

**UNIVERSITETI MJEKËSISË TIRANË
DEPARTAMENTI I LABORATORËVE**

**VLERA E BIOMARKUESVE NË MONITORIMIN TERAPEUTIK NË
TË SËMURËT QË TRAJTOHEN ME ANTIPSIKOTIKË DHE
ANTIDEPRESIVË**

**Disertacion
Për Marrjen e Gradës Shkencore**

DOKTOR

**Kandidati: Adriana Prifti
Udhëheqës Shkencor: Prof. Asc. Etleva Refatllari**

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Znj. Adriana PRIFTI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI LABORATOR KLINIK-BIOKIMIK

TEMA: “VLERA E BIOMARKUESVE NË MONITORIMIN TERAPEUTIK NË TË SËMURËT QË TRAJTOHEN ME ANTIPSIKOTIKË DHE ANTIDEPRESIVË”

MBROHET NË DATË.....PARA JURISË:

1. KRYETAR
2.ANËTAR (OPONENT)
3.ANËTAR (OPONENT)
4.ANËTAR
5.ANËTAR

TIRANË 2022

Parathënie

Puna si Mjeke Laboratori Biokimik -Klinik në një prej poliklinikave më të mëdha të shërbimit ambulator të Tiranës, Poliklinika e Specialiteteve Nr 3 si dhe bashkëpunimi me Qendrën Komunitare të Shëndetit Mendor Nr 3 më përballi me një numër të madh problematikash që kanë pacientët e trajtuar me antipsikotikë, antidepressivë etj.

Numri i pacientëve që trajtohen me antipsikotikë, antidepressivë dhe stabilizues humori, për një kohë relativisht të gjatë është i madh. Përdorimi i këtyre preparateve ka benefitet e veta në fushën e psikiatrisë, por nga ana tjetër si shumica e medikamenteve, kanë efektet e tyre anësore në organizëm. Studime të kohëve të fundit kanë treguar gjithashtu, se zgjedhja dhe adaptimi i terapisë individuale ndihmohet mjaft nga përdorimi në praktikë i biomarkuesve si dopamina, prolaktina, kortizoli paneli biokimik etj; dozimi i tyre jep informacion për reflektimin individual ndaj terapisë dhe përfitimin real prej saj.

Evidentimi dhe parandalimi sa më i hershëm i efekteve anësore është një ndihme e madhe për terapinë që duhet të zgjedhë një psikiatër si edhe për pacientët që trajtohen me këto preparate. Mendoj se është shumë e rëndësishme për një Mjek Psikiatër që trajton një pacient kronik me neuropsikotikë, antidepressivë, të dijë ndryshimet që pëson kuadri i gjakut gjatë trajtimit për një kohë të gjatë dhe në bazë të këtyre parametrave të përcaktojë terapinë e mëtejshme. Po ashtu, me vlerë për mjekun kurues është të kuptojë përmes reagimit individual (vlerësuar me biomarkuesit e përmendur me sipër) nëse preparati është i përshtatshëm për trajtim apo duhet të ndryshojë terapinë.

Sot është i lehtë përcaktimi i testeve të tilla si: paneli hepatic, paneli renal, elektrolitet, CPK dhe CBC (trajtimi i zgatur me këto preparate ndikon në numrin e leukociteve dhe të trombociteve).

Mendoj se një vlerë të rëndësishme në trajtimin e këtyre pacientëve kanë biomarkuesit si prolaktina dhe dopamina, monitorimi i të cilave na ndihmon në vijueshmërinë e terapisë.

Këto arsye më dhanë një shtysë për të ndërmarë studimin me titull. ``Vlera e Biomarkuesve në Monitorimin Terapeutik në të Sëmurët që Trajtohen me Antipsikotikë dhe Antidepressivë``studim ky i kryer në Poliklinikën e Specialiteteve Nr 3 në bashkëpunim me Qendrën Komunitare të Shëndetit Mendor Nr 3. Në realizimin e këtij studimi një ndihmë ka dhënë dhe përmirësimi teknologjik në laboratorin tonë, pajisja e tij me aparatura bashkëkohore

Falenderim

Falënderoj udhëheqësen time shkencore Prof. Asc. Etleva Refatllari për ndihmën në të gjitha etapat e studimit duke më ofruar eksperiencën dhe ekspertizën e saj në fushën e mjeksisë.

Falënderoj familjen time për mbështetjen dhe kurajon që më dhanë për të përfunduar me sukses këtë projekt shkencor

Shkurtesa

BMI	Body Mass Index
APA	American Psychiatric Association
METS	Sindromi Metabolik
TCA	Antidepresiv Triciklik
SSRI	Inhibitor i Rikapjes Selektive të Serotoninës
SNRI	Inhibitori i Rikapjes së Serotonin Norepinefrinës
FGA	Antipsikotik i Gjeneratës së Parë
SGA	Antipsikotik i Gjeneratës së Dytë
CBC	Analiza e Gjakut Komplet
FDA	Administrata Amerikane e Ushqimit dhe Barnave
MDD	Çregullime Madhore Depresive
BMI	Body Mass Index
APA	American Psychiatric Association
GGT	Gamma Glutamyl Transferase
PLT	Platelet
RBC	Red blood cell
WBC	White blood cell
HGB	Hemoglobin
HCT	Hematocrit
RBC	Red Blood Cells
MCH	Mean Corpuscular Haemoglobin
MCV	Mean Corpuscular Volume
WBC	WHITE Blood Cells
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase
GPT	Glutamic-Pyruvic Transaminase
GGT	Gamma-glutamyl transferase
CPK	Creatine Phosphokinase
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	Low Density Lipoprotein

Përmbajtja

<i>Parathënie</i>	3
Falenderim.....	4
Shkurtesa.....	5
I HYRJE	11
1.0 Çrregullimet depressive.....	11
2.0 Modelet neurokimike të skizofrenisë.....	12
3.0 Medikamentet antipsikotike.....	13
3.1 Historia e hershme e terapisë farmakologjike për çrregullimet psikiatrike.....	13
3.2 Agjentët antipsikotikë.....	13
3.3 Agjentët antipsikotikë të gjeneratës së dytë.....	14
4.0 Mekanizmi i veprimit.....	16
4.1 Menaxhimi i medikamenteve.....	17
5.0 Efektet negative të metabolizmit të barnave antipsikotike.....	17
5.1 Sindromi Metabolik.....	18
Nivelet e prolaktinës.....	19
5.2 Implikimet klinike të efekteve negative të metabolizmit.....	20
5.3 Mekanizmat e Sindromit metabolik themelor në skizofreninë.....	20
5.4 Faktoret e riskut.....	21
6.0 Zgjedhja e antipsikotikëve atipikë.....	21
6.1 Pse ndryshojnë antipsikotikët atipikë?.....	23
7.0 Monitorimi i pacientit.....	24
7.1 Çfarë duhet të monitorohet?.....	25
7.2 Mbipesha dhe obeziteti.....	27
7.3 Diabeti.....	28
7.4 Hiperlipidemia.....	30
7.5 Nivelet e rritura të prolaktinës dhe efektet anesore seksuale.....	32
7.6 Sëmundjet hepatike.....	34
7.7 Sëmundjet hematologjike.....	34
7.8 Trombocitopenia.....	35
7.9 Sëmundjet renale.....	35

7.10 Kreatinin Fosfokinaza CPK.....	35
II METODOLOGJIA.....	36
2.1 Qëllimi.....	36
2.2 Objektivat.....	36
2.3 Materiali dhe Metoda.....	37
2.4 Metodologjia e analizës statistikore.....	40
III REZULTATET.....	42
IV DISKUTIM.....	73
V PËRFUNDIME.....	81
VI REKOMANDIME.....	82
VII SHTOJCA.....	83
VIII BIBLIOGRAFIA.....	84

Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Karakteristikat sociodemografike të pacientëve	42
Tabela 3. 2 Karakteristikat klinike të pacientëve	46
Tabela 3. 3 Vlerat e parametrave biokimike - Matja e I.....	51
Tabela 3. 4 Krahasimi i vlerave fillestare të parametrave biokimike sipas gjinisë.....	52
Tabela 3. 5 Krahasimi i vlerave fillestare të parametrave biokimike sipas vendbanimit ..	53
Tabela 3. 6 Krahasimi i vlerave të formulës së gjakut	54
Tabela 3. 7 Krahasimi i vlerave të panelit hepatic.....	55
Tabela 3. 8 Krahasimi i vlerave të panelit renal dhe CPK	57
Tabela 3. 9 Krahasimi i vlerave të panelit lipidik dhe glicemisë	59
Tabela 3. 10 Krahasimi i vlerave të elektroliteve	63
Tabela 3. 11 Nivelet e prolaktinës në matjen e I-re sipas gjinisë tipit të trajtimit	66
Tabela 3. 12 Nivelet e prolaktinës në matjen e I-rë dhe të II-të sipas gjinisë dhe tipit të trajtimit	67
Tabela 3. 13 Krahasimi i vlerave mesatare ndërmjet matjes së parë dhe të dytë	69

Lista e figurave

Figura 3. 1 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë	43
Figura 3. 2 Histogrami i moshës së pacientëve.....	43
Figura 3. 3 Shpërndarja e pacientëve sipas grupmoshës	44
Figura 3. 4 Shpërndarja e pacientëve sipas nivelit të edukimit.....	44
Figura 3. 5 Krahasimi i moshës mesatare sipas gjinisë	45
Figura 3. 6 Diagnozat e pacientëve	47
Figura 3. 7 Shpërndarja e pacientëve sipas vlerave të BMI	48
Figura 3. 8 Korrelacioni i Moshës me BMI.....	48
Figura 3. 9 Shpeshësia e historisë familjare	49
Figura 3. 10 Shpeshësia e sëmundjeve-gjendjeve shoqëruese.....	50
Figura 3. 11 Korrelacioni i kohëzgjatjes së terapisë me BMI	50
Figura 3. 12 Krahasimi i vlerave të B. totale sipas matjeve	55
Figura 3. 13 Krahasimi i vlerave të GOT dhe GPT sipas matjeve.....	56
Figura 3. 14 Krahasimi i vlerave të GGT sipas matjeve	56
Figura 3. 15 Korrelacioni i BMI me parametrat e panelit hepatic	57
Figura 3. 16 Krahasimi i vlerave të Azotemisë sipas matjeve	58
Figura 3. 17 Krahasimi i vlerave të CPK sipas matjeve	58
Figura 3. 18 Krahasimi i vlerave të Kreatinemisë sipas matjeve	59
Figura 3. 19 Krahasimi i vlerave të Glicemisë sipas matjeve	60
Figura 3. 20 Krahasimi i vlerave të Kolesterol sipas matjeve	60
Figura 3. 21 Krahasimi i vlerave të HDL sipas matjeve	61
Figura 3. 22 Krahasimi i vlerave të LDL sipas matjeve	61
Figura 3. 23 Krahasimi i vlerave të Triglicerideve sipas matjeve	62
Figura 3. 24 Korrelacioni i BMI me parametrat e panelit lipidik	62
Figura 3. 25 Krahasimi i vlerave të Chlor sipas matjeve	63
Figura 3. 26 Krahasimi i vlerave të Fosfor sipas matjeve	64
Figura 3. 27 Krahasimi i vlerave të Calcium sipas matjeve	64
Figura 3. 28 Krahasimi i vlerave të Natrium sipas matjeve	65
Figura 3. 29 Krahasimi i vlerave të Kalium sipas matjeve.....	65
Figura 3. 30 Korrelacioni i BMI me parametrat e panelit te elektrolitëve	66
Figura 3. 31 Krahasimi i vlerave të Prolactinës sipas gjinisë	67
Figura 3. 32 Nivelet e prolaktinës sipas tipit të trajtimit μ IU/l.....	68
Figura 3. 33 Krahasimi i vlerave mesatare të parametrave biokimike ndërmjet matjes së parë dhe të dytë	71
Figura 3. 34 Krahasimi i vlerave të Prolaktinës ndërmjet matjes së parë dhe matjes së dytë.....	71

Abstrakt

Hyrje: Shtimi i gamës së medikamenteve antipsikotike në ditët e sotme, e ka bërë psikofarmakologjinë akoma më komplekse.

Qëllimi: Të identifikojë ndryshimet e parametrave biokimikë, në pacientët me skizofreni dhe çrregullime bipolare të trajtuara me antipsihotikë dhe antidepresantë (Olanzapin, Risperidon, Clozapin, Haloperidol, etj).

Materiali dhe metodat: 76 pacientë në trajtim të zgjatur për skizofreninë depresionin dhe çrregullimet bipolare. 23 (30.3%) pacientë ishin gra dhe 53 (69.7%) meshkuj, të moshës ndërmjet 11 dhe 73 vjeç. Marrja dhe ekzaminimi i gjakut u kryen në laborator në Poliklinikën e Specialiteteve Nr.3, Tiranë me autoanalizator SAT 450 dhe MAGLUM 800 CELLCOUNTER,ELEKTROLITMETER.

Rezultatet: Vlerësimi pas matjeve të përsëritura tregoi diferenca të mëdha në krahasimin e vlerave mesatare të gjetura në secilin pacient. Treguesit e zhvillimit të sindromës metabolike treguan një rritje të konsiderueshme të panelit të lipideve, glukozës esëll, CPK dhe nivelit të prolaktines ($p < 0.01$).

Konkluzion: Ky studim mbështet hipotezën se ndryshimet në parametrat e studiuar janë të lidhura me trajtimin me medikamente antipsikotike dhe antidepresante atipike.

Fjalë kyç: matje; parametrat biokimikë; skizofreni; çrregullime bipolare

I HYRJE

Agjentët antipsikotikë përfaqësojnë terapi efikase për çrregullime të rënda psikike, veçanërisht skizofreninë, por edhe çrregullimin bipolar, dhe janë përdorur nga miliona pacientë në mbarë botën. Efektet metabolike negative të barnave antipsikotike mendohet që kontribuojnë në mënyrë të konsiderueshme në reduktimin e jetëgjatësisë së pacientëve me skizofreni. Në veçanti, të ashtuquajturit antipsikotikët e gjeneratës së dytë - më së shumti olanzapine, risperidone e me pak klopazina rrisin ndjeshëm prevalencën e obezitetit, dislipidemisë, dhe diabetit të tipit 2.

1.0 Çrregullimet depressive

Çrregullimi Depresiv është një nga sëmundjet më të shpeshta që prek pothuajse çdo njeri të paktën njëherë të vetme në jetën e tij (1).

Çrregullimet depressive karakterizohen nga trishtimi mjaft i madh ose i vazhdueshëm që ndikon shpesh në funksionet jetësore, në uljen e interesit dhe kënaqësisë së aktiviteteve të ndryshme. Shkaku i saktë është i panjohur po mendohet faktorët trashëgues, ndryshime të nivelit të neurotransmetuesve, dëmtime të funksionit neuroendokrin dhe faktorët psikosocialë (2). Abuzimi me alkoolin ose drogat e ndryshme është një shkak tjetër i çrregullimeve madhore depressive. Diagnoza është e bazuar në historikun e sëmundjes. Simptomat më të shpeshta të tij janë trishtimi, ndjenja e boshllëkut, humbja e shpresës, të qarat e shpeshta, çrregullime të gjumit, përgjumja ose pagjumësia, çrregullime të të menduarit, ngadalësim i të menduarit, të folurit dhe lëvizjeve, humbje e oreksit që shoqërohet me rënie në peshë ose ngrënia e shpeshtë që shkakton obezitet. Gjithashtu në çrregullime depressive pacienti ankon për simptoma fizike; dhimbje shpine, dhimbje koke, ka mendime të lidhura me vdekjen dhe shpesh vetëvrasjen. Për vendosjen e diagnozës pacienti duhet të ketë 5 ose më shumë nga këto simptoma të paktën një herë në ditë për për një periudhë më shumë se 2 javë (3). Depresioni fillon shpesh në adoleshentët, në moshën 20-30 vjeç por mund të ndodhë në çdo moshë. Femrat kanë një incidencë më të lartë të depresionit sesa meshkujt. Nga çrregullimet madhore depressive më kryesore është skizofrenia e cila është një nga problemet më të rëndësishme të shëndetit publik në botë. Një studim nga OBSH e klasifikon skizofreninë tek 10 sëmundjet e para të cilat zënë më shumë peshë në barrën ekonomike globale të sëmundjeve. Për shkak të moshës së hershme të fillimit të sëmundjes dhe të tendencës së saj për të persistuar në mënyrë kronike, shpesh në nivele domethënëse të ashpërsisë, ajo shkakton vuajtje të mëdha për pacientët dhe për anëtarët e familjeve të tyre gjithashtu. Ajo është një sëmundje relativisht e shpeshtë pavarësisht se llogaritja e saj në popullatën e përgjithshme është relative dhe duket të prek rreth 0.5 - 1% të popullsisë në të gjithë botën. Për më tepër ajo është sëmundje që prek esencën e identitetit të personit, trurin dhe funksionet më komplekse që truri ndërmjetëson.

Ajo prek aftësinë për të menduar qartë, për të prodhuar dhe shprehur emocionet, për të kuptuar situatën sociale, për të patur marrëdhënie normale interpersonale, për të interpretuar përvojën e kaluar dhe planin për të ardhmen. Në shumë raste simptomatika psikotike manifestohet me dhimbje somatike(4). Aspektet e tjera të sëmundjes shkaktojnë dhimbje të mëdha gjithashtu, të tilla si: stigma, që fjalë për fjalë do të thotë (njerëz që u ka “ikur mendja”) ose janë të kontrolluar, ose të torturuar nga forca përtej kontrollit të tyre personal. Për pasojë ajo mund të jetë fatale, një numër substancial i viktimave të saj, ose tentojnë ose kryejnë suid. Ajo është gjithashtu një sëmundje që nga pikëpamja konceptuale, është sfiduese për shkak se manifestimet e saj janë shumë diverse. Sipas raportit të OBSH-së për vitin 2014 në Shqipëri 748 individë në 100.000 banorë kanë kontaktuar të paktën 1 herë me stafin e shëndetit mendor në qendrat ambulatorë, 9.8 pacientë kanë frekuentuar të paktën një herë qendrat ditore, 40 pacientë janë pranuar në spitale për trajtim, 0.4 në qendrat komunitare rezidenciale dhe 1.8 në qendrat ligjore psikiatrike. Vlera mesatare e kontakteve për pacientë është 3, ndërsa vlera mesatare e qëndrimit të pacientëve në qendrat komunitare është 31, në qendra komunitare rezidenciale është 314 ditë dhe në spitale është 122 ditë. Po sipas raportit të OBSH-ës, ¼ e numrit të pacientëve që qëndronin në spital për trajtim ishte më pak se një vit, ndërsa 44% e pacientëve në trajtim spitalor qëndronin me shumë se 5 vjet (5).

Çregullime madhore depresive shpesh trajtohen me psikoterapi por rastet më të shprehura trajtohen me antipsikotike dhe antidepressive: SSRI, Antidepressive Triciklik, etj. Duke u trajtuar rregullisht, 70-80% e simptomave janë të rikuperueshme.

2.0 Modelet neurokimike të skizofrenisë

Fizpatologjia e skizofrenisë, pavarësisht kërkimeve të shumta, mbetet e pakuptueshme. Paradigma më me ndikim në kërkimin neuromolekular mbi skizofreninë gjatë 40 viteve të fundit ka qenë padyshim e ashtuquajtura hipoteza e dopaminës Receptorët e Dopaminës janë G-protein dhe të ndara në D1, D2, D3, D4. Në pacientë e diagnostifikuar me skizofreni, vihet re një ulje e numrit të receptorëve D1 në korteksin parafrontal. Për pasojë ata nuk i përgjigjen trajtimit me antipsikotikë (6). Nga ana tjetër, këta receptorë janë të rritur në kortekstin parieto-temporal(7). Versionet e hershme të kësaj teorie u bazuan në faktin se disa barna që lehtësonin simptomat skizofrenike lidheshin dhe bllokuan receptorët e dopaminës (veçanërisht receptorët D2) në tru, siç diskutohet më poshtë. Kështu u sugjerua se "mbifunksioni" cerebral dopaminergjik është një komponent thelbësor i fizpatologjisë së skizofrenisë. Versionet e mëvonshme të hipotezës dopaminergjike propozuan një mosfunksionim të diferencuar të dopaminës në nënpopullatat nervore, me sinjalizim të rritur dopaminergjik mezolimbik (subkortikal) i cili ka mundësi të jetë në bazë të simptomave positive dhe aktivitetit i ulët i dopaminës në korteksin prefrontal teorikisht

shkaktar i simptomave negative (8). Është sugjeruar që gjendja hipodopaminergjike prefrontale mund të shkaktojë një rritje të sinjalizimit dopaminergjik striatal. Kohët e fundit, është implikuar gjithashtu mosfunksionimi në sistemet e tjera të neurotransmetuesve, si sistemet glutamatergjike dhe GABAergjike (9). Dëmtime të mundshme në disa aspekte të sinjalizimit neuronal integrohen në të ashtuquajturën hipotezë të zhvillimit nervor, e cila përqendrohet në defekte embrionale/zhvillimore në dendësinë sinaptike dhe në aspekte të tjera të funksionimit neuronal. Demielinizimi, dmth. humbja e mielinës, përbërësi kryesor i lëndës së bardhë, ndikon në lidhjen neuronale dhe mendohet të jetë me rëndësi në fizpatologjinë e skizofrenisë. Në SNQ, mielina sintetizohet nga oligodendrocitet, një lloj i qelizave gliale që mbështjellin neuronet, për të lehtësuar përçueshmërinë neuronale. Shenjat e mielinizimit të dëmtuar janë demonstruar në pacientët me skizofreni, dhe mund ose të rezultojë nga mielinizim i reduktuar gjatë rinisë së vonshme ose procese degjenerative gjatë ecurisë së vetë sëmundjes. Studimet më të rëndësishme përfshijnë pacientët skizofrenikë që marrin trajtim farmakologjik për skizofreninë, një konfundues i rëndësishëm i cili është i vështirë për t'u shmangur, por shpesh theksohet në interpretimin e rezultateve.

3.0 Medikamentet antipsikotike

3.1 Historia e hershme e terapisë farmakologjike për çrregullimet psikiatrike

Historikisht, mjekësia ka pasur pak për tu ofruar pacientëve që vuajnë nga psikoza apo simptoma të tjera të rënda psikiatrike. Shpesh, trajtimi është karakterizuar nga përpjekjet më shumë ose më pak të dëshpëruara për të përmirësuar vuajtjet dhe parandalimin e pacientëve për të shkaktuar lëndime ndaj vetes apo të tjerëve. Metodat e trajtimit të tilla si Lobotomia, shoku i insulinës (shkaktimi i një gjëndjeje hipoglicemike që çon në humbje të vetëdijes) ose "kurat e gjumit" (Gjëndje e zgjatur kome shkaktuara nga barbituratet ose agjentë të ngjashëm) u përdoren gjatë gjysmës së parë të shekullit të 20-të. Përpjekje të tilla në dukje primitive ishin opsionet e pakta që disponoheshin në atë periudhë (10). Megjithatë përmirësimet e lehta të simptomave ishte e domosdoshme gjetja e një terapie efektive që të trajtonte simptomat e skizofrenisë pa shkaktuar dëme serioze në shëndetin e pacientëve. Kura e gjumit e përdorur në atë kohë kishte një raport 5% të vdekshmërisë. Një situatë e tillë nxiti studimet për zbulimin e preparateve antipsikotike të aftë të trajtonin pacientët me çrregullime depresive dhe skizoafektive duke u siguruar një cilësi jetese sa më të mirë.

3.2 Agjentët antipsikotikë

Medikamentet antipsikotike janë një gamë e gjerë e barnave që përdoren në trajtimin e sëmundjeve mendore, kryesisht skizofreni dhe çrregullimin bipolar. Këto barna gjejnë

përdorim të gjerë dhe me rezultate të kënaqshme në trajtimin e ankthit dhe depresionit të rëndë. Medikamentet antipsikotike kanë qenë në përdorim që nga mesi i viteve 1950 dhe më shumë se 60 barna janë zbuluar në shekullin e kaluar. Nga këto 60, rreth 20 janë më gjerësisht të përdorura në treg për përdorim klinik sot. Reserpina dhe klorpromazina ishin medikamentet e para të zbuluara që qenë të dobishme në trajtimin e skizofrenisë, por tani përdoren vetëm për një periudhë të shkurtër kohe dhe nuk praktikohen më si agjent antipsikotik (11).

Drogat antipsikotike klasifikohen në dy kategori: gjenerata e parë (FGA) ose antipsikotikë tipikë dhe gjenerata e dytë (SGA) ose antipsikotikë atipikë. Megjithëse, nuk ka dallim të qartë midis barnave të gjeneratës së parë dhe të dytë, ndarja bazohet kryesisht në profilin e receptorit, incidencën e efekteve anësore ekstrapiramidale dhe efikasitetin në trajtim. FGA janë D2 -antagoniste, antagonizëm ky që shoqërohet me rritje të riskut të simptomave ekstrapiramidale (12). Më tej, FGAs janë klasifikuar në tre grupe në bazë të potencës së tyre si me potencë të lartë: Haloperidol, Flufenazin, potencë të mesme Perfenazin, Loksapin, dhe droga me potencë të ulët : Klorpromazin (13). Për qëllimet e këtij studimi, në përdorim terminologjinë e antipsikotikëve të gjeneratës së parë (FGA) dhe antipsikotikët e gjeneratës së dytë (SGA). Klasifikimi i antipsikotikëve është paraqitur në tabelën 1-2.

Tabela 1: Antipsikotikët (14)

Antipsikotikët tipikë	Antipsikotikët atipikë
<u>Aktivitet i ulët</u>	Clozapine
Chlorpromazine	Risperidone
Thioridazine	Olanzapine
Prochlorpromazine	Quetiapine
<u>Aktivitet mesatar</u>	Ziprasidone
Triofluperazine	Aripiprazole
Perphenazine	Paliperidone
Loxapine	Iloperidone
Molindone	Asenapine
Aktivitet i lartë	Lurasidone
Haloperidol	
Fluphenazine	
Thiothixine	

3.3 Agjentët antipsikotikë të gjeneratës së dytë

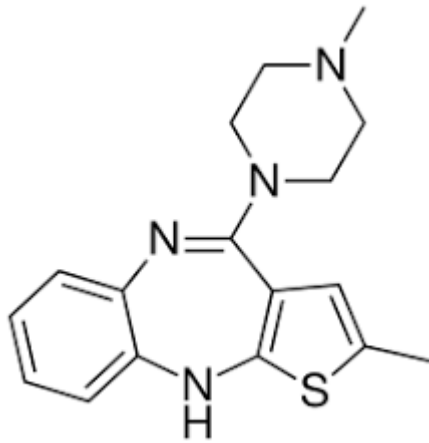
Efektet serioze negative të lidhura me agjentët tipik antipsikotikë inkurajuan kërkimin për antipsikotikë të rinj. Clozapina është i pari i të ashtuquajturit “Second Generation”.

Agjentët antipsikotikë, të gjeneratës së dytë janë sintetizuar në vitin 1958 (dmth, në të njëjtin vit si haloperidoli) patentuar në Zvicër në vitin 1960, por nuk janë futur klinikisht në Evropë deri në vitin 1972, dhe në SHBA në vitin 1990 (rishikuar në 38, 39).

Antipsikotikët e gjeneratës së dytë janë përcaktuar shpesh si "atipikët" dhe shihen si një grup, pavarësisht heterogjenitetit farmakologjik. Në përgjithësi, antipsikotiket e gjeneratës së dytë dallohen nga njëri-tjetri nga ndryshimet në afinitetin ndaj receptorëve D2 dhe serotonin (5- hydroxytryptamine, 5-HT) Antipsikotiket e gjeneratës së dytë bllokojnë lehtë (dobët) receptorët D2 dhe kanë një aftësi të fortë antagoniste të 5-HT2 (15). Disa agjentë të gjeneratës së dytë zënë 90-100% të receptorëve 5-HT2, ky antagonizëm ndaj 5-HT2A nuk vërehet për agjentët tipikë, ndërsa shkalla e bllokadës D2 në përgjithësi është më e ulët se ajo e antipsikotikëve tipikë. Në lidhje me këtë, rreziku i efekteve anësore ekstrapiramidale është dukshëm më i ulët në pacientët e trajtuar me antipsikotikët e gjeneratës së dytë se sa në ata që trajtohen me antipsikotikët të gjeneratës së parë.

