cauza lipsei de răspuns la doza adecvată a două SGA. Este vorba despre o primipară în vârstă de 30 de ani, adusă de soț în ziua a 3-a postpartum și internată în secția de urgență psihiatrică pentru agitație, gânduri intruzive cu conținut legat frecvent de sugar, idei de referință, vorbire dezorganizată, comportament bizar, stereotipii verbale, insomnie și anxietate. Din istoricul ei, am observat un episod psihotic anterior la vârsta de 24 de ani, tratat cu succes cu olanzapină 10 mg/zi timp de 6 luni și apoi oprit la recomandarea medicului.

Acest episod a fost strâns legat de un eveniment stresant. Pacienta și-a revenit complet fără simptome reziduale. S-a căsătorit și a lucrat fără probleme psihiatrice. Investigațiile biologice au evidențiat anemie feriprivă ușoară, hipercolesterolemie ușoară. Tomografia computerizată a capului a fost normală. La internare, a fost tratată cu haloperidol injectabil 5 mg/zi, diazepam 20 mg/zi și cabergolină 1 mg/zi timp de două zile pentru ablație. Din cauza efectelor secundare extrapiramidale (distonie acută și rigiditate), a fost trecută pe olanzapină 20 mg/zi, lorazepam 4 mg/zi și trihexifenidil 4 mg/zi. Deoarece nu a fost înregistrat un răspuns clinic semnificativ după 2 săptămâni, pacienta a primit terapie suplimentară cu risperidonă 4 mg/zi. În ciuda combinației a două antipsihotice puternice administrate în doze adecvate, pacienta a rămas intens psihotică și a fost adesea necesară o contenție mecanică în 4 puncte. A început să spună că se va sinucide pentru a scăpa de teroarea provocată de ceea ce se întâmplă. A început să fie agresivă și să prezinte delir Capgras. Deoarece nu a răspuns la doza adecvată a două antipsihotice de a doua generație, a fost inițiată titrarea standard a clozapinei până la 250 mg/zi cu monitorizare continuă, în conformitate cu ghidurile actuale. Benzodiazepinele au fost reduse treptat până la întreruperea tratamentului. Simptomele s-au remis în următoarele 5 zile și pacienta a fost externată. După externare, a continuat tratamentul timp de 6 luni. După 6 luni pacienta și-a exprimat dorința de a trece de la clozapină la olanzapină din mai multe motive: a) rezultat anterior bun cu olanzapină; b) regim de monitorizare mai puțin strict; c) constipația indusă de clozapină. Am ales varianta încrucișată de scădere a clozapinei și introducerea olanzapinei (6 săptămâni) pentru a evita simptomele de rebound, pe baza experienței noastre anterioare, precum și a opiniei expertului cu privire la acest subiect (Green et al., 2019). Modalitatea de trecere de la un antipsihotic la altul este prezentat în Figura 16. Vizita la 1 an după externare a evidențiat remiterea completă a simptomelor și un nivel bun de funcționare cu 10 mg/zi de olanzapină. Am decis să

Înterupem treptat tratamentul cu olanzapină în următoarele 8 săptămâni. Nu au existat semne de recădere 6 luni mai târziu. Familia a considerat pacienta complet recuperată.

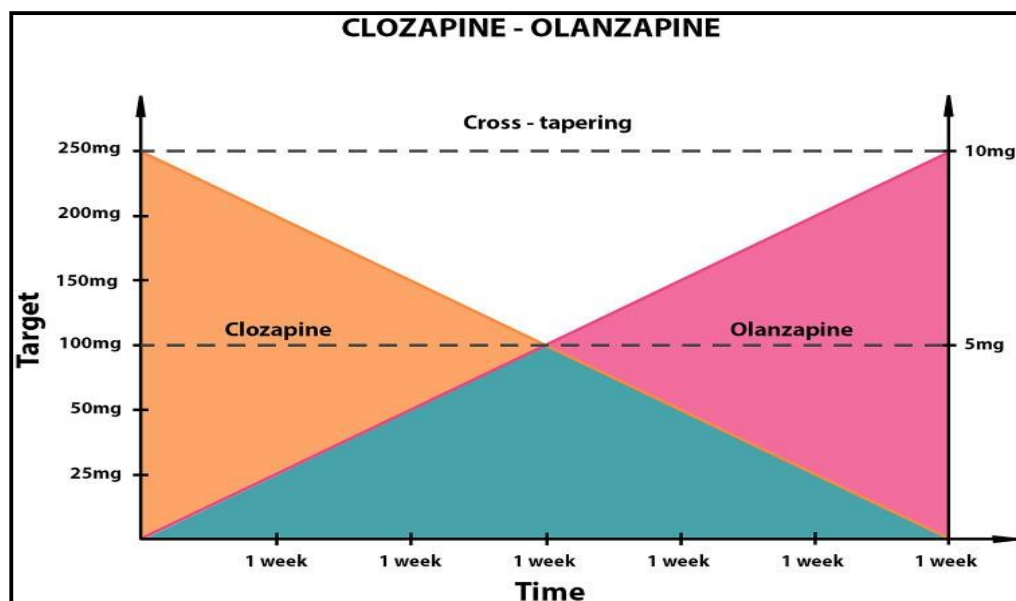


Figura 16. Trecerea de la clozapină la olanzapină

Discuții și concluzii

Din cunoștințele noastre, PPP sunt foarte rar tratate cu clozapină și datele sunt limitate pe acest subiect. Majoritatea datelor sunt disponibile din rapoarte de caz și studii mici. Termenul „psihoză postpartum rezistentă” este o analogie cu schizofrenia rezistentă la tratament, în care pacienții au simptome persistente în ciuda a cel puțin două medicamente antipsihotice în doze adecvate, pe o perioadă prelungită de timp (Green et al., 2019; Raguraman et al., 2005). În schizofrenia rezistentă la tratament, clozapina este „standardul de aur”, (Meltzer, 1997). Riscurile pentru sugarii expuși la clozapină din laptele matern sunt necunoscute. Cu toate acestea, Imaz et al (Imaz et al., 2018) nu au găsit niciun efect toxicologic acut la nou-născuții expuși. Majoritatea femeilor încetează să alăpteze în timpul spitalizării psihiatrice și, prin urmare, clozapina ar putea fi o alternativă pentru pacienții care nu răspund la alte antipsihotice. Tratamentul include, în general, administrarea secvențială de benzodiazepine, antipsihotice și litium pe termen scurt, cu monitorizarea răspunsului (Weller & Kornhuber, 1992). Răspunsul insuficient la un antipsihotic este cel mai adesea urmat de schimbarea antipsihoticului, care este asociată cu un risc crescut de reacții adverse, spitalizare prelungită și consecințe psihologice majore pentru pacient și familie. Au fost raportate cazuri de psihoze rezistente la tratament de lungă durată cu debut în perioada postpartum și câteva studii au explorat eficacitatea terapiei electroconvulsive, dar

lipsesc datele care să susțină cea mai bună atitudine terapeutică pentru aceste cazuri (Bergink et al., 2016; Weller & Kornhuber, 1992). Recunoașterea psihozei postpartum rezistente la tratament ca fiind o afecțiune rară, dar severă, va face probabil clinicienii să evalueze clozapina ca fiind un tratament eficient și sigur.

În România, clozapina este indicată pentru schizofrenia rezistentă la tratament și psihoză în boala Parkinson. Conform protocoalelor spitalului nostru, este permis să folosim clozapina la pacienții cu alte boli psihiatrice în cazurile cu agitație severă, agresivitate, comportament suicidar recurent sau automutilare. Această experiență a rezultat din numeroasele cazuri care trebuiau rezolvate rapid pentru a preveni conștiența mecanică prelungită, regimurile terapeutice încărcate, spitalizarea prelungită etc (Andreea et al., 2021). Un aspect important al raportului nostru a fost durata tratamentului antipsihotic după externare.

Datorită riscului ridicat de recidivă după psihoza postpartum, am considerat necesară continuarea tratamentului timp de cel puțin 1 an (Kapfhammer et al., 2014). O meta-analiză recentă arată că peste 40% dintre femei au fost clasificate ca având „psihoză postpartum izolată”, care ar putea fi considerată o categorie distinctă de diagnostic. Restul de 60% dintre femei au avut episoade psihotice non-puerperale severe în timpul urmăririi longitudinale (Gilden et al., 2020; Kapfhammer et al., 2014).

Deși datele sunt extrem de limitate, clozapina s-a dovedit a fi eficientă și sigură în acest caz sever de PPP rezistent la tratament. Studii suplimentare vor arăta dacă clozapina ar putea fi o opțiune pentru toți pacienții cu psihoză postpartum rezistentă la tratament.

I.3 Managementul terapeutic al tulburărilor de comportament la persoanele vulnerabile

I.3.1 Managementul tulburărilor de percepție și comportamentale din tulburările cognitive majore

Teodorescu Andreea, Dima Lorena, Ifteni Petru, Rogozea Liliana Marcela. Clozapine for Treatment-Refractory Behavioral Disturbance in Dementia. *Am J Ther.* 2018 May/Jun;25(3):e320-e325.

NHI (National Institutes of Health) a estimat că vor exista 8.5 milioane de americani cu boala Alzheimer până în anul 2030 (Bethesda, 1999). Simptomele comportamentale din demență contribuie în mod semnificativ la creșterea stresului asupra aparținătorilor, impun frecvent spitalizarea pacientului și au fost asociate cu efecte adverse și costuri crescute de îngrijire în sănătate. Aceste simptome psihiatrice includ agitația, agresivitatea, țipatul, comportamente intruzive, dezinhibare sexuală, rătăcire, tulburări pe timp de noapte, înjurături, iritabilitate și euforie. Aceste simptome apar adesea la pacienții cu demență în boala Alzheimer, boala Huntington și boala Parkinson (Chow et al., 2012; Ellis et al., 2000; Pascu et al., 2015).

Din ce în ce mai mult, medicamentele antipsihotice atipice sunt prescrise pacienților vârstnici cu simptome de psihoză și tulburări de comportament. Orientările actuale recomandă utilizarea risperidonei și olanzapinei pentru tratarea psihozei la pacienții cu demență Alzheimer. Quetiapina și clozapina sunt recomandate pentru tratamentul psihozei la pacienții cu boală Parkinson (Ellis et al., 2000; Tariot et al., 2000).

Scopul tratamentului pentru simptomele comportamentale ale pacienților internați cu demență este remiterea rapidă a simptomelor pentru a permite revenirea lor la domiciliu cât mai curând posibil. Intervenția necesită adesea o abordare incisivă cu tratament parenteral și contenționare fizică, cu un puternic impact emoțional negativ asupra pacienților și familiilor acestora (Szalontay et al., 2015). Utilizarea antipsihoticelor în demență atinge cote ridicate, în ciuda avertismentului privind decesele oferit de Food and Drug Administration (FDA). Într-un studiu recent bazat pe rezultatele autopsiei, nu a putut fi făcută o asociere directă între utilizarea haloperidolului și moartea subită în demență (Ifteni et al., 2015). Alte rezultate arată că adulții în vârstă cu demență care iau antipsihotice atipice au un risc similar de accident

vascular cerebral ischemic în comparație cu cei care iau antipsihotice tipice (Gill et al., 2005).

Studiul Clinic de Intervenție asupra eficacității antipsihoticelor – Studiul privind boala Alzheimer a confirmat că agitația asociată cu demența a fost dificil de tratat la 421 de pacienți în ambulatoriu (Schneider et al., 2001). Din cunoștințele noastre, nu există studii care să investigheze clozapina pentru tratamentul agitației severe în demență, cu excepția raportărilor de caz.

Cercetarea a fost realizată în conformitate cu standardele etice pentru cercetarea observațională. Pacienții sau reprezentanții lor legali au furnizat consimțământul informat scris pentru prelucrarea și analiza anonimă a datelor.

Obiectiv

Scopul studiului a fost de a evalua eficacitatea și tolerabilitatea clozapinei la pacienții cu agitație rezistentă la tratament asociată cu demența.

Metodologie

O analiză retrospectivă a 337 de pacienți, cu vârsta medie de 76.16 ± 9.82 ani, 37% bărbați, internați consecutiv la Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie, Brașov, România în perioada 1 ianuarie 2012 – 31 decembrie 2016, cu diagnosticul de demență conform Criteriile Manualului de Diagnostic și Statistic al Tulburărilor Mintale (ediția a IV-a) (DSM-IV). Principalele motive pentru internare au fost comportamentul agresiv, agitația și psihoza.

Datele au fost colectate din foile de observație clinică care acoperă perioada 2012 – 2016, în timpul îngrijirilor din spital. Alegerea antipsihoticelor în timpul internării a fost responsabilitatea exclusivă a psihiatrului. Clozapina a fost inițiată pentru agitație severă, ca a treia intenție după antipsihoticele de prima sau a doua generație. Tratamentul a fost administrat în titrare standard, începând cu 6.25 sau 12.5 mg ca monoterapie fără nicio medicație concomitentă, cu excepția celor pentru comorbiditățile medicale sau demență.

Pe baza experienței anterioare cu clozapină pentru schizofrenia rezistentă la tratament și episodul maniacal rezistent la tratament în tulburarea bipolară, clozapina a fost administrată ca „ultimă soluție” pentru tulburările comportamentale refractare în demență. Rezistența la tratament a fost definită ca lipsa sau răspunsul insuficient la cel puțin 2 antipsihotice administrate în dozele recomandate pentru tulburări de comportament.

Eficacitatea clozapinei a fost evaluată prin măsurarea necesității de contenție fizică și a timpului până la extenare (durata internării). Tolerabilitatea a fost evaluată prin înregistrarea tuturor efectelor secundare și a necesității întreruperii tratamentului din cauza efectelor secundare. Am folosit instrumente standard pentru evaluarea clinică: MMSE pentru evaluarea cognitivă, Chestionarul neuropsihiatric pentru simptome comportamentale și psihologice, scala Clinical Global Impression pentru severitate (CGI-S) și scala Global Assessment of Functioning (GAF). Datele colectate au inclus datele demografice, educația, starea civilă, motivul internării, toate psihotropicele utilizate, contenția fizică, durata internării, destinația înainte și după externare, comorbidități și efecte secundare.

Rezultate

Din 377 de cazuri, 315 (93.5%) pacienți au primit antipsihotice. Au fost 154 (48.8%) cazuri tratate numai cu haloperidol. În 27 de cazuri, clozapina a fost indicată ca a treia opțiune de tratament. Înainte de inițierea clozapinei, haloperidolul a fost administrat în 16 cazuri (55.17%, medie = 7.43 mg/zi, SD \pm 4.01), iar tratamentul a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse extrapiramidale sau a lipsei de eficacitate. Alte antipsihotice utilizate înainte de clozapină au fost quetiapina (n = 5, doza medie = 260 mg/zi, SD \pm 54.77), risperidona (n = 3, doza medie = 3.3 mg/zi, SD \pm 0.57) și olanzapina (n = 3, doza medie = 8.33 mg/zi, SD \pm 2.88). Doza medie de clozapină a fost de 59.16 mg/zi (SD \pm 40.48), cu doza variind de la 12.5 la 200 mg/zi.

Medicamentele utilizate concomitent cu antipsihoticele înainte de clozapină au fost benzodiazepine (diazepam, lorazepam și nitrazepam, n = 20), stabilizatori ai dispoziției (acid valproic, n = 16), hipnotice (zopiclonă și zolpidem, n = 12) și antidepresive (trazodonă, n = 5). Utilizarea psihotropă concomitentă a fost mai mică după inițierea clozapinei decât înainte (12 vs. 46, p < 0.01).

Efectele secundare ale clozapinei au inclus salivarea (n = 4), constipația (n = 3) și sedarea (n = 4). Nu au existat evenimente adverse severe, cum ar fi convulsii, miocardită sau agranulocitoză în timpul tratamentului și niciun caz de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse legate de clozapină. Contenția fizică a fost folosită pentru toți pacienții violenți și periculoși din secția de urgență pentru protecția proprie și pentru protecția altora, concomitent cu tratamentul farmacologic. Numărul de episoade de contenție fizică după inițierea clozapinei a fost mai mic decât înainte (12 vs. 34, p < 0.05).

Majoritatea pacienților (21 din 27, 77.7%) au avut o stare considerată „mult îmbunătățită” sau „foarte mult îmbunătățită” după inițierea tratamentului cu clozapină. Pacienții au fost considerați „gata de externare” de îndată ce au fost stabiliți, fără a fi nevoie de contenționare sau de creșterea dozei de antipsihotic. În cele mai multe cazuri, clozapina nu a fost administrată la externare, iar pacienții au continuat cu un alt antipsihotic, în principal din cauza necompensării clozapinei pentru demență. Caracteristicile clinice ale celor 27 de pacienți tratați cu clozapină sunt prezentate în Tabelul 22.

Tabel 22. Datele clinice ale pacienților

Sex	Age	Age at first admission	No. of previous admissions	Type	Severity	Second AP	Duration, d	Dose, mg	Second AP	
M	83	83	1	Mixed	Severe	HAL	3	10	LEV	
M	80	74	3	Mixed	Severe	HAL	4	4	QUE	
F	79	79	2	Mixed	Moderate	HAL	5	5	RIS	
F	86	86	1	Mixed	Moderate	HAL	3	10	QUE	
M	82	82	1	Mixed	Severe	HAL	4	5	RIS	
M	85	82	4	Mixed	Moderate	HAL	3	5	OLZ	
M	76	75	2	Mixed	Moderate	HAL	3	15	LEV	
M	77	77	1	Mixed	Moderate	HAL	5	10	RIS	
F	86	86	1	Alzheimer	Moderate	HAL	3	10	QUE	
M	84	84	1	Mixed	Moderate	HAL	4	4	QUE	
F	66	64	3	Alzheimer	Severe	HAL	2	2	OLZ	
M	82	82	1	Mixed	Severe	HAL	2	5	QUE	
F	72	71	1	Parkinson	Moderate	HAL	1	4	QUE	
M	76	71	5	Alzheimer	Moderate	HAL	2	5	QUE	
M	85	83	4	Alzheimer	Moderate	HAL	3	10	OLZ	
F	84	84	1	Mixed	Severe	HAL	4	15	RIS	
M	74	74	2	Alzheimer	Severe	QUE	5	200	HAL	
F	74	55	5	Alzheimer	Moderate	QUE	3	200	OLZ	
M	82	82	2	Alzheimer	Severe	QUE	4	300	HAL	
M	75	72	1	Mixed	Severe	QUE	3	300	RIS	
F	78	78	1	Mixed	Moderate	QUE	3	300	HAL	
M	76	72	5	Parkinson	Moderate	RIS	4	3	HAL	
M	90	90	1	Mixed	Severe	RIS	2	4	HAL	
M	86	77	2	Mixed	Severe	RIS	4	3	OLZ	
F	72	69	5	Alzheimer	Severe	OLZ	5	10	QUE	
M	73	73	1	Parkinson	Moderate	OLZ	4	5	QUE	
M	72	71	5	Mixed	Moderate	OLZ	4	10	HAL	
Sex	Duration, d	Dose, mg	BZD	Dose, mg	Trazodone, mg	CLZ	Duration, d	Dose, mg	LOS, d	CLZ at discharge
M	5	100	Lorazepam	2	75	Yes	5	100	12	YES
M	3	200	—	—	—	Yes	5	50	12	YES
F	3	1	Alprazolam	0.5	—	Yes	4	75	12	NO
F	4	150	Lorazepam	2	—	Yes	6	100	13	NO
M	1	1	Lorazepam	2	—	Yes	4	75	9	YES
M	4	10	Lorazepam	2	—	Yes	8	25	15	NO
M	5	50	Lorazepam	2	100	Yes	3	100	11	NO
M	4	4	Diazepam	15	—	Yes	3	25	12	YES
F	4	300	Clonazepam	1	—	Yes	8	50	15	NO
M	3	200	Alprazolam	0.5	—	Yes	3	25	10	NO
F	3	15	Lorazepam	2	50	Yes	3	200	8	YES
M	4	100	—	—	—	Yes	6	50	12	NO
F	2	200	Lorazepam	3	—	Yes	7	100	10	YES

Discuții

Constatarea majoră a acestui studiu a fost că tratamentul cu clozapină ar putea fi o opțiune bună în tulburările comportamentale refractare la tratament în demență. Acesta este primul studiu cu un număr semnificativ de pacienți tratați cu clozapină pentru această afecțiune. Utilizarea clozapinei conform prospectului și în afara indicațiilor și subutilizarea aparentă a clozapinei rămân o problemă controversată în psihiatria clinică.