Klozapina lidhet me receptorët D2 shumë më dobët sesa barnat e gjeneratës së parë, ndërkohë që afiniteti i saj për receptorët serotoninergjik (5-HT2A, 5-HT2C) është gati 20 herë më e lartë se afiniteti për receptoret D2. Fatkeqësisht, trajtimi me klozapine mbart rrezikun e agranulocitozës (një rënie e mprehtë në numrin e rruazave të bardha të gjakut në qarkullim, që rezulton në rrezik për infeksion), një efekt negativ potencialisht vdekjeprurës. Klozapina dhe Olanzapina janë të dyja antipsikotike atipike me një strukturë komplekse që përmbajnë hidrokarbure aromatike (16).

a) Olanzapina



b) Klozapina

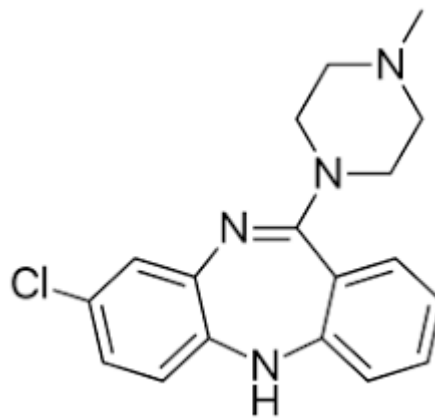


Figura 1. Olanzapina dhe Klozapina

Pasi u tërhoq nga tregu në vitin 1975 për shkak të rrezikut të agranulocitozës, klozapina u hodh sërish në treg në SHBA në vitin 1990, pasi studimet klinike demonstruan superioritetin e tij mbi agjentët tipikë antipsikotikë në rastet e skizofrenisë rezistente ndaj trajtimit. Aktualisht, megjithatë, barna të tjera atipike zakonisht konsiderohen si zgjedhja e parë në psikoza të sapo diagnostikuara. Duke qenë se Klozapina jep efekte hematopoetike veçanërisht neutropeni, trombocitopeni, Olanzapina është gjetur si alternative e sigurt në pacientët që kanë këto efekte nga antipsikotikët e tjerë (17).

Olanzapina, e miratuar nga Administrata Amerikane e Ushqimit dhe Barnave (Food and Drug Administration Amerikane FDA) në vitin 1996, është e lidhur kimikisht me klozapinën. Duke të rikujtuar vetitë e klozapinës, afiniteti i olanzapinës për receptorët e 5-HT2 tejkalon afinitetin e tij për receptorët D2. Studimet imazherike kanë demonstruar se afiniteti për D2 i olanzapinës është më i lartë se ai i Klozapinës . Agranulocitoza është raportuar rrallë në pacientët e trajtuar me olanzapinë.

Megjithatë, relativisht shpejt pas futjes së medikamentit, raportet e efekteve të rënda anësore metabolike dolën në sipërfaqe; Këto efekte janë diskutuar më poshtë.

-Ziprasidon, tregtohet nga viti 2001, është një tjetër antipsikotik atipik, me afinitet D2 të krahasueshëm me atë të risperidonit si dhe afinitet të lartë për disa receptorët 5-HT, e kombinuar me frenimin e rikapjes së serotoninës dhe noradrenalinës.

-Aripiprazole, i pranishëm në treg nga viti 2002, referohet shpesh si antipsikotiku i parë i "gjeneratës së tretë". Vetitë farmakologjike të këtij agjenti ndryshojnë nga ato të antipsikotikëve të mëparshëm në atë që është një antagonist i pjesshëm D2 (ose mundësisht zotëron afinitet D2 "funksionalisht selektiv") ndryshe nga një antagonist "tradicional" D2. Aripiprazole gjithashtu posedon antagonizëm të pjesshëm ndaj receptoreve 5-HT1A, si dhe antagonizëm 5-HT2 (18)..

4.0 Mekanizmi i veprimit

Sipas studimeve të bëra deri tani, mekanizmi i veprimit të antipsikotikëve ende mbetet i paplotësuar, por është zbuluar se antagonizmi i receptorëve të Serotoninës dhe Dopaminës mbetet të jetë mekanizmi bazë. Hipoteza tjetër është ajo e bllokimit të receptorëve adreno-kolinergjikë. Është e paqartë nëse ndonjë nga efektet e bllokimit të këtyre receptorëve lehtëson veprimin antipsikotik, por shpesh ato çojnë në efekte anësore. Pothuajse të gjitha FGAs dhe shumica e SGAs e kanë mekanizmin e veprimit duke bllokuar receptorët e Dopaminës (D2 / D3) në tru dhe në periferi. Aftësia e antipsikotikëve tipikë për të bllokuar receptorët D2 është në korelacion të drejtë me efektivitetin e tij. Antipsikotiket atipike si klozapina bllokojnë receptorët D2 në striatum dhe 5-HT1A në korteksin prefrontal e cila rezulton në rritjen e aktivitetit të Dopaminës (19). Bashkë me receptorin e Dopaminës, shumica e SGAs janë në gjendje të inhibojnë dhe receptorin e Serotoninës, kryesisht receptorët 5-HT2A. Klozapina është një antagonist i dobët ndaj D2 dhe ka një afinitet më të lartë ndaj receptorëve D4, 5-HT2 dhe D1. Kështu, efektet në rrugët mezolimbike ose mezokortikale të Dopaminës besohet të sigurojnë efekt antipsikotik, ndërsa efektet në rrugët nigrostriatale çojnë në efekte anësore motorike.

4.1 Menaxhimi i medikamenteve

Në të gjitha popullatat e pacientëve, kombinimi i barnave dhe psikoterapisë në përgjithësi siguron përgjigjen më të shpejtë dhe më të qëndrueshme.

Farmakoterapia

Medikamentet e përdorura për trajtimin e depresionit përfshijnë:

- Frenuesit selektiv të rimarrjes së serotoninës
- Antidepresantet atipike
- Antidepresantet triciklike
- Frenuesit e Monoaminë oxidazës

5.0 Efektet negative të metabolizmit të barnave antipsikotike

Çrregullimet metabolike, duke përfshirë shtimin në peshë, janë efekte të njohura negative të barnave tipike antipsikotike, si të fenotiazines edhe, në një shkallë të moderuar, të haloperidolit, siç rishikohet në literature (20). Çrregullimi i glukozës, rastësisht me shfaqje të parë si ketoacidozë, u vu re edhe në pacientët e trajtuar me antipsikotikët tipikë, dhe rritje e kolesterolit në serum është përshkruar në pacientët e trajtuar me klorpromazine në vitin 1967. Me rritjen e përdorimit të klozapinës dhe olanzapinës, megjithatë, shumë shpejt u bë e qartë se këto antipsikotikë shkaktojnë mosfunksionime më të shpeshta dhe më serioze metabolike se barnat e vjetër, dhe kjo çështje ka marrë vëmendjen më të madhe gjatë dekadave të fundit. Studimet e hershme klinike rreth klozapinës përmendin shtimin në peshë, si një ngjarje negative. Disa vite më vonë, nivele të larta në serum të triglicerideve janë raportuar në pacientët e trajtuar me klozapinë. Të dhënat e para mbi efektet anësore të olanzapinës janë publikuar që në fund të viteve 1990 (21). Nga efektet anësore kryesore përshkruhet rreziku për shtim në peshë, si rezultat i rritjes së masës së indit dhjamor, ndërsa raportohet një rrezik më i ulët për hematotoksitet. Për olanzapinën dhe klozapinën, një meta-analizë e cituar shpesh vlerësoi një fitim mesatar afat-shkurtër në peshë (10 javë) në rangun e 3.5-4 kg, me shtim të vazhdueshëm të peshës të paktën gjatë vitit të parë të trajtimit - Në një studim, 80% e pacientëve me episodin e parë psikotik që merrnin olanzapinë fituan > 7% të peshës trupore që kishi para-trajtimit gjatë 52 javëve të para të trajtimit. Gjatë viteve të para që olanzapina ishte e disponueshme, pasojat e efekteve metabolike negative mbetën të paqarta ("rëndësia e kësaj [dmth, shtimit në peshë] përtej efekteve kozmetike është e panjohur"), por raportimet e para rreth hipertrigliceridemisë të nxitur nga olanzapina janë publikuar gjatë të njëjtës periudhë . Rritja mesatare e triglicerideve në serum e nxitur nga olanzapina raportohet shpesh në 30-50%, ndërkohë që rritja e niveleve të kolesterolit në serum ka qenë gjithashtu i raportuar gjatë trajtimit me klozapinë dhe olanzapinë. Për më tepër, si klozapina dhe olanzapina është demonstruar se

rrisin rrezikun e rezistencës ndaj insulinës dhe diabetit Tip 2. Si pasojë, antipsikotikët atipike rrisin ndjeshëm rrezikun e zhvillimit të një sërë parametrave karakteristike të sindromi metabolic (22).

Agjentët e gjeneratës së dytë risperidon dhe quetiapine kanë risk mesatar të shtimit në peshë, rritjes së lipideve në serum dhe çrregullimit të glukozës në përgjithësi ndërsa për aripiprazole dhe ziprasidoni kanë një risk të ulët. Në fakt, duke zëvendësuar olanzapinën me aripiprazolin është treguar që është përmirësuar ndjeshëm gjendja metabolike e pacientëve.

5.1 Sindromi Metabolik

Sindroma Metabolike (MetS; e njohur edhe si Sindroma X ose sindroma Reaven) përbën një grumbull të kushteve të ndryshme klinike, përfshirë obezitetin abdominal, rezistencën ndaj insulinës, dislipideminë dhe presionin e lartë të gjakut. Të gjithë përbërësit e MetS janë njohur si faktorë të pavarur të rrezikut për sëmundje kardiovaskulare, gjendje pro-trombotike, gjendje pro-inflamatore, sëmundje të mëlçisë yndyrore jo-alkoolike dhe çrregullime të riprodhimit (23). Kriteret për përcaktimin e MetS janë zhvilluar gjatë dekadave pasi më shumë informacion është shfaqur.

Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) nxorri përkufizimet e Sindromit Metabolik MetS që në vitin 1985. MetS diagnostikohet kur në një pacient janë të pranishme 3 nga 5 kriteret e mëposhtme:

- (1) Rritja e perimetrit të belit, M> 102cm /F> 88cm (IDF: M > 94cm / F >80cm);
- (2) Trigliceride të ngritura (>150mg/dl) ose trajtim medikamentoz për dislipideminë;
- (3) Lipoproteina me dendësi të lartë (HDL) e reduktuar (<40mg / dl) ose duke qenë në trajtim me medikamente për hiperkolesterolemie;
- (4) Hipertensioni në vlerat më të larta se 130 mmHg dhe 85 mmHg anamnezë dhe/ose trajtim me antihipertensivë
- (5) Nivele të rritura të glukozës esëll (>100mg / dl) ose duke qenë në trajtim me medikamente për hipergliceminë.

Papanastasiou vuri re se nivelet e prevalencës së MetS ndryshojnë në varësi të shumëllojshmërisë së pacientëve, moshës, gjinisë, përkatësisë etnike, llojit të medikamenteve, pirjes së duhanit, kohëzgjatjes dhe rezultateve të sëmundjes. Në përgjithësi, nivelet e prevalencës së MetS ndryshojnë nga 3.9 në 68%, duke përfshirë pacientët e trajtuar me FGA dhe / ose SGA. Është vërejtur që prevalencë më e lartë e MetS është në dekadën e katërt / të pestë të jetës. Nivele më të larta të MetS shkaktojnë klozapina dhe olanzapina krahasuar me agjentët e tjerë (24).

Sipas studimeve të deritanishme, te pacientët me skizofreni të trajtuar me NL, vihet re një ndryshim i rëndësishëm i leukocitit dhe HDL-së. Për më tepër, përqindja e pacientëve me MetS në fillim të studimit ishte 5% dhe ishte rritur në 27% pas 6 muajsh trajtimi. Këto rezultate mbështeten nga një studim tjetër i cili zbuloi se rreth 25% e pacientëve iranianë me skizofreni kishin MetS. Rezultate të ngjashme janë vënë re dhe nga studime të tjera. Gjithashtu, krahasimet midis pacientëve të pa mjekuar më parë dhe atyre të trajtuar rishtas tregojnë një rritje të prevalencës të MetS nga 24.7 në 49.6%. Pacientët e trajtuar me FGA kanë nivel më të ulët të MetS krahasuar me ata të trajtuar SGA (9.8 kundrejt 27.8%) (25).

Nivelet e prolaktinës

Hyperprolactinemia e shkaktuar nga medikamentet antipsikotike vjen nga bllokimi i receptorëve dueto-D2 kryesisht në sistemin gic dopaminer tubero-infundibular të hipotalamusit. Grada e hiperprolaktinemisë lidhet me fuqinë e bllokadës së receptorëve D2 të receptopaminës së medikamentet që merren (26).

Nga përdorimi i antipsikotikëve është vërejtur rritje e nivelit të prolaktines, fenomen, i cili në shumë raste ndikon në funksionimin metabolik te sistemit endokrin dhe riprodhues. Domosdoshmëria e përdorimit të antipsikotikëve, bëjnë që shumë pacientë të jenë të riskuar nga hiperprolaktinemia dhe efektet që vijnë prej saj. Për këtë arsye është i domosdoshëm monitorimi i herpashershëm i niveleve të prolaktinës. Rrezikun më të madh e paraqesin antipsikotikët tipikë, por është vërejtur se edhe disa antipsikotikë atipik si risperidoni dhe paliperidoni mund të japin të njëjtin efekt. Rritja e prolaktinës te këta pacientë, mund të bëhet shkak për çrregullime menstruale, infertilitet, gjinekomasti, galaktorre dhe ulje të densitetit kockor. Studime të tjera vërtetojnë një korelacion midis hiperprolaktinemisë dhe kancerit të gjirit. Si mjekët ashtu edhe pacientët duhet të jenë të vetëdijshëm për efektet e lidhura me hiperprolaktineminë (27).

Studiuesit kane rekomanduar që, prolaktina duhet të matet në fillim dhe gjatë periudhës së ndjekjes (monitorimi i shenjave dhe simptomave të lidhura me hiperprolaktineminë) (28). Nivelet e prolaktinës janë nga 0 deri 20ng / ml (0–424mIU / l) në gratë jo shtatzënë: ndërsa nivelet për gratë shtatzëna janë më të ulëta se 200ng / ml (_4240mIU / l). Për meshkujt nivelet duhet të shkojnë nga: 0 deri 15ng / ml (0–318mIU / l) (29). Hiperprolaktinemia ndodh më shpesh tek femrat sesa tek meshkujt, pavarësisht dozave më të ulëta të përdorura tek gratë. Pas ndërprerjes së mjekimit, prolaktina ulet në vlera normale sërish. (30).

Hiperprolaktinemia e shoqëruar me medikamente antipsikotike ka një incidencë me te lartë në trajtimin me risperidone , paliperidone ,amisulpride,haloperidol (74–91%) që është më e madhe se ajo për olanzapinë (2–20%) e cila është më e lartë se ajo që lidhet me quetiapine (jo e parëndësishme) më e lartë se ajo për aripiprazol = ziprasidone (rritje jo e

konsiderueshme) 31). Kur nivelet e prolaktinës janë të larta, por më të ulëta se 150 ng / ml, klinicisti duhet të marrë në konsideratë një kalim nga antipsikotiku aktual në një tjetër i cili nuk shoqërohet me një rritje të ndjeshme të niveleve të prolaktinës ndërsa merr parasysh rrezikun e rikthimit në simptomat psikotike. Nëse nivelet e prolaktinës janë më të larta se 150 ng / ml, atëherë këshillat nga një endokrinolog mund të ndihmojnë së bashku me egzaminimet neuro-imazherike për të përjashtuar adenomat e hipofizës dhe juxta sellar 25).

5.2 Implikimet klinike të efekteve negative të metabolizmit

Frekuenca e vdekshmërisë në mesin e pacientëve me skizofreni është dukshëm më e lartë në krahasim me ato që gjenden në popullatën e përgjithshme, duke shkaktuar tek pacientët me çrregullime të rënda mendore humbjen mesatarisht 2-3 dekada të jetës. Kjo është pjesërisht për shkak të rritjes së frekuencës të vetëvrasjeve dhe rritja e prekjës nga aksidentet me fatalitet, por më e rëndësishmja si shkak për vdekjen e hershme janë kushtet somatike, çrregullimet kardiovaskulare si shkak i vetëm më i zakonshëm i vdekjes. Krahasuar me popullsinë e përgjithshme, pacientët me çrregullime psikiatrike mund të kenë një rrezik më të lartë në sfondin e zhvillimit të sindromës metabolike, e cila mund të çojë në çrregullime kardiovaskulare. Dështimi për të kërkuar kujdes mjekësor ose për të marrë pjesë në programet e depistimit, çështje të stilit të jetës mes pacientëve (pirja e duhanit, stili sedentar i jetës), dhe vëmendja e pamjaftueshme nga kujdestarët ndoshta janë shkaqe të rëndësishme që kanë të bëjnë me komorbiditetin somatik. Kjo e ndërlikon interpretimin e të dhënave në lidhje me kontributin e antipsikotikëve ndaj rrezikut metabolik, veçanërisht pasi disa raportime për mosfunksionimin metabolik në pacientët skizofrenike përfshijnë pacientët që kanë marrë disa medikamente të caktuara antipsikotike. Megjithatë, studime të shumta tregojnë se trajtimi me antipsikotikë shton në mënyrë të konsiderueshme nivelin e vdekshmërisë të pacientët me çrregullime të rënda mendore. Mosmarrja e mjekimit në mënyrën e duhur është gjithashtu një shkak i mundshëm i disfunksioni metabolik, veçanërisht shtimit në peshë, dhe rrit rrezikun e relapsit psikotik. Përveç pacientëve me skizofreni, shumë individë të diagnostikuar me çrregullime të tjera psikiatrike, p.sh. çrregullimi bipolar mund të reagojnë mirë ndaj medikamenteve antipsikotike. Rrjedhimisht, një numër shumë i madh i pacientëve në mbarë botën marrin trajtim antipsikotik dhe janë kështu në rrezik të zhvillimit të efekteve negative të metabolizmit.

5.3 Mekanizmat e Sindromit metabolik themelor në skizofreninë

Mekanizmat që supozohet lidhin medikamentet antipsikotikë atipike me sindromën metabolike janë multifaktoriale, dhe përfshijnë bashkëveprimin e dopaminës, histaminës,

neuropeptidet, receptorët adrenergjike dhe muskarinik dhe çrregullimin e homeostazës së glukozës, si dhe bashkëveprimin e tyre me faktorët të modifikueshëm dhe jo të modifikueshëm të riskut. Gjithashtu mund të kontribuojnë mënyra sedentare e jetesës dhe faktorë të tjerë rreziku, të tilla si duhanpirja dhe dieta e varfër; Megjithatë, agjentët antipsikotike atipik që sjellin ndryshime të peshës janë kryesisht përgjegjës për ndryshime edhe në metabolizmin e glukozës (27).

Shtimi në peshë në përgjithësi është me i dukshëm brenda muajve të parë të trajtimit, dhe në këtë periudhë nuk mund të jetë në varësi të dozës së medikamenteve. Individët me indeksin e masës trupore të ulët (BMI) në fillim janë veçanërisht të ndjeshëm për këto efekte të shtimit në peshë sidomos kur manifestohet si obeziteti intra-abdominal (vlerësuar shpesh si rritje e perimetrit të belit).

Shkaqet e sakta të prevalencës së lartë të MetS në pacientët me skizofreni nuk janë të njohura mirë. Janë propozuar disa mekanizma. Kequshqyerja dhe jeta sedentare e ndikuar nga përdorimi i antipsikotikëve, rrit rrezikun e obezitetit. Gjetjet tona treguan se perimetri i belit u rrit ndjeshëm pas 6 muajsh trajtimi, gjë që mbështet këtë hipotezë. Së dyti, hiperkortizolemia për shkak të anomalive të boshtit hipotalamo-hipofizaradrenal (HPA) mund të përfshihet gjithashtu në rrezik më të lartë të MetS në këta pacientë. Përveç kësaj, ne zbuluam se përqindja e pacientëve me hipertension nuk ndryshoi ndjeshëm pas trajtimit. Për shkak të efektit qetësues të antipsikotikëve, në shumë raste nuk është vërejtur rritje e tensionit arterial (28).

5.4 Faktoret e riskut

Ekzistojnë faktorë të shumtë rreziku që ndikojnë në prevalencën e sindromës metabolike në skizofreni, disa prej të cilëve janë të ndryshueshëm si: polimorfizmi gjenetik, farmakologjia unike e agjentëve antipsikotikë atipike, dhe faktorë lidhur me stilin e jetesës p.sh. abuzimi me substanca, moslëvizja, duhani dhe konsumimi i alkoolit, gjithashtu duket të ndryshojnë sindromën metabolike të nxitur nga antipsikotikët atipikë.²⁹

Mekanizmi kryesor i zhvillimit të sindromit metabolik është çrregullimi i homeostazës së glukozës.

Një numër i madh i studimeve farmako-epidemiologjike observacionale dhe metaanalitike kanë evidentuar lidhjen e medikamenteve antipsikotike me zhvillimin e diabetit T2.

6.0 Zgjedhja e antipsikotikëve atipikë

Nga studimet klinike prospective është konfirmuar tashmë bashkëshoqërimi i sindromit metabolik përdorimit të medikamente të zakonshme antipsikotike atipike. Megjithatë, edhe pacientët e patrajtuar që vuajnë nga skizofrenia janë në një rrezik në rritje për zhvillimin e shumë gjëndjeve mjekësore që lidhen në mënyrë klasike me sindromën

metabolike, dhe ndërveprimi i trajtimit me antipsikotikë dhe sëmundjes me faktorët e mjedisit nuk është hulumtuar plotësisht.

Antipsikotikët u klasifikuan gjithashtu sipas fuqisë së induktimit të hiperprolaktinemisë në rritjen e prolaktinës (e lidhur fort me hiperprolaktineminë: haloperidol, amisulpride, risperidone) dhe jo rritje të prolaktinës (më pak të lidhur me hiperprolaktineminë: aripiprazole, clozapine, olanzapine). Pacientët e trajtuar me antipsikotikë që rritin prolaktinën shfaqën hiperprolaktinemi dukshëm më të shpeshtë sesa ata të trajtuar me antipsikotikë që nuk rrisin prolaktinën (28).

Gjatë studimeve është vënë re se haloperidoli zë vendin e parë në rritjen e nivelit të prolaktinës. Amisulpride është një tjetër antipsikotik që mund të shkaktojë një rritje të konsiderueshme të niveleve të prolaktinës në serum. Në pacientët e trajtuar me antipsikotikë, hiperprolaktinemia është pasojë e bllokimit të receptorëve të dopaminës D2 në gjëndrën e hipofizës, e cila ndodhet jashtë barrierës hemato-encefalike. Antipsikotikë të ndryshëm kanë aftësi të ndryshme për të kaluar barrieren hemato-encefalike. Për shembull, olanzapina shfaq okupim më të madh të receptorëve të trurit në krahasim me receptorët e hipofizës. Aftësia e ulët e risperidonit për të kaluar barrieren hemato-encefalike si dhe afiniteti i lartë për receptorët D2, shpjegon vlerat më të larta të prolaktinës se antipsikotiket e tjerë atipikë.

Shumica e antipsikotikëve atipikë, duke përfshirë quetiapine, olanzapine, clozapine ose ziprasidone, zakonisht nuk gjenerojnë hiperprolaktinemi për shkak të afinitetit të tyre si për receptorët e dopaminës D2 ashtu edhe për serotoninën 5-HT₂. Literatura tregon se frekuenca e hiperprolaktinemisë është më e lartë në pacientët e trajtuar me risperidone (70%-100%). Olanzapina dhe quetiapina gjithashtu mund të shoqërohen me hiperprolaktinemi (në 10%-40% të rasteve), ndërsa klozapina zakonisht shkakton hiperprolaktinemi në më pak se 5% të pacientëve. Megjithatë, rritja e prolaktinës me këta antipsikotikë atipikë është normalisht e lehtë. Nga ky studim u gjet se aripiprazoli jepte vlera më të ulëta të prolaktinës sesa antipsikotikët e tjerë. Kjo mund të shpjegohet me antagonizmin e pjesshëm të receptorit D2 të aripiprazolit dhe antagonizmin e plotë të receptorit 5-HT_{2A}. Përqindja e lartë e hiperprolaktinemisë që u gjet në pacientët e trajtuar me quetiapine dhe ziprasidone mund të shpjegohet me faktin se femrat ishin më të shumta në numër si në grupin e quetiapinës (72% subjekte femra) ashtu edhe në grupin e ziprasidone (80% të subjekteve femra). Te vajzat janë vërejtur vlera më larta të prolaktinës në serum. (29).

Megjithatë, vlerësimi i përgjigjes së prolaktinës ndaj antipsikotikëve duhet të bëhet duke marrë parasysh disa faktorë të tjerë që mund të kenë ndikim në nivelet serike të prolaktinës, si gjinia e pjesëmarrësve, moshën, psikopatologjia, lloji i mjekimit, kohëzgjatja e psikozës. Vlerat e prolaktinës sipas rezultateve të studimit, varen nga kohëzgjatja e trajtimit, gjinia dhe lloji i antipsikotikut të përdorur. Te femrat u vu re një rritje e nivelit të prolaktinës, ndërsa nga përdorimi i antipsikotikëve, te cilët nuk rrisin nivelet e prolaktinës, u vunë re vlera të ulëta të prolaktinës, ne përputhje kjo me studimet e tjera (30).

Këto gjetje janë krahasuar për ziprasidon për të cilin nuk u evidentuan ndryshime (0 cm) dhe një rënie në perimetrin e belit për perfenazinën (-1 cm). Olanzapina ishte e lidhur edhe me ndryshime të rëndësishme në trigliceridet esëll në 3 muaj (+21,5 mg / dL) krahasuar me ziprasidon (-32,1 mg / dL). Shtimi në peshë gjithashtu është raportuar më shumë me olanzapine (0.9 kg / muaj) sesa me quetiapine ose risperidone (të dy 0.2 kg / muaj). (30).

6.1 Pse ndryshojnë antipsikotikët atipikë?

Siç sugjerohet më sipër, disa medikamente antipsikotike atipik duket që bartin rrezik më të lartë për sindromin metabolike se të tjerët. Hulumtuesit janë përpjekur për të përcaktuar se cilat vende të lidhjes molekulare janë të lidhura më ngushtë me efekte të caktuara anësore, të tilla si shtimi në peshë, çrregullimin e glukozës, diabetin, dhe dislipidiminë, midis një shumëllojshmërie të agjentëve antipsikotikë (31).

Fusha e hulumtuar më së fundi në të cilën të dy klasat e barnave kanë efekte të kundërta është mbijetesa e neuroneve dhe neurogjeneza. Në skizofreni është vënë re pakësim i lëndës gri të trurit, niveli i pakësimit, të së cilës është në korelacion me rezultatin e ulët të trajtimit. Medikamentet antipsikotike ndryshojnë nivelet e këtyre neurotrofinave NT-3, NGF, BDNF. Haloperidoli, i antipsikotikëve tipikë, shkakton apoptozën e neuroneve nga një mekanizëm i induktuar nga radikalet e lira, që përfshin Bcl-XS, P53, translokimin e citokromit c dhe aktivizimin e kaspazës 3. Mekanizmi përfshin agonizmin e kundërt të receptorëve 5HT, veçanërisht ata të nëngrupit 2A, por situata është dukshëm më e ndërlikuar.

Studimet për të gjetur korelacionin midis çrregullimeve metabolike dhe përdorimit të antipsikotikëve vazhdojnë ende (32). Pavarësisht nga kjo, është e qartë se pasojat metabolike të barnave antipsikotike atipike ndryshojnë në masë të madhe në lidhje me farmakologjinë e receptorit, me pikat e lidhjeve të përbashkëta që sugjerojnë mekanizma të përbashkëta fizpatologjike. Receptorë të tjerë, që mund të jenë implikuar në efektet sinergjike përfshijnë receptorët D2 antagonist i përforcuar i efekteve 5-HT_{2C} të ndërmjetësuar nga marrja e ushqimit dhe mungesa e frenimit të mekanizmave të kontrollit prolaktinës hormoni i cili ndikon në metabolizmin e glukozës (33). Efektet dozë-rregulluese dhe mekanizmat të cilat nuk janë të përbashkëta midis barnave antipsikotike janë padyshim kontribuese, dhe shumë prej krahasimeve më të reduktuara nuk arrijnë të marrin në konsideratë dallimet delikate në veçoritë e lidhjes me receptorin, të tilla si agonizmi i pjesshëm, agonizmi invers, ose efektet sinergjike midis proceseve të ndryshme në këtë bashkëshoqërim. Roli i biomarkuesëve për siguruar një lidhje midis përdorimit të antipsikotikëve dhe komorbiditetit të rritur kardiovaskular duhet të përcaktohen plotësisht. Duke marrë në konsideratë sa më shumë të jetë e mundur nga faktorët e mësipërm, Reynolds dhe Kirk vlerësuan afinitetin relativ në receptorët përkatëse për barnat

antipsikotike që përdoren aktualisht dhe siguruan dëshmi thelbësore që të dyja olanzapina dhe klopazina janë cilësisht më problematike se barnat e tjera lidhur si për ashpërsinë e shtimit në peshë dhe rrezikut të intolerancës ndaj glukozës.

Kombinimi i dy ose më shumë medikamenteve gjatë trajtimit të simptomave psikotike apo simptomave depressive, të cilat në shumë raste shoqërojnë skizofreninë, mund të jetë rrezik shtesë për pacientët. Për këtë arsye sugjerohet të ezaurohet mirë përdorimi i monoterapisë duke ulur rrishtun e efekteve anësore metabolike.

Indikacionet për antipsikotikë të kombinuar

Udhëzimet praktike të Shoqatës Amerikane të Psikiatrisë (APA) për trajtimin e pacientëve me skizofreni diskutojnë shkurtimisht indikacionet e mundshme për polifarmacit antipsikotike. Një tregues është nëse pacienti kalon nga 1 agjent në tjetrin duke përdorur titrim të kryqëzuar. Gjatë këtij procesi, doza e antipsikotikëve aktualë të pacientit zvogëlohet ngadalë, ndërsa antipsikotiku i ri titrohet deri në një dozë terapeutike (34). APA specifikon përdorimin e klopazinës si monoterapi në skizofreninë rezistente mbasi janë konsumuar opsionet e përdorimit të antipsikotikëve të tjerë që kanë rezultuar me komplaincë negative. Ajo gjithashtu rekomandon shtimin e klopazinës kur një pacient nuk i përgjigjet 3 provave të monoterapisë antipsikotike.

Megjithatë në disa raste klopazina mund të kombinohet me antipsikotikë të tjerë. Disa raporte rastesh kanë treguar një përfitim me shtimin e risperidonit (35).

APA së fundi ka pranuar kombinimin e antipsikotikëve, por mbasi të jetë marrë anamnezë e hollësishme ku përdorimi i monoterapisë nuk ka rezultuar efikas.

Antipsikotikët e kombinuar janë gjetur të jenë më efikas në prodhimin e një përgjigjeje klinike të rëndësishme sesa monoterapia, veçanërisht kur kombinohet një FGA dhe një SGA, kur shtohet një antipsikotik i dytë në klozapinë dhe në provat që zgjasin të paktën 10 javë. Si rezultat, kombinimi i antipsikotikëve është i domosdoshëm kur opsionet e monoterapisë kanë dështuar (36).

Kjo është një gjetje e rëndësishme, sepse përdorimi i barnave të shumta antipsikotike është shumë i zakonshëm në skizofreni (në më shumë se 30% - 40% e pacientëve).

7.0 Monitorimi i pacientit

Në mënyrë të veçantë, ky udhëzim rekomandon testimin e niveleve FPG (në fillim, 12 javë, pastaj në vit) dhe një profil të lipideve esëll (në fillim, 12 javë, pastaj çdo 12 muaj në qoftë se janë normale; Këto rekomandime përfshijnë një parim themelor në lidhje me kujdesin

shëndetësor të pacientëve me sëmundje kronike mendore: se ky grup shpesh merr monitorim joadekuat të kujdesit shëndetësor jashtë ambjentit të klinikave psikiatrike (37). Në mungesë të ekzaminimeve laboratorike, matja e perimetrit të belit është një indicie e tregimit të sindromit metabolik. Jo të gjitha hulumtimet për respektimin e udhëzimeve kanë qenë shqetësues (38).

Shumica e pacientëve me skizofreni nuk do të jenë aderues në një moment gjatë trajtimit të tyre, kjo është arsyeja pse klinikistët duhet të vlerësojnë aderimin në çdo vizitë dhe të adresojnë menjëherë çdo pengesë. Aderimi i trajtimit mund të ndikohet negativisht nga përdorimi i substancave, dëmtimi i funksionit njohës, regjimet komplekse të trajtimit dhe efektet anësore të shkaktuara nga antipsikotikët. Klinikistët duhet të monitorojnë këta faktorë rreziku, veçanërisht efektet anësore metabolike, neurologjike dhe të tjera, jo vetëm për të përmirësuar aderimin, por edhe për të mbrojtur pacientët nga kushtet e rrezikshme shëndetësore. Për të pasur një efikasitet në trajtim, nevojitet kujdesi i familjarëve në marrjen e rregullt të medikamenteve orale, përdorimi i formave të medikamenteve me injeksion afatgjatë dhe psikoedukimi i pacientëve dhe familjarëve. Të gjitha këto do të ndikojnë në shmangien e rikthimit të episodeve të rënda psikotike (39).

Natyrisht, ky zbulim kundërshton të dhënat objektive nga Morrato dhe kolegët në bazën e të dhënave të Medicaid të SHBA të cituara më sipër (40, 41). Prandaj, nevojiten më shumë hulumtime për të kuptuar më mirë këta faktorë përpara se të përmirësohet depistimi i diabetit dhe dislipidemisë për këtë popullatë në risk.

7.1 Çfarë duhet të monitorohet?

Individët me skizofreni kanë një prevalencë të lartë të anomalive metabolike dhe kontrolli metabolik dhe monitorimi rutinë në këtë grup pacientësh rekomandohen në mbarë botën. Duke ndryshuar dozat apo llojin e antipsikotikut, mund të shmangim çrregullimet metabolike. Megjithatë, skizofrenia në vetvete mund të jetë një faktor rreziku i pavarur për anomalitë metabolike. Kështu, njerëzit me skizofreni që nuk trajtohen me medikamente antipsikotike gjithashtu kanë prevalencë më të lartë të anomalive të glukozës dhe lipideve krahasuar me individët pa skizofreni. Këtu ndikon jeta sedentare kequshqyerja, faktorët gjentik dhe të rriskut, të lidhura me diabetin e tipit 2. Për më tepër, dallimet gjinore në skizofreni janë të njohura, me gratë që kanë një prevalencë më të lartë të sindromës metabolike sesa burrat.

Pacientët të cilë trajtohet me medikamente antipsikotike, duhet të monitorohen të paktë një herë vit përse i përket glicemisë dhe lipidogramës.

Vendimi se kush ka përgjegjësinë kryesore për monitorim varet nga parametrat që monitorohen.

Monitorimi në vazhdimësi duhet të përfshijë vlerësimin e simptomave dhe rishikimin e medikamenteve dhe efekteve anësore. Testet laboratorike periodike janë të nevojshme për të adresuar efektet e mundshme metabolike të ilaçeve. Monitorimi dhe frekuenca e rekomanduar diskutohen më poshtë.

Frekuenca e ndjekjes - Frekuenca e ndjekjes për pacientët, simptomat akute të të cilëve janë stabilizuar varet nga niveli i simptomave të mbetura, historia e mëparshme e përsëritjes, historia e respektimit të medikamenteve dhe niveli i mbështetjes në dispozicion të pacientit.

Për shumicën e pacientëve, ne rekomandojmë ndjekjen javore për tre muajt e parë të trajtimit.

Nëse arrihet efekti dhe vazhdon në tre muaj, ne zakonisht e ulim frekuencën e vizitave në një ose dy herë në muaj për disa muaj, pastaj një herë në muaj. Frekuenca e vizitave pasuese mund të ndryshohet në varësi të progresit klinik dhe disponueshmërisë së një sistemi mbështetës (40).

Simptomat psikiatrike - Ne rekomandojmë vlerësimin e simptomave psikiatrike në çdo vizitë. Kjo bëhet kryesisht përmes intervistës klinike dhe ekzaminimit të gjendjes mendore të pacientit. Intervista duhet të kryhet në një mjedis privat me shpërqendrim minimal për të krijuar ose ruajtur raportin me pacientin. Ndërsa marrja në pyetje e hapur shpesh preferohet, kur është e nevojshme, ne rekomandojmë pyetje të drejtpërdrejta rreth simptomave specifike si halucinacionet, paranoja, ndryshimet e humorit, shqetësimi i gjumit, vetëvrasja dhe vrasja.

Ekzaminimi i statusit mendor është një pjesë e intervistës klinike që vlerëson fushat njohëse duke përfshirë zgjimin, vëmendjen, gjuhën dhe kujtesën dhe mund të jetë e dobishme për të zbuluar anomalitë themelore njohëse ose të sjelljes.

Disregullimi metabolik - Rekomandohet monitorimi i glukozës esëll ose hemoglobinës A1c, profilit të lipideve, peshës dhe indeksit të masës trupore në intervale të rregullta gjatë vitit të parë dhe më pas çdo vit nëse është normale.

Matjet më të shpeshta mund të jenë të nevojshme për pacientët individualë me anomali të rëndësishme metabolike bazë, shtim të konsiderueshëm në peshë ose ku ka dëshmi të qarta të rritjes së rrezikut të rezistencës ndaj insulinës. Në këto raste, ne rekomandojmë konsultimin me një klinikist të kujdesit parësor, internist ose endokrinolog. Monitorimi për anomalitë metabolike në pacientët që marrin një ilaç antipsikotik dhe/ose pacientët me sëmundje të rënda mendore shqyrtohet më në detaje veçmas (41).

Ndryshimet ortostatike dhe takikardia - Rekomandohet kontrolli i pulsit dhe presionit të gjakut në çdo vizitë. Presioni ortostatik i gjakut kontrollohet nëse pacienti raporton marramendje ose takikardi (p.sh. më shumë se 100 rrahje në minutë).

Antipsikotikët me efekt bllokues alfa-adrenergjik (p.sh., clozapine, risperidone, paliperidone, iloperidone) mund të shkaktojnë hipotension ortostatik të lidhur me dozën dhe takikardi të shoqëruar. Këto efekte janë më të theksuara gjatë ditëve të para të trajtimit dhe ndodhin më shpesh me clozapine dhe iloperidone.

Elektrokardiograma - Rekomandohet një elektrokardiogramë (EKG) përpara fillimit të medikamenteve antipsikotike, tre muaj pas fillimit të mjekimit dhe çdo vit më pas në të gjithë pacientët me rrezik fillestar për zgjatjen e QT. Për më tepër, rekomandohet kontrollimi i EKG-së në të njëjtat intervale në të gjithë pacientët e trajtuar me medikamente antipsikotike të lidhura me zgjatjen e QT.

Testime të tjera në raste të caktuara - Në disa individë, për shembull, individë me neutropeni para-ekzistuese, ose në ata që raportojnë galaktore ose mosfunksionim seksual ndërsa marrin medikamente, mund të jetë e nevojshme të kontrollohet më shpesh niveli i prolaktinës dhe gjaku komplet. (42).

Megjithatë është vërejtur monitorimi i vështirë i sindromit metabolik, për shkak të problematikave që paraqit ky kondigjent (43). Në një zbatim më të rreptë të monitorimit, Straker dhe kolegët ekzaminuan një grup me 100 pacientë psikiatrikë të trajtuar me të paktën 1 medikament antipsikotik. Ata matën TA dhe perimetrin belit në nivelin e umbilikus, si dhe gliceminë esëll dhe nivelet e lipideve. Sindromi metabolik u diagnostikua ne 29 paciente (44).

7.2 Mbipesha dhe obeziteti

Individët me skizofreni kanë më shumë gjasa se sa anëtarë të popullsisë së përgjithshme për të qenë mbipeshë apo obezë. Për më tepër, disa antipsikotikë janë të lidhur me shtimin në peshë.

Obeziteti mund të ketë efekte serioze në shëndetin dhe jetëgjatësinë nëpërmjet një numri të proceseve të sëmundjes, duke përfshirë hipertensionin, sëmundjen e arterieve koronare, osteoartritin, diabetin e tipit 2, iktusin etj. Duke përdorur një indeks të masës trupore (BMI) prej 27 ose më shumë si një përkufizim i obezitetit, Allison et al. (45) gjetën që këtë kriter e plotësonin 42% e pacientëve me skizofreni, krahasuar me 27% të popullsisë së përgjithshme. Përveç kësaj, mbipesha dhe obeziteti mund të kenë efekte të rëndësishme në përshtatjen e individit në komunitet, aderimin me trajtimin me medikamente, aftësinë për të marrë pjesë në përpjekjet për rehabilitim, dhe imazhin për veten.

Shqyrtimet e literaturës tregojnë dallime të dukshme midis antipsikotikëve në lidhjen e tyre me obezitetin. Individët autokton të Amerikës apo me origjinë aziatike mund të jenë mbipeshë në BMI të ulëta (47).

Madhësia e perimetrit të belit të pacientit gjithashtu është një tregues i dobishëm risku. Një perimetër beli prej 88cm ose më shumë për gratë dhe 101cm ose më shumë për meshkujt shoqërohet me rritjen e rreziqeve shëndetësore, duke përfshirë rritjen e rrezikun për hipertension, diabet tip 2, dislipidemi, dhe sindromë metabolike. Perimetri i belit te gratë është faktor risku për një çrregullim metabolik. Për meshkujt, që kishin një matje peshe me rrezik të lartë për shëndetin, nëse BMI i tyre ishte në vlera normale risku ishte disi më i vogël (48). BMI-ja e pacientit duhet të regjistrohet para fillimit ose ndryshimit të barnave dhe në çdo vizitë për 6 muajt e parë pas fillimit të mjekimit ose ndryshimit. Kur pesha e pacientit stabilizohet, pacienti duhet të peshohet (dhe BMI të regjistrohet) të paktën tre herë në javë dhe më shpesh nëse pacienti është mbipeshë. Ndryshimi i peshës së pacientit është alarm për klinikistin për ndryshimin e terapisë. Ndërhyrjet mund të përfshijnë këshillimin ushqimor (si për pacientin, për kujdestarin ose përgatitësin e ushqimit), për fillimin e programit të stërvitjes personale, për përdorimin e medikamenteve që promovojnë humbjen e peshës dhe / ose për ndryshimin e barnave antipsikotike që shoqërohen me më pak shtim në peshë (49). Analiza më e gjerë e sjelljes me ndërhyrje të përshtatshme mund të jetë e nevojshme për të trajtuar çështjet themelore në lidhje me shtimin në peshë (50).

7.3 Diabeti

Pacientët me skizofreni mund të jenë në një rrezik më të lartë për zhvillimin e diabetit sesa popullsia në përgjithësi). Shqetësimi ka të bëjë me zhvillimin e diabetit të tipit II, i cili përfaqëson rreth 90% të rasteve të diabetit. Diabeti në skiozfreni është i lidhur me obezitetin, për shkak të kequshqyerjes dhe përdorimit të medikamenteve. Shumica e të dhënave në këtë fushë përbëhen nga raportime të rasteve (të shqyrtuara në referencat), olanzapina është agjenti më i zakonshëm lidhur me diabetin. Një studim ka ndjekur pacientët që kanë marrë olanzapin për 5 vjet dhe kanë gjetur se 36.6% janë diagnostikuar me diabet të tipit II . Nivelet e glukozës në plazmë u matën në një studim 14-javor të randomizuar, double-blind, që krahasoi efektet e klozapinës, haloperidolit, olanzapinës dhe risperidonit. Pacientët që trajtohen me olanzapinë paraqesin risk më të lartë për diabet, krahasuar me ata që trajtohet me antipsikotikë të tjerë si klozapina dhe kuetiapina. Efekti ishte më i fortë për pacientët që ishin më të rinj se mosha 40 vjeç (51,52).

Koro dhe bashkëpunëtorët zbuluan 451 raste të diabetit në mesin e 19,637 individëve me skizofreni. Risku më i lartë për diabet ishte tek pacientët që merrnin olanzapinë (raporti i gjasave = 5.8, 95%CI interval [CI] = 2.0-16.7). Pacientët e trajtuar me risperidon, në krahasim me të patrajtuarit kanë raporte shansi 2.2. Pacientët të cilët marrin risperidon në krahasim me pacientë që marrin antipsikotikë të tjerë tipikë kanë shasin 1.6.

Gjetja e një lidhjeje midis klozapinës dhe diabetit është kundërshtuar nga një studim që përdor të dhënat nga programet e përfitimit të barnave në New Jersey. Pacientët të cilët marrin klozapinë nuk kanë një rrezik më të lartë të diabetit (raporti i gjasave = 0.98), në raport me ata që nuk trajtohen (54,55). Rezistenca ndaj insulinës mund të ketë lidhje me përdorimin e olanzapinës dhe klozapinës. Megjithatë, rritja e rrezikut për diabetin mund të shpjegohet gjithashtu nga labiliteti i tyre për të shkaktuar shtim në peshë. Të dhënat e evidentuara aktualisht mbështesin një lidhje midis antipsikotikëve të caktuar të gjeneratës së dytë dhe rrezikut për diabetin e tipit 2.

Edhe pse një test i tolerancës me glukozë nga goja konsiderohet "standardi i artë" për studimet epidemiologjike, shqetësimi për pacientin normal, si dhe standardizimi në praktikë, është pengesë për përdorimin më të gjerë të këtij testi (57).

Para fillimit të trajtimit me antipsikotikë ose në rastet e ndryshimit të terapisë, duhet të bëhet monitorimi i kuadrit të gjakur, kryesisht me glicemi, HbA1c. Një vlerë anormale e testit (vlera esëll e glukozës në plazmë ≥ 126 mg / dl, vlera e glukozës në plazmë e rastësishme > 200 mg / dl, ose vlera e HbA1c $> 6.1\%$) sugjeron mundësinë e diabetit dhe duhet të çojë në një konsultim me një endokrinolog ose një mjeku tjetër të shëndetit parësor për vlerësim të mëtejshëm. Nivelet esëll të glukozës ndërmjet 100 mg / dl dhe 125 mg / dl janë tregues të prediabetit dhe duhet gjithashtu të shpejtojnë vlerësimin dhe ndjekjen më të afërt. Pacientët dhe, kur është e mundur, kujdestarët duhet gjithashtu të informohen për simptomat klinike të diabetit, duke përfshirë poliurinë, polidipsia dhe ndryshimin e peshës (veçanërisht humbjen e peshës). Psikiatrit duhet të hetojnë rreth këtyre simptomave në baza vjetore dhe më shpesh nëse pacientët po marrin peshë ose marrin antipsikotikë të lidhur meshtim në peshë (58).

Personeli shëndetësor duhet të ketë njohuri për rrezikun e diabetit në skizofreni.

a. Një matje bazë e nivelit të glukozës në gjak duhet të bëhet për të gjithë pacientët para fillimit të një antipsikotiku të ri. Në rastet kur nuk ekziston mundësia e matjes së glicemisë esëll, monitorimi bëhet me anë të hemoglobinës së glukozuar. Një vlerë testimi jonormal (vlera esëll e glukozës në serum ≥ 126 mg / dl, vlera e rastësishme (pacienti është i ngrënë) e glukozës në serum > 200 mg / dl, ose vlera e HbA1c $> 6.1\%$) sugjeron mundësinë e diabetit dhe duhet të çojë në një konsultim me një internist për vlerësim të mëtejshëm. Nivelet esëll të glukozës ndërmjet 100 mg / dl dhe 125 mg / dl janë tregues të prediabetit dhe gjithashtu duhet të shpejtojnë vlerësimin dhe ndjekjen më të ngushtë (59).

b. Pacientët të cilët kanë faktorë të rëndësishëm të rrezikut për diabetin (historia familjare, BMI ≥ 25 , perimetri i belit ≥ 35 inç për gratë dhe ≥ 40 inç për meshkujt) duhet të monitorojnë nivelin e tyre esëll të glukozës në serum ose vlerën e HbA1c të monitoruar 4 muaj pas fillimit të një antipsikotike dhe më pas çdo vit. Pacientët që po fitojnë peshë duhet të vlerësojnë nivelin esëll të glukozës në serum ose vlerën e HbA1c çdo 4 muaj.

c. Personeli i kujdesit shëndetësor mendor duhet të jenë të vetëdijshëm për simptomat e një diabeti të sapoinstaluar (përfshirë ndryshimin e peshës, polyuria, polydipsia) dhe duhet të monitorojnë pacientët për praninë e këtyre simptomave në intervale të rregullta.

d. Personeli i kujdesit shëndetësor mendor duhet të informojnë pacientët për simptomat e diabetit dhe t'u kërkojnë atyre të kontaktojnë një internist ose personel të kujdesit parësor shëndetësor nëse këto simptoma u shfaqen.

e. Personeli shëndetësor duhet të sigurohen që pacientët të diagnostikuar me diabet të ndiqen nga një mjek specialist endokrinolog i cili ka njohuri për diabetin.

2. Nëse një pacient shfaq simptoma të diabetit, duhet të kryhet një test i rastësishëm i glukozës në plazmë. Nëse vlera është e ngritur (> 126 mg / dl nëse është esëll ose > 200 mg / dl nëse është i ngrënë), pacienti duhet t'i referohet një internisti për vzhdimin e metejshëm të trajtimit të diabetit (60, 61).

7.4 Hiperlipidemia

Disa antipsikotikë mund të shoqërohen me hiperlipidemi. Çrregullimi i yndyrnave shton rrezikun e sëmundjeve ishemike të zemrës.

Infarkti i miokardit dhe sëmundjet ishemike të zemrës janë pasoja të vlerave të larta të kolesterolit dhe triglicerideve. Një rritje prej 10% në nivelin e kolesterolit lidhet me një rritje prej 20% -30% në rrezikun e sëmundjeve koronare të zemrës; dhe ulja e nivelit të kolesterolit me 10% zvogëlon rrezikun me 20% - 30% (36). Nivelet e ngritura të triglicerideve shoqërohen gjithashtu me një rritje të rrezikut të sëmundjeve koronare të zemrës. Nivelet e triglicerideve më të mëdha se 250 mg / dl janë të lidhura me një rrezik dyfish më të lartë të sëmundjes kardiovaskulare, krahasuar me nivelet më të ulëta. Udhëzimet (guideline-t) e trajtimit rekomandojnë ndërhyrje agresive për reduktimin e niveleve të larta të lipideve. Këto ndërhyrje variojnë nga ndryshimet në stilin e jetës (duke përfshirë humbjen e peshës, ndryshimin e dietës ose ushtrimet) në përdorimin e terapisë medikamentoze, në varësi të nivelit të rrezikut të pacientit. Megjithë rrezikun e lartë të tyre për zhvillimin e sëmundjes koronare të zemrës, në një studim të kryer, pacientët me skizofreni u vërejt se kishte të ngjarë të merrnin më pak medikamente se sa individë të tjerë për uljen e kolesterolit. Disa raporte retrospektive - të shqyrtuara nga Meyer dhe Wirshing et al. – vërejtën rritje të theksuara të lipideve në pacientë të cilët po merrnin antipsikotikë më të rinj. Raportet e rasteve të hershme u fokusuan në olanzapinë dhe gjetën nivele të larta të triglicerideve, por nuk gjetën nivele totale të rritura të kolesterolit. Shumica e studimeve tregojnë se pacientët me skizofreni kanë nivele më të larta të lipideve në serum (kolesterol dhe trigliceride) sesa një popullatë e shëndetshme. Kjo dislipidemi është konsideruar si rezultat i mjekimeve antipsikotike dhe faktorëve të stilit të jetesës (62).

Të dhënat më të forta në këtë fushë vijnë nga një studim që përdorte databazën e të dhënave të Kërkimit të Praktikës së Përgjithshme të Mbretërisë së Bashkuar. Studimi përfshiu 18,309 individë me diagnozën e skizofrenisë dhe krahasoi raportin e gjasave për zhvillimin e hiperlipidemisë pas marrjes së antipsikotikëve të gjeneratës së parë dhe të dytë. Pacientët që kanë marrë olanzapinë kanë rritur dukshëm probabilitetin e zhvillimit të hiperlipidemisë, krahasuar me pacientët të cilët nuk kanë marrë antipsikotik (raporti i gjasave = 4.65, $p < 0.0001$) dhe krahasuar me pacientët që morën një antipsikotik i gjeneratës së parë (raporti i gjasave = 3.36, $p = 0.0002$). Risperidoni u gjet si një opsion më i mirë në krahasim me medikamentet e tjera. Pjesëmarrësit e konferencës ranë dakord se evidencat thelbësore treguan se klozapina dhe olanzapina ishin të lidhura me nivele të rritura të triglicerideve, edhe pse studimet e publikuara nuk arritën standardin e evidencave të nivelit të parë (63).

Si rezultat, monitorimi i rregullt i profileve të lipideve duhet të bëhet sipas udhëzimeve të vendosura për pacientët me rrezik të shtuar për sëmundje koronare të zemrës. Udhëzimet janë themeluar nga Programi Kombëtar i Edukimit për Kolesterolin (64). (<http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/>) dhe Task Forcë për Shërbimet Parandaluese të Shëndetit (<http://www.ahcpr.gov/clinic/ajpmsuppl/lipidrr.htm>). Parandalimi mund të jenë më i drejtpërdrejtë dhe më i lehtë për tu implemetuar në mjediset psikiatrike. Këto udhëzime rekomandojnë screening rutinë të lipideve për meshkuj të moshës ≥ 35 vjeç dhe për femrat e moshës ≥ 45 vjeç. Për pacientët e rinj meshkuj dhe femra, rekomandohet monitorimi i shpeshtë i kuadrit të gjakut që lidhet me sëmundjet e zemrës.

Pas këtyre vlerësimeve bazë, sugjerohet që pesha dhe masa trupore të kontrollohen çdo 3 muaj gjatë marrjes së një antipsikotiku atipik. Ndryshimi i rrethit të belit ose rritjes së peshës së trupit prej $>7\%$, është shkak për shqetësim. Matja e glicemisë esell dhe hemoglobinës së glukozuar çdo 3 muaj përbën domosdoshmëri. Nivelet e glukozës esell prej 100 mg/dL-125 mg/dL tregojnë një gjendje para-diabetike dhe duhet të monitorohen nga afër.

(64) (65)

a. Lipidograma e fraksionuar që përfshin triglicerid, kolesterol, HDL, LDL, VLDL është një ekzaminim i domosdoshëm pasi pacientët me skizofreni duhet të jenë nën kujdes të vazhdueshëm për shkak të riskut të lartë që paraqesin për sëmundjet aterosklerotike të zemrës.

b. Nëse niveli i LDL nuk bie në nivelin normal, duhet të fillohet një medikament antilipemik (statinat).

c. 2. Personeli shëndetësor duhet të sigurojnë të respektohen kriteret për pacientët me nivele anormale të kolesterolit (totali, LDL, HDL) dhe nivelet triglicerideve (66).

7.5 Nivelet e rritura të prolaktinës dhe efektet anesore seksuale

Disa antipsikotikë janë të lidhur me rritjen e nivelit të prolaktinës në plazmë. Ndryshimi i hormoneve seksuale prej hiperprolaktinemisë është shkak i osteoporozës.

Medikamentet antipsikotike, sidomos agjentët e gjeneratës së parë shkaktojnë hiperprolactinemi nga aktiviteti i tyre në receptorët dopamine D2 që shtypin aktivitetin sekretor të hipofizës laktotrofe. Meqenëse dopamina e pengon lirimin e prolaktinës, bllokimi i receptorëve të dopaminës në hipofizë ngre nivelet e prolaktinës në plazmë. Frekuenca e niveleve të larta të prolaktinës e lidhur me antipsikotikët ka tendencë të jetë më e madhe në femra sesa tek meshkujt (67).

Ekzistojnë pak studime për lidhjen e çrregullimeve menstruale me vlerat e larta të prolaktinës dhe galaktosës, por janë vënë re që janë të shpeshta në praktiken klinike. Megjithatë, këto shqetësime mund të kenë shkaqe të shumëfishta. Në një studim, galaktorrhea ishte e pranishme në 19% të një grupi femrash me skizofreni të cilat u trajtuan me neuroleptikë.

Veçanërisht, niveli i prolaktinës në serum mund të jetë rritur në pacientët që ankohen për mosfunksionim seksual. Baggaley raportoi se incidenca e mosfunksionimit seksual varionte nga 30 në 80% në pacientët me skizofreni që nuk ishin trajtuar ose që po merrnin trajtim. Fujii etj. tregoi se klinikistët duhet të marrin në konsideratë rrezikun e mosfunksionimit seksual sepse incidenca ishte e ngritur.

Vlerat e larta të prolaktinës uli funksionin seksual nëpërmjet frenimit të hormoneve të sekretuara nga gonadotropina dhe pas kësaj hormonet LH dhe FSH me një mekanizëm feedback të hipotalamusit dhe të hipofizës.

Sipas Udhëzuesit të Konsensusit të Ekspertëve të mbledhur në vitin 2009, u vu në dukje se çrregullimi seksual është një efekt anësor i rëndësishëm i antipsikotikëve dhe antidepressivëve. Gjithashtu në këtë studim vlerat e prolaktinës që u gjetën në serum të femrave ishin më të rritura se vlerat e prolaktinës në serum të meshkujve. Sipas Kleinberg, vlerat e prolaktinës ishin ndjeshëm më të rritura në pacientët femra dhe meshkuj të trajtuar me antipsikotikë dhe antidepressivë pavarësisht nga doza e mjekimit, në krahasim me grupin e pacientëve pa trajtim që u përfshinë në studim. Jerrell et al. raportoi se në pacientët që merrnin antipsikotikë, incidenca e mosfunksionimit seksual ishte më e lartë tek femrat, pacientët adoleshentë, pacientët që merrnin një SSRI ose valproat, pacientët obezë dhe ata me çrregullime endokrine. Vlen për tu theksuar se gjatë trajtimit të skizofrenisë duhet të kihet parasysh tipi i antipsikotikut, moshë, gjinia në mënyrë që të ulët efektin anësor i çrregullimit seksual.