Utilizarea off-label a medicamentelor se referă în mod obișnuit la prescrierea unui medicament disponibil în prezent pentru o indicație (boală sau simptom) pentru care acesta nu a primit aprobarea FDA (Gazarian et al., 2006; Wittich et al., 2012). Doza medie de clozapină în studiul nostru a fost mai mare decât doza raportată ca eficientă într-un alt studiu (Lee et al., 2007), dar mai mică decât cele utilizate într-un raport de caz (Bastiampillai et al., 2009).

Utilizarea antipsihoticelor atipice pentru următoarele afecțiuni off-label a fost documentată în literatura științifică: dizabilitate intelectuală, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție, anxietate, demență, depresie, tulburări de alimentație, insomnie, tulburare obsesiv-compulsivă, tulburare de personalitate, tulburare de stres posttraumatic, tulburări legate de consumul de substanțe, sindrom Tourette și tulburare din spectrul autismului. Risperidona, quetiapina și olanzapina sunt cele mai frecvent prescrise antipsihotice atipice pentru utilizare off-label (Carton et al., 2015; Leslie et al., 2009).

Utilizarea off-label a antipsihoticelor atipice în diferite situații a crescut rapid după introducerea lor în anii 1990. Toate medicamentele antipsihotice au o „cutie neagră”, de avertizare privind riscul crescut de deces în comparație cu placebo la pacienții cu demență (Mittal et al., 2011). Un studiu recent a concluzionat că utilizarea antipsihoticelor atipice a scăzut în Statele Unite, în special în rândul pacienților vârstnici cu demență, după avertizarea dată de FDA.

În comparație cu alte grupuri de populație, utilizarea antipsihoticelor atipice în rândul vârstnicilor a primit mai multă atenție, probabil din cauza utilizării pe scară largă a acestor medicamente în demență (Cascade et al., 2008) și a riscului de mortalitate raportat cu această utilizare. O actualizare a utilizării off-label a antipsihoticelor a raportat că 25% din populația vârstnică din căminele de bătrâni au primit antipsihotice, cel mai adesea antipsihotice de a doua generație (Kamble et al., 2008).

Am prescris clozapina ca „ultimă soluție” pentru a reduce numărul de conțenționări și timpul total de conțenționare, precum și pentru agitație și violență.

Contenția mecanică rămâne încă o metodă suprautilizată la nivel mondial în demența cu simptome comportamentale în absența unui tratament specific. O analiză din 2002 a constatat că între 3.4% și 21% (o medie de 10%) dintre pacienții din serviciile de acuzi au fost supuși unei forme de contenție fizică în timpul perioadei de spitalizare (Evans et al., 2003), iar mai recent, rata a fost actualizată la 44.5% (Nakanishi et al., 2018). În studiul nostru, clozapina a redus semnificativ nevoia de contenție mecanică la pacienții cu demență.

Există o lipsă de date despre „pacienții cu demență refractară”, în timp ce literatura despre „psihoza refractară” și „mania refractară din tulburarea bipolară” are rezultate bine documentate (Ifteni et al., 2014). Strategii terapeutice pentru reducerea violenței la pacienți cu demență suferă de o lipsă de informații directe din studiile randomizate, iar studiile prospective sunt foarte limitate din punct de vedere metodologic din cauza unei părtiniri inerente de selecție legate de consimțământul informat într-un grup de studiu predominant necooperant.

Acest studiu are limitări care sunt inerente designului naturalist și nerandomizat. Prima limitare a studiului este numărul aparent mic de pacienți tratați cu clozapină. A doua limitare este caracterul retrospectiv. În ciuda acestora, având în vedere lipsa datelor din literatură, semnificația clinică a rezultatelor este foarte importantă pentru psihiatri. Sunt necesare studii suplimentare pentru a valida rezultatele noastre.

Concluzii

Grupul de pacienți cu demență cu agitație rezistentă la tratament reprezintă unul dintre cele mai provocatoare cazuri din unitățile de urgență de psihiatrie. Condițiile medicale comorbide și efectele secundare ale medicației psihotrope chiar și la doze mici sunt factori care trebuie luați în considerare.

Trebuie să raportăm că tratamentul cu clozapină a fost utilizat ca o alegere off-label pentru tratamentul agitației severe în demență. Sunt necesare studii clinice controlate ale clozapinei pentru a evalua eficacitatea și siguranța acesteia în demență.

I.3.2 Controlul terapeutic al tulburărilor de comportament și al agresivității la pacienții internați în urgența psihiatrică

Teodorescu Andreea, Ifteni Petru, Miron Ana Aliana, Petric Paula-Simina, Dima Lorena. Clozapine for Treatment-Refractory Aggressive Behavior. *Psychiatr Q.* 2021 Jun;92(2):721-733.

Agresivitatea și violența sunt adesea asociate cu bolile psihice severe, fiind frecvente în schizofrenie, tulburările de dispoziție și tulburarea de abuz de substanțe (Fazel et al., 2009, 2010; Ferns & Cork, 2008). Managementul acestor simptome este dificil în unitățile de psihiatrie de urgență mai ales atunci când pacienții aparțin categoriilor vulnerabile precum persoanele cu dizabilități intelectuale (DI) sau persoanele cu tulburări cognitive majore (demență).

Utilizarea concomitentă de alcool și/sau droguri este identificată la pacienții cu agitație acută sau comportamente agresive. Există dovezi epidemiologice considerabile care indică o relație între abuzul de substanțe și riscul crescut de comportamente violente (Regier et al., 1990). Psihiatria de urgență are rolul principal de a rezolva comportamentul suicidar și agresivitatea.

Aceste simptome psihiatrice severe pot fi întâlnite în multe tulburări psihiatrice, cum ar fi schizofrenia, tulburarea bipolară, depresia majoră, tulburările de personalitate, tulburările cognitive, dizabilitățile intelectuale și abuzul de substanțe. Deși indicațiile pentru utilizarea antipsihoticelor sunt limitate la un grup specific de boli, acestea sunt frecvent utilizate ca medicamente de salvare în cazurile cu risc ridicat sau neresponsive.

Clozapina, standardul de aur pentru TRS (schizofrenia rezistentă la tratament) este eficientă în controlul comportamentului suicidar și al agresivității (Meltzer & Kostakoglu, 2001). Din aceste motive, clozapina este utilizată ca „ultimă soluție” în cazurile de tentativă iminentă de sinucidere sau cu un nivel ridicat de agresivitate și pericol.

Scopul studiului a fost de a evalua eficacitatea și siguranța clozapinei administrate la pacienții cu comportament violent.

Obiectivele studiului

Îmbunătățirea perspectivei asupra eficacității clozapinei în tulburările psihiatrice care necesită o intervenție rapidă pentru comportamentul suicidar și/sau agresiv poate ajuta clinicienii să aleagă cea mai bună opțiune de tratament pentru cele mai severe simptome din psihiatrie.

Materiale și metode

Acest studiu retrospectiv se bazează pe foile de observație ale pacienților internați în perioada 2010-2019 în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie din Brașov, România. Au fost incluși toți pacienții internați ca urgență psihiatrică și tratați cu clozapină pentru comportament suicidar sau agresiv. Criteriile de includere au fost: toți pacienții internați în Secția de Urgențe a Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie în perioada 1 ianuarie 2010 până la 31 decembrie 2019, tratați cu clozapină pentru comportament agresiv. Criteriile de excludere au fost diagnosticul de schizofrenie, tulburare schizoafectivă și psihoză în boala Parkinson.

Metodologie

Am propus o definiție de lucru a rezistenței la tratament ca implicând răspunsuri considerate clinic nesatisfăcătoare după cel puțin două antipsihotice utilizate în doze și durate adecvate. Am considerat că introducerea clozapinei este eficientă dacă nu era nevoie să se schimbe tratamentul sau să se adauge noi medicamente psihotrope.

Evaluări clinice și de laborator

Conform protocolului terapeutic al spitalului, au fost înregistrate zilnic tensiunea arterială, ritmul cardiac și temperatura. La internare au fost obținute CBC (hemoleucograma completă), profilul metabolic și o electrocardiogramă. CBC a fost verificat săptămânal pe toată durata spitalizării. Severitatea bolii a fost determinată cu Clinical Global Impression Scale (CGI) (Guy, 1976) la internare, la începutul tratamentului cu clozapină și în ziua externării. Foile de observație au fost folosite pentru a determina ziua în care fiecare pacient a fost considerat gata pentru externare. Efectele adverse ale medicamentului au fost evaluate zilnic pe parcursul spitalizării.

Analiză statistică

Caracteristicile demografice, clinice și legate de clozapină ale pacienților tratați cu clozapină au fost calculate utilizând statistica de bază. Scorurile variabilelor înainte și

după expunerea la clozapină au fost comparate utilizând testul raportului de varianță (Ftest). Semnificația statistică a fost stabilită la $p < 0.05$.

Rezultate

Caracteristici demografice și clinice

Din 28.688 de pacienți internați în perioada de studiu, 19.110 au fost urgențe psihiatrice. După ce am exclus schizofrenia și tulburarea schizoafectivă, am găsit 504 cazuri tratate cu clozapină în principal pentru agresivitate (87.7%). Am identificat patru grupuri majore de diagnostic: tulburare bipolară ($n=172$), dizabilitate intelectuală ($n=128$), tulburare cognitivă ($n=112$) și tulburare de personalitate ($n=92$). Alte tulburări identificate, dar cu un număr mic de cazuri au fost tulburarea depresivă majoră ($n=3$), tulburările de adaptare ($n=2$), tulburarea delirantă ($n=2$), tulburarea obsesiv-compulsivă ($n=2$) și psihoza postpartum ($n=1$). Acest număr mic de cazuri ($n=10$) nu a fost inclus în statistică. În tabelul 23 prezentăm datele primului grup major dintre cele patru menționate mai sus.

Tabel 23. Caracteristicile lotului studiat

Characteristic	Bipolar disorder ($n = 1024$)	Major Cognitive disorders ($n = 1197$)	Intellectual disability ($n = 1161$)	Personality disorders ($n = 1055$)
Clozapine use (n, %)	$n = 172$, (16.99%)	$n = 112$, (9.35%)	$n = 128$, (11.02%)	$n = 92$, (8.72%)
Age (mean, SD)	32.08 ± 8.06	79.29 ± 5.48	33.68 ± 11.18	34.04 ± 8.56
Male gender (n, %)	110 (63.9%)	46 (41.07%)	70 (54.68%)	59 (64.13%)
Smoking (n, %)	41 (23.83%)	16 (14.28%)	20 (15.62%)	40 (43.47%)
Age of onset (mean \pm SD)	23.80 ± 4.35	75.02 ± 4.68	–	–
Age at first admission (mean \pm SD)	26.73 ± 3.46	77.32 ± 3.77	30.61 ± 2.24	31.88 ± 7.54
Duration of illness (mean \pm SD)	8.30 ± 6.84	4.26 ± 1.80	–	–
Mechanic restraint (n, %)	109 (63.37%)	100 (89.28%)	99 (77.34%)	25 (27.17%)
Substance use disorder				
Alcohol abuse	74 (43.02%)	42 (37.5%)	15 (11.71%)	56 (60.86%)
Drugs	10 (5.8%)	0 (0%)	5 (3.9%)	17 (18.47%)
CGIs at baseline (mean, SD)	5.44 ± 0.59	4.88 ± 1.32	5.23 ± 1.11	5.12 ± 0.77

Antipsihoticele utilizate înainte de începerea tratamentului cu clozapină

Cel mai utilizat antipsihotic în toate categoriile de diagnostic a fost haloperidolul ($n=334$, 67.61%). Levomepromazina, un FGA cu proprietăți sedative puternice este încă utilizată ($n=93$, 18.82%). Cel mai utilizat SGA a fost olanzapina ($n=69$, 69%). Datele sunt prezentate în tabelul 24.

Tabel 24. Antipsihoticele utilizate înainte de începerea tratamentului cu clozapină

Antipsychotic	Bipolar disorder (n = 172)	Major Cognitive disorder (n = 112)	Intellectual disability (n = 128)	Personality disorders (n = 92)
Haloperidol (n, %)	120 (69.76%)	81 (72.32%)	66 (51.56%)	67 (72.82%)
Maximum dose (mean ± SD)	11.37 ± 2.87 mg/day	3.30 ± 2.92 mg/day	4.92 ± 2.81 mg/day	10.83 ± 2.89 mg/day
Levomepromazine (n, %)	45 (26.16%)	14 (12.50%)	18 (14.06%)	16 (17.39%)
Maximum dose (mean ± SD)	124.37 ± 23.56 mg/day	27.78 ± 13.45 mg/day	52.27 ± 17.52 mg/day	92.34 ± 23.02 mg/day
Olanzapine (n, %)	26 (15.11%)	17 (15.17%)	16 (12.50%)	10 (10.86%)
Dose (mean ± SD)				
Maximum dose (mean ± SD)	20.28 ± 5.55 mg/day	7.73 ± 2.61 mg/day	7.69 ± 2.59 mg/day	17.86 ± 4.67 mg/day
Quetiapine (n, %)	18 (10.46%)	11 (9.82%)	15 (11.71%)	8 (8.69%)
Maximum dose (mean ± SD)	564 ± 189.03 mg/day	173.33 ± 79.88 mg/day	188.89 ± 83.24 mg/day	225 ± 65.47 mg/day
Risperidone (n, %)	10 (5.81%)	8 (7.14%)	8 (6.25%)	11 (11.95%)
Maximum dose (mean ± SD)	6.40 ± 1.26 mg/day	2.13 ± 0.99 mg/day	4.23 ± 1.26 mg/day	4.06 ± 1.22 mg/day
Aripiprazole (n, %)	10 (5.81%)	–	3 (2.34%)	3 (3.26%)
Maximum dose (mean ± SD)	25 ± 7.07 mg/day	–	7.51 ± 3.39 mg/day	12.34 ± 5.54 mg/day

Characteristic	Bipolar disorder (N = 1024)	Cognitive disorders (N = 1197)	Intellectual disability (N = 1161)	Personality disorders (N = 1055)
Clozapine	N = 172, (16.99%)	N = 112, (9.35%)	N = 128, (11.02%)	N = 92, (8.72%)
Mean dose ±SD	350.29 ± 98.01 mg/day	40.13 ± 20.70 mg/day	217.97 ± 115.57 mg/day	247.27 ± 117.43 mg/day
Minimum dose ±SD	100 mg/day	12,5 mg/day	50 mg/day	50 mg/day
Maximum dose ±SD	600 mg/day	200 mg/day	500 mg/day	450 mg/day
1st intention (n,%)	15 (8.72%)	3 (2.67%)	9 (7.03%)	12 (13.04%)
2nd intention (n,%)	20 (11.62%)	15 (13.40%)	25 (19.54%)	22 (23.91%)
3rd intention (n,%)	38 (22.10%)	45 (40.18%)	29 (22.65%)	27 (29.35%)
4th intention (n,%)	99 (57.56%)	49 (43.75%)	65 (50.78%)	31 (33.70%)
Standard titration (n,%)	107 (62.20%)	110 (98.21%)	119 (92.96%)	80 (86.95%)
Fast titration (n,%)	65 (37.80%)	–	9 (7.04%)	12 (13.05%)

Doza de clozapină, inițierea și tipul de titrare

Dozele de clozapină au fost semnificativ diferite în cele patru grupuri de diagnostic analizate. Cea mai mare doză a fost primită de pacienții cu manie severă și cea mai mică doză de cei cu tulburări cognitive majore (350.29 ± 98.01 mg/zi vs. 40.13 ± 20.70 mg/zi, $p < 0.001$).

Eficacitatea și siguranța clozapinei

Tulburarea bipolară

Grupul cu tulburare bipolară a fost cel mai mare care a primit clozapină, în special din cauza riscului de agresivitate marcată. În 2008, consiliul științific al spitalului nostru a aprobat clozapina pentru tulburarea bipolară, după un caz de crimă cauzat de un pacient maniaco psihotic. În perioada de studiu au fost internate 1024 de cazuri cu tulburare bipolară și 172 (16.99%) au primit clozapină. Majoritatea dintre ei au fost în episod maniaco sever ($n=120$, 69.76%) iar unii au avut simptome psihotice ($n=23$, 13.37%). Clozapina a fost indicată ca a 3-a sau a 4-a opțiune terapeutică, dar au existat și cazuri în care introducerea a fost decisă ca primă intenție ($n=15$, 8.72%). Analiza eficacității comparând perioada înainte și după introducerea clozapinei arată o reducere rapidă a simptomelor, o scădere semnificativă statistic a numărului de constrângeri mecanice (4.32 ± 0.84 vs. 1.41 ± 1.36 , $p < 0.05$) și o reducere a numărului de medicamente psihotrope concomitente (3.45 ± 1.02 vs. 1.23 ± 0.61 , $p < 0.05$).

Doza medie de clozapină a fost de 350.29 ± 98.01 mg/zi (doza minimă 100 mg/zi și doza maximă 600 mg/zi). În timpul tratamentului, au fost întâlnite reacții adverse precum tahicardie tranzitorie ($n=75$, 43.6%), constipație ($n=25$, 14.53%) și sialoree ($n=123$, 71.51%). Nu au fost raportate sincope, miocardite sau alte reacții adverse majore. A existat un caz de sindrom neuroleptic malign suspectat neconfirmat (clozapina a fost introdusă după doze mari de haloperidol). În 10 cazuri, tratamentul a fost întrerupt atunci când pacienții au fost transferați în alte secții pentru pneumonie, pielonefrită, fractura antebrăului și erizipel. Clozapina a fost introdusă în titrare standard începând cu 12.5 mg/zi dimineața și apoi a crescut lent în 107 cazuri (62.2%).