Sidoqoftë, edhe një shkallë e vogël e hiperprolactinemisë mund të dëmtojë libidon dhe potencën, dhe hiperprolaktinemia e lidhur me përdorimin e antipsikotikëve ndonjëherë mund të jetë me përmasa të konsiderueshme, veçanërisht në disa pacientë që marrin risperidon (68).

Sigurisht, disfunkcionimi seksual në pacientët shpesh shkaktohet nga faktorë që nuk lidhen me prolaktinën dhe gjithashtu mund të rezultojnë nga shkaqe jofarmakologjike. Disa nga këto shkaqe (p.sh. prolaktinomat e mëdha) dhe rezultatet e niveleve të larta të prolaktinës (> 200 ng / ml) pothuajse gjithmonë sjellin disfunkcionim seksual dhe menstrual, ndërsa kushtet që shkaktojnë hiperprolactinemi më të moderuar (p.sh. makroadenomas jofunkionale, microprolactinomat, tumoret prodhuese të hormonit të rritjes të hipofizës, tumoreve të tjera të sella turcika dhe hyperprolaktinemia idiopatike) mund ose nuk mund të shkaktojnë disfunkcionim seksual në varësi të shkallës së rritjes së prolaktinës dhe ndjeshmërisë së individit ndaj niveleve të larta të prolaktinës (69).

Rritja e nivelit të prolaktinës të fermat ka shkakuar ulje të vlerave të hormoneve seksuale. Para futjes së antipsikotikave të gjeneratës së dytë, rritja e prolaktinës ishte një rrezik i pashmangshëm i trajtimit me antipsikotikë. Rritja e nivelit të prolaktinës nuk është më një shqetësim me disa nga agjentët e gjeneratës së dytë. Haloperidoli dhe Olanzapina janë ndër antipsikotikët që kanë incidencën më të lartë të hiperprolactinemisë në krahasim me antipsikotikët e tjere. Ky raport nuk ka gjetur një lidhje midis niveleve të prolaktinës dhe frekuencës së efekteve negative që mund të kishin qenë të lidhura me hiperprolactineminë. Studimet e antipsikotikëve të gjeneratës së dytë kanë zbuluar se këto agjentë mund të cojnë në ngritje të përkohshme në nivelet e prolaktinës, por që këto nivele kanë tendencë të kthehen në intervalin normal brenda disa ditësh (70).

Në kontekstin e skizofrenisë dhe përdorimit të antipsikotikëve, testimi i panevojshëm i niveleve të prolaktinës kur nuk tregohet nga simptomatologjia është një humbje kohe dhe burimesh. Të dyja do të përdoren më mirë nga një histori e plotë e marrë në lidhje me simptomat e hiperprolactinemisë, si dhe duke u përpjekur për të motivuar pacientet që të marrin në konsideratë dhe zbatojnë praktika më të shëndetshme jetese që kontribuojnë në një mori sëmundjesh kronike. Për më tepër, ky testim i panevojshëm mund të çojë në kalimin e pajustificuar të antipsikotikëve në agjentë që nuk risin prolaktinën ose në shtimin e agonistëve të dopaminës, të cilat të dyja mund të kenë një ndikim të dëmshëm në shëndetin mendor dhe stabilitetin e pacientit. Prandaj, pohohet se edhe nëse nivelet e prolaktinës rriten nga niveli bazë deri në 2000 µg/L, nëse pacienti nuk shfaq simptoma të hiperprolactinemisë, nuk duhet bërë asgjë. Përtej këtij niveli, tregohen hetime të mëtejshme.

Nëse një pacient përgjigjet pozitivisht në ndonjë nga pyetjet e screening dhe është duke marrë medikamente që rrisin nivelin e prolaktinës, duhet të matet niveli i prolaktinës së pacientit dhe, nëse është e mundur, duhet të përjashtohen shkaqet e tjera potenciale të një niveli të rritur të prolaktinës.

Duhet marrë në konsideratë gjithashtu një ndryshim të mjekimit në një medikament që nuk e rrit prolaktinën. Nëse shenjat dhe simptomat zhduken dhe niveli i prolaktinës bie në intervalin normal pas një ndryshimi në medikamentet që nuk ndikojnë në nivelin e prolaktinës, mund të shmanget një ekzaminim endokrin (72).

7.6 Sëmundjet hepatike

Anomalitë në testet e funksionit të mëlçisë në pacientët që marrin antipsikotikë janë të zakonshme, por shpesh të lehta dhe të përkohshme. Sipas një rishikimi sistematik, përqindja mesatare e pacientëve me ndonjë test anormal të funksionit të mëlçisë në çdo trajtim me antipsikotik është 32% (range: 5-78%). Megjithatë, përqindja mesatare e pacientëve me rritje klinike sinjifikatisht të rëndësishme (dmth.> 3-fish mbi kufirin e sipërm normal për ALT, AST,GGT ose> 2-fish kufirin e sipërm të normale për ALP) ishte 4% (range: 0-15%). Anomalitë përgjithësisht ishin asimptomatike, u shfaqën brenda 6 javëve nga fillimi i një antipsikotiku dhe nuk u përkeqësuan ose regraduan me trajtim të vazhdueshëm (73).

Midis 0.5 dhe 3% e pacientëve që marrin antidepressantë mund të zhvillojnë rritje asimptomatike të lehtë të niveleve të aminotransferazës. Sidoqoftë, të gjitha medikamentet kundër depresionit mund të nxisin hepatotoksicitetin, sidomos në pacientët e moshuar dhe në ata polifarmakologjik (74).

Antipsikotiket me më pak potencial hepatotoksik përfshijnë citalopram, escitalopram, paroxetine dhe fluvoxamine. Monitorimi i testeve të funksionit të mëlçisë dhe ndërprerja e menjëhershme pas shfaqjes së gjetjeve laboratorike abnormale ose shenjat / simptomat e mosfunksionimit të mëlçisë janë vendimtare, pasi shumica e rasteve të dëmtimit hepatic janë të kthyeshme kur zbulohen herët (75).

7.7 Sëmundjet hematologjike

Rreziku për neutropeni dhe agranulocitozë me përdorimin e klozapinës është afërsisht 3% dhe 1% respektivisht, ndërsa pacientët më të moshuar janë në rrezik më të lartë. (76). Agjentët antiinfektiv, frenuesit e pompës së protonit dhe agjentët të tjerë gastrointestinalë gjithashtu janë shoqëruar me efekte të dëmshme hematologjike kur bashkë-përshkruhen me klozapinën. Antidepressantët jo-triciklikë janë të lidhur rrallë me agranulocitozën.

7.8 Trombocitopenia

Medikamentet antipsikotike të përdorura për trajtimin e sindromave psikotike klinike shkaktojnë një shumëllojshmëri të diskrazive të gjakut. Medikamentet antipsikotike frenojnë grumbullimin e trombociteve; megjithatë, mekanizmi themelor mbetet i panjohur. Raporte të shumta diskutojnë rreziqet e efekteve negative hematologjike, të tilla si neutropenia ose trombocitopenia, të lidhura me përdorimin e barnave psikotrope. Për shembull, pacientët skizofrenë të trajtuar me barna antipsikotike kanë më shumë gjasa të zhvillojnë sëmundje kardiovaskulare (77).

7.9 Semundjet renale

Nefrotoksiciteti është një efekt anësor i njohur i litiumit. Insuficiencia renale acute është përshkruar në intoksikacionin nga litiumi, por shqetësimi më i madh është progresioni i mundshëm në insuficiencën renale kronike end-stage gjatë përdorimit afatgjatë të tij. Megjithatë, ekzistojnë dëshmi kontradiktore lidhur me efektin e litiumit në funksionin renal. Një përmbledhje sistematike, që investigon dëmtimet e funksionit renal nga litiumi në të rriturit dhe analizën më të madhe dhe më të fundit, duke scrinuar rreth 6,000 publikime në aspekte të ndryshme të toksicitetit potencial të litiumit në pacientët me depresion ose çrregullim bipolar, të dy konstatuan se ka pak dëshmi për një reduktim klinikisht të rëndësishëm të funksionit të veshkave në shumicën e pacientëve dhe se rreziku drejt insuficiences renale kronike end-stage është i ulët. (78).

Megjithatë, insuficiencia renale e fazës së fundit (end-stage) fillon të shfaqet vetëm në disa pacientë pas trajtimit të vazhdueshëm për më shumë se 15-20 vjet. Për më tepër, disa studime për trajtimin e zgjatur me litium kanë sugjeruar që rreziku i insuficiencës renale end-stage mund të mos jetë aq i ulët. Sipas grupit ndërkombëtar për studimin e pacientëve nën trajtim me litium, rreth 25% e pacientëve në terapinë lithium afatmesme (<15 vjet), si dhe shumica e pacientëve me trajtim litium afatgjatë (> 15 vjet), zhvillojnë disa forma e nefropati kronike nga litiumi (79).

7.10 Kreatinin Fosfokinaza CPK

Në pacientët që trajtohen me antipsikotike vihet re një rritje e nivelit të CPK, rritje që fillon nga dita e katërt deri në 2 vjet pas fillimit të trajtimit. Kjo rritje shoqërohet me lodhje dhe dhimbje të muskujve por në pjesën më të madhe të pacientëve është asimptomatike (80). Vlerat e larta të CPK mendohet se lidhen me rabdomiolizën e qelizave të muskujve

skeletike. Rabdomioliza është një efekt anesor i pakuptuar mirë i medikamenteve antipsikotike.

Mekanizmi i veprimit lidhet me bllokimin e receptorëve dopaminergjikë dhe/ose serotoninergjikë. Megjithatë nuk është vënë re ndikim i vlerave të larta të CPK në prishjen e funksionit renal.

II METODOLOGJIA

2.1 Qëllimi

Vlera e dozimit të biomarkuesve në monitorimin e terapisë në pacientët me mjekime antidepresive dhe antipsikotike.

2.2 Objektivat

1. Vlerësimi i biomarkuesve prolaktine, CPK në monitorimin terapeutik me preparate antipsikotike.

2. Standartizimi dhe përcaktimi i parametrave hematologjike (CBC); vlerësimi i ndryshimit të elementeve të figuruar dhe korrelacioni me biomarkuesit hormonale e neurotransmetues në pacientët me terapi antipsikotike.

3. Identifikimi i ndryshimeve të parametrave biokimikë, në pacientët me skizofreni dhe çrregullimet bipolare të trajtuar me antipsikotikë dhe antidepresantë atipikë

- Përcaktimi i ndryshimeve në panelin hepatic
- Përcaktimi i ndryshimeve në panelin renal
- Përcaktimi i ndryshimeve të elektroliteve
- Përcaktimi i ndryshimeve të panelit lipidik

4. Gjetja e lidhjeve midis ndryshimeve biokimike dhe të biomarkuesve të tjerë me llojin e preparatit dhe kohëzgjatjen e trajtimit.

2.3 Materiali dhe Metoda

Tipi i studimit

Ky është një studim prospektiv i kryer gjatë periudhës 2012-2017.

Vendi i studimit

Poliklinika e Specialiteteve Nr. 3 Tiranë dhe Qendra Komunitare e Shëndetit Mendor Nr. 3, Tiranë.

Kriteret e përfshirjes së pacientëve:

Në këtë studim u përfshinë 76 pacientë të moshës mbi 11 vjeç me skizofreni, çrregullime të spektrit autik dhe çrregullimet bipolare të trajtuara me antipsikotikë dhe antidepresive atipikë, pacientë që ndiqen në Qëndren Komunitare të Shëndetit Mendor Nr. 3, Tiranë. 69.7% e pacientëve ishin meshkuj dhe 30.3% femra me moshë mesatare 39.4 vjeç, që varion nga 14 deri në 73 vjeç.

Variablat e studimit përfshijnë:

-Variablat sociodemografike

- Gjinia
- Moshë
- Niveli i edukimit
- Vendbanimi

-Variablat klinike

- BMI,
- Diagnoza
- Kohëzgjatja e terapisë,

- Histori familjare
- Sëmundjet / gjendjet shoqëruese

-Parametrat hematobiokimike

Gjak komplet (Formule Leukocitare dhe Trombocit)

- RBC ($\times 10^5$)
- HGB
- HCT
- MCH
- MCV
- WBC ($\times 10^3$)
- Monocite
- Limfocite
- Neutrofile
- Eozinofile
- Bazofile
- Trombocite ($\times 10^3$)

-Paneli hepatik

- B.Totale (mg/dl)
- GOT(U/L)
- GPT(U/L)
- GGT(U/L)

-Paneli renal dhe CPK

- Azotemi (mg/dl)
- Kreatinemi (mg/dl)
- CPK(U/L)

-Paneli lipidik dhe glicemi

- Kolesterol (mg/dl)
- LDL (mg/dl)
- HDL (mg/dl)
- VLDL(mg/dl)
- Trigliceride (mg/dl)
- Glicemi (mg/dl)

-Prolaktin ($\mu\text{g/l}$)

- Elektrolitet

- Na (mmol/L)
- K (mmol/L)
- Cl (mmol/L)
- Ca mg/dl
- Phos (mmol/L)

Procedura e ekzaminimeve

Marrja dhe ekzaminimi i gjakut u kryen në laborator në Poliklinikën e Specialiteteve Nr.3 në kushte optimale.

Hemograma u realizua me cellcounter Diatron 3CT, Principi i matjes se te cili bazohet në numërimin e elementeve të figuruar në bazë të impulseve elektrike që shkaktojnë gjatë kalimit në hapjen që gjendet midis dy elektrodave. Numri i impulseve është proporcional me numrin e elementeve që kalojnë aty, gjithashtu intensiteti i secilit impuls është proporcional me volumin e secilit element të figuruar, eritrocit, leukocit, trombocit. Hemoglobina matet me metodën fotometrike nga lizimi i eritrocitit. Vleresimi i Formulës Leukocitare dhe trombocitit u bë me numërimin me sy në mikroskop në preparat të ngjyrosur me Gimsa.

Paneli biokimik u realizua në autoanalizatorin SAT 450, plotësisht automatik, me tippet e analizave and point (Glicemia, Kolesterol, Trigliceridi, HDL, Ca,) kinetic (ALT, AST, CPK,) fixed time (Kreatinine).

Prolaktina u mat me autoanalizatorin imunologjik MAGLUM 800 plotësisht automatik kemiluminishencë metode (CLIA).

Matja e elektroliteve Na, K, Klor u realizua me elektrolitmetër AVL9180, një aparat me një system plotësisht automatik, çdo 4 orë bëhet një kalibrim me dy pika dhe një kalibrim për secilin test për matjen e Natriumit, Kaliumit, Klorit. Përdor elektroda jono selective.

Të dhënat bazë për gjendjen e pacientit janë nxjerrë nga kartelat mjekësore të pacientëve, që gjenden në QKSHM3, duke bërë kështu një vlerësim fillestar të tyre dhe duke e marrë si një pikë referimi në nisjen e studimit. Pacientët e kësaj qendre janë të kartelizuar dhe gjendja e tyre monitorohet sipas një protokollit bazë me ekzaminime biokimike dhe klinike çdo 1, 3 dhe 6 muaj ose një vit në varësi të kohëzgjatjes dhe llojit të terapisë.

Pavarësisht protokollit të monitorimit të efekteve anësore të trajtimit me antipsikotike në pacientët që diagnostikohen dhe trajtohen për herë të parë në QKSHM3 matja e parë e gjakut komplet bëhet një javë pas fillimit të terapisë për të parë ndryshimin e leukocitit, dhe më pas javën e dytë e të tretë për të përjashtuar mundësinë e një agranulocitoze. Në rastet kur ka agranulocitoze bëhet ndërprerja e menjëhershme e medikamentit, hospitalizimi në rast nevojë, zëvendësimi i preparatit me një tjetër në varësi të diagnosës. Një muaj pas fillimit të terapisë bëhet një panel i plotë biokimik për të evidentuar efektet e para anësore të terapisë.

Duke u nisur nga studimi fillestar është bërë në vazhdim një vlerësim i dytë i gjendjes së pacientit dy vjet pas fillimit të terapisë në periudhën 2014-2016, dhe është realizuar matja e të gjithë parametrave të studimit tonë Gjak Komplet, Paneli Hepatik, Paneli Renal, Paneli Lipidik, Elektrolitet, GGT, CPK, dhe Prolaktina duke krahasuar dhe ndryshimet që kanë pësuar këta parametra gjatë terapisë në këtë periudhë. Të dhënat janë hedhur në një database që na ndihmon për të bërë më vonë vlerësimin përfundimtar.

Është kryer një vlerësim i tretë i parametrave të pacienteve duke matur dhe krahasuar vlerat e rezultateve me ato të dy matjeve të para.

Në bazë të këtyre të dhënave u bë dhe një vlerësim i gjendjes së pacientit gjatë këtyre 4 viteve duke parë përveç benefiteve dhe efektet anësore të trajtimit me anti depressive dhe antipsikotike.

Indeksi i biomasës. llogaritur sipas formulës kg/m^2

Kategoritë e BMI

Kategoria	Rangu BMI – kg/m^2
Nënpeshë	nga 16.0 to 18.5
Normal	nga 18.5 to 25
Mbipeshë	nga 25 to 30
Obezë Klasa I (obezitet i moderuar)	nga 30 to 35
Obezë Klasa II (obezitet i theksuar)	nga 35 to 40
Obezë Klasa III (obezitet shumë i theksuar)	mbi 40

2.4 Metodologjia e analizës statistikore

- Informacionet klinike dhe demografike u regjistruan në mënyrë prospektive në databazën e mbledhjes së informacionit të para formatuar. I gjithë informacioni u kontrollua dhe u kodua manualisht, më pas u hodh në kompjuter. Informacioni numerik i nxjerrë nga studimi u analizua sipas analizës statistikore me programin SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versioni 20. Për të testuar shpërndarjen e variablave të vazhduar është përdorur testi Kolmogorov-Smirnov. Është paraqitur statistika descriptive e variablave të vazhduar të cilët janë përmbledhur si mesatare dhe deviacion standard. Përshkrimi i variablave kategorike është bërë nëpërmjet përqindjes dhe frekuencës absolute.
- Është përdorur testi hi-katror dhe Fisher's exact test për krahasimin e proporcioneve ndërmjet variablave kategorike.
- Eshte përdorur korrelacioni i Pearson për vlerësimin e marrëdhënies ndërmjet variablave të vazhduar.
- Për të krahasuar mesataret e variablave të vazhdueshme është përdorur testi i studentit. Diferencat në mes të matjeve u vlerësuan me testin Wilcoxon dhe testin

Friedman. Sinjifikanca statistikore është përcaktuar për $p \leq 0.05$. Testet e statistikave janë të dyanshme.

III REZULTATET

Tabela 3. 1 Karakteristikat sociodemografike të pacientëve

Variablat	N	%	P
Gjinia			<0.01
Femra	23	30.3	
Meshkuj	53	69.7	
Mosha, M (SD)	39.4 (±13.1)	14vj -73vj	
Grupmosha			<0.01
≤20	6	7.9	
21-30	14	18.4	
31-40	24	31.6	
41-50	17	22.4	
51-60	11	14.5	
>60	4	5.3	
Niveli i edukimit			<0.01
Pa arsim	2	2.6	
9 vjeçar	39	51.2	
I Mesëm	26	34.2	
I lartë	9	11.8	
Vendbanimi			<0.01
Rural	56	73.7	
Urban	20	26.3	

Në studim morën pjesë 76 pacientë me moshë mesatare 39.4 vjeç, që varion nga 14 deri në 73 vjeç.

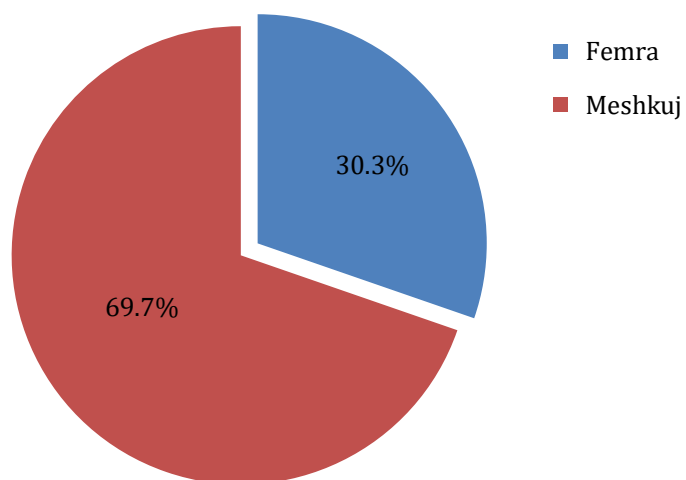


Figura 3. 1 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë

Shumica e pacientëve ishin meshkuj (69.7%) ndërsa femra (30.3%) me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p < 0.01$).

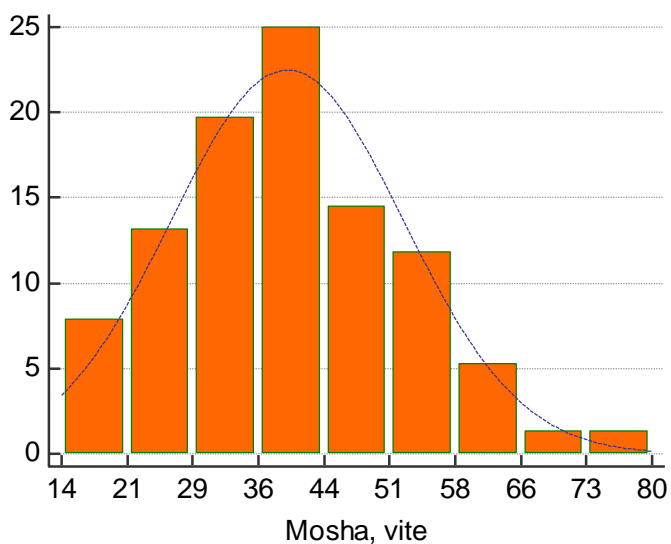


Figura 3. 2 Histogrami i moshës së pacientëve

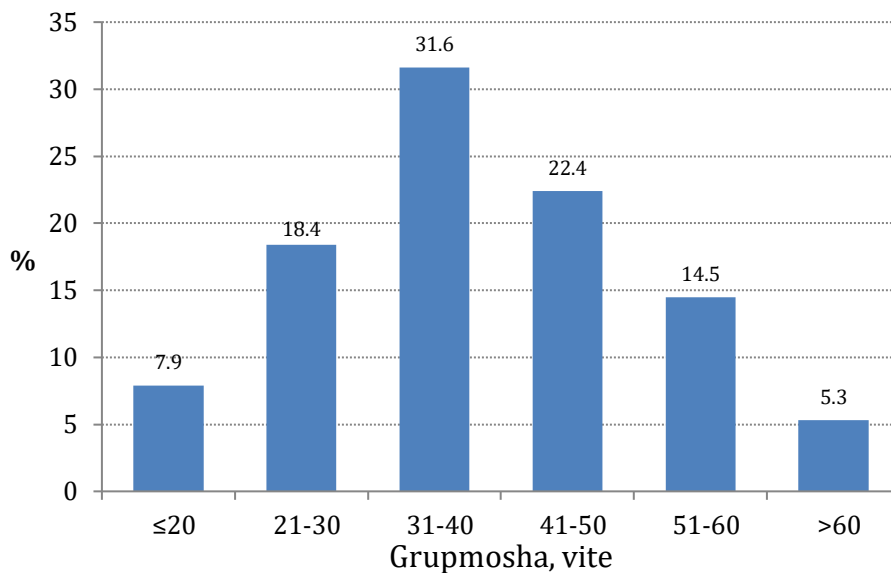


Figura 3. 3 Shpërndarja e pacientëve sipas grupmoshës

7.9% e pacientëve janë në grupmoshën ≤20 vjeç, 18.4% në grupmoshën 21-30 vjeç, 31.6% në grupmoshën 31-40 vjeç, 22.4% në grupmoshën 41-50 vjeç, 14.5% në grupmoshën 51-60 vjeç dhe 5.3% në grupmoshën >60 vjeç. Mbizotëron grupmosha 31-40 vjeç (%) me ndryshim sinjifikant me grupmoshat e tjera ($p < 0.01$).

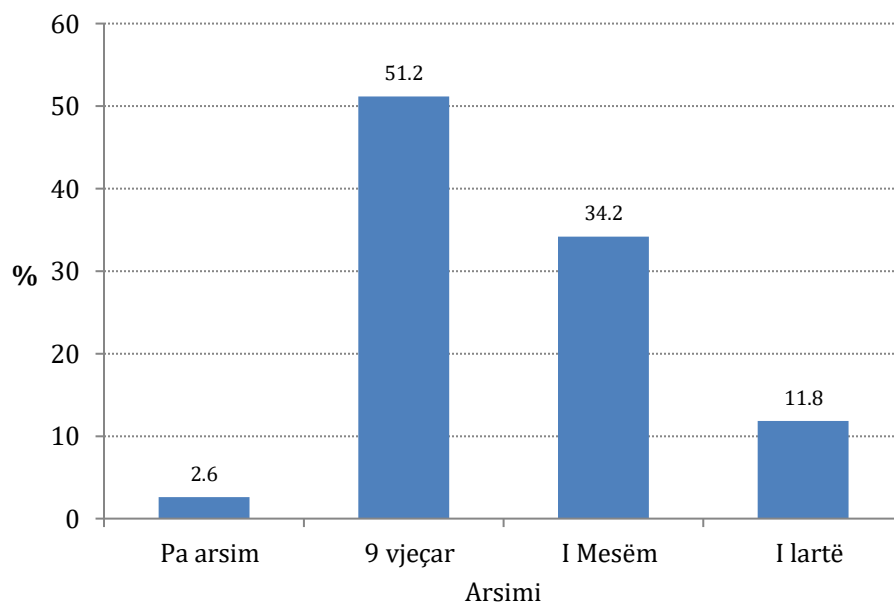


Figura 3. 4 Shpërndarja e pacientëve sipas nivelit të edukimit

Në lidhje me nivelin e edukimit 2.6% e pacientëve janë pa arsim, shumica e tyre (51.2%) kane arsim 9 vjeçar, 34.2% kanë arsim të mesëm dhe 11.8% e tyre arsim të lartë, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p < 0.01$).

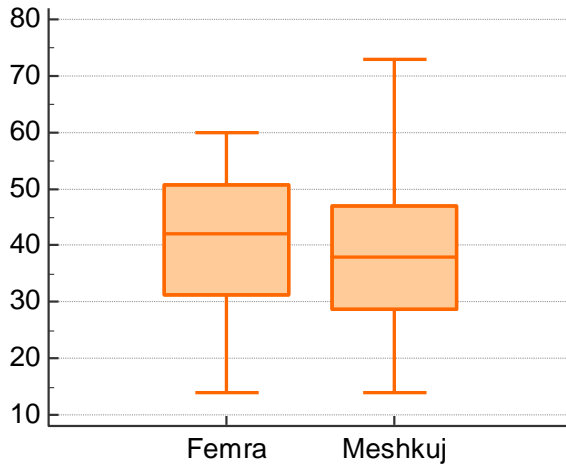


Figura 3. 5 Gjinia dhe mosha mesatare

Mosha mesatare e meshkujve është 38.5 (13.7) vjeç ndërsa e femrave është 41.3 (11.7) vjeç , pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p = 0.4$).