În 65 de cazuri (38.8%) pacienții au fost titrați rapid din cauza nivelului ridicat de agresivitate. 144 de pacienți cu tulburare afectivă bipolară au fost externați cu recomandări de clozapină (83.72%). În 18 cazuri, psihiatrii au recomandat trecerea la alte antipsihotice, fie singure, fie în combinație. Motivele cel mai des invocate pentru această schimbare au fost lipsa acoperirii tratamentului de către Casa Națională de

Asigurări de Sănătate (clozapina este gratuită doar pentru schizofrenie și psihoză în boala Parkinson), pacienți neasigurați, efecte secundare și accesul dificil pentru monitorizarea hematologică în mediul rural.

Dizabilitatea intelectuală

Literatura de specialitate descrie agresivitatea ca fiind cea mai frecventă și o problemă majoră de comportament la pacienții cu dizabilități intelectuale și este, de asemenea, cea mai frecventă cauză de intervenție farmacologică și de utilizare a contenției mecanice în secțiile psihiatrice pentru patologie acută. Din cei 1161 de pacienți diagnosticați cu o formă de dizabilitate intelectuală, 128 (11.02%) au primit clozapină pentru comportament agresiv, inclusiv auto-vătămare (mușcăături, tăieturi sau auto-mutilare intenționată). Acest grup de pacienți pune întotdeauna probleme în secțiile de psihiatrie de urgență atât din cauza comportamentului provocator, cât și din cauza neînțelegerii și nerespectării regulilor spitalului. Pacienții cu DI au un număr mare de episoade de contenție fizică (77.34%) și un număr mare de medicamente administrate (antipsihotice, stabilizatoare de dispoziție, benzodiazepine, etc.).

Un alt aspect important este că episoadele recurente de agresivitate predispun pacienții cu ID la spitalizări repetate. În marea majoritate a cazurilor au primit inițial haloperidol cu o doză medie de 3.92 ± 2.81 mg/zi (doza minimă 1 mg/zi și doza maximă 10 mg/zi), olanzapină cu o doză medie de 7.69 ± 2.59 mg/zi (doza minimă 5 mg/zi și doza maximă 10 mg/zi), quetiapină cu o doză medie de 188.89 ± 83.24 mg/zi (doza minimă 50 mg/zi și doza maximă 600 mg/zi) și levomepromazină cu o doză medie de 52.27 ± 17.52 mg/zi (doza minimă 12.5 mg/zi și doza maximă 100 mg/zi). Clozapina a fost introdusă în titrare standard începând cu 12.5 mg/zi dimineața și apoi a crescut lent. Doza medie a fost de 217.97 ± 115.57 mg/zi. Într-un caz a fost necesară doza maximă de 600 mg/zi pentru agresivitate extremă și autovătămare.

Tulburări cognitive majore (demențe)

Scopul tratamentului la pacienții internați este remiterea rapidă a simptomelor, permițând întoarcerea lor acasă cât mai curând posibil. Intervenția necesită uneori o abordare incisivă cu tratament parenteral și contenție fizică, cu un impact emoțional negativ asupra pacienților și familiilor acestora. În ciuda utilizării largi a antipsihoticelor pentru simptomele comportamentale și psihologice, nu există niciun antipsihotic aprobat de Food and Drug Administration pentru agitație la pacienții cu tulburări cognitive majore. În perioada de studiu, 1197 de pacienți cu tulburări cognitive majore au fost

internați și 112 (9.35%) au primit clozapină. Simptomele psihotice, refuzul de a respecta normele sociale, teaurizarea, neglijarea, deficitul cognitiv care îi predispun la acte periculoase, în special pe cei care trăiesc singuri, fac ca numărul internărilor să crească constant în ultimii ani. Vârsta și comorbiditățile somatice fac managementul agresivității foarte dificil în demență. Metodele comune și la nivel mondial utilizate, cum ar fi dozele mici de antipsihotice, benzodiazepinele, antidepresivele și stabilizatorii de dispoziție pot fi adesea inutile. Conținutul mecanic și sedarea excesivă îi predispun pe acești pacienți la deshidratare, căderi, escare, pneumonie, infecții ale tractului urinar și deces.

Clozapina a fost utilizată pentru ameliorarea rapidă a comportamentului provocator, administrată la o doză minimă de 12.5 mg/zi și maxim 200 mg/zi. Media a fost de 40.13 ± 20.70 mg/zi. Particularitatea tratamentului cu clozapină în tulburările cognitive a fost faptul că în 75 de cazuri (66.7%) tratamentul a fost înlocuit cu un alt antipsihotic (cel mai frecvent olanzapină și quetiapină) cu doar puține recuperări ($n=4$, 5.33%). Ținta a fost ameliorarea rapidă a comportamentului agresiv, externarea pacienților cât mai curând posibil la casele lor, adăposturi sau instituții pentru îngrijire pe termen lung.

Tulburările de personalitate

Din cele 1.055 de cazuri de pacienți cu tulburare de personalitate, 92 au primit clozapină (8.72%). Tipurile întâlnite au fost personalitatea antisocială, personalitatea borderline, personalitatea schizotipală și mixtă. La pacienții cu comportament antisocial, clozapina a fost indicată pentru proprietățile sale anti-agresive. În multe cazuri au fost identificate abuzul de alcool ($n=56$, 60.86%) și abuzul de droguri ($n=17$, 18.47%). Doza medie a fost de 247.27 ± 117.43 mg/zi cu o doză minimă de 50 mg/zi și o doză maximă de 450 mg/zi. Inițierea clozapinei a redus semnificativ agresivitatea și a dus la scăderea numărului de episoade de contenționare, la scăderea numărului de medicamente psihotrope și a nevoii de supraveghere.

Discuții

Acest studiu retrospectiv a fost menit să demonstreze eficacitatea clozapinei în situații de urgență psihiatrică în cazurile considerate refractare la tratament. Severitatea simptomelor a fost evaluată folosind CGI, iar scorurile au fost frecvent moderat severe (CGI=5) și severe (CGI=6). După introducerea clozapinei s-a obținut ameliorarea rapidă a agresivității. În centrele cu experiență, clozapina a fost inițiată pentru a reduce stresul pentru pacient, familie și personal dat fiind faptul că poate reduce nevoia de

conținere mecanică și durata internării (Ifteni et al., 2017). Alte studii, concentrate pe mania rezistentă la tratament (Calabrese et al., 1996), comportamentul suicidar în tulburarea bipolară și mania acută cu caracteristici psihotice, au subliniat eficacitatea clozapinei (Baldessarini et al., 2006; Barbini et al., 1997). În ciuda faptului că, în majoritatea cazurilor, pacienții au fost externați pe clozapină, studii anterioare au raportat că frecvent au fost trecuți la un alt antipsihotic rezultând astfel un risc crescut de recidivă (Ifteni et al., 2017). În psihiatria de urgență clozapina a fost utilizată în titrare standard, dar și rapidă sau ultra-rapidă, cu reducerea simptomelor și externarea mai rapidă decât în titrarea standard (Poyraz et al., 2015; Ifteni et al., 2014). Cel mai mare studiu al beneficiilor clozapinei pentru tulburarea bipolară publicat de Nielsen și colab. a prezentat o analiză retrospectivă a 326 de pacienți cu tulburare bipolară. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a spitalizărilor psihiatrice, polifarmacie și autovătămare (Nielsen et al., 2012). Studiile au arătat că dozele mici (100-200 mg/zi) de clozapină sunt eficiente în reducerea gândurilor suicidare și a comportamentului agresiv la pacienții cu tulburare bipolară (Wilkowska et al., 2019). Strategia descrisă nu a provocat evenimente adverse grave și este relativ sigură, mai ales în mediul spitalicesc (Schaffer et al., 2015). Având în vedere lipsa unui tratament aprobat pentru comportamentul agresiv în tulburarea bipolară, există o nevoie clară de studii suplimentare în acest domeniu (Li et al., 2015).

Clozapina are un efect benefic asupra comportamentului agresiv la acest grup de pacienți și pare a fi eficientă, sigură și bine tolerată (Pompili et al., 2016). Utilizarea antipsihoticelor atipice la pacienții cu DI care dezvoltă comportament auto-vătămător, agresivitate și comportament distructiv devine din ce în ce mai acceptată (Hammock et al., 2001). Majoritatea studiilor arată că risperidona are un efect benefic, dar, deși au fost efectuate mai puține studii pe clozapină, rezultatele publicate arată reducerea comportamentului auto-vătămător și agresivității la pacienții cu retard mintal ușor până la profund, care nu au răspuns la toate celelalte intervenții comportamentale și psihofarmacologice. Rezultate similare cu cele din studiul nostru au fost descrise anterior, cea mai eficientă doză de clozapină s-a dovedit a fi cea de 200 mg/zi pentru pacienți cu ID cu comportament agresiv (Cohen & Underwood, 1994). Agitația și agresivitatea sunt simptome frecvente în demență, mai ales în stadiile ulterioare ale bolii și sunt motivul principal pentru care aparținătorii plasează pacienții cu demență într-un azil de bătrâni.

Terapia medicamentoasă ar trebui luată în considerare după ce au fost excluse posibile cauze subiacente, cum ar fi bolile fizice, efectele adverse ale medicamentelor și

factorii de stres de mediu. Utilizarea antipsihoticelor clasice este limitată de simptome extrapiramidale, efecte adverse anticolinergice, sedare și hipotensiune posturală, dar unele dintre antipsihoticele mai noi s-au dovedit a fi eficiente (Gareri et al., 2008).

Clozapina în doze mici pare a fi eficientă pentru tratamentul comportamentului agresiv la pacienții cu diferite tipuri de demență (Teodorescu et al., 2018). Cercetările asupra clozapinei în populația geriatrică au avut rezultate mixte și acest tratament ar trebui utilizat numai după ce alte opțiuni au eșuat (Daniel, 2000). Clozapina pare a fi eficientă în gestionarea tentativelor de sinucidere și a comportamentului auto-vătămător la pacienții cu tulburare de personalitate antisocială și tulburare de personalitate borderline (Argent & Hill, 2014; Zarzar & McEvoy, 2013). Studiile au arătat că, după tratamentul cu clozapină, acești pacienți au încetat comportamentele auto-vătămătoare și agresivitatea și nu au mai necesitat niveluri intensive de observație sau proceduri restrictive (Chengappa et al., 1999; Rutledge et al., 2007). Clozapina a fost benefică asupra agresivității la acest grup de pacienți, iar funcționarea socială și profesională s-a îmbunătățit de asemenea (Amamou et al., 2016; Steinert et al., 1996). În tulburarea de personalitate antisocială, clozapina s-a dovedit a fi eficientă în controlul deficitar al comportamentului impulsiv, al furiei și în reducerea nivelurilor de agresivitate și violență la doze mai mici (Brown et al., 2014).

Într-un studiu cu eșantion mic, cu 15 pacienți cu tulburare de personalitate borderline, internați pentru tulburare psihotică nespecificată altfel, pacienții au prezentat îmbunătățiri cu doze de clozapină în medie de 250 mg/zi (Frankenburg & Zanarini, 1993). Într-o serie de cazuri de 22 de femei cu diagnostic primar de BPD, clozapina a arătat efecte benefice în mai multe domenii clinice, inclusiv severitatea simptomelor și frecvența incidentelor agresive. Cea mai mare îmbunătățire a avut loc în primele 6 luni de tratament (Frogley et al., 2013). Un alt raport privind pacienții cu BPD a arătat un rezultat mai bun în opt cazuri externate cu clozapină decât altele externate cu diferite antipsihotice (Parker, 2002). Studiile de caz individuale au prezentat beneficiile clozapinei în cazurile provocatoare de BPD (Chengappa et al., 1995; Rutledge et al., 2007; Vohra, 2010).

Cercetarea noastră a avut câteva limitări. Principala limitare a metodei noastre este relativa lipsă de studii disponibile care compară clozapina cu comparatori activi pentru agresivitate și comportament suicidar. A doua limitare este tipul cercetării (studiu retrospectiv). Dimensiunea relativ mică a eșantionului ar putea fi o altă limitare, dar a fost mai mare decât alte studii axate pe tratamentul cu clozapină la pacienții cu ID, tulburare cognitivă și tulburare de personalitate. Protocoalele spitalului au permis

inițierea clozapinei pentru comportamentul suicidar sau agresiv rezistent la tratament. Această intervenție a permis ca numărul de cazuri să fie semnificativ mai mare decât alte raportări, ceea ce îi conferă o importanță reală pentru clinicieni.

Studiile clinice controlate viitoare, mai mari, randomizate pot elucida dacă prescrierea clozapinei la pacienții cu comportament agresiv este eficientă și sigură. Astfel de studii pot, de asemenea, să facă lumină asupra caracteristicilor pacientului asociate cu eficacitatea clozapinei și pot identifica dozele adecvate.

Concluzii

Acest studiu retrospectiv arată că tratamentul cu clozapină a fost o alegere bună pentru pacienții cu tulburare bipolară, dizabilitate intelectuală, tulburări cognitive majore și tulburări de personalitate cu comportament agresiv refractar la tratament. Aceste rezultate încurajatoare necesită studii prospective randomizate.

Capitolul 2. Dezvoltarea profesională

2.1. Prezentare generală a carierei

Am absolvit Facultatea de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca în anul 2003 și mi-am început specializarea în psihiatrie în anul 2004 în urma concursului de rezidentiat. Am lucrat neîntrerupt în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie din Brașov, inițial ca medic rezident între anii 2004-2009, apoi continuând ca medic specialist din anul 2009 până în 2014. Am susținut examenul de medic primar în anul 2014.

În cadrul aceluiași spital am fost numită Medic șef al Secției Psihiatrie Clinică I în anul 2018, poziție pe care o ocup și în prezent.

Din anul 2016 mi-am început activitatea didactică în cadrul Facultății de Medicină a Universității Transilvania Brașov, la disciplinele Psihiatrie și Științele comportamentului uman.

Personal, am avut un mare interes în studierea proceselor de gândire, teza mea de doctorat "Modele cognitive implicate în geneza ideilor delirante de persecuție" axându-se pe cercetarea ideilor delirante de persecuție considerate a fi cele mai frecvent întâlnite în patologia psihiatrică. Studiul tulburărilor conținutului gândirii a generat o bază de cunoștințe care a îmbunătățit semnificativ tratamentul medical și psihologic. Un rezultat al efortului meu de cercetare a fost acela de a oferi modele teoretice pentru dezvoltarea și menținerea ideilor delirante de persecuție.

Pornind de la această preocupare științifică pentru procesele de gândire și de percepție, pe măsură ce m-am dezvoltat profesional, am continuat cercetările începute în timpul studiilor doctorale.

Activitatea de cercetare în studii clinice, a reprezentat încă din perioada rezidențiatului în psihiatrie o oportunitate în dezvoltarea mea profesională. Am participat ca subinvestigator și ulterior ca investigator principal la peste 15 de studii clinice care au analizat eficacitatea și tolerabilitatea unor molecule importante utilizate în tratamentul afecțiunilor psihiatrice majore. Dintre acestea le amintesc pe cele mai importante:

- A 12-Month Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability, and Effectiveness of SEP-4199 Controlled Release (CR) for the Treatment of Major Depressive Episode Associated with Bipolar I Disorder (Bipolar I Depression)

- A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group comparison trial to investigate the efficacy and safety of brexpiprazole once-weekly (QW) formulation in patients with acute schizophrenia (331-102-00062)
- A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Valbenazine as Adjunctive Treatment in Subjects with Schizophrenia
- A Phase II/III, prospective, multi-center, randomized, 4-week, double-blind, placebo-controlled study, designed to determine the safety, tolerability, eeg effects and efficacy of oral doses of 30 mg bid of Evenamide (nw-3509) in patients with chronic schizophrenia who are symptomatic on their current second-generation antipsychotic (Aripiprazole, Clozapine, Quetiapine, Olanzapine, Paliperidone or Risperidone) medication.
- A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Fixed-dose, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SEP-363856 in Acutely Psychotic Patients with Schizophrenia, Followed by an Open-label Extension Phase.

Activitatea clinică într-un departament de urgență psihiatrică a stat la baza activității mele de cercetare, la dezvoltarea și publicarea unui număr de studii axate pe abordarea terapeutică a percepției, gândirii și comportamentului în tulburările psihiatrice majore, în perioada sarcinii și postpartum, precum și în managementul terapeutic al tulburărilor de comportament. Am prezentat rezultatele mai multor cercetări care aduc în centrul atenției atât abordări clasice, cât și inovatoare.

Am contribuit la elaborarea și publicarea mai multor studii majore privind titrarea rapidă a clozapinei în schizofrenie și tulburare bipolară. Studiile au evidențiat în premieră siguranța și eficiența titrării rapide a clozapinei la pacienții cu tulburare afectivă bipolară tip I refractară la tratamentul standard.

Evoluția și calitatea vieții pacienților cu schizofrenie au fost printre prioritățile studiilor mele de cercetare. M-au preocupat aspectele de ordin etic legate de tratamentul antipsihotic cu eliberare prelungită în primele episoade de psihoză, dar și tratamentul pacientelor cu schizofrenie care rămân sau doresc să rămână însărcinate. În acest sens, am publicat o serie de articole despre tratamentul antipsihotic în timpul sarcinii la pacientele diagnosticate cu schizofrenie și aspectele spitalizării nevoluntare a acestora în *Therapeutics and Clinical Risk Management* și *American Journal of Therapeutics*.

O altă temă controversată și de mare interes atât pentru familii, cât și pentru societate, este instituționalizarea pacienților cu schizofrenie. Prin multitudinea de aspecte pe care le implică, de ordin etic, moral, material și uman reprezintă mereu o provocare. Această decizie prin care libertatea pacientului cu schizofrenie este restricționată reprezintă un moment traumatizant atât pentru familie, cât și pentru pacient și generează costuri uriașe mai ales atunci când pacienții instituționalizați sunt încă tineri. Am realizat un studiu pe această temă și am publicat rezultatele în Revista de Cercetare și Intervenție Socială.

Pandemia Covid 19 a avut și încă mai are (prin efectele psihologice create) un impact semnificativ asupra stării de sănătate în întreaga lume. A existat o preocupare mare cu privire la efectul pandemiei asupra sănătății mintale a populației generale și în special asupra pacienților cu boli mintale preexistente. Studiarea prescrierii medicației antipsihotice de-a lungul pandemiei, a evoluției pacienților tratați cu clozapină în condițiile infecției cu SARS-COV-2, au fost alte preocupări în cercetare care au condus la elaborarea a 5 articole de mare interes publicate în reviste internaționale.

Tulburările de gândire și de percepție precum și modificările comportamentale afectează semnificativ funcționarea generală a pacientului, iar atunci când au un grad semnificativ de severitate influențează semnificativ calitatea vieții pacientului cu impact major asupra familiei și societății. Aceste simptome severe pot fi regăsite în multe tulburări psihiatrice, cum ar fi schizofrenia, tulburarea bipolară, depresia majoră, tulburările de personalitate, tulburările cognitive, la persoanele cu handicap intelectual și la persoanele cu abuz de substanțe. Deși indicațiile pentru utilizarea antipsihoticelor sunt limitate la un anumit grup de boli, acestea sunt frecvent utilizate ca medicamente de salvare în cazuri cu risc ridicat sau fără răspuns. Pornind de la aceste considerente, lucrarea de față prezintă o serie de cercetări care evidențiază abordarea terapeutică a tulburărilor de comportament la pacienții cu demență. În acest sens, am studiat beneficiile tratamentului cu clozapină la pacienții cu demență și în cazurile de comportament agresiv rezistent la tratamentul standard.

Printre direcțiile viitoare de cercetare se înscrie și studiul eficacității și siguranței în administrare a antipsihoticelor de a doua generație cu acțiune prelungită. Am făcut în această direcție un prim pas prin evidențierea eficacității olanzapinei cu acțiune prelungită în prevenirea recăderii în schizofrenia cu episoade catatonice. Rezultatele cercetării au fost publicate în American Journal of Therapeutics.

Planurile de viitor sunt centrate și pe dezvoltarea cercetării privind primul episod psihotic și rezistența la tratament și, de asemenea, dezvoltarea unei strategii de screening pentru detectarea demenței pentru a oferi o intervenție terapeutică timpurie.

2.2. Dezvoltarea profesională și recunoașterea națională și internațională

De la interesul științific pentru procesele de gândire și de percepție abordate în cadrul tezei de doctorat „Modele cognitive implicate în geneza ideății delirante de persecuție”, pe parcursul anilor ce au urmat am continuat cercetările atât în această direcție, cât și prin abordarea altor teme legate de patologia psihiatrică și de psihofarmacologie.

Preocuparea mea pentru sfera tulburărilor psihice aflate ca incidență în continuă creștere, cu un impact semnificativ asupra sănătății și consecințe sociale și economice majore, m-a determinat să îmi completez studiile din domeniul medicinei cu cele din domeniul psihologiei. Așadar, în anul 2008 m-am înscris la programul de master al Universității Babeș-Bolyai “Psihologie clinică, consiliere psihologică și psihoterapie” pe care l-am finalizat în anul 2010 cu o lucrare de cercetare intitulată “Factori favorizanți implicați în recădere la pacienții cu dependență de alcool”. Abuzul de substanțe psihoactive la momentul respectiv, dar și în prezent reprezintă un fenomen în continuă creștere atât la noi în țară, cât și în majoritatea țărilor lumii, constituindu-se într-o reală problemă de sănătate publică. Din aceste considerente, studierea etiologiei tulburărilor legate de abuz și dependență, ca și implementarea unor noi abordări terapeutice reprezintă o provocare și o preocupare prioritară pentru echipele multidisciplinare de specialiști. În acest sens, studiul și-a propus abordarea unor arii de funcționare bio-psiho-socială și a factorilor aparținând acestor arii cu implicație directă în procesul de recădere la pacienții cu dependență de alcool.

Am susținut un număr important de prezentări la simpozioane și manifestări științifice naționale și internaționale. Am fost prezentă la cele mai importante congrese de psihiatrie din Europa în multe cazuri cu postere și prezentări orale:

- WPC Wien 2023 - Ifteni P, **Teodorescu A**, Popa A. Concomitant medication in first episode psychosis.
- ECNP Congress 2023 – Ifteni P, **Teodorescu A**, Popa A. Therapeutic model in first episode psychosis during COVID-19 pandemic

- ECNP Congress 2021 – **Teodorescu A**, Petric PS, Ifteni P. Characteristics of patients on long term treatment with long-acting injectable antipsychotics
- EPA 2021 – Ifteni P, **Teodorescu A**. Schizophrenia long-acting antipsychotics initiation index (SLAAIL)
- ECNP Congress 2020 – Ifteni P, **Teodorescu A**. Ethical, legal, and therapeutic aspects in patients with dementia admitted to an acute psychiatric department
- EPA 2019 – Ifteni P, Petric PS, **Teodorescu A**. Association of antipsychotic polypharmacy in acute phase of schizophrenia
- WPC Lisabon 2019 – Ifteni P, **Teodorescu A**. Increasing number of dementia cases and the impact in the psychiatric hospital.
- EPA 2018 - Ifteni P, **Teodorescu A**. Clozapine: Anti-aggressive Effects in Schizophrenia
- EPA 2017 – Ifteni P, **Teodorescu A**. Reducing restraint with clozapine in involuntarily admitted patients with schizophrenia.

Ca rezultat al efortului meu de cercetare am contribuit la dezvoltarea și publicarea unui număr de articole axate pe abordarea terapeutică în mai multe afecțiuni psihiatrice, 34 dintre acestea au fost publicate în reviste indexate ISI Thomson Reuters, atât ca prim autor, cât și în colaborare cu alții.

Publicațiile de până acum din diverse reviste și jurnale au acumulat 154 citări și un H-index în Web of Science de 8, după cum se poate observa mai jos:

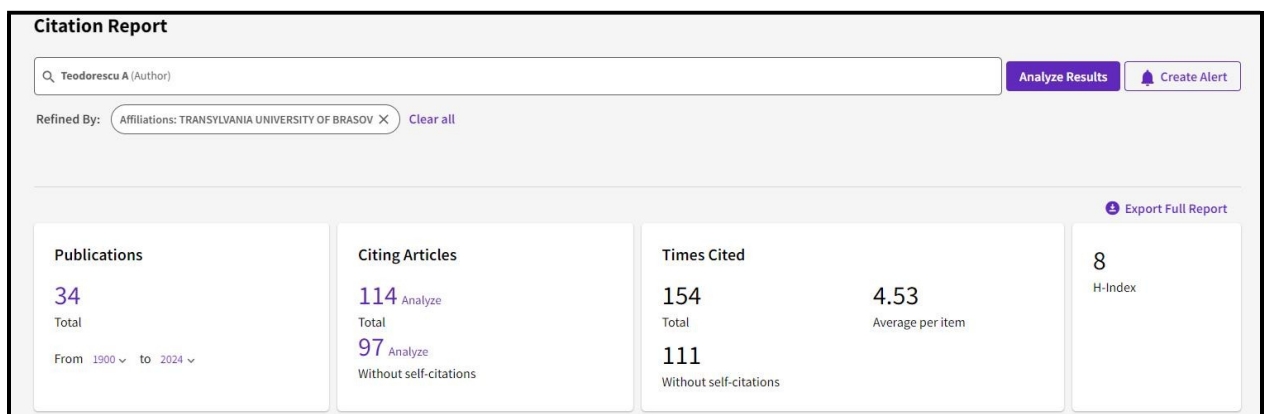


Figura 17. Citări in Clarivate ISI Web of science

2.3 Abilități de leadership și management

Completarea studiilor medicale cu cele din domeniul managementului și politicilor sanitare contribuie la creșterea eficientizării serviciilor medicale, precum și la obținerea unui raport cost-beneficiu îmbunătățit, toate în condițiile unui act medical de calitate înaltă. Dezvoltarea abilităților și competențelor manageriale, a reprezentat în acest sens pentru mine o necesitate și o oportunitate pentru formarea medicală continuă, motive pentru care am decis să urmez cursurile programului de master „Managementul strategiilor preventive și politici de sănătate” în perioada 2014-2016. Creșterea consumului de alcool în România, în special în rândul tinerilor și al femeilor care a avut drept consecință directă creșterea anuală a numărului de internări în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov (SPNBV) și a cazurilor care au necesitat asistență psihiatrică de urgență pentru o patologie cauzată de alcool, m-au determinat să studiez acest fenomen pe care ulterior l-am prezentat în cadrul lucrării de disertație “Implicațiile medicale și sociale ale consumului de alcool și consecințele asupra sistemului sanitar”. Am analizat implicațiile medicale și sociale pe care le presupune consumul patologic de alcool, precum și consecințele acestora asupra sistemului de sănătate din țara noastră.

Competențele dobândite în urma anilor de studiu la master au reprezentat o bază de cunoștințe utile pentru ocuparea, începând cu anul 2018, a funcției de Medic șef Secție Psihiatrie Clinică I din cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov. Secția Psihiatrie Clinică I este atât locul unde se desfășoară activitățile didactice cu studentii cât și unul de cercetare medicală științifică ce promovează calitatea actului medical și respectarea drepturilor pacienților.

În paralel, din anul 2022 am fost desemnată și medic coordonator al Camerei de Gardă Psihiatrie, fiind responsabilă de organizarea și desfășurarea activității medicale psihiatrice de urgență din spitalului nostru care deservește întreg județul Brașov, dar și județele limitrofe.

Capitolul 3. Dezvoltarea academică

Dezvoltarea mea academică a îmbinat activitățile didactice cu cele clinice în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov. Domeniile de interes în cercetare sunt științele comportamentului, tulburările de anxietate, psihozele, tulburările neurocognitive, depresia și psihofarmacologia.

Carierea mea academică a început în 2016 ca șef de lucrări la Universitatea Transilvania din Brașov, Facultatea de Medicină, unde în prezent sunt conferențiar universitar. De-a lungul carierei mele academice, m-am concentrat pe implicarea studenților și rezidenților de psihiatrie în procesul de învățare și motivarea acestora să exerseze modele de gândire critică de nivel superior.

În perioada 2016-2021, în calitate de șef de lucrări am fost implicată în mai multe activități academice, am susținut prelegeri de psihiatrie clinică și științe ale comportamentului studenților de la Medicină, Asistență Medicală Generală și de alte programe de studiu, în paralel fiind implicată în activitatea rezidenților în psihiatrie.

Începând cu anul 2021, ocup poziția de conferențiar universitar în cadrul Facultății de Medicină, coordonând numeroase lucrări de diploma ale studenților înscriși la diferite programe de studiu în cadrul facultății noastre, coordonez stagii de practică de vară și de asemenea, contribui la coordonarea medicilor rezidenți în vederea pregătirii în specialitatea Psihiatrie.

Sunt autor principal a 2 cărți și coautor în alta.

1. Ivașcu AD, **Teodorescu A**- Fenomenul consumului de droguri. Ed. Psihomedica, 2010, ISBN 978-606-557-014-6
2. **Teodorescu A**, Ifteni P. Caiet de lucrări practice de psihiatrie. Editura Universității Transilvania Brașov 2018, ISBN 978-606-19-1012-0.
3. Manea M, **Teodorescu A**, Manea MC – Introducere în Psihiatrie. Volumul I. Ed. Huston, 2019, ISBN: 9789730285451

**(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a
carierei**

1. Plan de dezvoltare al carierei profesionale

Calitatea îngrijirilor de sănătate este o prioritate a serviciilor medicale și presupune respectarea protocoalelor clinice și a ghidurilor de bună practică, având multiple consecințe și implicații atât la nivel economic, financiar, cât și social. În acest sens îmi propun stabilirea unor obiective ce vizează, pe de-o parte creșterea calității serviciilor medicale, de învățământ și cercetare, dar și îmbunătățirea structurii organizatorice și administrative ale secției. Aceste deziderate pot fi atinse prin promovarea eficienței și eficacității actelor medicale, continua pregătire a personalului medical, asigurarea continuității îngrijirilor, a siguranței și satisfacției pacienților.

Instruirea și formarea continuă în vederea dobândirii unor noi aptitudini, cunoștințe și competențe sunt necesare atât pentru asigurarea calității serviciilor medicale oferite, cât și pentru desfășurarea activității didactice și de cercetare. Astfel, un obiectiv important pentru viitor este să contribuim la pregătirea rezidenților în domeniul psihiatriei prin introducerea unor cursuri noi, organizarea de workshop-uri în cadrul cărora medicii rezidenți să-si îmbunătățească cunoștințele și să dobândească noi abilități, care să îi ajute în cariera profesională.

Un alt obiectiv pe termen mediu este organizarea în Brașov în parteneriat cu Universitatea Transilvania, Facultatea de Medicină a unei conferințe naționale pe teme de interes în psihiatrie cu participare națională, dar și internațională.

Medicina adicțiilor, un domeniu în continuă expansiune, cu multiple implicații medicale, sociale, economice și legale, reprezintă un alt subiect de mare interes în practica psihiatrică, motiv pentru care intenționez în viitor să dezvolt această ramură prin instruirea rezidenților și a medicilor tineri și prin introducerea unor cursuri de formare postuniversitară în domeniul adicțiilor.

2. Plan de dezvoltare al activității didactice

Ca obiectiv principal al activității didactice îmi propun dezvoltarea unor strategii și metode de predare și învățare centrate pe student, cu utilizarea unor tehnici active de însușire a cunoștințelor și îmbunătățirea metodelor de evaluare care să se axeze pe performanța studentului și pe competențele formate. Consider necesară adoptarea unor metodologii de predare moderne, cu integrarea unor aspecte interdisciplinare în activitatea didactică de predare pe lângă orele convenționale de curs și lucrări practice, care să îmbine noțiunile teoretice cu cele practice, precum și aplicarea acestora prin organizarea de workshop-uri.

Îmi propun să public noi materiale didactice (caiete de lucrări practice, îndrumare, suport de curs) care să ușureze procesul de însușire a cunoștințelor din domeniul psihiatriei și al științelor comportamentului.

Metodele activ-participative, centrate pe studenți, care îi implică pe aceștia în procesul de predare-învățare, dialogul euristic, rezolvarea de situații problematice, simulări de cazuri clinice sunt alte aspecte pe care le consider esențiale pentru motivarea studenților în procesul complex de învățare.

Doresc să inițiez colarorări cu celelalte centre universitare din țara noastră, dar și din străinătate, în vederea stabilirii unor schimburi de experiență, care să completeze metodele de predare și cercetare pe care centrul nostru universitar le promovează și să contribuie la viitoare parteneriate.

Un alt obiectiv în dezvoltarea activității didactice este reprezentat de coordonarea de lucrări de licență și de doctorat în domeniul psihiatriei cu abordarea unor noi teme de cercetare psihofarmacologică.

3. Plan de dezvoltare pentru activitatea de cercetare

Planurile de viitor sunt centrate pe dezvoltarea cercetării privind:

- tratamentul în primul episod psihotic;
- rezistența la tratament în schizofrenie;
- tratamentul antipsihotic cu eliberare prelungită;
- dezvoltarea unor strategii de screening pentru detectarea demenței pentru a oferi o intervenție terapeutică precoce;
- contribuția la elaborarea unor ghiduri de diagnostic și tratament în principalele afecțiuni psihiatrice.

O parte din aceste obiective pot fi atinse prin dezvoltarea unui laborator de cercetare psihofarmacologică și prin atragerea de fonduri din granturi de cercetare.

Rezultatele obținute în urma activităților de cercetare vor fi valorificate prin publicarea de lucrări științifice în reviste cotate ISI.

Îmi propun organizarea și participarea la manifestări științifice naționale și internaționale cu articole rezultate din cercetarea personală în domeniul psihiatriei.

Toate aceste demersuri vor avea ca rezultat creșterea reputației științifice și a vizibilității Departamentului DFPC, a Facultății de Medicina și a Universității Transilvania din Brasov.

Voi contribui la identificarea unor burse de cercetare pentru doctoranzii, masteranzii și studenții care sunt interesați de domeniul nostru și de noile metode de abordare a patologiilor psihiatrice.



(B-iii) Bibliografie

- Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Melle, I., Murray, R. M., & Pariante, C. M. (2014). A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 182. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00182>
- Abel, K. M. (2013). Fetal antipsychotic exposure in a changing landscape: seeing the future. In *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* (Vol. 202, Issue 5, pp. 321-323). <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.117556>
- ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. (2008). *Obstetrics and Gynecology*, 111(4), 1001-1020. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31816fd910>
- Aksoy Poyraz, C., Turan, Ş., Demirel, Ö. F., Usta Sağlam, N. G., Yıldız, N., & Duran, A. (2015). Effectiveness of ultra-rapid dose titration of clozapine for treatment-resistant bipolar mania: case series. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 5(4), 237-242. <https://doi.org/10.1177/2045125315584871>
- Albert, N., Bertelsen, M., Thorup, A., Petersen, L., Jeppesen, P., Le Quack, P., Krarup, G., Jørgensen, P., & Nordentoft, M. (2011). Predictors of recovery from psychosis Analyses of clinical and social factors associated with recovery among patients with first-episode psychosis after 5 years. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 257-266. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.013>
- Ali, T., Sisay, M., Tariku, M., Mekuria, A. N., & Desalew, A. (2021). Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS One*, 16(9), e0257129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257129>
- Amamou, B., Salah, W. B. H., Mhalla, A., Benzarti, N., Elloumi, H., Zaafrane, F., & Gaha, L. (2016). Use of Clozapine for Borderline Personality Disorder: A Case Report. In *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology* (Vol. 14, Issue 2, pp. 226-228). <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.2.226>
- American Psychiatric Association. (2020). *Use of Long-acting Injectables as a Clinically Necessary Treatment*. March, 2020. <https://www.psychiatry.org/FileLibrary/Psychiatrists/APA-Guidance-Long-Acting-Injectables-COVID-19.pdf>
- Andrade, C. (2014). Cause versus association in observational studies in psychopharmacology. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(8), e781-4.