Tabela 3. 2 Karakteristikat klinike të pacientëve

Variablat	N	%	P
Diagnoza			
Skizofreni	30	39.5	<0.01
Çregullim Bipolar	22	28.9	
Çregullim Psikotik	8	10.5	
Morbus Bleuer	4	5.3	
Çregullim Depresiv	3	3.9	
Çregullim Skizoafektiv	3	3.9	
Çregullim Autik	3	3.9	
Çregullim Deluzional	1	1.3	
Çregullim Obsesiv	1	1.3	
Çregullim Sjellje	1	1.3	
Kohëzgjatja e terapisë, M (SD)	9.7 (±6.7)		
BMI, Me (IQR)	28.7 (7.5)		
BMI, kategori			<0.01
Nëneshë	9	11.8	
Normal	15	19.7	
Mbipeshë	22	28.9	
Obezë Klasa I	25	32.9	
Obezë Klasa II	5	6.6	
Histori familjare			<0.01
Jo	64	84.2	
Po	12	15.8	
Sëmundjet shoqëruese			<0.01
Diabet Melitus	9	11.8	
HTA	6	7.9	
Parkinson	4	5.3	
Astma bronkiale	1	1.3	
Cirroze Hepatike	1	1.3	
Hepatit B	1	1.3	
Hipertireoze	1	1.3	
Histektomi	1	1.3	
Alzheimer	1	1.3	
Insult cerebro-vaskular	1	1.3	
Menopauzë	7	30.4	

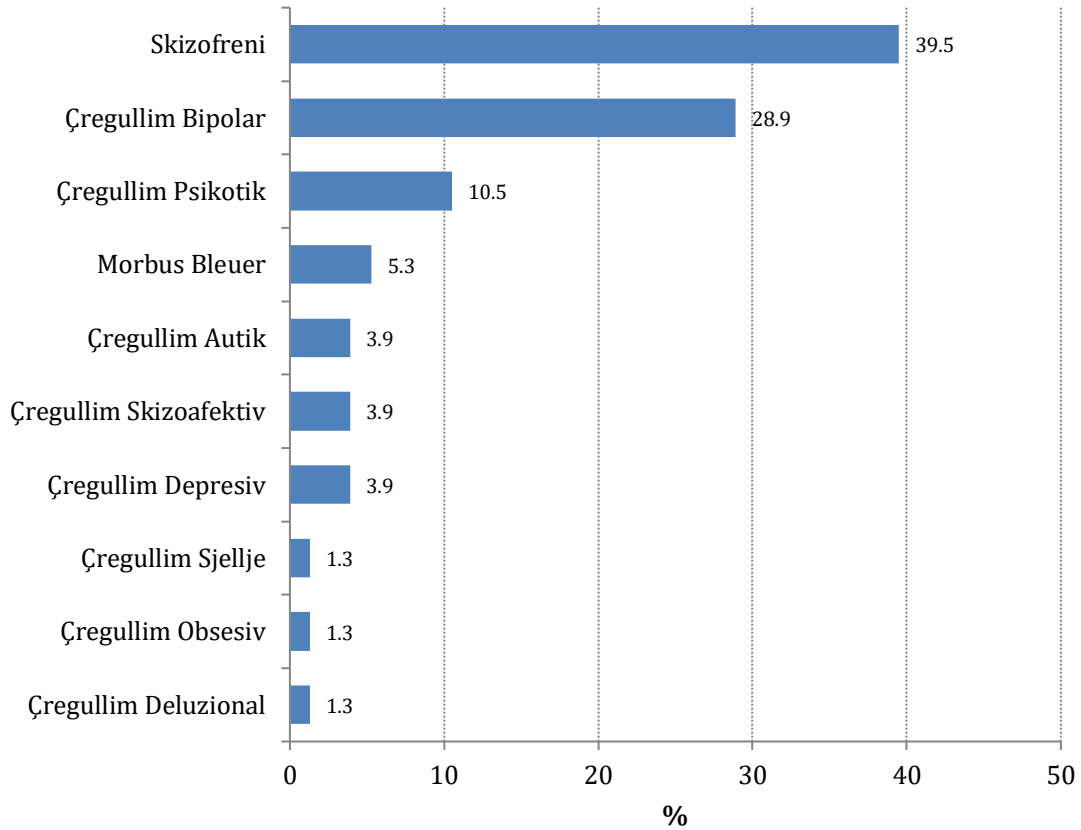


Figura 3. 6 Diagnozatat e pacientëve

Në shumicën e pacientëve diagnoza mbizotëruese është Skizofrenia (39.5%) ndjekur nga Çregullim Bipolar (28.9%), Çregullim Psikotik (10.5%), Morbus Bleuer (5.3%), Çregullim Depresiv (3.9%), Çregullim Skizoafektiv (3.9%), Çregullim Autik (3.9%), Çregullim Deluzional (1.3%), Çregullim Obsesiv (1.3%), Çregullim Sjellje (1.3%), me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p < 0.01$).

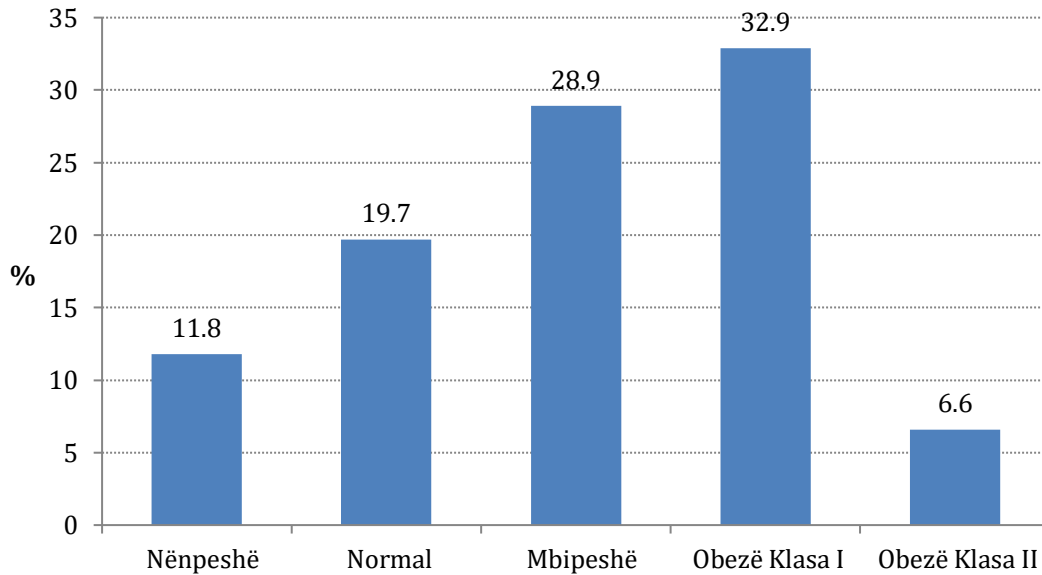


Figura 3. 7 Shpërndarja e pacientëve sipas vlerave të BMI

BMI mediane e pacientëve ishte Me (IQR) =28.7 (7.5).

Nëneshë janë 11.8% e pacientëve, me peshë normale janë 19.7% e pacientëve, mbipeshë janë 28.9% e tyre, shumica e pacientëve (32.9%) janë obese klasa I dhe 6.6% janë obesë klasa II, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p < 0.01$).

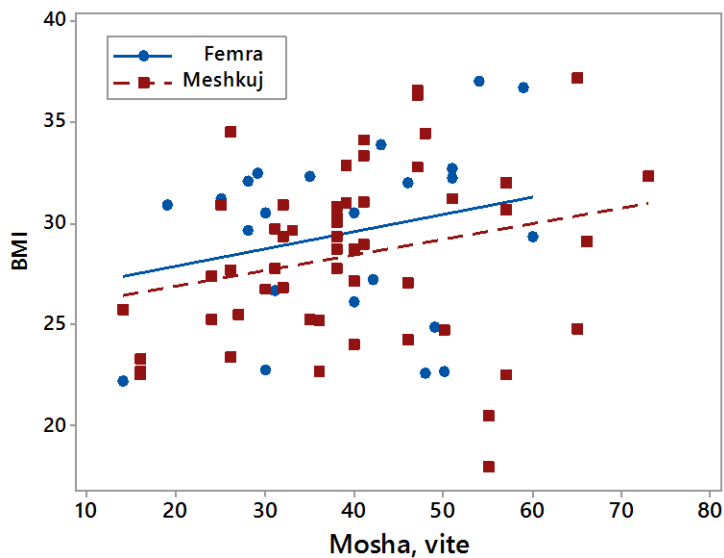


Figura 3. 8 Korrelacioni i Moshës me BMI

U gjet korrelacion sinjifikant i rritjes së BMI me rritjen e moshës ($p < 0.01$).

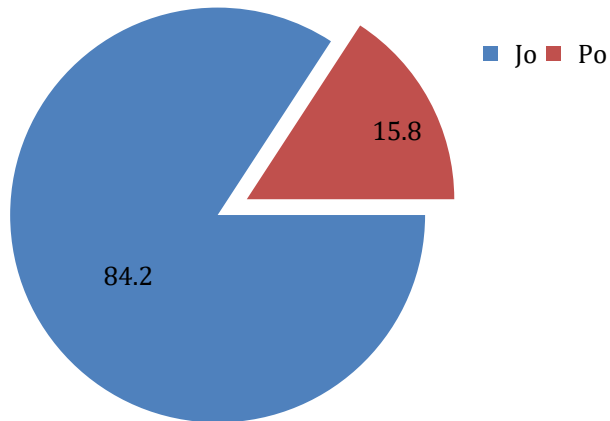


Figura 3. 9 Shpeshtësia e historisë familjare

15.8% e pacientëve, në anamnezë kishin histori familjare për sëmundje të shëndetit mendor.

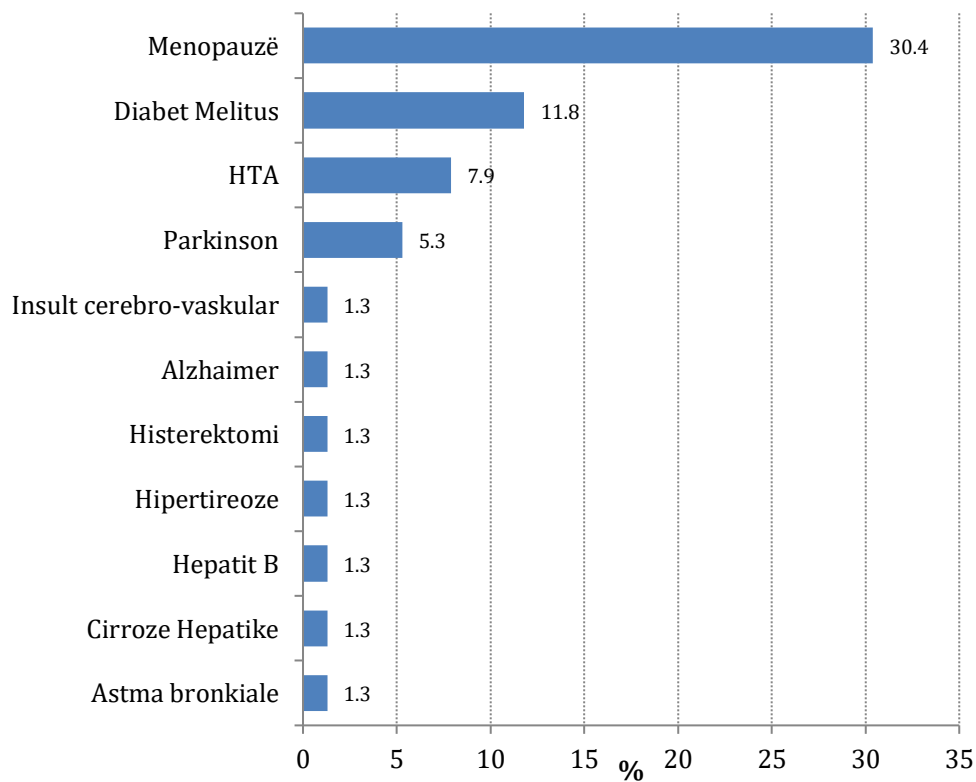


Figura 3. 10 Shpeshtësia e sëmundjeve-gjendjeve shoqëruese

30.4% e pacientëve janë në menopauze, 11.8% vuajnë nga diabeti, 7.9% nga HTA, 5.3% nga Parkinson, dhe përkatesisht nga 1.3% e pacientëve nga Astma bronkiale, Cirroze Hepatike, Hepatit B, Hipertireoze, Histerektomi, Alzheimer, Insult cerebro-vaskular.

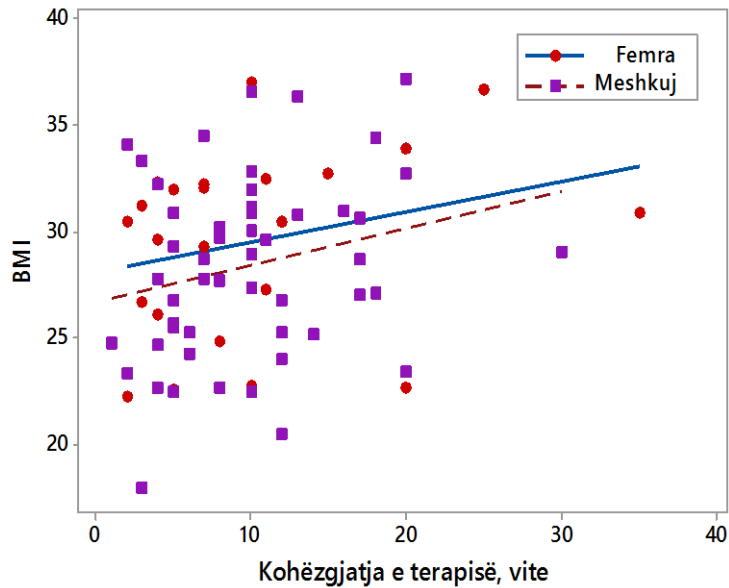


Figura 3. 11 Korrelacioni i kohëzgjatjes së terapisë me BMI

U gjet korrelacion sinjifikant i rritjes së BMI me rritjen kohëzgjatjes së terapisë ($p < 0.01$).

Tabela 3. 3 Vlerat e parametrave biokimike - Matja e I

Parametrat	M	SD	Median	Min	Max	25 - 75 P
RBC	4792500	690428.	462500	423000	5690000	4250000 - 5335000
HGB(g/dl)	14.11	1.36	14.2	11	17.2	13.1 - 15.1
HCT(%)	42.26	4.514	42.55	33.1	54.4	38.4 - 45.0
MCH(pg)	29.14	2.54	29.3	19.7	34.4	28.0 - 30.9
MCV(fL)	83.71	12.86	85.9	27.4	101	83.10 - 89.2
WBC	7068.88	2424.71	6925	5.59	13000	5650.0 - 8450.0
Monocyte(%)	6.98	2.532	7	1	16	5.0 - 8.0
Limfocite(%)	32.92	9.34	32	14	56	26.0 - 39.5
Neutrofile(%)	58.47	9.66	58.5	27	76	53.0 - 65.0
Eozinofile(%)	2.29	1.71	2	1	9	1.0 - 3.0
Bazofil(%)	1.14	0.37	1	1	2	1.0 - 1.0
Trombocite(/ μ l)	230941.	82893.3	238000	124.5	428000	189500 - 281000
B.Totalle (mg/dl)	0.89	0.35	0.89	0.4	2.2	0.68 - 1.0
GOT(U/L)	25.47	15.65	21	8	87	14.0 - 33.0
GPT(U/L)	23.72	13.42	20	6	76	17.0 - 25.0
GGT(U/L)	39.53	111.20	17	4	949	12.2 - 25.75
Azotemi (mg/dl)	27.39	6.43	27.5	15	49	23.0 - 31.0
Kreatinemi (mg/dl)	0.84	0.17	0.8	0.5	1.4	0.7 - 1.0
CPK(U/L)	107.32	65.38	86.5	13	268	53.5 - 149.5
Glicemi (mg/dl)	122.86	59.67	107	76	461	93.5 - 126.0
Kolesterol (mg/dl)	207.42	52.59	206	108	346	165.0 - 247.0
LDL (mg/dl)	122.31	50.29	116	1.6	268	84.2 - 163.7
HDL (mg/dl)	48.43	10.41	48.5	25	83	41.0 - 54.0
Trigliceride (mg/dl)	186.27	108.0	165	51	521	102.5 - 233.5
Chlor (mmol/L)	100.23	5.62	101	86	112	96.50 - 105.0
Fosfori (mmol/L)	3.29	0.57	3.3	2	4.8	2.9 - 3.7
Kalcium (mg/dl)	9.31	0.64	9.4	7.4	10.6	8.85 - 9.8
Kalium (mmol/L)	4.24	0.41	4.2	3.5	5.4	3.9 - 4.5
Natriumi (mmol/L)	136.77	5.19	138	121	148	134.0 - 140.0
Prolactin (μ U/ml)	306.4	446.65	176	42	3104	113.5 - 292.0

❖ **Krahasimi i vlerave fillestare të parametrave biokimike sipas karakteristikave sociodemografike**

Tabela 3. 4 Krahasimi i vlerave fillestare të parametrave biokimike sipas gjinisë

Variablat	Femra		Meshkuj		P
	M	SD	M	SD	
Paneli Hepatik					
B.totale (mg/dl)	0.8	0.2	0.9	0.4	0.03
GOT(u/l)	27.3	17.5	24.7	14.9	05
GGT(u/l)	25.3	21.3	45.8	132.7	03
GPT(u/l)	23.1	13.1	24.0	13.7	08
Paneli renal dhe CPK					
Azotemi (mg/dl)	26.3	6.9	27.9	6.2	03
Kreatinemi (mg/dl)	0.7	0.1	0.9	0.2	<001
CPK(u/l)	108.0	80.3	107.1	58.6	0.9
Paneli lipidik dhe glicemi					
Glicemi (mg/dl)	107.1	29.0	129.7	68.0	0.04
Kolesterol (mg/dl)	208.0	43.9	207.2	56.4	0.9
Trigliceride (mg/dl)	153.7	85.8	200.4	114.2	0.05
HDL (mg/dl)	52.2	12.4	46.8	9.1	0.06
LDL (mg/dl)	119.6	51.0	123.5	50.4	0.7
Elektrolitët					
Chlor (mmol/L)	100.0	6.2	100.3	5.4	0.8
Fosfori (mol/L)	3.2	0.6	3.3	0.6	0.5
Kalcium (mg/dl)	9.3	0.7	9.3	0.6	08
Kalium (mmol/L)	4.2	0.4	4.3	0.4	0.4
Natriumi (mmol/L)	136.3	4.4	137.0	5.5	0.6
Prolactin (µIU/ml)	490.5	675.0	207.0	160.0	0.05

Tabela 3. 5 Krahasimi i vlerave fillestare të parametrave biokimike sipas vendbanimit

Variablat	Rural		Urban		P
	M	SD	M	SD	
Paneli Hepatik					
B.totale (mg/dl)	0.8	0.3	1.0	0.5	0.03
GOT(u/l)	25.1	16.3	26.6	14.0	0.7
GGT(u/l)	28.5	35.8	69.8	207.8	0.2
GPT(u/l)	24.1	14.1	22.6	11.7	0.6
Paneli renal dhe CPK					
Azotemi (mg/dl)	26.8	6.4	29.1	6.5	0.2
Kreatinemi (mg/dl)	0.8	0.2	0.9	0.2	0.7
CPK(u/l)	109.2	66.0	102.0	65.0	0.7
Paneli lipidik dhe glicemi					
Glicemi (mg/dl)	127.4	67.0	110.2	28.8	0.3
Kolesterol (mg/dl)	209.7	52.2	201.2	54.5	0.5
Trigliceride (mg/dl)	195.0	116.6	162.0	76.6	0.2
HDL (mg/dl)	48.3	11.1	48.7	8.4	0.9
LDL (mg/dl)	124.8	48.3	115.4	56.2	0.5
Elektrolitët					
Chlor (mmol/L)	99.8	5.8	101.5	5.0	0.3
Fosfori (mmol/L)	3.3	0.6	3.4	0.6	0.3
Kalcium (mg/dl)	9.3	0.7	9.2	0.6	0.5
Kalium (mmol/L)	4.3	0.4	4.2	0.4	0.3
Natriumi (mmol/L)	136.3	5.2	138.0	5.0	0.6
Prolactin (µIU/ml)	309.4	462.3	246.3	209.0	0.6

-Gjinia

Vlerat mesatare fillestare të B. totale ($p=0.03$), kreatinemisë ($p<0.01$), glicemisë ($p=0.04$) dhe triglicerideve (0.05) janë më të larta tek meshkujt, me ndryshim sinjifikant me femrat.

-Vlerat mesatare fillestare të prolaktinës janë më të larta tek femrat, me ndryshim sinjifikant me meshkujt (p=0.05).

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant për parametrat e tjerë.

-Vendbanimi

Vlerat mesatare fillestare të B. totale janë më të larta tek pacientët e zonës urbane krahasuar me pacientët e zonës rurale, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre (p=0.03).

Nuk u gjetën ndryshime të rëndësishme në parametrat e tjerë biokimikë.

❖ **Krahasimi i vlerave të parametrave biokimike sipas matjeve**

Tabela 3. 6 Krahasimi i vlerave të formulës së gjakut

Parametrat	M-I M (SD)	M-II M (SD)	M-III M (SD)	P*
RBC (x10 ⁵)	4.79 (0.69)	4.75 (0.65)	4.76 (0.61)	0.6
HGB	14.11 (1.36)	14.02 (1.23)	13.98 (1.12)	0.4
HCT	42.26 (4.5)	42.01 (4.1)	41.79 (3.97)	0.5
MCH	29.14 (2.54)	28.80 (2.13)	28.03 (2.12)	0.8
MCV	83.71 (12.86)	82.96 (12.28)	82.13 (12.33)	0.6
WBC (x10 ³)	7.06 (2.42)	6.97 (2.13)	6.85 (2.02)	0.3
Monocyte	6.98 (2.53)	7.41 (2.47)	7.63 (2.14)	0.7
Limfocite	32.92 (9.34)	33.34 (9.18)	34.05 (9.07)	0.6
Neutrofile	58.47 (9.66)	55.64 (9.27)	52.83 (9.11)	0.1
Eozinofile	2.29 (1.71)	2.07 (1.52)	1.96 (1.35)	0.3
Bazofile	1.14 (0.37)	1.10 (0.35)	1.02 (0.31)	0.7
Trombocite (x10 ³)	230.94 (8.28)	227.36 (8.19)	216.45 (8.05)	0.1

*Friedman test

Vërehet një trend i lehtë në ulje të vlerave të leukociteve dhe trombociteve kurse në formulën leukocitare një ulje të vlerave të neutrofileve nga matja e parë në matjen e tretë. U vu re se 2 paciente (2,6%) të trajtuar me Klozapine shfaqen një leukopeni të shprehur perkatesisht 2600 dhe 3500/mm³ shoqeruar kjo me një neutropeni në vlerë absolute perkatesisht 936 dhe 1225, gje e cila u shoqerua me nderprerjen e medikamentit dhe zevendesimin me një antipsikotik tjetër.

Tabela 3. 7 Krahasimi i vlerave të panelit hepatic

Parametrat	M-I M (SD)	M-II M (SD)	M=III M (SD)	P
B.Totalë (mg/dl)	0.89 (0.35)	1.01 (\pm 0.27)	1.19 (\pm 0.25)	0.7
GOT(U/L)	25.47 (15.65)	27.16 (12.54)	29.12 (11.32)	0.4
GPT(U/L)	23.72 (13.42)	25.33 (12.41)	27.63 (12.21)	0.5
GGT(U/L)	39.53 (11.2)	41.13 (10.50)	43.68 (10.70)	0.4

*Friedman test

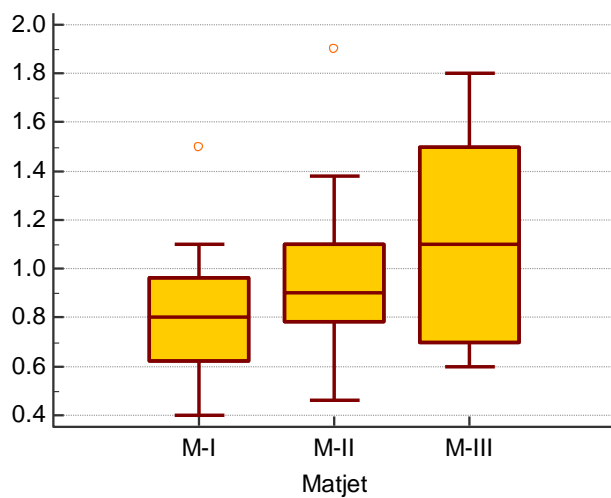


Figura 3. 12 Krahasimi i vlerave të B. totale sipas matjeve

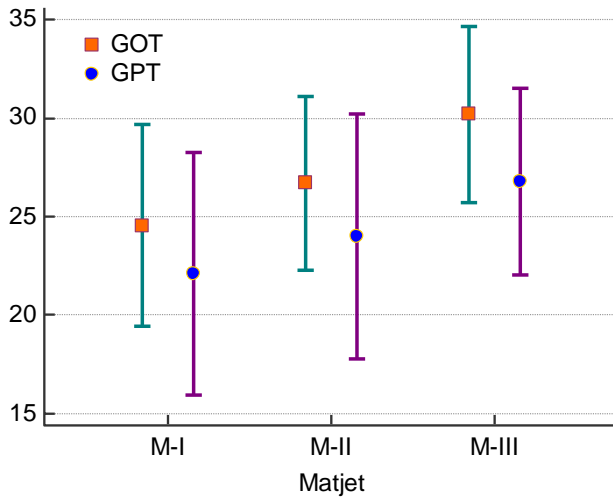


Figura 3. 13 Krahasimi i vlerave të GOT dhe GPT sipas matjeve

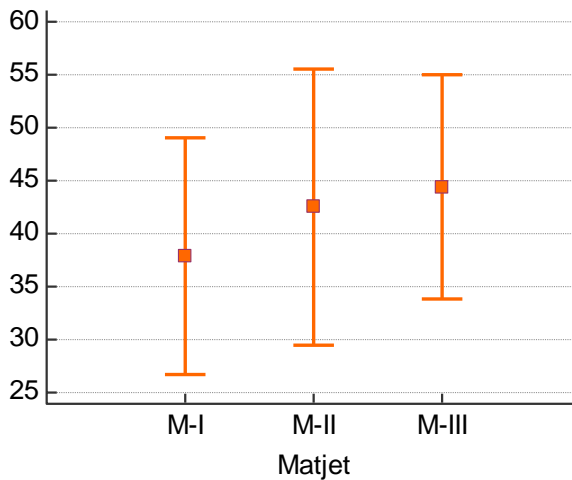


Figura 3. 14 Krahasimi i vlerave të GGT sipas matjeve

Vërehet një trend i lehtë jo sinjifikant në rritje i vlerave të panelit hepatic nga matja e parë në matjen e tretë.

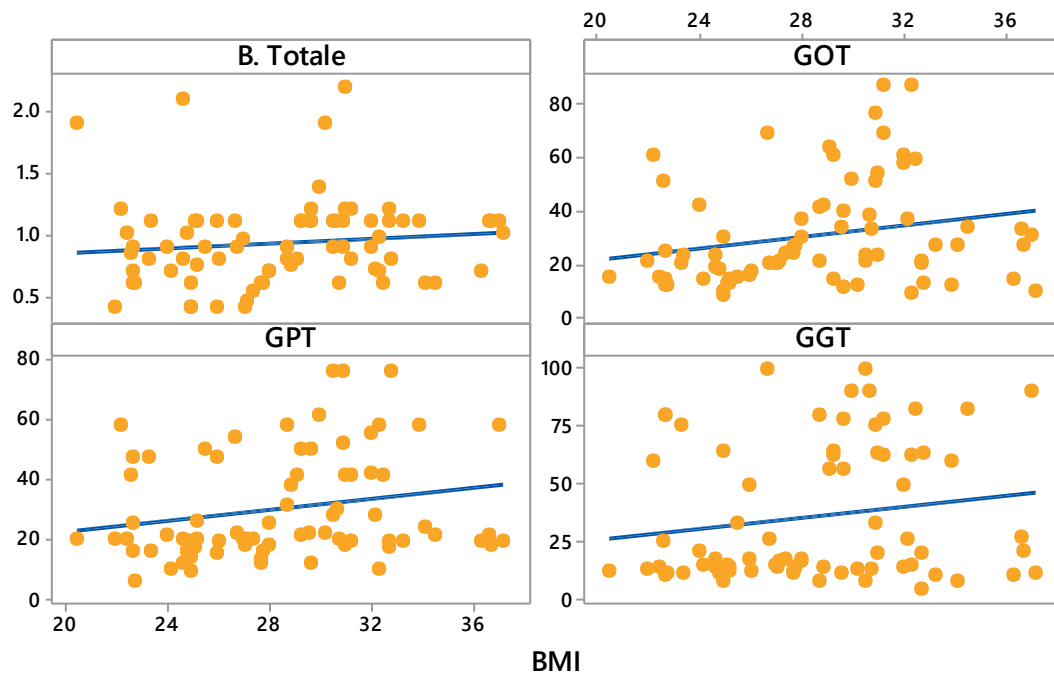


Figura 3. 15 Korrelacioni i BMI me parametrat e panelit hepatic

Tabela 3. 8 Krahasimi i vlerave të panelit renal dhe CPK

Parametrat	M-I M (SD)	M-II M (SD)	M=III M (SD)	P
Azotemi (mg/dl)	27.39 (6.43)	27.42 (5.87)	27.39 (5.23)	0.2
Kreatinemi (mg/dl)	0.84 (0.17)	0.86 (0.15)	0.85 (0.14)	0.3
CPK(U/L)	107.32 (65.38)	111.43 (63.44)	113.55 (62.78)	0.2

*Friedman test

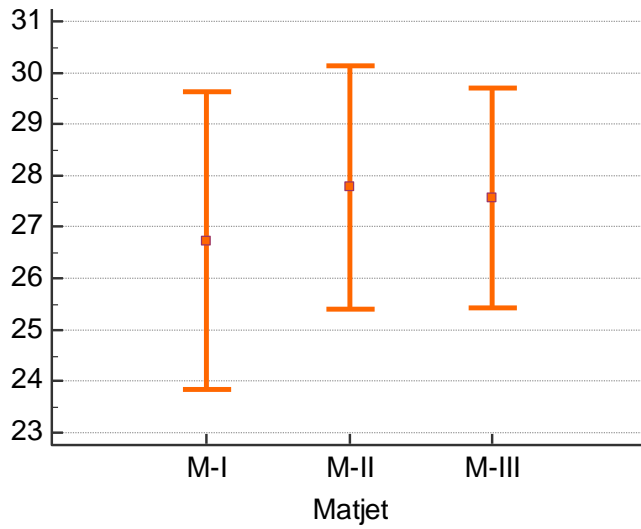


Figura 3. 16 Krahasimi i vlerave të Azotemisi sipas matjeve

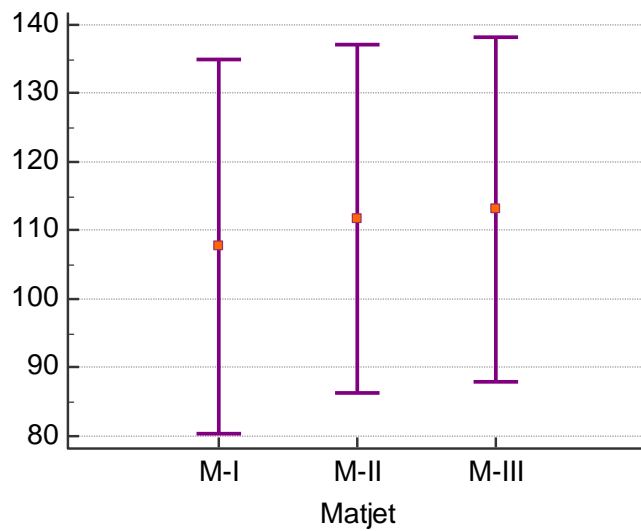


Figura 3. 17 Krahasimi i vlerave të CPK sipas matjeve

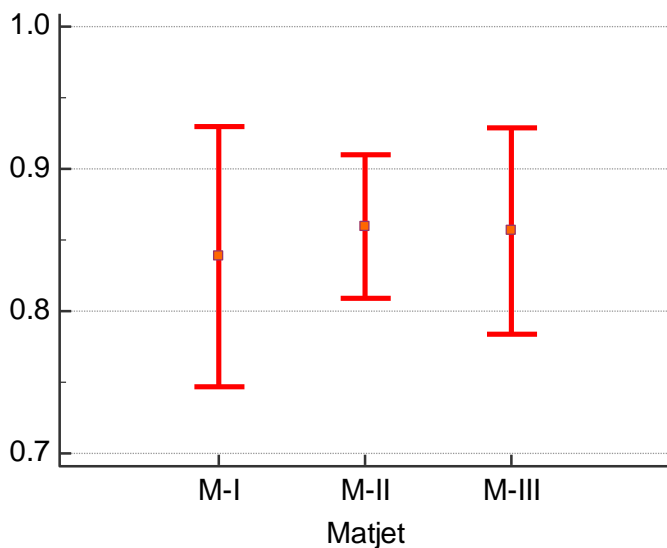


Figura 3. 18 Krahasimi i vlerave të Kreatinemisë sipas matjeve

Nuk vërehen ndryshime sinjifikative të vlerave të panelit renal nga matja e parë në matjen e tretë.