<https://doi.org/10.4088/JCP.14f09362>

- Andreea, T., Petru, I., Miron, A. A., Paula-Simina, P., & Lorena, D. (2021). Clozapine for Treatment-Refractory Aggressive Behavior. *The Psychiatric Quarterly*, 92(2), 721-733. <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09839-x>
- Antonacci, D. J., & de Groot, C. M. (2000). Clozapine treatment in a population of adults with mental retardation. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(1), 22-25. <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0106>
- Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). Clozapine. (2019). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rems/%0Aindex.cfm?event5RemsDetails.page&REMS5351%0A>
- Argent, S. E., & Hill, S. A. (2014). The novel use of clozapine in an adolescent with borderline personality disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 4(4), 149-155. <https://doi.org/10.1177/2045125314532488>
- Armitage, R., Cole, D., Suppes, T., & Ozcan, M. E. (2004). Effects of clozapine on sleep in bipolar and schizoaffective disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28(7), 1065-1070. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.05.048>
- Arora, M., & Praharaj, S. K. (2006). Meningocele and ankyloblepharon following in utero exposure to olanzapine. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 21(5), 345-346. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.01.014>
- Ascher-Svanum, H., Montgomery, W. S., McDonnell, D. P., Coleman, K. A., & Feldman, P. D. (2012). Treatment-completion rates with olanzapine long-acting injection versus risperidone long-acting injection in a 12-month, open-label treatment of schizophrenia: indirect, exploratory comparisons. *International Journal of General Medicine*, 5, 391-398. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S29052>
- Asseburg, C., Willis, M., Löthgren, M., Seppälä, N., Hakala, M., & Persson, U. (2012). Hospitalisation Utilisation and Costs in Schizophrenia Patients in Finland before and after Initiation of Risperidone Long-Acting Injection. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, 791468. <https://doi.org/10.1155/2012/791468>
- Atkins, M., Burgess, A., Bottomley, C., & Riccio, M. (1997). Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatric Bulletin*, 21(4), 224-226. <https://doi.org/DOI:10.1192/pb.21.4.224>
- Baandrup, L. (2020). Polypharmacy in schizophrenia. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 126(3), 183-192. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13384>

- Babu, G. N., Thippeswamy, H., & Chandra, P. S. (2013). Use of electroconvulsive therapy (ECT) in postpartum psychosis--a naturalistic prospective study. *Archives of Women's Mental Health*, 16(3), 247-251. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0342-2>
- Baldessarini, R. J. (2013). Chemotherapy in psychiatry: Pharmacologic basis of treatments for major mental illness. In *Chemotherapy in Psychiatry: Pharmacologic Basis of Treatments for Major Mental Illness* (3rd ed.). Springer New York, NY. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3710-9>
- Baldessarini, R. J., Pompili, M., & Tondo, L. (2006). Suicide in bipolar disorder: Risks and management. *CNS Spectrums*, 11(6), 465-471. <https://doi.org/10.1017/s1092852900014681>
- Baldessarini, R. J., Salvatore, P., Khalsa, H.-M. K., Gebre-Medhin, P., Imaz, H., González-Pinto, A., Perez, J., Cruz, N., Maggini, C., & Tohen, M. (2010). Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disorders*, 12(3), 264-270. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00812.x>
- Baldessarini, R. J., Vieta, E., Calabrese, J. R., Tohen, M., & Bowden, C. L. (2010). Bipolar depression: overview and commentary. *Harvard Review of Psychiatry*, 18(3), 143-157. <https://doi.org/10.3109/10673221003747955>
- Baldez, D. P., Biazus, T. B., Rabelo-da-Ponte, F. D., Nogaro, G. P., Martins, D. S., Kunz, M., & Czepielewski, L. S. (2021). The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 126, 265-275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.028>
- Ballon, J., & Stroup, T. S. (2013). Polypharmacy for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(2), 208-213. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835d9efb>
- Barbini, B., Scherillo, P., Benedetti, F., Crespi, G., Colombo, C., & Smeraldi, E. (1997). Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *International Clinical Psychopharmacology*, 12(2), 109-112. <https://doi.org/10.1097/00004850-199703000-00006>
- Bareis, N., Olfson, M., Wall, M., & Stroup, T. S. (2022). Variation in Psychotropic Medication Prescription for Adults With Schizophrenia in the United States. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 73(5), 492-500. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.202000932>
- Barnes, T. R. E. (2011). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for

- Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(5), 567-620. <https://doi.org/10.1177/0269881110391123>
- Baser, O., Xie, L., Pesa, J., & Durkin, M. (2015). Healthcare utilization and costs of Veterans Health Administration patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate long-acting injection or oral atypical antipsychotics. *Journal of Medical Economics*, 18(5), 357-365. <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.1001514>
- Bastiampillai, T., Dhillon, R., & French, T. H. (2009). Clozapine use in treatment-resistant agitation in the setting of dementia. In *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* (Vol. 43, Issue 7, pp. 689-690). <https://doi.org/10.1080/00048670902970924>
- Bastiampillai, T., Gupta, A., & Allison, S. (2016). FDA changes clozapine monitoring guidelines: Implications for worldwide practice. *Asian Journal of Psychiatry*, 21, 19-20. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.01.012>
- Bechi, M., & Spangaro, M. (2019). *Impact of social cognitive deficits on community functioning* (pp. 89-123). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815315-4.00004-5>
- Benedetti, F., Sforzini, L., Colombo, C., Maffei, C., & Smeraldi, E. (1998). Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59(3), 103-107. <https://doi.org/10.4088/jcp.v59n0302>
- Bergink, V., Bouvy, P. F., Vervoort, J. S. P., Koorengel, K. M., Steegers, E. A. P., & Kushner, S. A. (2012). Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *The American Journal of Psychiatry*, 169(6), 609-615. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071047>
- Bergink, V., Burgerhout, K. M., Koorengel, K. M., Kamperman, A. M., Hoogendijk, W. J., Lambregtse-van den Berg, M. P., & Kushner, S. A. (2015). Treatment of psychosis and mania in the postpartum period. *The American Journal of Psychiatry*, 172(2), 115-123. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121652>
- Bergink, V., Rasgon, N., & Wisner, K. L. (2016). Postpartum Psychosis: Madness, Mania, and Melancholia in Motherhood. *The American Journal of Psychiatry*, 173(12), 1179-1188. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16040454>
- Beri, A., & Boydell, J. (2014). Clozapine in borderline personality disorder: a review of the evidence. *Annals of Clinical Psychiatry : Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 26(2), 139-144.
- Berle, J. Ø., & Spigset, O. (2005). [Are mood stabilizers beneficial in the treatment of

- schizophrenia?]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*, 125(13), 1809-1812.
- Bethesda, M. (1999). *Alzheimer's and dementia | National Institute on Aging*. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-and-dementia>
- Biswasl, P. N., Wilton, L. V, Pearcel, G. L., Freemantle, S., & Shakir, S. A. (2001). The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 15(4), 265-271. <https://doi.org/10.1177/026988110101500405>
- Bogers, J. P. A. M., Schulte, P. F. J., Van Dijk, D., Bakker, B., & Cohen, D. (2016). Clozapine Underutilization in the Treatment of Schizophrenia: How Can Clozapine Prescription Rates Be Improved? In *Journal of clinical psychopharmacology* (Vol. 36, Issue 2, pp. 109-111). <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000478>
- Bojdani, E., Rajagopalan, A., Chen, A., Gearin, P., Olcott, W., Shankar, V., Cloutier, A., Solomon, H., Naqvi, N. Z., Batty, N., Festin, F. E. D., Tahera, D., Chang, G., & DeLisi, L. E. (2020). COVID-19 Pandemic: Impact on psychiatric care in the United States. *Psychiatry Research*, 289, 113069. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113069>
- Bora, E., & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 744-755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>
- Bowie, C. R., Depp, C., McGrath, J. A., Wolyniec, P., Mausbach, B. T., Thornquist, M. H., Luke, J., Patterson, T. L., Harvey, P. D., & Pulver, A. E. (2010). Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 167(9), 1116-1124. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101406>
- Brissos, S., Veguilla, M. R., Taylor, D., & Balanzá-Martinez, V. (2014). The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 4(5), 198-219. <https://doi.org/10.1177/2045125314540297>
- Brockington, I. F., Cernik, K. F., Schofield, E. M., Downing, A. R., Francis, A. F., & Keelan, C. (1981). Puerperal Psychosis. Phenomena and diagnosis. *Archives of General Psychiatry*, 38(7), 829-833. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780320109013>
- Brown, D., Larkin, F., Sengupta, S., Romero-Ureclay, J. L., Ross, C. C., Gupta, N.,

- Vinestock, M., & Das, M. (2014). Clozapine: an effective treatment for seriously violent and psychopathic men with antisocial personality disorder in a UK high-security hospital. *CNS Spectrums*, *19*(5), 391-402. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000157>
- Brunner, E., Falk, D., Jones, M., Dey, D., & Shatapathy, C. (2013). Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: A review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacology & Toxicology*, *14*, 38. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-38>
- Byerly, M., Fisher, R., Whatley, K., Holland, R., Varghese, F., Carmody, T., Magouirk, B., & Rush, A. J. (2005). A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *133*(2-3), 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.11.002>
- Calabrese, J. R., Kimmel, S. E., Woyshville, M. J., Rapport, D. J., Faust, C. J., Thompson, P. A., & Meltzer, H. Y. (1996). Clozapine for treatment-refractory mania. *The American Journal of Psychiatry*, *153*(6), 759-764. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.6.759>
- Carton, L., Cottencin, O., Lapeyre-Mestre, M., Geoffroy, P. A., Favre, J., Simon, N., Bordet, R., & Rolland, B. (2015). Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Current Pharmaceutical Design*, *21*(23), 3280-3297. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150619092903>
- Cascade, E., Kalali, A. H., & Cummings, J. L. (2008). Use of atypical antipsychotics in the elderly. *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))*, *5*(7), 28-31.
- Casey, D. E., Daniel, D. G., Wassef, A. A., Tracy, K. A., Wozniak, P., & Sommerville, K. W. (2003). Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *28*(1), 182-192. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300023>
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J., & Whiteford, H. A. (2018). Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(6), 1195-1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Chengappa, K. N., Ebeling, T., Kang, J. S., Levine, J., & Parepally, H. (1999). Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *60*(7), 477-484. <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0710>

- Chengappa, K. N. R., Baker, R. W., & Sirri, C. (1995). The Successful Use of Clozapine in Ameliorating Severe Self Mutilation In A Patient With Borderline Personality Disorder. *Journal of Personality Disorders*, 9, 76-82. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:144337591>
- Chi, M. H., Hsiao, C. Y., Chen, K. C., Lee, L.-T., Tsai, H. C., Hui Lee, I., Chen, P. S., & Yang, Y. K. (2016). The readmission rate and medical cost of patients with schizophrenia after first hospitalization - A 10-year follow-up population-based study. *Schizophrenia Research*, 170(1), 184-190. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.025>
- Chiu, C.-T., Wang, Z., Hunsberger, J. G., & Chuang, D.-M. (2013). Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. *Pharmacological Reviews*, 65(1), 105-142. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005512>
- Chopra, N., & de Leon, J. (2016). Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: A case report verified with autopsy. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 51(1), 104-115. <https://doi.org/10.1177/0091217415621269>
- Chow, T. W., Fridhandler, J. D., Binns, M. A., Lee, A., Merrilees, J., Rosen, H. J., Kettle, R., & Miller, B. L. (2012). Trajectories of behavioral disturbance in dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 31(1), 143-149. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111916>
- Citrome, L. (2004). Treatment-resistant schizophrenia: What role for mood stabilizers? *Current Psychiatry*, 3(12), 23-40.
- Citrome, L. (2021). Long-acting injectable antipsychotics: what, when, and how. *CNS Spectrums*, 26(2), 118-129. <https://doi.org/DOI:10.1017/S1092852921000249>
- Citrome, L., Levine, J., & Allingham, B. (2000). Changes in Use of Valproate and Other Mood Stabilizers for Patients With Schizophrenia From 1994 to 1998. *Psychiatric Services*, 51(5), 634-638. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.51.5.634>
- Cohen, S. A., & Underwood, M. T. (1994). The use of clozapine in a mentally retarded and aggressive population. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 55(10), 440-444.
- Connellan, K., Bartholomaeus, C., Due, C., & Riggs, D. W. (2017). A systematic review of research on psychiatric mother-baby units. *Archives of Women's Mental Health*, 20(3), 373-388. <https://doi.org/10.1007/s00737-017-0718-9>
- Correll, C. U., Chepke, C., Gionfriddo, P., Parks, J., Foxworth, P., Basu, A., Brister, T. S., Brown, D., Clarke, C., & Hassoun, Y. (2022). The post COVID-19 healthcare landscape and the use of long-acting injectable antipsychotics for individuals with schizophrenia and bipolar I disorder: the importance of an integrated collaborative-

- care approach. *BMC Psychiatry*, 22(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03685-w>
- Correll, C. U., Citrome, L., Haddad, P. M., Lauriello, J., Olfson, M., Calloway, S. M., & Kane, J. M. (2016). The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the Evidence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(suppl 3), 1-24. <https://doi.org/10.4088/JCP.15032su1>
- Correll, C. U., & Lauriello, J. (2018). Long-Acting Injectable Antipsychotics: Where Do They Fit in the Treatment Plan? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(1). <https://doi.org/10.4088/JCP.AL17017WC1C>
- Correll, C. U., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., Thapa-Chhetri, N., Fornaro, M., Gallicchio, D., Collantoni, E., Pigato, G., Favaro, A., Monaco, F., Kohler, C., Vancampfort, D., Ward, P. B., Gaughran, F., Carvalho, A. F., & Stubbs, B. (2017). Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(2), 163-180. <https://doi.org/10.1002/wps.20420>
- Cowman, M., Holleran, L., Lonergan, E., O'Connor, K., Birchwood, M., & Donohoe, G. (2021). Cognitive Predictors of Social and Occupational Functioning in Early Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Cross-Sectional and Longitudinal Data. *Schizophrenia Bulletin*, 47(5), 1243-1253. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab033>
- Cowman, M., Lonergan, E., Burke, T., Bowie, C. R., Corvin, A., Morris, D. W., O'Connor, K., & Donohoe, G. (2022). Evidence supporting the use of a brief cognitive assessment in routine clinical assessment for psychosis. *Schizophrenia (Heidelberg, Germany)*, 8(1), 113. <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00322-z>
- da Silva, L., & Johnstone, E. C. (1981). A follow-up study of severe puerperal psychiatric illness. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 139, 346-354. <https://doi.org/10.1192/bjp.139.4.346>
- Daniel, D. G. (2000). Antipsychotic treatment of psychosis and agitation in the elderly. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61 Suppl 1, 49-52.
- Das, A. K., Malik, A., & Haddad, P. M. (2014). A qualitative study of the attitudes of patients in an early intervention service towards antipsychotic long-acting injections. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 4(5), 179-185. <https://doi.org/10.1177/2045125314542098>

- de Leon, J. (2014). *Updated Practice Guidelines for the Use of Clozapine in Adult Individuals with Intellectual Disabilities*.
- Detke, H. C., Zhao, F., & Witte, M. M. (2012). Efficacy of olanzapine long-acting injection in patients with acutely exacerbated schizophrenia: an insight from effect size comparison with historical oral data. *BMC Psychiatry*, *12*(1), 51. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-51>
- Di Florio, A., Jones, L., Forty, L., Gordon-Smith, K., Blackmore, E. R., Heron, J., Craddock, N., & Jones, I. (2014). Mood disorders and parity - a clue to the aetiology of the postpartum trigger. *Journal of Affective Disorders*, *152-154*(100), 334-339. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.09.034>
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5™*. (5th edition.). (2013). [Book]. American Psychiatric Publishing, a division of American Psychiatric Association.
- Diaz, F. J., Santoro, V., Spina, E., Cogollo, M., Rivera, T. E., Botts, S., & de Leon, J. (2008). Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry*, *41*(3), 81-91. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1004591>
- Dobber, J., Latour, C., de Haan, L., Scholte Op Reimer, W., Peters, R., Barkhof, E., & van Meijel, B. (2018). Medication adherence in patients with schizophrenia: a qualitative study of the patient process in motivational interviewing. *BMC Psychiatry*, *18*(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1724-9>
- Dold, M., Li, C., Gillies, D., & Leucht, S. (2013). Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *23*(9), 1023-1033. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.03.001>
- Dold, M., Li, C., Tardy, M., Khorsand, V., Gillies, D., & Leucht, S. (2012). Benzodiazepines for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*(11), CD006391. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006391.pub2>
- Doucet, S., Jones, I., Letourneau, N., Dennis, C.-L., & Blackmore, E. R. (2011). Interventions for the prevention and treatment of postpartum psychosis: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health*, *14*(2), 89-98. <https://doi.org/10.1007/s00737-010-0199-6>
- Durand, D., Strassnig, M., Sabbag, S., Gould, F., Twamley, E. W., Patterson, T. L., &

- Harvey, P. D. (2015). Factors influencing self-assessment of cognition and functioning in schizophrenia: implications for treatment studies. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(2), 185-191.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.008>
- Electronic Medicines Compendium: Summary of product characteristics for ZYPADHERA 210 mg, 300 mg, and 405 mg, powder and solvent for prolonged release suspension for injection.* (2009).
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21361/S>
- Ellis, T., Cudkowicz, M. E., Sexton, P. M., & Growdon, J. H. (2000). Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(3), 364-369.
<https://doi.org/10.1176/jnp.12.3.364>
- Enătescu, I., Craina, M., Gluhovschi, A., Giurgi-Onucu, C., Hogeia, L., Nussbaum, L. A., Bernad, E., Simu, M., Cosman, D., Iacob, D., Marinescu, I., & Enătescu, V. R. (2021). The role of personality dimensions and trait anxiety in increasing the likelihood of suicide ideation in women during the perinatal period. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, 42(3), 242-252.
<https://doi.org/10.1080/0167482X.2020.1734790>
- Ennis, Z. N., & Damkier, P. (2015). Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116(4), 315-320.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.12372>
- Enticott, P. G., Ogloff, J. R. P., & Bradshaw, J. L. (2008). Response inhibition and impulsivity in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 157(1-3), 251-254.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.04.007>
- European Medicines Agency: Assessment report for Zypadhera.* (2008).
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Zypadhera/H-890-en6.pdf>
- Evans, D., Wood, J., & Lambert, L. (2003). Patient injury and physical restraint devices: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing*, 41(3), 274-282.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2003.02501.x>
- Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., & Möller, H.-J. (2005). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World*

- Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 6(3), 132-191.
<https://doi.org/10.1080/15622970510030090>
- Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G., & Farde, L. (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 158(1-3), 156-162.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.034>
- Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J. R., & Grann, M. (2009). Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 6(8), e1000120.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000120>
- Fazel, S., Lichtenstein, P., Grann, M., Goodwin, G. M., & Långström, N. (2010). Bipolar disorder and violent crime: new evidence from population-based longitudinal studies and systematic review. *Archives of General Psychiatry*, 67(9), 931-938.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.97>
- Ferns, T., & Cork, A. (2008). Managing alcohol related aggression in the emergency department (Part I). *International Emergency Nursing*, 16(1), 43-47.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ienj.2007.12.001>
- Filia, S. L., Wheelhouse, A., Lee, S. J., Main, M., de Castella, A., Wilkins, S., & Kulkarni, J. (2012). Transitioning patients taking clozapine from the public to private/GP shared-care setting: barriers and criteria. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(3), 225-231. <https://doi.org/10.1177/0004867411433210>
- Focht, A., & Kellner, C. H. (2012). Electroconvulsive therapy (ECT) in the treatment of postpartum psychosis. *The Journal of ECT*, 28(1), 31-33.
<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182315aa8>
- Fontanella, C. A., Campo, J. V., Phillips, G. S., Hiance-Steelesmith, D. L., Sweeney, H. A., Tam, K., Lehrer, D., Klein, R., & Hurst, M. (2016). Benzodiazepine use and risk of mortality among patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(5), 661-667.
<https://doi.org/10.4088/JCP.15m10271>
- Frankenburg, F. R., & Zanarini, M. C. (1993). Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. *Comprehensive Psychiatry*, 34(6), 402-405.
[https://doi.org/10.1016/0010-440x\(93\)90065-c](https://doi.org/10.1016/0010-440x(93)90065-c)
- Freeman, M. P. (2013). Pregnancy and psychiatric disorders: inherent risks and treatment decisions. In *The Journal of clinical psychiatry* (Vol. 74, Issue 4, pp. 373-374). <https://doi.org/10.4088/JCP.13f08356>
- Frogley, C., Anagnostakis, K., Mitchell, S., Mason, F., Taylor, D., Dickens, G., &