Verehet një rritje e vlerave të CPK nga matja e parë në të tretën.

Tabela 3. 9 Krahasimi i vlerave të panelit lipidik dhe glicemisë

Parametrat	M-I M (SD)	M-II M (SD)	M=III M (SD)	P
Glicemi (mg/dl)	122.86 (59.67)	146.74 (59.88)	161.55 (49.23)	<0.01
Kolesterol (mg/dl)	207.42 (52.59)	234.13 (53.04)	258.9 (49.27)	<0.01
LDL (mg/dl)	122.31 (50.29)	139.64 (51.0)	152.42 (51.11)	<0.01
HDL (mg/dl)	48.43 (10.41)	48.43 (10.41)	48.43 (10.41)	<0.01
Trigliceride (mg/dl)	186.27 (108.0)	221.53 (101.0)	254.78 (102.31)	<0.01

*Friedman test

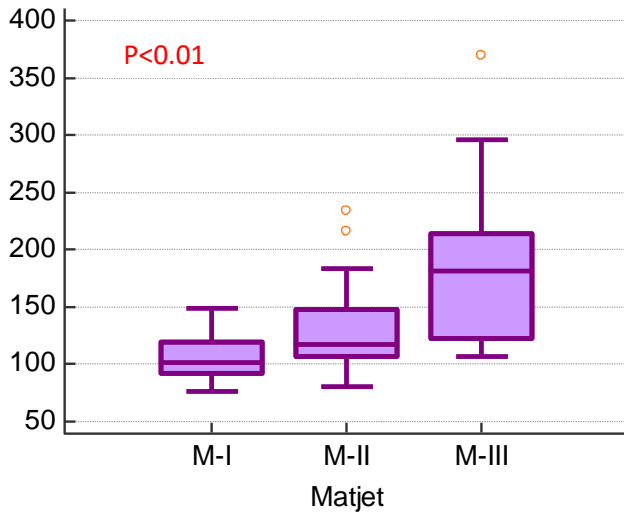


Figura 3. 19 Krahasimi i vlerave të Glicemisë sipas matjeve

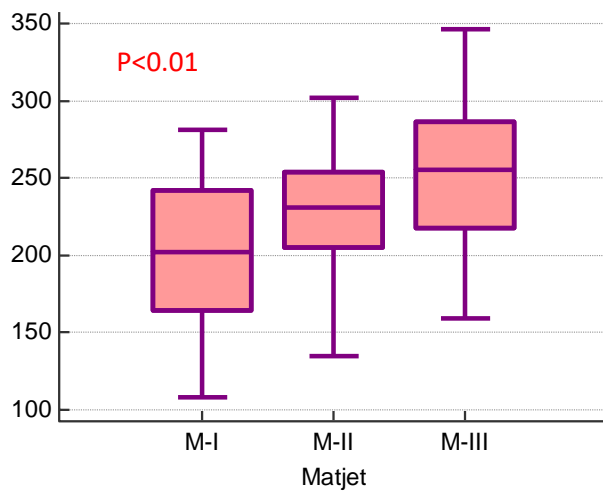


Figura 3. 20 Krahasimi i vlerave të Kolesterol sipas matjeve

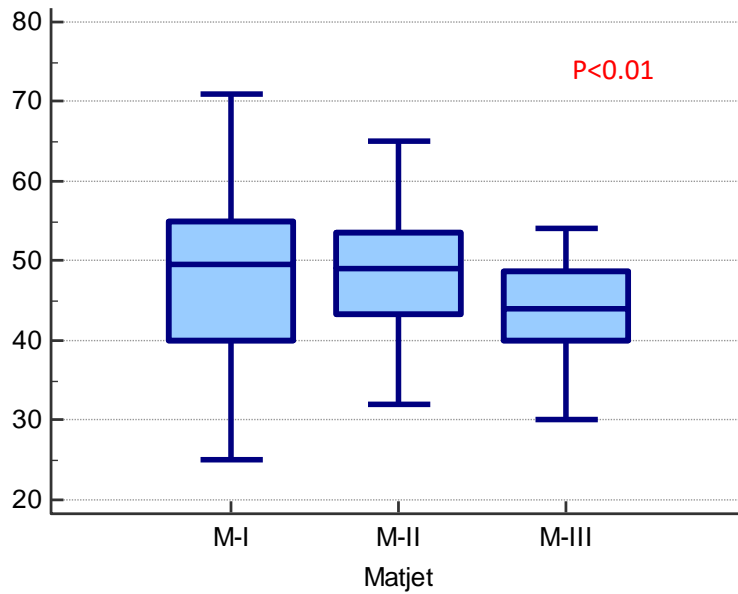


Figura 3. 21 Krahasimi i vlerave të HDL sipas matjeve

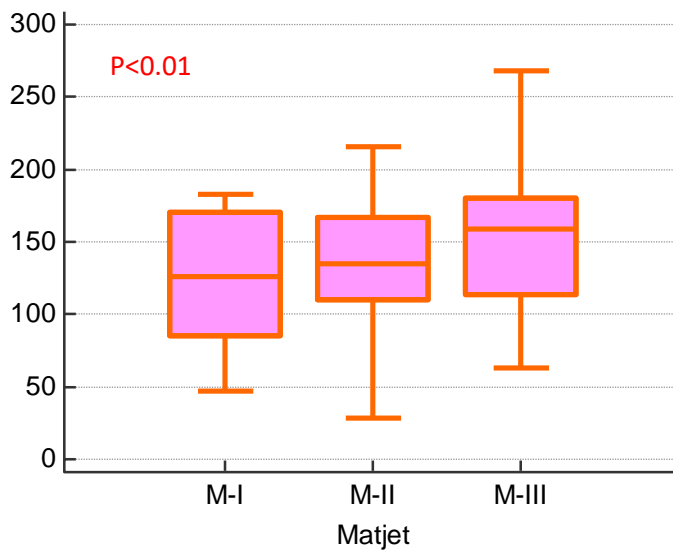


Figura 3. 22 Krahasimi i vlerave të LDL sipas matjeve

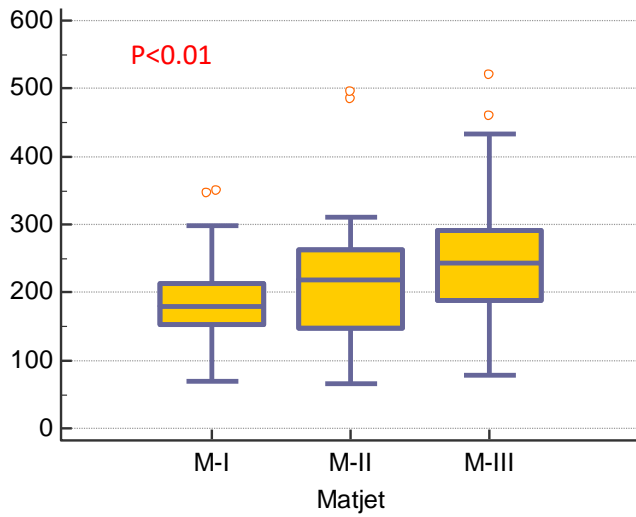


Figura 3. 23 Krahasimi i vlerave të Triglicerideve sipas matjeve

Vërehet një trend sinjifikant në rritje të vlerave të panelit lipidik ,Kolesterol,Triglicerid,LDL,dhe ulje të vlerave të HDL, si dhe rritje të vlerave të glicemisë nga matja e parë në matjen e tretë.

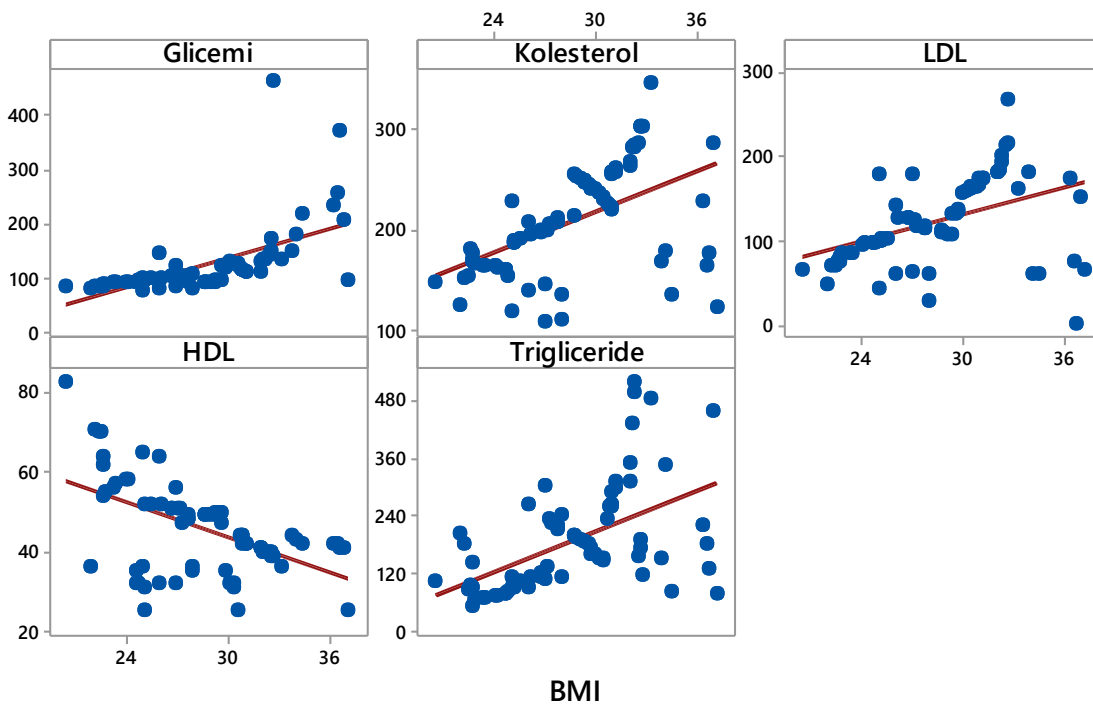


Figura 3. 24 Korrelacioni i BMI me parametrat e panelit lipidik

Tabela 3. 10 Krahasimi i vlerave të elektroliteve

Parametrat	M-I M (SD)	M-II M (SD)	M=III M (SD)	P
Chlor	100.23 (5.62)	99.14 (5.21)	98.63 (4.78)	0.6
Fosfori	3.29 (0.57)	2.99 (0.51)	2.87 (0.48)	0.4
Kalcium (mg/dl)	9.31 (0.64)	8.88 (0.60)	8.33 (0.58)	0.04
Kalium (mg/dl)	4.24 (0.41)	4.01 (0.38)	3.82 (0.35)	0.3
Natriumi	136.77 (5.19)	130.15 (5.02)	117.19 (4.85)	0.01

*Friedman test

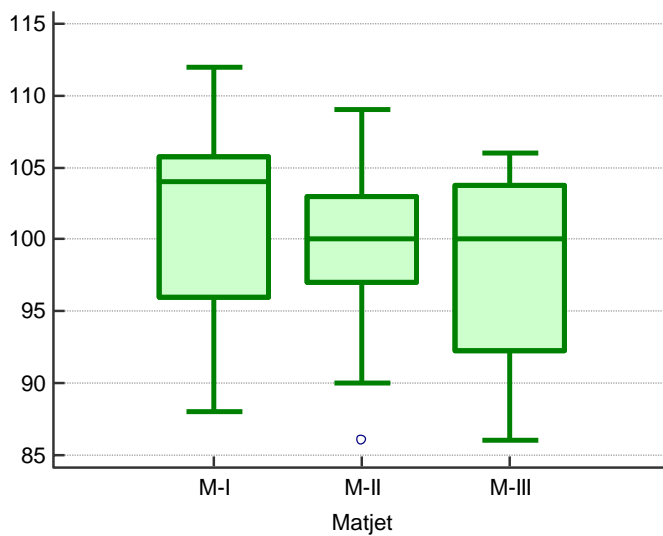


Figura 3. 25 Krahasimi i vlerave të Chlor sipas matjeve

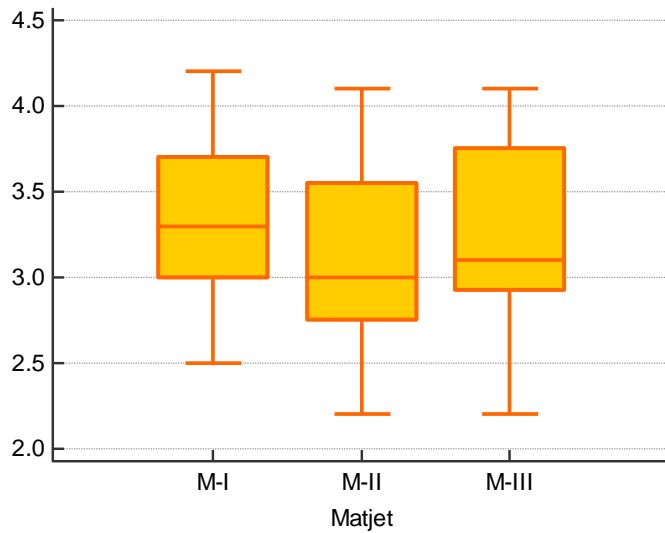


Figura 3. 26 Krahasimi i vlerave të Fosfor sipas matjeve

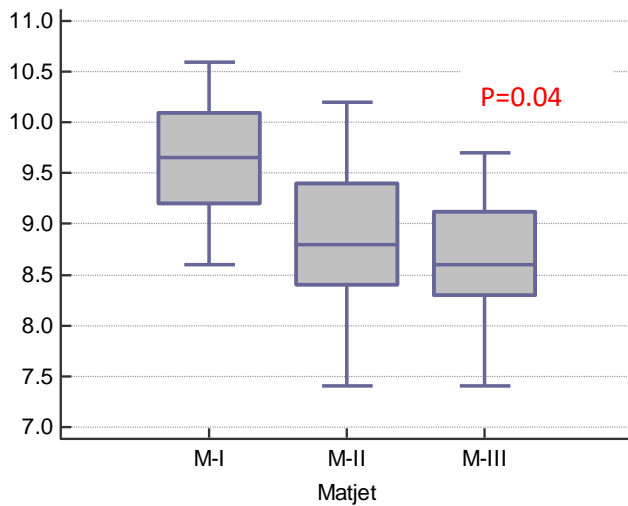


Figura 3. 27 Krahasimi i vlerave të Calcium sipas matjeve

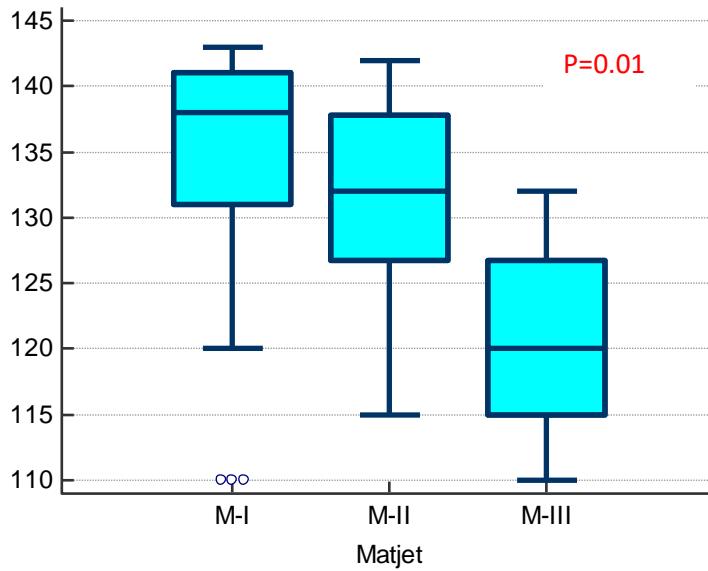


Figura 3. 28 Krahasimi i vlerave të Natrium sipas matjeve

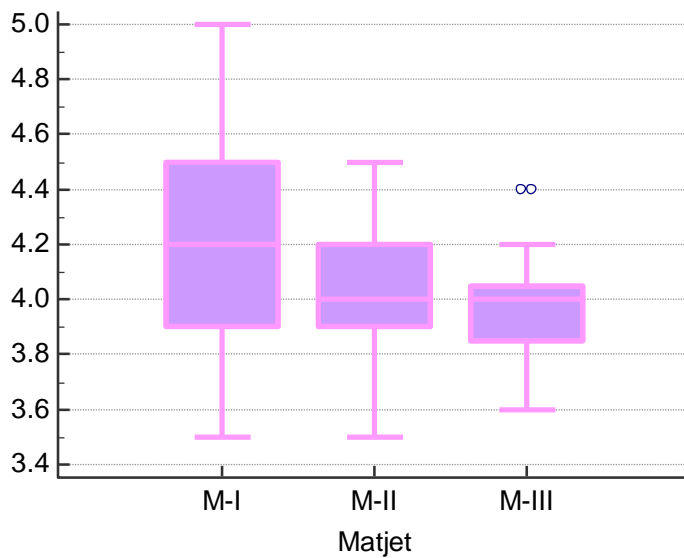


Figura 3. 29 Krahasimi i vlerave të Kalium sipas matjeve

Vërehet një trend i lehtë jo sinjifikant në ulje të vlerave të Kalciumit, ulje sinjifikative të vlerave të Natriumit. Nuk vërehen ndryshime sinjifikative në vlerat e Elektroliteve të tjera.

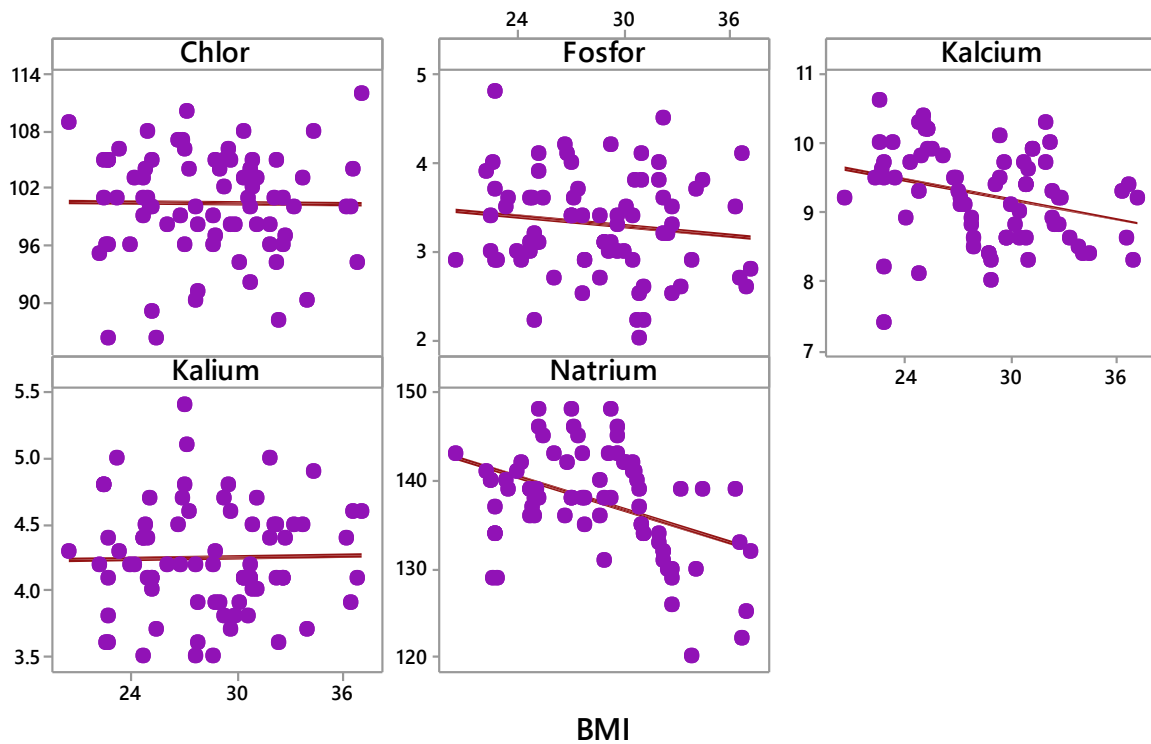


Figura 3. 30 Korrelacioni i BMI me parametrat e panelit te elektrolitëve

❖ Vleresimi i nivelit të Prolaktinës

Tabela 3. 11 Nivelet e prolaktinës në matjen e I-re sipas gjinisë tipit të trajtimit

Variablat	M (SD)	Rangu	P
Gjinia			
Meshkuj	293.6 (±462.6)	42-3104	0.6
Femra	336.1 (±415.8)	58-1936	
Tipi i trajtimit			
Haloperidol	746.0 (±864.0)	58-3104	0.03
Antipsikotikë të tjerë	198.4 (±121.9)	42-539	
Total	306.4 (±446.6)	42-3104	

Tabela 3. 12 Nivelet e prolaktinës në matjen e I-rë dhe të II-të sipas gjinisë dhe tipit të trajtimit

Vriables	Matja I	Matja II	P
	M (SD)	M (SD)	
Gjinia			
Meshkuj	293.6 (±462.6)	445.6 (±534.3)	<0.01
Femra	336.1 (±415.8)	534.9 (±595.6)	<0.01
Tipi i trajtimit			
Haloperidol	746.0 (±864.0)	874.1 (±653.4)	<0.001
Antipsikotikë të tjerë	198.4 (±121.9)	373.9 (±479.3)	<0.01
Total	306.4 (±446.6)	554.2 (±548.5)	<0.01

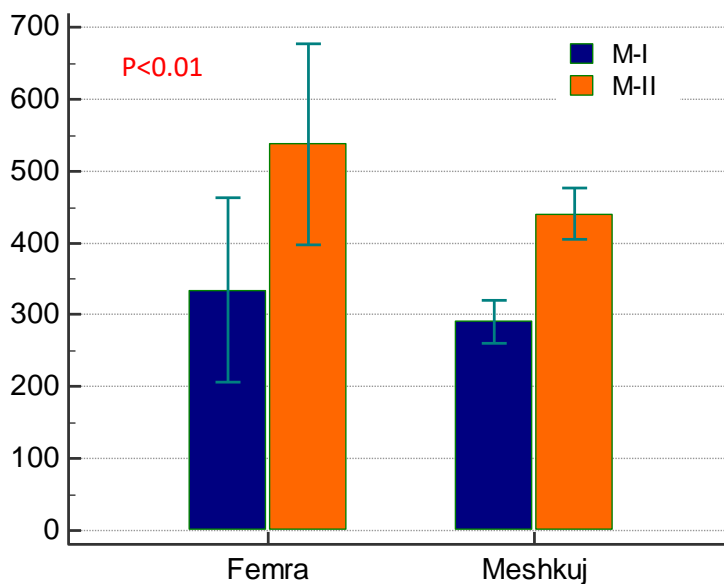


Figura 3. 31 Krahasimi i vlerave të Prolactinës sipas gjinisë

Mesatarja e matjes së parë të prolaktinës ne serumin e të gjithë pacientëve ishte 306.4 (± 446.6) µIU/l. Nuk u gjet ndryshim i rëndësishëm sipas gjinisë ($t = 1.01$ $p = 0.6$), por u vune re vlera lehtësisht me të rritura ne pacientet femra, ndërsa sipas llojit të trajtimit niveli i prolaktinës ishte dukshëm më i lartë tek pacientët e trajtuar me haloperidol 746.0 (± 864.0) µIU/ l krahasuar me antipsikotikët e tjerë 198.4 (± 121.9) ($t = 2.5$ $p = 0.03$)

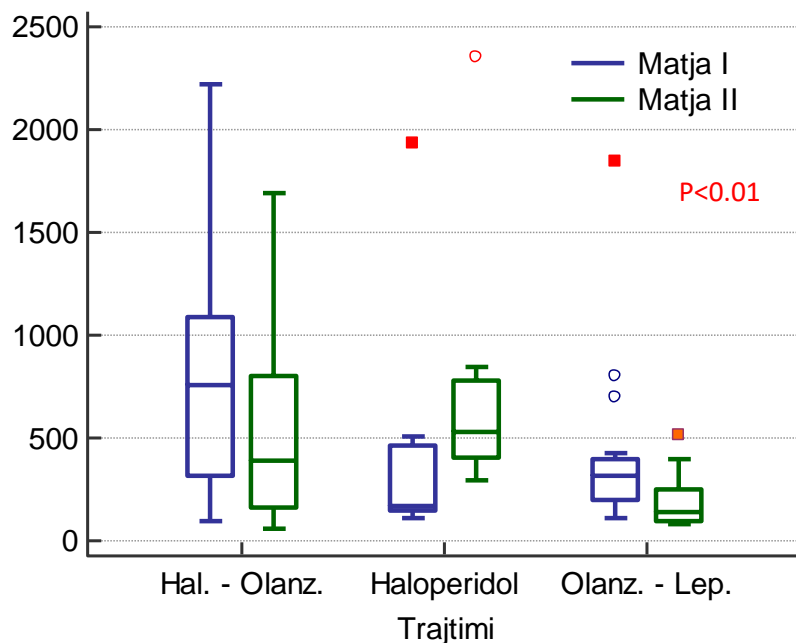


Figura 3. 32 Nivelet e prolaktinës sipas tipit të trajtimit µIU/l

Një matje e dytë e nivelit të prolaktinës u bë dy vjet pas trajtimit që rezultoi në një rritje të konsiderueshme të niveleve të prolaktinës ($M = 554.2 \pm 548.5$) µIU / l me rang 234 - 3104 në krahasim me nivelet bazë (Wilcoxon $p < 0.01$). Nivelin mesatar i prolaktinës së pacientëve të trajtuar me antipsikotikë të tjerë atipikë siç janë olanzapina, risperidon, leponex, etj. $M = 373.9 (\pm 479.3)$ µIU/l, ($t = 2.8$ $p < 0.01$) është më i ulët krahasuar me pacientët e trajtuar me haloperidol $M = 874.1 (\pm 653.4)$ µIU / l me ndryshim sinjifikant, dhe kjo rritje u manifestua edhe te meshkujt $M = 445.6 (\pm 534.3)$ µIU/l ashtu edhe tek femrat $M = 534.9 (\pm 595.6)$ µIU/l ($p < 0.01$). Tek femrat niveli mesatar i prolaktinës është më i lartë me ndryshim sinjifikant krahasuar me meshkujt ($p < 0.01$). Në total, 15 (19.7%) pacientë u trajtuan me haloperidol dhe 61 (80.3%) prej tyre me antipsikotikë të tjerë. Tetë nga 15 pacientë të cilët fillimisht filluan trajtimin me haloperidol ndërprejnë trajtimin me këtë medikament dhe më pas u administruan antipsikotikë të tjerë, përkatësisht olanzapinë. Niveli mesatar i prolaktinës në këto pacientë tregoi një rënie të konsiderueshme pas ndryshimit të trajtimit nga $M = 828.3 (\pm 671.1)$ µIU/l me rang 96.0-2218.0 deri në $M = 558 (\pm 547.2)$ µIU/l me një rang 58.0-1693.0 $p < 0.01$). Në pjesën tjetër të shtatë pacientëve që vazhduan trajtimin me haloperidol, niveli mesatar i prolaktinës tregoi një rritje të konsiderueshme nga $M = 478.23 (\pm 658.2)$ µIU/l me rang 107-1936 në $M = 783.4 (\pm 715.4)$ µIU / l me rang 293 - 2356 ($p < 0.01$).