- Picchioni, M. M. (2013). A case series of clozapine for borderline personality disorder. *Annals of Clinical Psychiatry : Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 25(2), 125-134.
- Frye, M. A., Ketter, T. A., Altshuler, L. L., Denicoff, K., Dunn, R. T., Kimbrell, T. A., Corá-Locatelli, G., & Post, R. M. (1998). Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *Journal of Affective Disorders*, 48(2-3), 91-104. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(97\)00160-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(97)00160-2)
- Furiak, N. M., Ascher-Svanum, H., Klein, R. W., Smolen, L. J., Lawson, A. H., Montgomery, W., & Conley, R. R. (2011). Cost-effectiveness of olanzapine long-acting injection in the treatment of patients with schizophrenia in the United States: a micro-simulation economic decision model. *Current Medical Research and Opinion*, 27(4), 713-730. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.554533>
- Gannon, J. M., Conlogue, J., Sherwood, R., Nichols, J., Ballough, J. R., Fredrick, N. M., & Chengappa, K. N. R. (2020). Long acting injectable antipsychotic medications: Ensuring care continuity during the COVID-19 pandemic restrictions. In *Schizophrenia research* (Vol. 222, pp. 532-533). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.001>
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. In *The American journal of psychiatry* (Vol. 167, Issue 6, pp. 686-693). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>
- Gareri, P., De Fazio, P., Russo, E., Marigliano, N., De Fazio, S., & De Sarro, G. (2008). The safety of clozapine in the elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*, 7(5), 525-538. <https://doi.org/10.1517/14740338.7.5.525>
- Gazarian, M., Kelly, M., McPhee, J. R., Graudins, L. V, Ward, R. L., & Campbell, T. J. (2006). Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *The Medical Journal of Australia*, 185(10), 544-548. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.x>
- Gefenas, E. (2007). Balancing ethical principles in emergency medicine research. *Science and Engineering Ethics*, 13(3), 281-288. <https://doi.org/10.1007/s11948-007-9029-2>
- Gilden, J., Kamperman, A. M., Munk-Olsen, T., Hoogendijk, W. J. G., Kushner, S. A., & Bergink, V. (2020). Long-Term Outcomes of Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(2). <https://doi.org/10.4088/JCP.19r12906>

- Gill, S. S., Rochon, P. A., Herrmann, N., Lee, P. E., Sykora, K., Gunraj, N., Normand, S.-L. T., Gurwitz, J. H., Marras, C., Wodchis, W. P., & Mamdani, M. (2005). Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *330*(7489), 445. <https://doi.org/10.1136/bmj.38330.470486.8F>
- González-Blanch, C., Perez-Iglesias, R., Pardo-García, G., Rodríguez-Sánchez, J. M., Martínez-García, O., Vázquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2010). Prognostic value of cognitive functioning for global functional recovery in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, *40*(6), 935-944. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991267>
- González-Rodríguez, A., & Seeman, M. V. (2019). The association between hormones and antipsychotic use: a focus on postpartum and menopausal women. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *9*, 2045125319859973. <https://doi.org/10.1177/2045125319859973>
- Goodwin, F. K., & Jamison, K. (2008). Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression, Second Edition. *Psychological Medicine*, *38*(1), 147-148. <https://doi.org/10.1017/s0033291707001936>
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, *387*(10027), 1561-1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Green, A. I., Tohen, M., Patel, J. K., Banov, M., DuRand, C., Berman, I., Chang, H., Zarate, C. J., Posener, J., Lee, H., Dawson, R., Richards, C., Cole, J. O., & Schatzberg, A. F. (2000). Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(6), 982-986. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.6.982>
- Green, A., Stephenson, T., Whiskey, E., & Shergill, S. S. (2019). Closure beyond clozapine: successfully averting rebound symptoms in a patient with schizoaffective disorder and agranulocytosis. *BJPsych Open*, *5*(3), e43. <https://doi.org/10.1192/bjo.2019.31>
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2019). Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *18*(2), 146-161. <https://doi.org/10.1002/wps.20624>
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the “right stuff”? In

- Schizophrenia Bulletin* (Vol. 26, Issue 1, pp. 119-136). National Institute of Mental Health. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430>
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Möller, H.-J., & Kasper, S. (2010). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11(2), 81-109. <https://doi.org/10.3109/15622970903555881>
- Guy, W. (1976). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology / William Guy* (N. I. of M. H. (U. S.). P. R. B. D. of E. R. Programs (Ed.)). U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.
- Habermann, F., Fritzsche, J., Fuhlbrück, F., Wacker, E., Allignol, A., Weber-Schoendorfer, C., Meister, R., & Schaefer, C. (2013). Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: A prospective, cohort study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(4), 453-462. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318295fe12>
- Haddad, C., Salameh, P., Hallit, S., Obeid, S., Haddad, G., Clément, J.-P., & Calvet, B. (2021). Cross-cultural adaptation and validation of the Arabic version of the BACS scale (the brief assessment of cognition in schizophrenia) among chronic schizophrenic inpatients. *BMC Psychiatry*, 21(1), 223. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03228-9>
- Haddad, P. M., Brain, C., & Scott, J. (2014). Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Related Outcome Measures*, 5, 43-62. <https://doi.org/10.2147/PROM.S42735>
- Halverson, T. F., Orleans-Pobee, M., Merritt, C., Sheeran, P., Fett, A.-K., & Penn, D. L. (2019). Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 105, 212-219. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.020>
- Hammock, R., Levine, W. R., & Schroeder, S. R. (2001). Brief report: effects of clozapine on self-injurious behavior of two risperidone nonresponders with mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(1), 109-113. <https://doi.org/10.1023/a:1005626100084>

- Harlow, B. L., Vitonis, A. F., Sparen, P., Cnattingius, S., Joffe, H., & Hultman, C. M. (2007). Incidence of hospitalization for postpartum psychotic and bipolar episodes in women with and without prior prepregnancy or prenatal psychiatric hospitalizations. *Archives of General Psychiatry*, *64*(1), 42-48. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.42>
- Harvey, P. D., Bosia, M., Cavallaro, R., Howes, O. D., Kahn, R. S., Leucht, S., Müller, D. R., Penadés, R., & Vita, A. (2022). Cognitive dysfunction in schizophrenia: An expert group paper on the current state of the art. *Schizophrenia Research. Cognition*, *29*, 100249. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2022.100249>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., Möller, H. J., Altamura, A. C., Andreasen, N., Barnes, T. R. E., Ceylan, M. E., Ollivier, J. C., Crow, T., Danaci, A. E., David, A., Davidson, M., Deakin, B., Elkis, H., ... Yamawaki, S. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World Journal of Biological Psychiatry*, *14*(1), 2-44. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.739708>
- Hill, R., Law, D., Yelland, C., & Sved Williams, A. (2019). Treatment of postpartum psychosis in a mother-baby unit: do both mother and baby benefit? *Australasian Psychiatry : Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, *27*(2), 121-124. <https://doi.org/10.1177/1039856218822743>
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, *4*(4), 295-301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
- Hori, H., Katsuki, A., Atake, K., & Yoshimura, R. (2018). Effects of Continuing Oral Risperidone vs. Switching from Risperidone to Risperidone Long-Acting Injection on Cognitive Function in Stable Schizophrenia Patients: A Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 74. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00074>
- Ifteni, P.-I., & Teodorescu, A. (2017). Prevention of Catatonia With Olanzapine Long-Acting Injectable. *American Journal of Therapeutics*, *24*(5), e599-e601. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000479>
- Ifteni, P., Correll, C. U., Burtea, V., Kane, J. M., & Manu, P. (2014). Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophrenia Research*, *155*(1-3), 72-76. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.011>

- Ifteni, P., Correll, C. U., Nielsen, J., Burtea, V., Kane, J. M., & Manu, P. (2014). Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *166*, 168-172. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.020>
- Ifteni, P., Dima, L., & Teodorescu, A. (2020). Long-acting injectable antipsychotics treatment during COVID-19 pandemic - A new challenge. *Schizophrenia Research*, *220*(xxxx), 265-266. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.030>
- Ifteni, P., Grudnikoff, E., Koppel, J., Kremen, N., Correll, C. U., Kane, J. M., & Manu, P. (2015). Haloperidol and sudden cardiac death in dementia: autopsy findings in psychiatric inpatients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *30*(12), 1224-1229. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/gps.4277>
- Ifteni, P., Moga, M. A., Burtea, V., & Correll, C. U. (2014). Schizophrenia relapse after stopping olanzapine treatment during pregnancy: a case report. In *Therapeutics and clinical risk management* (Vol. 10, pp. 901-904). <https://doi.org/10.2147/TCRM.S70545>
- Ifteni, P., Nielsen, J., Burtea, V., Correll, C. U., Kane, J. M., & Manu, P. (2014). Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(1), 25-29. <https://doi.org/10.1111/acps.12241>
- Ifteni, P., Petric, P.-S., & Teodorescu, A. (2021). Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index (ROLIN). *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 767756. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.767756>
- Ifteni, P., Szalontay, A. S., & Teodorescu, A. (2017). Reducing Restraint With Clozapine in Involuntarily Admitted Patients With Schizophrenia. *American Journal of Therapeutics*, *24*(2), e222-e226. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000533>
- Ifteni, P., Teodorescu, A., Moga, M. A., Pascu, A. M., & Miclaus, R. S. (2017). Switching bipolar disorder patients treated with clozapine to another antipsychotic medication: a mirror image study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *13*, 201-204. <https://doi.org/10.2147/NDT.S122367>
- Imaz, M. L., Oriolo, G., Torra, M., Soy, D., García-Esteve, L., & Martin-Santos, R. (2018). Clozapine Use During Pregnancy and Lactation: A Case-Series Report. In *Frontiers in pharmacology* (Vol. 9, p. 264). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00264>
- Iqbal, M. M., Aneja, A., Rahman, A., Megna, J., Freemont, W., Shiplo, M., Nihilani, N., & Lee, K. (2005). The potential risks of commonly prescribed antipsychotics: during pregnancy and lactation. *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))*, *2*(8), 36-44.
- Işık, M. (2018). Postpartum psychosis. *Eastern Journal of Medicine*, *23*(1), 60-63.

<https://doi.org/10.5505/ejm.2018.62207>

- Iyer, S., Banks, N., Roy, M.-A., Tibbo, P., Williams, R., Manchanda, R., Chue, P., & Malla, A. (2013). A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: Part I-patient perspectives. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 58(5 Suppl 1), 14S-22S. <https://doi.org/10.1177/088740341305805s03>
- Jaeger, M., & Rossler, W. (2010). Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Research*, 175(1-2), 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.11.003>
- Johnson, S., Sathyaseelan, M., Charles, H., Jeyaseelan, V., & Jacob, K. S. (2012). Insight, psychopathology, explanatory models and outcome of schizophrenia in India: a prospective 5-year cohort study. *BMC Psychiatry*, 12, 159. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-159>
- Johnstone, E. C., & Geddes, J. (1994). How high is the relapse rate in schizophrenia? *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 382, 6-10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb05858.x>
- Jones, I., & Craddock, N. (2001). Familiality of the puerperal trigger in bipolar disorder: results of a family study. *The American Journal of Psychiatry*, 158(6), 913-917. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.913>
- Jones, I., Hamshere, M., Nangle, J.-M., Bennett, P., Green, E., Heron, J., Segurado, R., Lambert, D., Holmans, P., Corvin, A., Owen, M., Jones, L., Gill, M., & Craddock, N. (2007). Bipolar affective puerperal psychosis: genome-wide significant evidence for linkage to chromosome 16. *The American Journal of Psychiatry*, 164(7), 1099-1104. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.7.1099>
- Kaar, S. J., Natesan, S., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2020). Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*, 172, 107704. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kamble, P., Chen, H., Sherer, J., & Aparasu, R. R. (2008). Antipsychotic drug use among elderly nursing home residents in the United States. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 6(4), 187-197.

- <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2008.10.002>
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45(9), 789-796. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Kane, J. M. (2006). Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67 Suppl 5, 9-14.
- Kane, J. M., Agid, O., Baldwin, M. L., Howes, O., Lindenmayer, J.-P., Marder, S., Olfson, M., Potkin, S. G., & Correll, C. U. (2019). Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 80(2). <https://doi.org/10.4088/JCP.18com12123>
- Kane, J. M., & Correll, C. U. (2019). Optimizing Treatment Choices to Improve Adherence and Outcomes in Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 80(5). <https://doi.org/10.4088/JCP.IN18031AH1C>
- Kane, J. M., Detke, H. C., Naber, D., Sethuraman, G., Lin, D. Y., Bergstrom, R. F., & McDonnell, D. (2010). Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 167(2), 181-189. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.07081221>
- Kane, J. M., Kishimoto, T., & Correll, C. U. (2013a). Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *Journal of Clinical Epidemiology*, 66(8 Suppl), S37-41. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.01.012>
- Kane, J. M., Kishimoto, T., & Correll, C. U. (2013b). Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 12(3), 216-226. <https://doi.org/10.1002/wps.20060>
- Kane, J. M., McEvoy, J. P., Correll, C. U., & Llorca, P.-M. (2021). Controversies Surrounding the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotic Medications for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *CNS Drugs*, 35(11), 1189-1205. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00861-6>
- Kane, J. M., Peters-Strickland, T., Baker, R. A., Hertel, P., Eramo, A., Jin, N., Perry, P. P., Gara, M., McQuade, R. D., Carson, W. H., & Sanchez, R. (2014). Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week,

- randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(11), 1254-1260. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09168>
- Kane, J. M., Schooler, N. R., Marcy, P., Achtyes, E. D., Correll, C. U., & Robinson, D. G. (2019). Patients With Early-Phase Schizophrenia Will Accept Treatment With Sustained-Release Medication (Long-Acting Injectable Antipsychotics): Results From the Recruitment Phase of the PRELAPSE Trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 80(3). <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12546>
- Kane, J. M., Schooler, N. R., Marcy, P., Correll, C. U., Achtyes, E. D., Gibbons, R. D., & Robinson, D. G. (2020). Effect of Long-Acting Injectable Antipsychotics vs Usual Care on Time to First Hospitalization in Early-Phase Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 77(12), 1217-1224. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2076>
- Kant, R., Chalansani, R., Chengappa, K. N. R., & Dieringer, M. F. (2004). The off-label use of clozapine in adolescents with bipolar disorder, intermittent explosive disorder, or posttraumatic stress disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 14(1), 57-63. <https://doi.org/10.1089/104454604773840490>
- Kapfhammer, H.-P., Reininghaus, E. Z., Fitz, W., & Lange, P. (2014). Clinical course of illness in women with early onset puerperal psychosis: a 12-year follow-up study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(10), 1096-1104. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08769>
- Keefe, R. S. E., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M., Poe, M. P., & Coughenour, L. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research*, 68(2-3), 283-297. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.011>
- Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R., Servis, M., Walaszek, A., Buckley, P., Lenzenweger, M. F., Young, A. S., Degenhardt, A., & Hong, S.-H. (2020). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 177(9), 868-872. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Keks, N., Schwartz, D., & Hope, J. (2019). Stopping and switching antipsychotic drugs. *Australian Prescriber*, 42(5), 152-157. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.052>
- Kemp, B., Bongartz, K., & Rath, W. (2003). [Psychic disturbances in the postpartum period: an increasing problem?]. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*,

- 207(5), 159-165. <https://doi.org/10.1055/s-2003-43419>
- Kemp, R., Hayward, P., Applewhaite, G., Everitt, B., & David, A. (1996). Compliance therapy in psychotic patients: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *312*(7027), 345-349. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7027.345>
- Kendell, R. E., Chalmers, J. C., & Platz, C. (1987). Epidemiology of puerperal psychoses. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *150*, 662-673. <https://doi.org/10.1192/bjp.150.5.662>
- Kent, L., O'Reilly, D., & Maguire, A. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on psychotropic medication uptake in Northern Ireland: a population-wide trend analysis. *The Lancet*, *398*, S2. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02545-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02545-9)
- Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., & Jones, P. B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *132*(2-3), 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.017>
- Kim, S.-W., Shin, I.-S., Kim, J.-M., Lee, S.-H., Lee, Y.-H., Yang, S.-J., & Yoon, J.-S. (2009). Effects of switching to long-acting injectable risperidone from oral atypical antipsychotics on cognitive function in patients with schizophrenia. *Human Psychopharmacology*, *24*(7), 565-573. <https://doi.org/10.1002/hup.1057>
- Kirkbride, J. B., Hameed, Y., Ankireddypalli, G., Ioannidis, K., Crane, C. M., Nasir, M., Kabacs, N., Metastasio, A., Jenkins, O., Espandian, A., Spyridi, S., Ralevic, D., Siddabattuni, S., Walden, B., Adeoye, A., Perez, J., & Jones, P. B. (2017). The Epidemiology of First-Episode Psychosis in Early Intervention in Psychosis Services: Findings From the Social Epidemiology of Psychoses in East Anglia [SEPEA] Study. *The American Journal of Psychiatry*, *174*(2), 143-153. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16010103>
- Kirschner, M., Theodoridou, A., Fusar-Poli, P., Kaiser, S., & Jäger, M. (2013). Patients' and clinicians' attitude towards long-acting depot antipsychotics in subjects with a first episode of psychosis. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *3*(2), 89-99. <https://doi.org/10.1177/2045125312464106>
- Kishimoto, T., Agarwal, V., Kishi, T., Leucht, S., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Molecular Psychiatry*, *18*(1), 53-66. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.143>
- Kishimoto, T., Hagi, K., Kurokawa, S., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2021). Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of

- schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *The Lancet Psychiatry*, 8(5), 387-404. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00039-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00039-0)
- Kishimoto, T., Nitta, M., Borenstein, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(10), 957-965. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08440>
- Kishimoto, T., Sanghani, S., Russ, M. J., Marsh, A. N., Morris, J., Basu, S., John, M., & Kane, J. M. (2017). Indications for and use of long-acting injectable antipsychotics: consideration from an inpatient setting. *International Clinical Psychopharmacology*, 32(3), 161-168. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000165>
- Kline, E., Hendel, V., Friedman-Yakoobian, M., Mesholam-Gately, R. I., Findeisen, A., Zimmet, S., Wojcik, J. D., Petryshen, T. L., Woo, T.-U. W., Goldstein, J. M., Shenton, M. E., Keshavan, M. S., McCarley, R. W., & Seidman, L. J. (2019). A comparison of neurocognition and functioning in first episode psychosis populations: do research samples reflect the real world? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 54(3), 291-301. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1631-x>
- Klinger, G., Stahl, B., Fusar-Poli, P., & Merlob, P. (2013). Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatric Endocrinology Reviews : PER*, 10(3), 308-317.
- Kornhuber, J., & Weller, M. (1991). Postpartum psychosis and mastitis: a new indication for clozapine? In *The American journal of psychiatry* (Vol. 148, Issue 12, pp. 1751-1752). <https://doi.org/10.1176/ajp.148.12.1751a>
- Kryzhanovskaya, L. A., Robertson-Plouch, C. K., Xu, W., Carlson, J. L., Merida, K. M., & Dittmann, R. W. (2009). The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(2), 247-258. <https://doi.org/10.4088/jcp.08m03538>
- Lacro, J. P., Dunn, L. B., Dolder, C. R., Leckband, S. G., & Jeste, D. V. (2002). Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10), 892-909. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1007>
- Lader, M. (1995). What is relapse in schizophrenia? *International Clinical Psychopharmacology*, 9 Suppl 5, 5-9. <https://doi.org/10.1097/00004850-199501005-00002>

- Lähteenvuo, M., & Tiihonen, J. (2021). Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations. *Drugs*, 81(11), 1273-1284. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
- Lally, J., Ajnakina, O., Stubbs, B., Cullinane, M., Murphy, K. C., Gaughran, F., & Murray, R. M. (2017). Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 211(6), 350-358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.201475>
- Lally, J., Gaughran, F., Timms, P., & Curran, S. R. (2016). Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 9, 117-129. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S115741>
- Langan Martin, J., McLean, G., Cantwell, R., & Smith, D. J. (2016). Admission to psychiatric hospital in the early and late postpartum periods: Scottish national linkage study. *BMJ Open*, 6(1), e008758. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008758>
- Law, M. R., Soumerai, S. B., Ross-Degnan, D., & Adams, A. S. (2008). A longitudinal study of medication nonadherence and hospitalization risk in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(1), 47-53. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0107>
- Lee, H. B., Hanner, J. A., Yokley, J. L., Appleby, B., Hurowitz, L., & Lyketsos, C. G. (2007). Clozapine for treatment-resistant agitation in dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20(3), 178-182. <https://doi.org/10.1177/0891988707303335>
- Lee, S., Rothbard, A. B., & Noll, E. L. (2012). Length of inpatient stay of persons with serious mental illness: effects of hospital and regional characteristics. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 63(9), 889-895. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201100412>
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., & Kreyenbuhl, J. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *The American Journal of Psychiatry*, 161(2 Suppl), 1-56.
- Leong, C., Kowalec, K., Eltonsy, S., Bolton, J. M., Enns, M. W., Tan, Q., Yogendran, M., Chateau, D., Delaney, J. A., Sareen, J., Falk, J., Spiwak, R., Logsetty, S., & Alessi-Severini, S. (2022). Psychotropic Medication Use Before and During COVID-19: A Population-Wide Study . In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13).

- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.886652>
- Leslie, D. L., Mohamed, S., & Rosenheck, R. A. (2009). Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 60(9), 1175-1181. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.9.1175>
- Leucht, C., Heres, S., Kane, J. M., Kissling, W., Davis, J. M., & Leucht, S. (2011). Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophrenia Research*, 127(1-3), 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.020>
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 382(9896), 951-962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Leucht, S., Crippa, A., Sifakis, S., Patel, M. X., Orsini, N., & Davis, J. M. (2020). Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 177(4), 342-353. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
- Leucht, S., Helfer, B., Dold, M., Kissling, W., & McGrath, J. (2014). Carbamazepine for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(5), CD001258. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001258.pub3>
- Leucht, S., Helfer, B., Dold, M., Kissling, W., & McGrath, J. J. (2015). Lithium for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(10), CD003834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003834.pub3>
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Furukawa, T., Cipriani, A., Geddes, J., & Davis, J. M. (2015). Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), 1397-1402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv037>
- Li, X.-B., Tang, Y.-L., Wang, C.-Y., & de Leon, J. (2015). Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorders*, 17(3), 235-247. <https://doi.org/10.1111/bdi.12272>
- Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., & Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological Psychiatry*,

- 50(11), 884-897. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01303-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01303-8)
- Lim, W. K., Chew, Q. H., He, Y.-L., Si, T.-M., Chiu, F.-K. H., Xiang, Y.-T., Kato, T. A., Kanba, S., Shinfuku, N., Lee, M.-S., Park, S.-C., Park, Y.-C., Chong, M.-Y., Lin, S.-K., Yang, S.-Y., Tripathi, A., Avasthi, A., Grover, S., Kallivayalil, R. A., ... Sim, K. (2020). Coprescription of mood stabilizers in schizophrenia, dosing, and clinical correlates: An international study. *Human Psychopharmacology*, 35(6), 1-7. <https://doi.org/10.1002/hup.2752>
- Lin, C.-H., Chen, F.-C., Chan, H.-Y., & Hsu, C.-C. (2019). Time to Rehospitalization in Patients With Schizophrenia Receiving Long-Acting Injectable Antipsychotics or Oral Antipsychotics. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(9), 541-547. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz035>
- Lin, H.-C., Chen, I.-J., Chen, Y.-H., Lee, H.-C., & Wu, F.-J. (2010). Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophrenia Research*, 116(1), 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.10.011>
- Lin, S.-K. (2020). Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(2), 125-131. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz068>
- Llorca, P.-M., Bobes, J., Fleischhacker, W. W., Heres, S., Moore, N., Bent-Enakhil, N., Sapin, C., Loze, J.-Y., Nylander, A.-G., & Patel, M. X. (2018). Baseline results from the European non-interventional Antipsychotic Long acting injection in schizophrenia (ALTO) study. *European Psychiatry*, 52, 85-94. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.04.004>
- Llorca, P. M., Abbar, M., Courtet, P., Guillaume, S., Lancrenon, S., & Samalin, L. (2013). Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry*, 13, 340. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-340>
- Lochhead, J. D., Nelson, M. A., & Schneider, A. L. (2016). Risks and Benefits of Rapid Clozapine Titration. In *Mental illness* (Vol. 8, Issue 1, p. 6457). <https://doi.org/10.4081/mi.2016.6457>
- Lorena, D., Repanovici, A., Purcaru, D., & Rogozea, L. (2014). INFORMED CONSENT AND E-COMMUNICATION IN MEDICINE. *Revista Română de Bioetică*, 12, 37-46.
- Lysaker, P. H., Pattison, M. L., Leonhardt, B. L., Phelps, S., & Vohs, J. L. (2018). Insight in schizophrenia spectrum disorders: relationship with behavior, mood and perceived quality of life, underlying causes and emerging treatments. *World*

- Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(1), 12-23. <https://doi.org/10.1002/wps.20508>
- Manu, P., Sarvaiya, N., Rogozea, L. M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2016). Benign Ethnic Neutropenia and Clozapine Use: A Systematic Review of the Evidence and Treatment Recommendations. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(7), e909-16. <https://doi.org/10.4088/JCP.15r10085>
- Marcus, S. C., Zummo, J., Pettit, A. R., Stoddard, J., & Doshi, J. A. (2015). Antipsychotic Adherence and Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics Following Hospital Discharge. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 21(9), 754-768. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.9.754>
- Martin, A., Bessonova, L., Hughes, R., Doane, M. J., Sullivan, A. K. O., Snook, K., Cichewicz, A., Weiden, P. J., & Harvey, P. D. (2022). Systematic Review of Real-World Treatment Patterns of Oral Antipsychotics and Associated Economic Burden in Patients with Schizophrenia in the United States. *Advances in Therapy*, 39(9), 3933-3956. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02232-z>
- Masuzawa, T., Hashimoto, T., & Yotsumoto, K. (2022). Subjectively-assessed cognitive impairment and neurocognition associations in schizophrenia inpatients. *Schizophrenia Research. Cognition*, 27, 100218. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100218>
- McDonnell, D. P., Landry, J., & Detke, H. C. (2014). Long-term safety and efficacy of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a 6-year, multinational, single-arm, open-label study. *International Clinical Psychopharmacology*, 29(6), 322-331. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000038>
- McFarlane, W. R. (2016). Family Interventions for Schizophrenia and the Psychoses: A Review. *Family Process*, 55(3), 460-482. <https://doi.org/10.1111/famp.12235>
- McKee, K. A., Crocker, C. E., & Tibbo, P. G. (2021). Long-acting injectable antipsychotic (LAI) prescribing trends during COVID-19 restrictions in Canada: a retrospective observational study. *BMC Psychiatry*, 21(1), 633. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03646-9>
- Meltzer, H., & Kostakoglu, A. (2001). *Treatment Resistant Schizophrenia in Comprehensive Care of Schizophrenia: A Textbook of Clinical Management*. JL a. R. Murray.
- Meltzer, H. Y. (1997). Treatment-resistant schizophrenia--the role of clozapine. *Current*

- Medical Research and Opinion*, 14(1), 1-20.
<https://doi.org/10.1185/03007999709113338>
- Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., & Potkin, S. (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry*, 60(1), 82-91. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>
- Meyers, K. J., Upadhyaya, H. P., Landry, J. L., Chhabra-Khanna, R., Falk, D. M., Seetharama Rao, B., & Jones, M. E. (2017). Postinjection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia receiving olanzapine long-acting injection: results from a large observational study. *BJPsych Open*, 3(4), 186-192. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.004382>
- Miller, D. D. (2004). Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 6(Suppl 2), 3-7.
- Miron, A.-A., Teodorescu, A., Ifteni, P., Irimie, C. A., Dima, L., & Petric, P.-S. (2022). Switch from Olanzapine Long-Acting Injectable to its Oral Equivalent during COVID-19 Pandemic: a Real World Observational Study. *The Psychiatric Quarterly*, 93(2), 627-635. <https://doi.org/10.1007/s11126-021-09924-9>
- Miron, A. A., Ifteni, P. I., Teodorescu, A., & Petric, P. S. (2022). Long-Acting Injectable Antipsychotics (LAIs) Prescribing Trends during the COVID-19 Pandemic in Romania. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/healthcare10071265>
- Misawa, F., Kishimoto, T., Hagi, K., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2016). Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 176(2-3), 220-230. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.018>
- Mitchell, A. J., Vancampfort, D., Sweers, K., van Winkel, R., Yu, W., & De Hert, M. (2013). Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 306-318. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
- Mittal, V., Kurup, L., Williamson, D., Muralee, S., & Tampi, R. R. (2011). Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 26(1), 10-28. <https://doi.org/10.1177/1533317510390351>

- Moga, S., Teodorescu, A., Ifteni, P., Gavris, C., & Petric, P.-S. (2021). Inflammatory Response in SARS-CoV-2 Infection of Patients with Schizophrenia and Long-Term Antipsychotic Treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *17*, 3053-3060. <https://doi.org/10.2147/NDT.S325062>
- Moga, S., Teodorescu, A., Ifteni, P., Petric, P.-S., & Miron, A.-A. (2022). Clozapine and Neutropenia in Patients with Schizophrenia and SARS-CoV-2 Infection. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *18*, 977-983. <https://doi.org/10.2147/NDT.S361405>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *134*, 382-389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Murugesan, D., Ellakakumar, S., & Muthu, A. (2015). Postpartum psychosis: Management rarely with extreme doses of drugs. *Karnataka Anaesthesia Journal*, *1*, 213-216. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:76032653>
- Nager, A., Szulkin, R., Johansson, S.-E., Johansson, L.-M., & Sundquist, K. (2013). High lifelong relapse rate of psychiatric disorders among women with postpartum psychosis. *Nordic Journal of Psychiatry*, *67*(1), 53-58. <https://doi.org/10.3109/08039488.2012.675590>
- Nakanishi, M., Okumura, Y., & Ogawa, A. (2018). Physical restraint to patients with dementia in acute physical care settings: effect of the financial incentive to acute care hospitals. *International Psychogeriatrics*, *30*(7), 991-1000. <https://doi.org/10.1017/S104161021700240X>
- Nasrallah, H. A. (2018). Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: Relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality. *Schizophrenia Research*, *197*, 69-70. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.004>
- Newport, D. J., Calamaras, M. R., DeVane, C. L., Donovan, J., Beach, A. J., Winn, S., Knight, B. T., Gibson, B. B., Viguera, A. C., Owens, M. J., Nemeroff, C. B., & Stowe, Z. N. (2007). Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(8), 1214-1220. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111886>
- Nielsen, J., Correll, C. U., Manu, P., & Kane, J. M. (2013). Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *The Journal of Clinical Psychiatry*, *74*(6), 603-613; quiz 613. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r08064>
- Nielsen, J., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2012). Real-world effectiveness of clozapine in

- patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disorders*, 14(8), 863-869. <https://doi.org/10.1111/bdi.12018>
- Novick, D., Haro, J. M., Bertsch, J., & Haddad, P. M. (2010). Incidence of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia in schizophrenia: thirty-six-month results from the European schizophrenia outpatient health outcomes study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 531-540. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181f14098>
- Offord, S., Wong, B., Mirski, D., Baker, R. A., & Lin, J. (2013). Healthcare resource usage of schizophrenia patients initiating long-acting injectable antipsychotics vs oral. *Journal of Medical Economics*, 16(2), 231-239. <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.751025>
- Ohi, K., Sumiyoshi, C., Fujino, H., Yasuda, Y., Yamamori, H., Fujimoto, M., Sumiyoshi, T., & Hashimoto, R. (2017). A Brief Assessment of Intelligence Decline in Schizophrenia As Represented by the Difference between Current and Premorbid Intellectual Quotient. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 293. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00293>
- Osborne, L. M. (2018). Recognizing and Managing Postpartum Psychosis: A Clinical Guide for Obstetric Providers. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 45(3), 455-468. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.04.005>
- Oxford Health Biomedical Research Centre. (2020). *How to manage patients on long-acting injectable (LAI, or depot) antipsychotics during the COVID-19 pandemic*. <https://oxfordhealthbrc.nihr.ac.uk/our-work/oxppl/table-4-lai/>
- Pacchiarotti, I., León-Caballero, J., Murru, A., Verdolini, N., Furio, M. A., Pancheri, C., Valentí, M., Samalin, L., Roigé, E. S., González-Pinto, A., Montes, J. M., Benabarre, A., Crespo, J. M., de Dios Perrino, C., Goikolea, J. M., Gutiérrez-Rojas, L., Carvalho, A. F., & Vieta, E. (2016). Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(10), 1562-1578. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.008>
- Parellada, E., & Bioque, M. (2016). Barriers to the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Management of Schizophrenia. *CNS Drugs*, 30(8), 689-701. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0350-7>
- Parikh, T., Goyal, D., Scarff, J. R., & Lippmann, S. (2014). Antipsychotic drugs and safety concerns for breast-feeding infants. *Southern Medical Journal*, 107(11), 686-688. <https://doi.org/10.14423/SMJ.00000000000000190>

- Park, S.-C., Choi, M. Y., Choi, J., Park, E., Tchoe, H. J., Suh, J. K., Kim, Y. H., Won, S. H., Chung, Y.-C., Bae, K.-Y., Lee, S.-K., Park, C. M., & Lee, S.-H. (2018). Comparative Efficacy and Safety of Long-acting Injectable and Oral Second-generation Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience : The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 16(4), 361-375. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.4.361>
- Parker, G. F. (2002). Clozapine and borderline personality disorder. In *Psychiatric services (Washington, D.C.)* (Vol. 53, Issue 3, pp. 348-349). <https://doi.org/10.1176/appi.ps.53.3.348-a>
- Pascu, A. M., Ifteni, P., Teodorescu, A., Burtea, V., & Correll, C. U. (2015). Delayed identification and diagnosis of Huntington's disease due to psychiatric symptoms. *International Journal of Mental Health Systems*, 9, 33. <https://doi.org/10.1186/s13033-015-0026-6>
- Patel, M. X., Bent-Enakhil, N., Sapin, C., di Nicola, S., Loze, J.-Y., Nylander, A.-G., & Heres, S. (2020). Attitudes of European physicians towards the use of long-acting injectable antipsychotics. *BMC Psychiatry*, 20(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02530-2>
- Patel, M. X., Haddad, P. M., Chaudhry, I. B., McLoughlin, S., & David, A. S. (2009). Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *Journal of Psychopharmacology*, 24(10), 1473-1482. <https://doi.org/10.1177/0269881109104882>
- Paton, C., Banham, S., & Whitmore, J. (2000). Benzodiazepines in schizophrenia: Is there a trend towards long-term prescribing? *Psychiatric Bulletin*, 24(3), 113-115. [https://doi.org/DOI: 10.1192/pb.24.3.113](https://doi.org/DOI:10.1192/pb.24.3.113)
- Paton, C., Citrome, L., Fernandez-Egea, E., Rendora, O., & Barnes, T. R. E. (2022). Who is prescribed valproate and how carefully is this treatment reviewed in UK mental health services? Data from a clinical audit. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 12, 20451253221110016. <https://doi.org/10.1177/20451253221110016>
- Pereira, S., & Pinto, R. (1997). A survey of the attitudes of chronic psychiatric patients living in the community toward their medication. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95(6), 464-468. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1997.tb10133.x>
- Perlis, R. H., Welge, J. A., Vornik, L. A., Hirschfeld, R. M. A., & Keck, P. E. J. (2006).

- Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(4), 509-516. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0401>
- Pfuhlmann, B., Stoeber, G., & Beckmann, H. (2002). Postpartum psychoses: prognosis, risk factors, and treatment. *Current Psychiatry Reports*, 4(3), 185-190.
- Pilon, D., Joshi, K., Tandon, N., Lafeuille, M.-H., Kamstra, R. L., Emond, B., & Lefebvre, P. (2017). Treatment patterns in Medicaid patients with schizophrenia initiated on a first- or second-generation long-acting injectable versus oral antipsychotic. *Patient Preference and Adherence*, 11, 619-629. <https://doi.org/10.2147/PPA.S127623>
- Pompili, M., Baldessarini, R. J., Forte, A., Erbutto, D., Serafini, G., Fiorillo, A., Amore, M., & Girardi, P. (2016). Do atypical antipsychotics have antisuicidal effects? A hypothesis-generating overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(10). <https://doi.org/10.3390/ijms17101700>
- Potkin, S., Bera, R., Zubek, D., & Lau, G. (2013). Patient and prescriber perspectives on long-acting injectable (LAI) antipsychotics and analysis of in-office discussion regarding LAI treatment for schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 13, 261. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-261>
- Poyraz, C. A., Özdemir, A., Sağlam, N. G. U., Turan, Ş., Poyraz, B. Ç., Tomruk, N., & Duran, A. (2016). Rapid Clozapine Titration in Patients with Treatment Refractory Schizophrenia. *The Psychiatric Quarterly*, 87(2), 315-322. <https://doi.org/10.1007/s11126-015-9394-y>
- Prakash, C., & Nagle-Yang, S. (2019). Postpartum psychosis: protecting mother and infant. *Current Psychiatry*, 18(4), 12-21.
- Premkumar, T. S., & Pick, J. (2006). Lamotrigine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005962.pub2>
- Puranen, A., Koponen, M., Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Tiihonen, J., & Taipale, H. (2023). Real-world effectiveness of mood stabilizer use in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 147(3), 257-266. <https://doi.org/10.1111/acps.13498>
- Puranen, A., Koponen, M., Tanskanen, A., Tiihonen, J., & Taipale, H. (2020). Use of antidepressants and mood stabilizers in persons with first-episode schizophrenia. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(5), 711-718. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02830-2>
- Purcaru, D., Preda, A., Popa, D., Moga, M. A., & Rogozea, L. (2014). Informed consent: how much awareness is there? *PloS One*, 9(10), e110139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110139>

- Raguraman, J., Vijay Sagar, K. J., & Chandrasekaran, R. (2005). Effectiveness of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Indian Journal of Psychiatry*, *47*(2), 102-105. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.55955>
- Rai, S., Pathak, A., & Sharma, I. (2015). Postpartum psychiatric disorders: Early diagnosis and management. *Indian Journal of Psychiatry*, *57*(Suppl 2), S216-21. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.161481>
- Ramkisson, R., Campbell, M., & Agius, M. (2008). The clinical dilemma--prescribing in pregnancy. *Psychiatria Danubina*, *20*(1), 88-90.
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, *264*(19), 2511-2518.
- Reis, M., & Källén, B. (2008). Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *28*(3), 279-288. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318172b8d5>
- Reymann, S., Schoretsanitis, G., Egger, S. T., Mohonko, A., Kirschner, M., Vetter, S., Homan, P., Seifritz, E., & Burrer, A. (2022). Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Inpatients with Schizophrenia Spectrum Disorder in an Academic Psychiatric Hospital in Switzerland. *Journal of Personalized Medicine*, *12*(3). <https://doi.org/10.3390/jpm12030441>
- Robinson, G. E., & Stewart, D. E. (1986). Postpartum psychiatric disorders. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, *134*(1), 31-37.
- Rodriguez-Cabezas, L., & Clark, C. (2018). Psychiatric Emergencies in Pregnancy and Postpartum. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, *61*(3), 615-627. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000377>
- Ronaldson, K. J., Fitzgerald, P. B., Taylor, A. J., Topliss, D. J., Wolfe, R., & McNeil, J. J. (2012). Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophrenia Research*, *141*(2-3), 173-178. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.018>
- Rowe, M., Gowda, B. A., Taylor, D., Hannam, S., & Howard, L. M. (2012). Neonatal hypoglycaemia following maternal olanzapine therapy during pregnancy: a case report. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *2*(6), 265-268. <https://doi.org/10.1177/2045125312460395>
- Rundgren, S., Brus, O., Båve, U., Landén, M., Lundberg, J., Nordanskog, P., &

- Nordenskjöld, A. (2018). Improvement of postpartum depression and psychosis after electroconvulsive therapy: A population-based study with a matched comparison group. *Journal of Affective Disorders*, 235, 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.043>
- Rutledge, E., O'Regan, M., & Mohan, D. (2007). Borderline personality disorder and clozapine. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 24(1), 40-41. <https://doi.org/10.1017/S0790966700010156>
- Safferman, A., Lieberman, J. A., Kane, J. M., Szymanski, S., & Kinon, B. (1991). Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophrenia Bulletin*, 17(2), 247-261. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.2.247>
- Sajatovic, M., Ross, R., Legacy, S. N., Byerly, M., Kane, J. M., DiBiasi, F., Fitzgerald, H., & Correll, C. U. (2018). Initiating/maintaining long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia/schizoaffective or bipolar disorder - expert consensus survey part 2. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 1475-1492. <https://doi.org/10.2147/NDT.S167485>
- Sajatovic, M., Ross, R., Legacy, S. N., Correll, C. U., Kane, J. M., DiBiasi, F., Fitzgerald, H., & Byerly, M. (2018). Identifying patients and clinical scenarios for use of long-acting injectable antipsychotics - expert consensus survey part 1. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 1463-1474. <https://doi.org/10.2147/NDT.S167394>
- Schaffer, A., Isometsä, E. T., Tondo, L., H Moreno, D., Turecki, G., Reis, C., Cassidy, F., Sinyor, M., Azorin, J.-M., Kessing, L. V., Ha, K., Goldstein, T., Weizman, A., Beautrais, A., Chou, Y.-H., Diazgranados, N., Levitt, A. J., Zarate, C. A. J., Rihmer, Z., & Yatham, L. N. (2015). International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/bdi.12271>
- Schneider, L. S., Tariot, P. N., Lyketsos, C. G., Dagerman, K. S., Davis, K. L., Davis, S., Hsiao, J. K., Jeste, D. V., Katz, I. R., Olin, J. T., Pollock, B. G., Rabins, P. V., Rosenheck, R. A., Small, G. W., Lebowitz, B., & Lieberman, J. A. (2001). National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer disease trial methodology. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 9(4), 346-360.
- Schöpf, J., & Rust, B. (1994). Follow-up and family study of postpartum psychoses. Part I: Overview. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 244(2),

- 101-111. <https://doi.org/10.1007/BF02193527>
- Schulte, P. F. J., van Dijk, D., Cohen, D., Bogers, J., & Bakker, B. (2014). Comment on “effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia”. In *Acta psychiatrica Scandinavica* (Vol. 130, Issue 1, pp. 69-70). <https://doi.org/10.1111/acps.12274>
- Shafrin, J., Silverstein, A. R., MacEwan, J. P., Lakdawalla, D. N., Hatch, A., & Forma, F. M. (2019). Using Information on Patient Adherence to Antipsychotic Medication to Understand Their Adherence to Other Medications. *P & T : A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 44(6), 350-357.
- Shah, P., Iwata, Y., Plitman, E., Brown, E. E., Caravaggio, F., Kim, J., Nakajima, S., Hahn, M., Remington, G., Gerretsen, P., & Graff-Guerrero, A. (2018). The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Research*, 268, 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.070>
- Sharma, V. (2003). Pharmacotherapy of postpartum psychosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 4(10), 1651-1658. <https://doi.org/10.1517/14656566.4.10.1651>
- Sharma, V., Smith, A., & Mazmanian, D. (2006). Olanzapine in the prevention of postpartum psychosis and mood episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 8(4), 400-404. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00335.x>
- Shiovitz, T. M., Welke, T. L., Tigel, P. D., Anand, R., Hartman, R. D., Sramek, J. J., Kurtz, N. M., & Cutler, N. R. (1996). Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. *Schizophrenia Bulletin*, 22(4), 591-595. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.4.591>
- Silbermann, R. M., Beenen, F., & de Jong, H. (1975). Clinical treatment of post partum delirium with perfenazine and lithium carbonate. *Psychiatria Clinica*, 8(6), 314-326.
- Sim, F., Sweetman, I., Kapur, S., & Patel, M. X. (2015). Re-examining the role of benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a systematic review. *Journal of Psychopharmacology* (Oxford, England), 29(2), 212-223. <https://doi.org/10.1177/0269881114541013>
- Sit, D., Rothschild, A. J., & Wisner, K. L. (2006). A review of postpartum psychosis. *Journal of Women's Health* (2002), 15(4), 352-368. <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.352>
- Smith, R. L., Tveito, M., Kyllesø, L., Jukic, M. M., Ingelman-Sundberg, M., Andreassen, O. A., & Molden, E. (2021). Rates of complete nonadherence among atypical antipsychotic drugs: A study using blood samples from 13,217 outpatients with

- psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, 228, 590-596. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.11.025>
- Solmi, M., Murru, A., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Veronese, N., Fornaro, M., Stubbs, B., Monaco, F., Vieta, E., Seeman, M. V, Correll, C. U., & Carvalho, A. F. (2017). Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 13, 757-777. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>
- Sparshatt, A., Jones, S., & Taylor, D. (2008). Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. *CNS Drugs*, 22(1), 49-72. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822010-00004>
- Spearing, M. K., Post, R. M., Leverich, G. S., Brandt, D., & Nolen, W. (1997). Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Research*, 73(3), 159-171. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(97\)00123-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(97)00123-6)
- Spinelli, M. G. (2009). Postpartum psychosis: detection of risk and management. *The American Journal of Psychiatry*, 166(4), 405-408. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08121899>
- Spyropoulou, A. C., Zervas, I. M., & Soldatos, C. R. (2006). Hip dysplasia following a case of olanzapine exposed pregnancy: a questionable association. *Archives of Women's Mental Health*, 9(4), 219-222. <https://doi.org/10.1007/s00737-006-0138-8>
- Stahl, S. M. (2014). Long-acting injectable antipsychotics: Shall the last be first? *CNS Spectrums*, 19(1), 3-5. <https://doi.org/10.1017/S1092852913001016>
- Steinert, T., Schmidt-Michel, P. O., & Kaschka, W. P. (1996). Considerable improvement in a case of obsessive-compulsive disorder in an emotionally unstable personality disorder, borderline type under treatment with clozapine. *Pharmacopsychiatry*, 29(3), 111-114. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979555>
- Stimmel, G. L. (1996). Benzodiazepines in schizophrenia. *Pharmacotherapy*, 16(6 Pt 2), 148S-151S; discussion 166S-168S.
- Stip, E., & Lachaine, J. (2018). Real-world effectiveness of long-acting antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 3957 patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and other diagnoses in Quebec. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(11), 287-301. <https://doi.org/10.1177/2045125318782694>
- Strømme, M. F., Mellesdal, L. S., Bartz-Johannessen, C. A., Kroken, R. A., Krogenes, M. L., Mehlum, L., & Johnsen, E. (2022). Use of Benzodiazepines and Antipsychotic Drugs Are Inversely Associated With Acute Readmission Risk in Schizophrenia.

- Journal of Clinical Psychopharmacology*, 42(1), 37-42.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001497>
- Sung, K., Kim, S., & Kim, E. (2018). Change in Cognitive Function after Antipsychotics Treatment : A Pilot Study of Long-Acting Injectable versus Oral Form. *Kjsr*, 21(2), 74-80. <https://doi.org/10.16946/kjsr.2018.21.2.74>
- Sutter, A. L., & Bourgeois, M. (1994). [Emotional and psychiatric postpartum complications]. *Contraception, fertilité, sexualité (1992)*, 22(1), 61-64.
- Świtaj, P., Anczewska, M., Chrostek, A., Sabariego, C., Cieza, A., Bickenbach, J., & Chatterji, S. (2012). Disability and schizophrenia: a systematic review of experienced psychosocial difficulties. *BMC Psychiatry*, 12, 193. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-193>
- Szalontay, A. S., Burtea, V., & Ifteni, P. (2015). Predictors of Institutionalization in Dementia. *Revista de Cercetare Si Interventie Sociala*, 49, 249-256.
- Szarmach, J., Włodarczyk, A., Cubała, W. J., & Wiglusz, M. S. (2017). Benzodiazepines as adjunctive therapy in treatment refractory symptoms of schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 29(Suppl 3), 349-352.
- Taipale, H., Mittendorfer-Rutz, E., Alexanderson, K., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., & Tiihonen, J. (2018). Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 197, 274-280. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
- Takekita, Y., Koshikawa, Y., Fabbri, C., Sakai, S., Sunada, N., Onohara, A., Nishida, K., Yoshimura, M., Kato, M., Serretti, A., & Kinoshita, T. (2016). Cognitive function and risperidone long-acting injection vs. paliperidone palmitate in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized, pilot trial. *BMC Psychiatry*, 16, 172. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0883-9>
- Takeuchi, H., Siu, C., Remington, G., Fervaha, G., Zipursky, R. B., Foussias, G., & Agid, O. (2019). Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(6), 1036-1042. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0278-3>
- Targum, S. D., Davenport, Y. B., & Webster, M. J. (1979). Postpartum mania in bipolar manic-depressive patients withdrawn from lithium carbonate. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 167(9), 572-574. <https://doi.org/10.1097/00005053-197909000-00009>

- Tariot, P. N., Salzman, C., Yeung, P. P., Pultz, J., & Rak, I. W. (2000). Long-Term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clinical Therapeutics*, 22(9), 1068-1084. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(00\)80085-5](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)80085-5)
- Taylor, C. L., Stewart, R. J., & Howard, L. M. (2019). Relapse in the first three months postpartum in women with history of serious mental illness. *Schizophrenia Research*, 204, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.037>
- Taylor, D. M., Velaga, S., & Werneke, U. (2018). Reducing the stigma of long acting injectable antipsychotics-current concepts and future developments. *Nordic Journal of Psychiatry*, 72(sup1), S36-S39. <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1525638>
- Temmingh, H., & Stein, D. J. (2015). Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs*, 29(10), 819-832. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0282-7>
- Teodorescu, A., Dima, L., Ifteni, P., & Rogozea, L. M. (2018). Clozapine for Treatment-Refractory Behavioral Disturbance in Dementia. *American Journal of Therapeutics*, 25(3), e320-e325. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000735>
- Teodorescu, A., Dima, L., Popa, M. A., Moga, M. A., Bîgiu, N. F., & Ifteni, P. (2020). Antipsychotics in Postpartum Psychosis. *American Journal of Therapeutics*, 28(3), e341-e348. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001218>
- Teodorescu, A., Ifteni, P., Moga, M. A., Burtea, V., & Bigiu, N. (2017). Dilemma of treating schizophrenia during pregnancy: a Case series and a review of literature. *BMC Psychiatry*, 17(1), 311. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1475-z>
- Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enksson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2017). Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 686-693. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1322>
- Tiihonen, J., Taipale, H., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C. U., & Tanskanen, A. (2019). Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 76(5), 499-507. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>
- Timmerman, L., Stronks, D. L., Groeneweg, J. G., & Huygen, F. J. (2016). Prevalence and determinants of medication non-adherence in chronic pain patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 60(4), 416-431. <https://doi.org/10.1111/aas.12697>

- Toto, S., Grohmann, R., Bleich, S., Frieling, H., Maier, H. B., Greil, W., Cordes, J., Schmidt-Kraepelin, C., Kasper, S., Stübner, S., Degner, D., Druschky, K., Zindler, T., & Neyazi, A. (2019). Psychopharmacological Treatment of Schizophrenia Over Time in 30 908 Inpatients: Data From the AMSP Study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(9), 560-573. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz037>
- Tseng, P.-T., Chen, Y.-W., Chung, W., Tu, K.-Y., Wang, H.-Y., Wu, C.-K., & Lin, P.-Y. (2016). Significant Effect of Valproate Augmentation Therapy in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis Study. *Medicine*, 95(4), e2475-e2475. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002475>
- Uguz, F. (2016). Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(3), 244-252. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000491>
- Valdimarsdóttir, U., Hultman, C. M., Harlow, B., Cnattingius, S., & Sparén, P. (2009). Psychotic illness in first-time mothers with no previous psychiatric hospitalizations: a population-based study. *PLoS Medicine*, 6(2), e13. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000013>
- Van Kammen, D. P. (1977). gamma-Aminobutyric acid (Gaba) and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 134(2), 138-143. <https://doi.org/10.1176/ajp.134.2.138>
- VanderKruik, R., Barreix, M., Chou, D., Allen, T., Say, L., & Cohen, L. S. (2017). The global prevalence of postpartum psychosis: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 17(1), 272. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1427-7>
- Ventura, J., Subotnik, K. L., Guzik, L. H., Helleman, G. S., Gitlin, M. J., Wood, R. C., & Nuechterlein, K. H. (2011). Remission and recovery during the first outpatient year of the early course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 132(1), 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.025>
- Vieta, E., & Sanchez-Moreno, J. (2008). Acute and long-term treatment of mania. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(2), 165-179. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.2/evieta>
- Vohra, A. K. (2010). Treatment of severe borderline personality disorder with clozapine. *Indian Journal of Psychiatry*, 52(3), 267-269. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.70989>
- Walburn, J., Gray, R., Gournay, K., Quraishi, S., & David, A. S. (2001). Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *The British*

- Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 179, 300-307.
<https://doi.org/10.1192/bjp.179.4.300>
- Wang, Y., Xia, J., Helfer, B., Li, C., & Leucht, S. (2016). Valproate for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD004028.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004028.pub4>
- Weller, M., & Kornhuber, J. (1992). [Differential neuroleptic treatment of schizophrenic psychoses in puerperium: advantages of the atypical neuroleptic clozapine]. *Der Nervenarzt*, 63(7), 440-441.
- Wells. (2018). *NHS Foundation Trust. Version 4. Clozapine Guidelines*.
<http://www.southernhealth.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID577706&type5full&servicetype5Inline>
- Wilkowska, A., Wiglusz, M. S., & Cubaáa, W. J. (2019). Clozapine: Promising treatment for suicidality in bipolar disorder. *Psychiatria Danubina*, 31, 574-578.
- Winton-Brown, T. T., Elanjithara, T., Power, P., Coentre, R., Blanco-Polaina, P., & McGuire, P. (2017). Five-fold increased risk of relapse following breaks in antipsychotic treatment of first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 179, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.029>
- Wittich, C. M., Burkle, C. M., & Lanier, W. L. (2012). Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(10), 982-990.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>
- Włodarczyk, A., Szarmach, J., Cubała, W. J., & Wiglusz, M. S. (2017). Benzodiazepines in combination with antipsychotic drugs for schizophrenia: GABA-ergic targeted therapy. *Psychiatria Danubina*, 29(Suppl 3), 345-348.
- Wong, J., & Delva, N. (2007). Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 52(7), 457-463. <https://doi.org/10.1177/070674370705200708>
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines* (Vol. 1). World Health Organization.
- World Health Organization. (2003). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization.
- Wu, C.-S., Wang, S.-C., & Liu, S.-K. (2015). Clozapine use reduced psychiatric hospitalization and emergency room visits in patients with bipolar disorder independent of improved treatment regularity in a three-year follow-up period. *Bipolar Disorders*, 17(4), 415-423. <https://doi.org/10.1111/bdi.12261>

- Xi, S.-J., Shen, M.-X., Wang, Y., Zhou, W., Xiao, S.-Y., Tebes, J. K., & Yu, Y. (2021). Depressive symptoms, anxiety symptoms, and their co-occurrence among people living with schizophrenia in China: Prevalence and correlates. *Journal of Clinical Psychology, 77*(10), 2137-2146. <https://doi.org/10.1002/jclp.23141>
- Yager. (2014). *Can clozapine dosing be titrated rapidly and safely?* NEJM J Watch. <https://www.jwatch.org/na34980/2014/06/25/can-clozapinedosing-be-titrated-rapidly-and-safely>
- Yatham, L. N. (2003). Acute and maintenance treatment of bipolar mania: the role of atypical antipsychotics. *Bipolar Disorders, 5 Suppl 2*, 7-19. <https://doi.org/10.1111/j.1399-2406.2003.00060.x>
- Yeo, S.-U., Park, J.-I., Jang, J.-M., Kang, N.-I., Cui, Y., Kim, M.-G., Kim, H.-M., Jung, A.-J., & Chung, Y.-C. (2017). Acceptance rate of long-acting injection after short information: a survey in patients with first- and multiple-episode psychoses and their caregivers. *Early Intervention in Psychiatry, 11*(6), 509-516. <https://doi.org/10.1111/eip.12262>
- Yeshayahu, Y. (2007). The use of olanzapine in pregnancy and congenital cardiac and musculoskeletal abnormalities. In *The American journal of psychiatry* (Vol. 164, Issue 11, pp. 1759-1760). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010176>
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science, 133*, 429-435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
- Zarzar, T., & McEvoy, J. (2013). Clozapine for self-injurious behavior in individuals with borderline personality disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 3*(5), 272-274. <https://doi.org/10.1177/2045125313484323>
- Zhang, L., He, S., He, L., Yu, W., He, S., Li, Y., Yu, Y., Zheng, Q., Huang, J., Shen, Y., & Li, H. (2022). Long-Term Antipsychotic Effectiveness and Comparison of the Efficacy of Monotherapy and Polypharmacy in Schizophrenia: A 3-Years Follow-Up “Real World” Study in China . In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.860713>