Në tetëmbëdhjetë pacientë të cilët ndryshuan trajtimin nga Olanzapin në Leponex, niveli mesatar i prolaktinës tregoi një rënie të konsiderueshme nga $M = 411.0 (\pm 400.9)$ µIU / l me rang 111-1848 në $M = 189.6 (\pm 121.7)$ µIU / l me rang 78 - 512 ($p < 0.01$).

❖ Raportim rasti

Gjatë studimit përveç rasteve kronike u morën në shqyrtim dhe dy raste me fëmijë të moshës 11 dhe 16 vjeç me çregullime të spektrit autik.

Pacienti A.S. 11 vjeç me Çregullim të Spektrit Autik prej një viti e gjysëm trajtohej me risperidone për shkak të sjelljes agresive. Fëmija gjatë periudhës së trajtimit ka shtuar në peshë dhe vërehej një gjinekomasti e lehtë për moshën e tij. Marja e mostrës u bë në ambientet e laboratorit tonë me ndihmën e familjarëve të fëmijës për arsye të gjendjes së stresuar të fëmijës. Në ekzaminimin e mostrave të marra nuk u vërejtën ndryshime në panelin hepatic, renal, glicemine, gjakun komplet, elektrolitet, CPK, por u vërejt një rritje e lehtë e vlerave trigliceridit dhe të Prolaktines 354 $\mu\text{IU/ml}$ rritje kjo që nuk ndikoi në ndryshimin e terapisë së fëmijës.

Edhe rasti i dytë fëmija 16 vjeç trajtuar dy vjet me risperidone, iu bë marja e gjakut në laborator me ndihmën e familjarëve për shkak të gjendjes agresive të fëmijës. Nuk u vërejt ndryshim në parametrat klinik, biokimik, elektrolitet, dhe Prolaktina, megjithëse marja e rregullt e medikamenteve vihej në dyshim për shkak të gjendjes së fëmijës dhe familjarëve të tij dhe ata me problem të shëndetit mendor.

Në raste të rralla ndodh një rritje të vlerave të PRL për shkak të sresit fizik dhe emocional, gjendje në të cilën ishin të dy fëmijët në momentin e marjes së mostrës.

Një tjetër rast interesant u vërejt gjatë studimit të të sëmureve kronike që trajtohen me medikamentet antipsikotik dhe antidepressive.

Pacientja S.M.30 vjeç me diagnoze Çregullim skizoafektiv prej 5 vjetësh është mjekuar me antidepressivë si fluoxetin dhe prej 2 vjetësh, periudha 2016-2018 është duke u trajtuar me risperdal dhe escitalopram për shkak të krizave të konversionit. Në matjen e parë nuk u vërejt ndryshime në kuadrin e gjakut. Pas ndryshimit të mjekimit, kohët e fundit pacientja ka shfaqur galaktorre, çregullime të ciklit, amenore dhe shtim në peshë.

Marrja dhe ekzaminimi i gjakut u kryen në laborator në Poliklinikën e Specialiteteve Nr.3 në kushte qetesie. Mostrat e analizuar përfshijnë glukozën esëll, kolesterol total, lipoprotein me densitet të ulët (LDL), lipoproteinat me densitet të lartë (HDL) dhe trigliceridet, elektrolitet, CPK, Prolaktinen etj. Gjithashtu u krye edhe matja e TSH për të përjashtuar një çregullim të funksionit të gjendres tiroides, u bë dozimi i BHCG dhe echo gjinekologjike për të përjashtuar një shtatzani të mundshme që e justifikon këtë amenorre. Matja e dytë e parametrave biokimikë dhe e prolaktines u krye dy vjet pas ekzaminimit të parë, kohe në të cilën pacientja është trajtuar me escitalopram. Vlerat e TSH dhe BHCG ishin brenda normave gjë që na lejon të diskutojmë se kjo syndrome amenorre galaktorre vjen si pasojë e rritjes së vlerave të Prolaktinës, efekt anësor ky i medikamenteve antipsikotike.

Tabela 3. 13 Krahasimi i vlerave mesatare ndërmjet matjes së parë dhe të dytë

Parametrat biokimikë dhe BMI	Matja e I	Matja e II
BMI	28.1	31.1
Leukocite (10 ³ ml)	5.7	4.6
Trombocite (10 ⁵ ml)	246.0	181.1
Glicemia (mg/dl)	90	107
Azotemi (mg/dl)	28	31
Kreatinine (mg/dl)	0.81	0.86
Bilirubinë totale (mg/dl)	0.7	1.1
Kolesterol (mg/dl)	190	259
Trigliceride (mg/dl)	153	178.0
HDL (mg/dl)	48.2	39.1
LDL (mg/dl)	119	184
GOT (u/l)	39	43
GPT (u/l)	24	32
CPK (u/l)	167	235
GGT (u/l)	31	69
Ca (mg/dl)	9,2	8.0
Prolaktin (uIU/ml)	321	3344

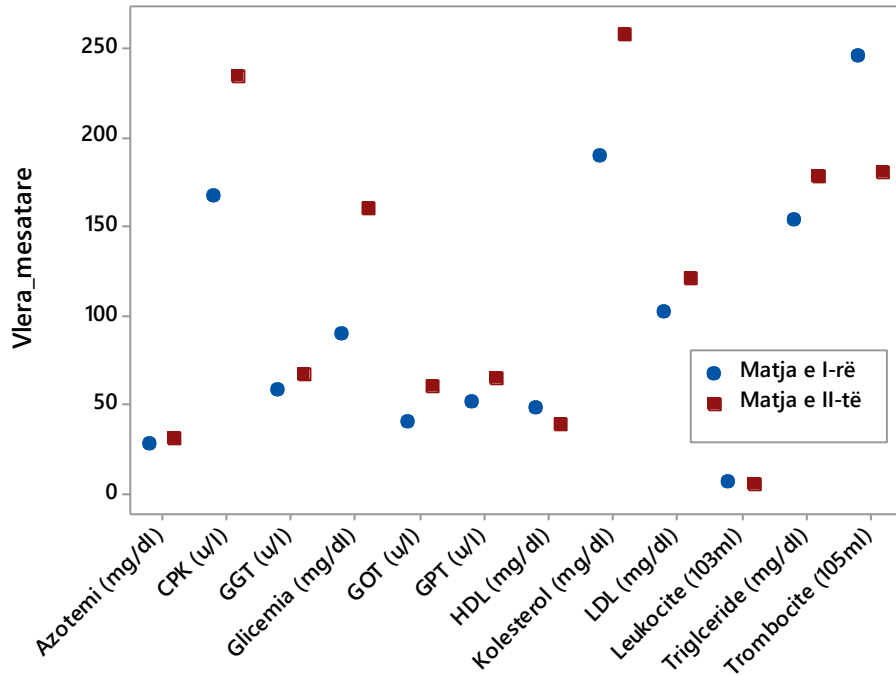


Figura 3. 33 Krahasimi i vlerave mesatare të parametrave biokimike ndërmjet matjes së parë dhe të dytë

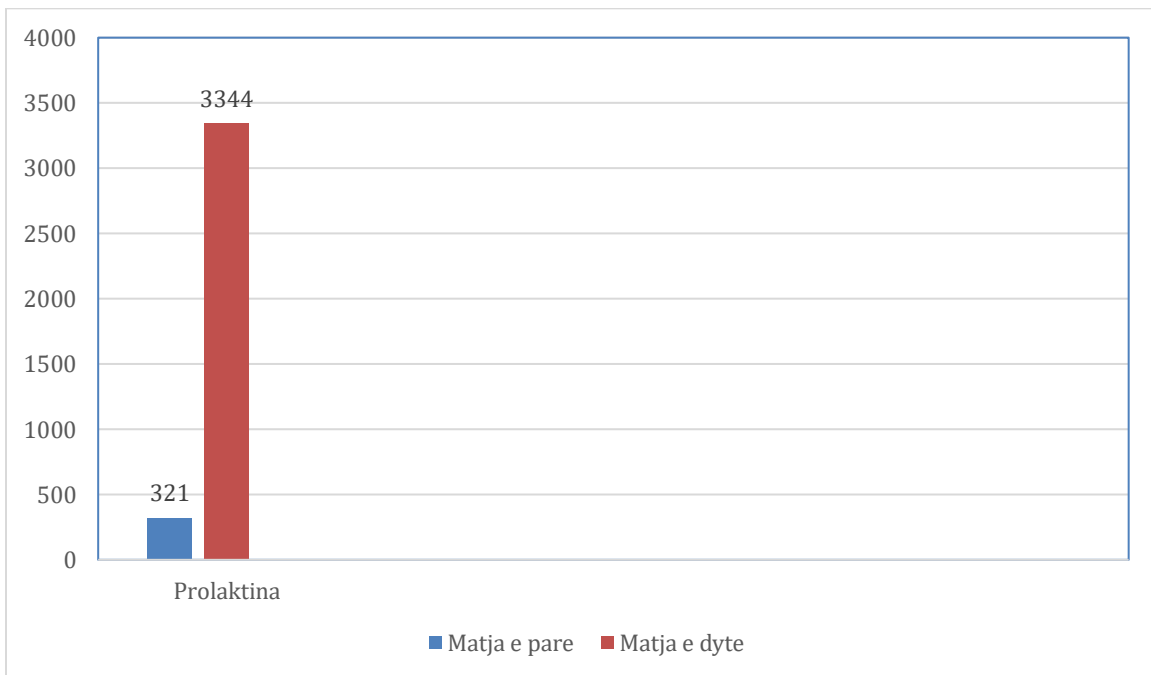


Figura 3. 34 Krahasimi i vlerave të Prolaktinës ndërmjet matjes së parë dhe matjes së dytë

Nga ekzaminimet laboratorike të kryera rezulton që rritje e konsiderueshme u gjet për BMI, Kolesterol, Trigliceride dhe LDL, ndërsa parametrat e funksionit renal dhe hepatic nuk patën ndryshime të konsiderueshme. Vihet re një rritje e lehtë e GGT. Para fillimit të terapisë me risperdal dhe escitalopram vlera e prolaktinës ishte 321 (uIU/ml) ndërsa 2 vjet pas trajtimit me këto medikamente kjo vlerë u rrit rreth dhjetë herë, 3344 (uIU/ml), duke shkaktuar amenorre dhe galaktorre, si pasojë e kësaj vlere të PRL u bë ndërprerja e escitalopramit dhe zevëndësimi i tij me një antipsikotik tjetër të përshtatshëm për diagnozën.

Për sa kohë e dimë, ky është raportimi i parë për të treguar rastin me hiperprolaktinemi dhe galaktore e shkaktuar nga escitaloprami në eksperiencën tonë klinike.

IV DISKUTIM

Individët që vuajnë nga skizofrenia (SCH) kanë një jetëgjatësi prej 20% më të shkurtër sesa popullata në përgjithësi dhe receptivitet më të madh ndaj disa sëmundjeve (81). Një shpjegim për këtë mund të jetë mënyra e jetesës së personave me sëmundje të rënda mendore, të cilat shpesh shoqërohen me zakone jo të shëndetshme dietike, obezitet, shkallë të lartë të pirjes së duhanit dhe përdorimin e alkoolit. Shtimi në peshë, diabeti, hiperlipidemia dhe çrregullime të ritmit të EKG janë raportuar pas trajtimit me medikamente antipsikotike kundër skizofrenisë (82).

Gjithashtu, terapia me antipsikotikë ka shfaqur dhe efekte të tjera anësore si psh. Hiperprolaktinemi, disfunkcion seksual, çrregullime të lëvizjes etj.

Për shkak të efekteve anësore të këtyre medikamenteve të përdorura gjatë trajtimit në këtë grup pacientësh, është i rëndësishëm monitorimi i vazhdueshmëm i pacientit (83). Trajtimi i skizofrenisë përfshin si terapinë psikologjike edhe atë me medikamente antipsikotikë, të kryera këto në qendrat e shëndetit mendor nga psikiatër, por njëkohësisht bëhet dhe ndjekia nga mjekët e kujdesit parësor. Është vërtetuar mirë se subjektet me skizofreni kanë një shfaqje më të madhe të çrregullimeve të sindromës metabolike para trajtimit në krahasim me popullsinë e shëndetshme, çrregullime të cilat theksohen edhe më shumë, sidomos gjatë trajtimit me antipsikotikë të gjeneratës së dytë.

Gjetja e një ekuilibri midis përfitimit dhe rrezikut të efekteve negative të antipsikotikëve, është e vështitë të gjendet. Antipsikotikët atipikë si olanzapina dhe klozapina kanë aftësi më të madhe për të shkaktuar çrregullime të sindromës metabolike siç janë diabeti tip 2 dhe obeziteti. Gjithashtu antipsikotikët tipikë japin çrregullime të lëvizjes si psh. haloperidoli më shumë që lidhet me aftësinë e kapjes së receptorëve të dopaminës. Efekte anësore të llojeve, të gradave dhe nga sisteme të ndryshme janë manifestuar pothuajse nga të gjitha medikamentet antipsikotike. Mjekët e famijes duhet të kenë parasysh efektet anësore të këtyre antipsikotikëve gjatë trajtimit të pacientëve të tyre. Ata duhet të jenë vigjilentë për shfaqjen e efekteve negative, të jenë të gatshëm të rregullojnë ose ndryshojnë terapinë në bashkëpunim me mjekët psikiatër të qendrave komunitare të shëndetit mendor.

Trajtimi me klozapinë dhe olanzapinë shoqërohet shpesh me komplikacione të tilla si sindromi metabolik.

Vlerësimet fillestare, tremujore, vjetore dhe çdo 5 vjet për faktorë të tillë si historia personale / familjare, pesha (BMI), perimetri i belit, dhe profili lipidik perbejnë thelbin e rekomandimeve të konsensusit për monitorimin e metabolizmit të pacientëve që marrin agjentë antipsikotikë (84). Në mënyrë të veçantë, ky udhëzim rekomandon testimin e niveleve të parametrave biokimike në fillim, 12 javë pas trajtimit, pastaj çdo vit. Këto rekomandime përfshijnë një parim bazë mbi kujdesin shëndetësor të pacientëve me sëmundje kronike mendore: se ky grup shpeshherë nuk merr kujdesin e duhur shëndetësor jashtë mjedisit klinik psikiatrik (85). Qëllimi i studimit ishte të identifikojë ndryshimet e

parametrave biokimikë, në pacientët me skizofreni dhe çrregullimet bipolare të trajtuara me antipsikotikë dhe antidepressantë atipikë (Olanzapin, Risperidon, Clozapin, antidepressivet triciklik, SSRI, SNRI).

Vlerësimi pas matjeve të përsëritura tregoi diferenca të mëdha në krahasimin e vlerave mesatare të marra në secilin pacient. Treguesit e zhvillimit të sindromës metabolike treguan një rritje të konsiderueshme të panelit të lipideve, sidomos triglicerideve, kolesterolit total, glukozës esëll, nivelit të CK dhe me pak te enzimave hepatike ($p < 0.01$) dhe panelit renal.

Sindromi metabolik i cili shoqërohet me diabet melitus tip 2, hiperkolesterolemi, hipertrigliceridemi, hipertension arterial, rritje të vlerave të BMI-së, është një faktor riksu i lartë i sëmundjeve kardiovaskulare dhe i sëmundjes së diabetit te ky kontigjent pacientësh. Në fillim të trajtimit asnjë nga pacientet nuk paraqiste sindromin metabolik. Dy vjet pas trajtimit, 20 pacientë (27%) plotësuan kriteret për sindromën metabolike dhe BMI-ja bazë e tyre ishte i vetmi parashikues për zhvillimin e tij. Trajtimi me të dy medikamentet antipsikotike u shoqërua me rritje të konsiderueshme të peshës. Tek pacientët e trajtuar me olanzapinë një ndikim të madh për shfaqjen e efekteve anësore si obezitet dhe rritje e nivelit të glicemisë pati edhe historia familjare për diabet. Administrimi i olanzapines dhe risperidonit u shoqërua me një rritje të konsiderueshme të LDL dhe të triglicerideve. Haloperidoli u shoqërua me një rritje të ndjeshme në nivelin e prolaktinës.

Si një medikament antipsikotik atipik Clozapina ka dhënë rezultate shumë të mira në kurimin e skizofreninë rezistente ndaj trajtimit. Clozapina shoqërohet vazhdimisht me shtim në peshë dhe një prevalencë të lartë të, neutropenisë dhe agranulocitozës. Mekanizmat e lidhur me obezitetin dhe komorbiditetit metabolik në pacientët me skizofreni nuk janë kuptuar plotësisht, pavarësisht nëse janë të lidhur me medikamentet ose prejardhje të zakonshme gjenetike (86). Në literature është raportuar një shoqërim i diabetit tipi II me perdorimin e disa lloje medikamentesh antipsikotike.

Prevalenca e lartë e diabetit në pacientet me skizofreni mund të lidhet me prevalencën e lartë të obezitetit, pasi shumë individë me diabet të tipit II janë obezë.

Gjysma e pacientëve që marin Olanzapin zhvillojnë sindrom metabolik dhe diabet tip2 (87). Rritje të konsiderueshme në nivelet e glukozës u gjetën pas trajtimit me olanzapin dhe risperidon. Shumica e antipsikotikëve shoqërohen me lipidemi duke qenë dhe shkaktarë për sëmundjet kardiovaskulare dhe sindromin metabolik. Në disa studime retrospektive - të rishikimit sistematik të literaturës studiuesit gjetën rritje të lipideve në pacientët të cilët po merrnin antipsikotikë të gjeneratës së re. Në këtë studim u vu re që pacientët e trajtuar me klozapinë kanë vlera më të larta të triglicerideve në krahasim me kolesterolin. Disa antipsikotikë janë të lidhur me rritjen e nivelit të prolaktinës në plazmë dhe nëse çrregullohet procesi i prodhimit të steroideve mund të zhvillohet osteoporozja. Zbulimi i antipsikotikëve atipikë ndihmoi shumë në trajtimin e pacientëve, të cilët kishin shfaqur hiperprolaktinemi gjatë trajtimit me antipsikotikë tipikë. Vlen për tu theksuar që pacientet femra me skizofreni në moshë të re kanë manifestuar obezitet të avancuar (90). Më tej, studimet tregojnë dallime të dukshme midis antipsikotikëve në marrëdhëniet e tyre

me obezitetin. Disa antipsikotikë atipikë nuk japin çrregullime të nivelit të prolaktinës. Nivelet e prolaktinës tek pacientët që kanë përdorur Risperidon janë të pothuajse të njëjta me nivelet e pacientëve që kanë përdorur antipsikotikët e gjeneratës së parë. Konstatimi se ndryshimet në metabolizmin e lipideve ndodhën herët në rrjedhën e skizofrenisë ishte në përputhje me studimet meta-analitike të koheve të fundit (91).

Ky studim mbështet hipotezën se ndryshimet në parametrat biokimikë të studiuar lidhen me trajtimin me medikamente antipsikotike dhe antidepresante atipike. Monitorimi i parametrave biokimike të gjakut të pacientëve mund të rezultojë në vlerësime më të mira prognostike dhe të ndihmojë në përcaktimin e opsioneve shtesë të trajtimit sistematik.

Prolaktina luan një rol të rëndësishëm në funksionimin adekuat të sistemit riprodhues. Gjinia, lindja e fëmijëve, duhanprijja, stresi, përdorimi i medikamenteve të ndryshëm, kanë aftësi të ndikojnë në nivelin e prolaktinës në gjak. Tepria e prolaktinës mund të japë efekte në fertilitetin e femrave dhe funksionin seksual të meshkujve, të cilat nga ana tjetër mund të kenë një ndikim të madh mbi individin. Hiperprolaktinemia për periudha të gjata ka efekte negative serioze në shëndetin e përgjithshëm të pacientit. Eksperiencia shumëvjeçare ka shtyrë shumë studiues për të sugjeruar që ka ardhur koha për një rishqyrtim të marrëdhënies midis prolaktinës dhe skizofrenisë (92). Disa studime të kohëve të fundit kanë gjetur rritje të përqendrimit të prolaktinës në pacientët psikotikë pa terapi me antipsikotikë, ndërsa studime të tjera në pacientë të trajtuar më parë me antipsikotikë por tashmë pa terapi, kanë raportuar përqendrime normale ose të ulura të prolaktinës krahasuar me grupet e kontrollit). Ndonëse agjentët antipsikotikë atipikë kanë incidencë të ulët për rritje të niveleve të prolaktinës, rritje mund të ketë. Kjo rritje është e lidhur me një sërë efektesh anësore: mungesa e dëshirës seksuale dhe disfunktion erektil në meshkuj, amenorea dhe galaktorre në femrat, përshpejtimi i osteoporozës në femra, shtim në peshë dhe potencialisht një rritje e rrezikut të kancerit, veçanërisht kancerit të gjirit në femra. Lidhja midis prolaktinës dhe disfunktionit seksual mashkullor është komplekse dhe ka sfiduar mjaft autorë por mbështetet nga kërkime që tregojnë se antipsikotikët që shkaktojnë më shumë rritje të prolaktinës gjithashtu kanë më shumë efekte të padëshirueshme seksuale (93,94). Ky material, thekson gjetjet që kanë të bëjnë me prolaktinën dhe skizofreninë. Qëllimi i këtij studimi ishte për të përcaktuar nëse ka një rritje të konsiderueshme në nivelin serik të prolaktinës në pacientët me skizofreni të trajtuar me antipsikotikë. Mesatarja e niveleve bazë të prolaktinës serike të të gjitha subjekteve ishte $306.4 (\pm 446.6) \mu\text{IU/l}$. Nuk u gjetën diferenca domethënëse ndërmjet gjinive ($p=0.6$) ndërsa sipas llojit të trajtimit niveli i prolaktinës ishte dukshëm më i lartë në pacientët e trajtuar me haloperidol $746.0 (\pm 864.0) \mu\text{IU/l}$ krahasuar me antipsikotikët e tjerë $198.4 (\pm 121.9)$, $p=0.03$). Në periudhën dy vjet pas trajtimit, që konsistonte në matjen e dytë, në studim u gjet një rritje sinjifikante e nivelit të prolaktinës ($M=554.2 \pm 548.5$) $\mu\text{IU/l}$ me interval $234 - 3104$ krahasuar me nivelet bazë. Niveli mesatar i prolaktinës në pacientët e trajtuar antipsikotikë atipikë të tjerë si olanzapinë, risperidon, etj ishte më i ulët dhe me ndryshim sinjifikant $M=373.9 (\pm 479.3)$

$\mu\text{IU/l}$ ($p < 0.01$) krahasuar me pacientët e trajtuar me haloperidol $M=874.1 (\pm 653.4) \mu\text{IU/l}$, ashtu si edhe në matjen e parë.

Në matjen e dytë nivelet serike të prolaktinës ishin më të larta, si tek femrat $M=534.9 (\pm 595.6) \mu\text{IU/l}$ ashtu edhe tek meshkuj $M=445.6 (\pm 534.3) \mu\text{IU/l}$, me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre ($p < 0.01$), por natyrisht tek femrat niveli mesatar i prolaktinës është më i lartë krahasuar me meshkujt ($p < 0.01$). Në total, 15 pacientë (19.7%) u trajtuan me haloperidol dhe 61 prej tyre (80.3%) me antipsikotikë të tjerë. Tetë nga 15 pacientë që filluan trajtimin me haloperidol e ndërprejnë trajtimin me këtë medikament dhe më pas filluan terapinë me antipsikotikë të tjerë, olanzapinë. Pas ndryshimit të trajtimit u gjet një ulje sinjifikante e nivelit mesatar të prolaktinës në këta pacientë nga $M=828.3 (\pm 671.1) \mu\text{IU/l}$ dhe intervali 96.0-2218.0 në $M=558 (\pm 547.2) \mu\text{IU/l}$ me interval 58.0 – 1693.0 ($p < 0.01$). Në pjesën tjetër të shtatë pacientëve që vazhduan trajtimin me haloperidol niveli mesatar i prolaktinës shfaqi rritje domethënëse nga $M=478.23 (\pm 658.2) \mu\text{IU/l}$ dhe interval 107-1936 në $M=783.4 (\pm 715.4) \mu\text{IU/l}$ me një interval 293–2356 ($p < 0.01$). Tetëmbëdhjetë pacientë që ndryshuan trajtimin nga Olanzapin në Leponex niveli mesatar i prolaktinës pati ulje domethënëse nga $M=411.0 (\pm 400.9) \mu\text{IU/l}$ dhe interval 111-1848 në $M=189.6 (\pm 121.7) \mu\text{IU/l}$ me një interval 78 – 512 ($p < 0.01$). Hiperprolaktinemia është një nga efektet anësore më të zakonshme të lidhura me antipsikotikët dhe ndodh në 40-50% të rasteve (12). Hiperprolaktinemia është e zakonshme me përdorimin e çdo antipsikotiku të gjeneratës së parë, si dhe me risperidonin (deri në 60% të grave dhe 40% për qind të burrave), dhe është e varur nga doza. Duket të jetë shumë më pak i zakonshëm me medikamentet e tjera të gjeneratës së dytë, por është raportuar me përdorimin e olanzapinës dhe ziprasidone në doza të larta. Shumë efekte të padëshiruara si humbje të densitetit mineral kockor, infertilitet, hirsutizëm, akne, mosfunksionim seksual, oligo-ose amenorre, galaktorre dhe gjinekomasti mund të manifestohen nga rritja e nivelit të prolaktinës por gjithashtu kjo rritje mund të mos të shfaqet me simptoma.

Simptomat shpesh shfaqen brenda disa javësh nga fillimi i antipsikotikëve ose nga rritja e dozës, por mund të shfaqen edhe pas përdorimit afatgjatë të qëndrueshëm. Në studime të ndryshme është raportuar një risk i shtuar i frakturës së femurit dhe osteoporozës si rezultat i hiperprolaktinemisë për periudha kohore afat gjata. Krahasuar me popullatën e përgjithshme ky risk ishte 2.6 herë më i lartë tek pacientët administronin antipsikotikë që rrisin nivelin e prolaktinës.

Mjekët duhet të pyesin në mënyrë rutine për simptomat që mund të reflektojnë hiperprolaktinemia në pacientët që marrin antipsikotikë që rritin prolaktinën dhe, nëse janë të pranishëm, matin nivelin e prolaktinës në serum. Quetiapina ose aripiprazoli duke patur një ndikim të ulët në nivelin e prolaktinës, shoqërohen më pak me efekte anësore si çrregullimet seksuale, osteoporozë, kanceri i gjirit etj. Në hiperprolaktinemitë e induktuara nga trajtimi psikoaktiv, strategjitë e trajtimit përfshijnë kalimin në një bar alternativ që nuk shkakton hiperprolaktinemi, ose duke shtuar me kujdes një agonist të dopaminës. Është e rëndësishme që të diferencohet nëse prolaktinemia shoqërohet me shenja dhe simptoma

specifike apo me nëntipe të skizofrenisë, që është një entitet shumëdimensional. Nivelet e ulta të testosteronit dhe nivelet e larta të prolaktinës janë raportuar në pacientët meshkuj me skizofreni, dhe u vu re se nivelet e prolaktinës lidheshin pozitivisht me severitetin e simptomave negative. Pjesa më e madhe e antipsikotikëve të tjerë atipikë japin dukshëm më pak rritje të prolaktinës se haloperidoli, me shumë gjasa për shkak të afinitetit të ulët të receptorëve D2 të dopaminës.

Në një studim të Melkersson K, nivelet e prolaktinës u vlerësuan në pacientët që marrin risperidon, olanzapinë dhe klozapinë (95). Nivelet e larta të prolaktinës janë gjetur në 89% të pacientëve që marrin risperidon dhe 24% të pacientëve që marrin olanzapinë, por në asnjë prej pacientëve që marrin klozapinë. Ka pasur një ndryshim të ndjeshëm në nivelin e prolaktinës ndërmjet grupeve të trajtimit, ku niveli i prolaktinës ishte më i lartë në pacientët e trajtuar me risperidon dhe olanzapinë, krahasuar me ato të trajtuara me klozapinë. Nivelet e larta të prolaktinës mund të zbulohen menjëherë pas fillimit të trajtimit antipsikotik dhe ky efekt mund të vazhdojë për një kohë të gjatë. Prolaktina dhe disa antipsikotikë vetë kanë një efekt të drejtpërdrejtë në neuronet hipotalamike që kontrollojnë sekretimin e gonadotropinave (96). Hiperprolaktinemia e induktuar nga antipsikotikët është e evidente në pacientët me skizofreni, dhe kërkimet sugjerojnë se rritjet e niveleve të prolaktinës mund të jenë përgjegjëse për disa probleme specifike të shëndetit mendor dhe fizik që hasen shpesh në pacientët hiperprolaktinematikë. Në meshkujt, rritjet e prolaktinës lidhen specifikisht me uljen e libidos, impotencë dhe sterilitet. Në një studim tjetër u bënë krahasime ndërmjet olanzapinës, risperidonit dhe haloperidolit sa i përket niveleve të prolaktinës (97). Kur haloperidoli zëvendësohet nga olanzapina janë disa faktorë të cilët duhet të monitorohen, lidhur me karakteristikat sociodemografike, përgjigja ndaj dozës dhe komplanca ndaj trajtimit. Pacientët e trajtuar me haloperidol që shfaqin vlera të arta të prolaktinës, duhet të shihet mundësia e zëvendësimit me olanzapinë. Ky monitorim është i rëndësishëm sepse udhëzuesit e tanishëm i rekomandojnë antipsikotikët atipikë si linjë e parë e trajtimit për pacientët e diagnostikuar rishtazi me skizofreni. Kjo gjetje kërkon pra një qasje të kujdesshme gjatë administrimit të olanzapinës. Nivelet serike të prolaktinës dhe vlerësimi klinik për të dhënat klinike që lidhen me të, siç janë gjinekomastia kërkohet tek pacientët me haloperidol, ndërsa e njëjta nuk bëhet për pacientët me antipsikotikë atipikë.

Një kujdes i ngjashëm kërkohet gjithashtu në studimin aktual, gjatë ndërrimit të terapisë së pacientëve me nivele të larta serike të prolaktinës pas përdorimit të haloperidolit. Gjetja sugjeron se olanzapina në popullatën tonë mund të ketë një efekt në faktorin inhibues të prolaktinës megjithëse më pak të shënuar se haloperidol. Disa antipsikotikë kanë një potencial më të ulët për të nxitur rritjen e niveleve të prolaktinës, dhe kjo duhet të merret në konsideratë kur përshkruhet një antipsikotik. Aripiprazoli për shkak të strukturës së tij farmakologjike, është një antipsikotik i ri me efekte të mira terapeutike në pacientë skizoafektivë. Provat klinike kanë treguar efektin pozitiv të këtij medikamenti në tajtimin akut dhe për kohë të gjatë të patologjive psikotike.

Aripiprazoli pati një efekt shumë të mirë që 4 deri në 6 javët e para të trajtimit të skizofrenisë. Për këtë arsye aripiprazoli konsiderohet një mjekim i zgjedhur për kohë të shkurtë dhe të gjatë të pacientëve me skizofreni (98).

Prandaj, prolaktina duhet të matet para se pacienti të fillojë një antipsikotik të ri.

Menaxhimi i hiperprolaktinemisë duhet të synojë normalizimin e nivelit të prolaktinës, rivendosjen e funksionimit gonadal (probleme menstruale dhe seksuale) dhe, më e rëndësishmja, parandalimin e osteopenisë dhe osteoporozës.

Pacientët simptomatikë duhet të trajtohen. Gjithsesi nuk është gjetur një prag për vlerat e prolaktinës mbi të cilën hiperprolaktinemia të trajtohet edhe kur është asimptomatike. Vendimi për të ndërhyrë do të ndryshojë, në varësi të rrezikut individual të pacientit për pasoja afatgjata. Rritja e lehtë e vlerave të prolaktinës dhe e pashoqëruar me simptoma mund të mos ketë nevojë për ndërhyrje aktive, përveç monitorimit të kujdesshëm. Në këta pacientë, do të ia vlente të kontrollohej niveli i hormoneve gonadale, sepse këto parashikojnë rrezikun e osteoporozës dhe osteopenisë në të ardhmen. Megjithatë, nëse një pacient paraqet hiperprolaktinemi të moderuar deri në të rëndë, hiperprolaktinemi simptomatike (pavarësisht nga niveli i prolaktinës në serum) ose nivele të ulëta të hormoneve gonadale, duhet t'i kushtohet vëmendje serioze ndërhyrjes aktive.

Strategjia e menaxhimit do të varet nga shqetësimi i shkaktuar nga simptomat, përfitimi nga medikamenti antipsikotik dhe rreziku i relapsit nëse doza e antipsikotikëve reduktohet ose ndërpritet ndjeshëm. Për një meaxhim të suksesshëm mund të ulët doza ose të zevendesohet medikamenti antipsikotik me një tjetër që nuk rrit nivelin e prolaktinës ose të shtohet medikamenti aripiprazoli ose një medikament tjetër agonist i dopaminës.

Kur trajtohet një paciente femër në premenopauzë, është e rëndësishme të konsiderohet se ulja e nivelit të prolaktinës do të rivendosë fertilitetin; prandaj, pacienti duhet të këshillohet për kontracepsionin. Përgjithësisht hiperprolaktinemia në pacientët skizofrenikë duhet të merren në konsideratë shumë seriozisht sa i përket qasjes në klinike

(99). Antipsikotikët atipikë si një grup që shkaktan më pak hiperprolaktinemi krahasuar me ata konvencionalë, ende ka diferenca të konsiderueshme ndërmjet barnave. Klinikistët duhet të pyesin në mënyrë që të zbulojnë hiperprolaktineminë përpara se të fillojë trajtimi dhe gjatë ndjekjes dhe duhet ti japin pacientit informacionin e nevojshëm.

Ka prova që niveli i rritur i prolaktinës në serum mund të jetë një efekt negativ i lidhur me dozën e barnave antipsikotike; prandaj, fillimisht ka kuptim klinik që të përpiqet për të zvogëluar dozën antipsikotike. Sidoqoftë relapsi i sëmundjes duhet të mabahet gjithmonë në konsideratë tek sëmundjet mendore. Një studim prospektiv krahasoi reduktimin e dozës së risperidonit me kalimin në një tjetër antipsikotik në pacientët me amenorre të induktuar nga risperidoni: ndërrimi u raportua të ishte strategjia më efektive. U vu re se te këta pacientë, ulja e dozës shkaktoi një rikthim më të theksuar të simptomave psikotike.

Hiperprolaktinemia e induktuar nga antipsikotikët gjithashtu mund të menaxhohet duke kaluar në një antipsikotik që nuk rrit nivelin e prolaktinës. Në literaturë theksohet që për një periudhë disa javore vlerat e prolaktinës i rikthehen normës dhe ka reduktim të shenjave

dhe simptomave. Megjithatë, në një pacient individual do të ishte e vështirë të parashikohej përgjigja ndaj njerit apo tjetrit medikament antipsikotik. Pë këtë arsye në zgjedhjen e terapisë duhet të mbahet parasysh përcaktimi i rreziqeve dhe i përfitimeve të medikamentit dhe më pas merret vendimi i ndryshimit të terapisë apo i vazhdimit të mjekimit aktual, pavarësisht efekteve anësore. Nëse përdoret ky opsion, preferohet ndërrimi i antipsikotikëve në mënyrë të kryqëzuar sesa kalimi i papritur në antipsikotik të ri (100). Trajtimi i episodeve depresive madhore me antidepresive mund të shkaktojë ose të përkeqësojë sindromin metabolik: rezultatet e studimit kohort METADAP.

Sipa të dhënave të fundit, ekziston një komorbiditet i lartë midis sëmundjeve madhore depresive dhe sindromit metabolik me të gjithë faktorët e tij të riskut për sëmundje kardiovaskulare, diabet, dislipidemi etj. Sa i përket rritjes së përshkrimit të barnave antidepresive dhe dëshmitë e shtimit të peshës të shkaktuar nga barnat antidepresive, duhet të sqarohet ndikimi i trajtimit kundër depresionit në MetS (101,102). Në një studim të raportuar në literaturë (103) pacientët e hospitalizuar ose ambulatorë të moshës 18 deri 65 vjeç, me një episod madhor depresiv në kontekst të çrregullimit madhor depresiv (me një rezultat minimal prej 18 në Shkallën e Vlerësimit të Depresionit Hamilton-17, HDRS-17) u vlerësuan për MetS në fillim të trajtimit me antidepresivë indeks (M0) dhe një (M1), tre (M3) dhe gjashtë (M6) muaj më vonë. Të gjithë pacientët nënshkruan konsentin informues. U përjashtuan nga studimi pacientët me simptoma psikotike, çrregullime bipolare, çrregullime psikotike, çrregullime të ngrënies, abuzimi aktual me substanca ose varësi, shtatzënia, sindromat organike të trurit ose gjendjet e rënda shëndetësore të paqëndrueshme (104). Gjithashtu nuk u përfshinë pacientët që merrnin antipsikotikë apo stabilizues të humorit përpara përfshirjes në studim dhe/ose për 4 muaj apo më shumë gjatë vitit të fundit. Trajtimi antidepresiv indeks duhej të ishte monoterapi. Medikamenti dhe doza e tij iu lanë psikiatrit që përcakton trajtimin, duke përdorur alternativat e trajtimit të "botës reale". MetS u diagnostikua sipas përkufizimit të Federatës Ndërkombëtare të Diabetit (105,106). Pjesëmarrësit duhet të shmangnin dhe të hiqnin dorë nga aktiviteti fizik i rëndë rreth 8 orë përpara ekzaminimit. Trigliceridet, HDL kolesteroli dhe nivelet e glukozës plazmatike u vlerësuan duke përdorur metoda rutine laboratorike të standardizuara. Të gjitha modelet e regresionit përfshinin efektet kryesore për kohën që nga fillimi i trajtimit aktual me antidepresivë, moshë, gjinia, rezultati HDRS-17 në ditën e fillimit, kohëzgjatja e çrregullimit madhor depresiv të mëparshëm, kohëzgjatja e trajtimit të mëparshëm me antidepresivë, periudha pa antidepresivë para përfshirjes në studim, klasa e antidepresivëve aktualë. Kështu, u analizuan 624 pacientë. Gjashtë prej tyre kishin mungesë të dhënash për MetS në ditën e fillimit. Moshë mesatare e pacientëve ishte 45.6613.2 vjet; 68.7% ishin femra, 87.5% ishin pacientë të hospitalizuar në ditën e përfshirjes. Rezultati i tyre mesatar HDRS-17 në bazë ishte 24.765,0. Kohëzgjatja mesatare e trajtimit me barna antidepresive përpara përfshirjes ishte 2.364.1 vjet. Pas përfshirjes, 22.7% e pacientëve ishin pa trajtim me antidepresivë. Antidepresivët e aplikuar ishin inhibitorë të rikapjes selektive të serotoninës (SSRI) në 38.9% të rasteve, inhibitor i rikapjes së serotonin norepinefrinës

(SNRI) në 38.3%, një antidepressiv triciklik (TCA) në 8.8%, dhe një lloj tjetër në 14.0%. Kohëzgjatja mesatare e ndjekjes ishte 4.964.6 muaj.

Shkalla e ndërprerjes së studimit ishte 25.9% para M1, 21.8% mes M1 dhe M3 dhe 14.3% më vonë. Arsyet kryesore për largimin ishin ndryshimi i antidepressivit (28.4%), përshkrimi i antipsikotikëve apo stabilizuesve të humorit (29.4%), dhe humbje gjatë ndjekjes (20.4%) (107-1010). Në pacientët pa MetS në fillim (N5442, 70.8%), incidenca e MetS ishte 11.7% në M3 dhe 16.5% në M6. Kjo rritje ishte e rëndësishme (regresion logjistik multivariat me efekt të përzier : OR52.29, 95% CI: 1.69-3.10, $p < 0.0001$). Është vërejtur si në SSRI (0% në 16.2%, $p < 0.001$) dhe në grupin SNRI (0% në 16.1%, $p < 0.001$). Kjo rritje ishte e pavarur nga faktorë të tjerë, të tillë si mosha, kohëzgjatja e medikamenteve të mëparshme antidepressive, dhe prania e një periudhe pa antidepressivë në bazë. Numri i komponentëve të ndryshuar të MetS u rrit në mënyrë të konsiderueshme me kalimin e kohës (M0: 1.260.9, M3: 1.361.1, M6: 1.561.2;: risku i ndodhjes, IRR1.06, 95% CI: 1.02 -1.09, $p < 0.0001$). Ai ishte dukshëm më i lartë në pacientët e trajtuar me SNRI sesa në ato të trajtuara me SSRIs (IRR = 1.45, 95% CI: 1.16-1.80, $p < 0.001$) dhe ishte më i ulët në pacientët të cilët nuk ishin antidepressivë në fillim të studimit (IRR50.81, 95% CI: 0.65- 0.99, $p < 0.03$). Variablat në studim rezultuan të pavarur ndërmjet tyre. Rezultoi rritje sinjifikante e presionit të gjakut në pozicionin e shtrirë. (M0: 123.2616.4 mmHg, M3: 124.8613.9 mmHg, M6: 126.8615.0 mmHg, $p < 0.05$) dhe glukozes plazmatike (M0: 0.9860.29 g/l, M3: 1.0760.48 g/l, M6: 1.0360.31 g/l, $p < 0.01$), të cilat ishin të pavarura nga faktorë të tjerë (111-112). Pika kryesore e këtij studimi është incidenca e hershme dhe e rëndësishme e MetS pas fillimit të trajtimit me barna antidepressive. Shumica e rasteve ndodhën në tre muajt e parë të trajtimit. Një përkeqësim i konsiderueshëm i MetS u vërejt edhe tek pacientët të cilët tashmë e kishin këtë sindromë në fillim të përfshirjes në studim (113). Në të gjitha studimet u vërejt që përdorimi i medikamenteve antidepressive ka një ndikim të konsiderueshëm në fillimin apo përkeqësimin e MetS. Studime të mëtejshme që vlerësojnë mekanizmat themelorë të këtij fenomeni janë të përlygura.

V PËRFUNDIME

U gjet korrelacion sinjifikant i rritjes së BMI me rritjen e moshës dhe kohëzgjatjen e terapisë.

U gjet një ulje e lehtë e vlerave të leukociteve, neutrofileve, trombociteve dhe i vlerave të elektroliteve nga matja e parë në matjen e tretë.

U gjet një trend i lehtë jo sinjifikant në rritje i vlerave të panelit hepatic dhe të panelit renal, nga matja e parë në matjen e tretë. U gjet një trend sinjifikant në rritje i të gjitha vlerave të panelit lipidik dhe glicemisë nga matja e parë në matjen e tretë.

U vunë re rritje të vlerave të CPK

Të gjithë pacientët e trajtuar me haloperidol kishin një nivel më të lartë të prolaktinës në matjen e parë krahasuar me antipsikotikët e tjerë.

Një matje e dytë e nivelit të prolaktinës u bë dy vjet pas trajtimit që rezultoi në një rritje të konsiderueshme të niveleve të prolaktinës, ndersa në pacientët të cilët ndryshuan trajtimin nga Olanzapin në Leronex, niveli mesatar i prolaktinës tregoi një rënie të konsiderueshme.

VI REKOMANDIME

Evidentimi dhe parandalimi sa më i hershëm i efekteve anësore

Monitorimi i parametrave biokimike të gjakut të pacientëve rezulton në vlerësime më të mira prognostike dhe të ndihmon në përcaktimin e opsioneve shtesë të trajtimit sistematik.

Për pacientët të cilët kanë $BMI \geq 25$ duhet të bëhet një përzgjedhje e kujdeshme e medikamenteve të cilat nuk ndikojnë në shtimin e peshës.

Një matje bazë e nivelit të glukozës në plazmë duhet të bëhet për të gjithë pacientët para fillimit të një antipsikotiku të ri.

Identifikimi i hershëm dhe ndjekja e pacientëve që përmbushin kriteret për sindromin metabolik për trajtimin e tij.

Duhet marrë në konsideratë gjithashtu një ndryshim të mjekimit në një medikament që nuk e rrit prolaktinën. Nëse shenjat dhe simptomat zhduken dhe niveli i prolaktinës bie në intervalin normal pas një ndryshimi në medikamentet që nuk ndikojnë në nivelin e prolaktinës, mund të shmangët një ekzaminim endokrin.

VII SHTOJCA

Skeda e studimit

-Variablat sociodemografike

-Gjinia

-Moshë

-Niveli i edukimit

-Vendbanimi

-Variablat klinikë

-BMI,

-Diagnoza

-Kohëzgjatja e terapisë,

-Histori familjare

-Sëmundjet / gjendjet shoqëruese

-Parametrat hematobiokimike

Gjak komplet (Formulë Leukocitare dhe Trombocit)

RBC ($\times 10^5$)

HGB

HCT

MCH

MCV

WBC ($\times 10^3$)

Monocyte

Limfocite

Neutrofile

Eozinofile

Bazofile

Trombocite ($\times 10^3$)

-Paneli hepatik

B.Totale (mg/dl)

GOT(U/L)

GPT(U/L)

GGT(U/L)

-Paneli renal dhe CPK

Azotemi (mg/dl)

Kreatinemi (mg/dl)

CPK(U/L)

-Paneli lipidik dhe glicemi

Kolesterol (mg/dl)

LDL (mg/dl)

HDL (mg/dl)

Trigliceride (mg/dl)

Glicemi (mg/dl)

-Prolaktin

- Elektrolitet (Na, K, Cl, Ca, Phos)

VIII BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Schizophrenia [Internet]. World Health Organization; 2015. Available from: http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/.
2. Tondon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview. *J Clin Psychiatry* 2011;72(suppl 1).
3. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Psychiatric Medications*. Harrison's Manual of Medicine, 18e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2014.
4. Hertfordshire partnership NHS. Choice of antipsychotic medication: Hertfordshire Partnership NHS; 2012. Available from: http://www.hpft.nhs.uk/_uploads/documents/medicines-formulary/8-hpft_choice_of_antipsychotic_medication_briefing_v3_september_2012.pdf.
5. Buletini-4/2015 - Instituti i Shëndetit Publik <http://ishp.gov.al/wp-content/uploads/2015/04/buletini-4-2015.pdf>
6. Schellack NM, Moliehi. Providing an overview of antipsychotic drugs: Is schizophrenia a psychiatric challenge? *S Afr Pharm J*. 2014;81(4):28-33
7. Flavio Guzman, MD: Ambibola Farinde, PharmD. First-Generation Antipsychotics: An Introduction. Last updated 9 Nov 2016.
8. Artigas F. The Prefrontal Cortex : a Target for Antipsychotic Drugs` ` Acta. *Psych. Scand.* (2010) 121:11-2110.1111/j.1600-0447.2009.01455.X [Pub Med] [Cros Ref] [Ref List].
9. Kildemoes HW, Sorensen HT, Hallas J. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Public Health*. 2011;39(7 Suppl):38-41.
10. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004(420):55-64.
11. Domino ME, Swartz MS. Who are the new users of antipsychotic medications? *Psychiatr Serv*. 2008;59(5):507-14.
12. Kjosavik SR. Prescribing and Prescribers of Psychotropic Drugs in Norway- A Population Based Pharmacoepidemiological Study [Dissertation for the degree Philosophiae doctor (PhD)]. Bergen, Norway: University of Bergen; 2012.
13. Mirandola M, Andretta M, Corbari L, Sorio A, Nosè M, Barbui C. Prevalence, incidence and persistence of antipsychotic drug prescribing in the Italian general population: retrospective database analysis, 1999–2002. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;15(6):412-20.
14. Clark MA. *Pharmacology*. 5th international ed. ed. Baltimore: Wolters Kluwer/Lippincott William & Wilkins; 2012.
15. Percudani M, Barbui C, Fortino I, Petrovich L. The prevalence of antidepressant and antipsychotic drug prescribing in Lombardy, Italy. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(1):92-4.
16. Kaye JA, Bradbury BD, Jick H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;56(5):569-75.

17. Canuso CM, Pandina G. Gender and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40(4):178-90.
18. Verdoux H, Tournier M, Begaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmacoepidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121(1):4-10.
19. Pringsheim T, Gardner DM. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *CMAJ Open.* 2014;2(4):E225-32.
20. Bhati MT. What makes aripiprazole the 'different' antipsychotic. *Current psychiatry.* 2005;4(7).
21. Marston L, Nazareth I, Petersen I, Walters K, Osborn DP. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(12):e006135.
22. Sakshaug S, Strøm H, Berg CL, Litleskare I, Blix HS, Rønning M. Legemiddelforbruket i Norge 2004-2008/Drug Consumption in Norway 2004-2008 [Internet]. Norway: Nasjonalt folkehelseinstitutt, PB 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway 2009. Available from: <http://www.fhi.no/dav/542314a014.pdf>.
23. Papanastasiou, E. (2013). The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 3, 33–51
24. Centorrino, F., Masters, G. A., Talamo, A., Baldessarini, R. J., and Öngür, D. (2012). Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with Antipsychotics and other psychotropics. *Hum. Psychopharmacol.* 27, 521–526.
25. DeHert, M., Vancampfort, D., Correll, C. U., Mercken, V., Peuskens, J., Sweers, K., et al. (2011). Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br. J. Psychiatry* 199, 99–105.
26. Gardner, D. M., and Teehan, M. D. (2011). *Antipsychotics and their Side Effects.* New York, NY: Cambridge University Press.
27. Ventriglio, A., Gentile, A., Baldessarini, R. J., Martone, S., Vitrani, G., LaMarca, A., et al. (2014). Improvements in metabolic abnormalities among overweight schizophrenia and bipolar disorder patients. *Eur. Psychiatry* 29, 402–407.
28. Kratz, A., Ferraro, M., Sluss, P. M., and Lewandrowski, K. B. (2004). Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. *N. Engl. J. Med.* 351, 1548–1563.
29. Halbreich, U., Kinon, B. J., Gilmore, J. A., and Kahn, L. S. (2003). Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects.
30. De Hert, M., Detraux, J., and Peuskens, J. (2014). Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. *Expert Opin. Drug Saf.* 13, 605–624.
31. European Medicines Agency. Abilify- aripiprazole London: European Medicine Agency; 2015 [accessed: 2015 July 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000235.jsp&mid
32. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Reference pricing systems in Europe: characteristics and consequences. *GaBI Journal.* 2012;1(3-4):127-31.

33. Khanna P, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD006569.
34. Ballerini A, Boccalon RM, Boncompagni G, Casacchia M, Margari F, Minervini L, et al. Clinical features and therapeutic management of patients admitted to Italian acute hospital psychiatric units: the PERSEO (psychiatric emergency study and epidemiology) survey. *Ann Gen Psychiatry.* 2007;6:29.
35. N 35 Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment— pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2010;125:169-179
36. N 36 Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, et al. What CATIE found: results from the schizophrenia trial. *Psychiatr Serv.* 2008;59(5):500-506. doi:10.1176/ps.2008.59.5.500
37. Pringsheim T, Lam D, Tano DS, Patten SB. The pharmacoepidemiology of antipsychotics for adults with schizophrenia in Canada, 2005 to 2009. *Can J Psychiatry.* 2011;56(10):630-4.
38. Johnsen E, Svingen GF, Jorgensen HA. Practice regarding antipsychotic therapy: a cross-sectional survey in two Norwegian hospitals. *Nord J Psychiatry.* 2004;58(4):313-7.
39. Furu K. Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD)- new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway. *Norsk Epidemiologi.* 2008;18(2):129-35
40. Friedman JI, Temporini H, Davis KL. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizo[hrenia. *Biol Psychiatry* (1999)45:1-1610./S0006-3223(98)00287-X [Pub Med] [Kros Ref] Ref List].
41. Domyo T, Toru M., AN increase in [3H]SCH23390 binding in the cerebral cortex of postmortem brains of chronic schizophrenics. *J Neural Transm* (2001) 108:1475-8410.1007/s007020100021 [Pub Med] [Cros Ref] [Ref List].
42. Pogarell O, Koch W, Karch S, Dehning S, Muller N, Tasch K, et al .Dopaminergic neurotransmission in patients with schiziphrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry* 2012 45suppl 1:S36-41 [Pub Med] [Rf list].
43. Ralf Brich ,Arthur Sanitiois ,Ranier Volf,Hendrik Bielau, Hans- Gert Bernstein,Johann Steiner, Bernhard Bogerts,Katharina Braun,Zbigniew Jankowski, Jaliya Kumaratilake, Maciej Henneberg, Tomaz Gos.``The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective:Old Fashioned, but Still in Vogue``*Front Psychiatry* .2014 August 27: 5:110
44. Maricel Dela Cruz,DO, MPH:Robert Danoff,DO,MS .Trombocytopenia snd Spontaneous Intracranial Hemorrhage After Olanzapine Therapy.
45. Stubner S, GrahmN R,Enge R,et al.Blood Dyscrasias induced by Psychotropic Drugs.*Pharmakopsychiatry* 2004;37 (suppl1):S70-S78.
46. Depressive Disorders by William Coryell,MD,George Winokur Professor of Psychiatry,Carver College of Medicine at University of Iowa.
47. Major Depressive Disorder (Clinical Depression).Medically reviewed by Tymothy J.Legg,PhD,CRNP on June 27,2017
48. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment— pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2010;125:169-179.

49. Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther.* 2010;127:210-251.
50. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res.* 2007;89:91-100.
51. Cai HL, Tan QY, Jiang P, Dang RL, Xue Y, Tang MM et al. A potential mechanism underlying atypical antipsychotics-induced lipid disturbances. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e661.
52. Cai HL, Li HD, Yan XZ, Sun B, Zhang Q, Yan M et al. Metabolomic analysis of biochemical changes in the plasma and urine of first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients after treatment with risperidone. *J Proteome Res* 2012; 11: 4338–4350
53. Assis LC, Scaini G, Di-Pietro PB, Castro AA, Comim CM, Streck EL et al. Effect of antipsychotics on creatine kinase activity in rat brain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 101: 315–319.
54. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:596-601.
55. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19(suppl 1):1-93.
56. de Leon J, Susce MT, Johnson M, et al. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. *Schizophr Res.* 2007;92:95-102.
57. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:425-433.
58. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res.* 2008;101:273-286.
59. L'Italien GJ. Pharmacoeconomic impact of antipsychotic induced metabolic events. *Prev Med Manag Care.* 2003;3(suppl 2):S38-S42.
60. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2010;125:169-179.
61. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res.* 2004;71:195-212.
62. Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, et al. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: a preliminary report. *Can J Psychiatry.* 2006;51:382-386.
63. Waterreus AJ, Laugharne JD. Screening for the metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic treatment: a proposed algorithm. *Med J Aust.* 2009;190:185-189
64. Barnett M, VonMuenster S, Wehring H, et al. Assessment of monitoring for glucose and lipid dysregulation in adult Medi-Cal patients newly started on antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry.* 2010;22:9-18.
65. Stahl S. The metabolic syndrome: psychopharmacologists should weigh the evidence for weighing the patient. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:1094-1095.

66. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2009;29(1):64-73.
67. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(5 suppl 1):S1-S6.
68. Ranabir S, Reetu K. Stress and hormones. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15:18–22.
69. Aston J, Rechsteiner E, Bull N, Borgwardt S, Gschwandtner U, Riecher-Rossler A. Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 1342–1344.
70. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Parellada E, Bernardo M, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res* 2012; 134:16–19.
71. Song X, Fan X, Zhang J, Zheng H, Li X, Pang L, et al. Prolactin serum levels correlate with inflammatory status in drug-naive first-episode schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15:546–552.
72. Ohta C, Yasui-Furukori N, Furukori H, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, et al. The effect of smoking status on the plasma concentration of prolactin already elevated by risperidone treatment in schizophrenia patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:573–576.
73. Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170:463–467.
74. Albayrak Y, Beyazyüz M, Beyazyüz E, Kuloglu M. Increased serum prolactin levels in drug-naive first-episode male patients with schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2014; 68:341–346.
75. Bakker IC, Schubart CD, Zelissen PM. Successful treatment of a prolactinoma with the antipsychotic drug aripiprazole. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016:160028.
76. Curran RL, Badran IA, Peppers V, Pedapati EV, Correll CU, DelBello MP. Aripiprazole for the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in an adolescent boy. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26:490–1.
77. Naono-Nagatomo K, Naono H, Abe H, Takeda R, Funahashi H, Uchimura D, Ishida Y. Partial regimen replacement with aripiprazole reduces serum prolactin in patients with a long history of schizophrenia: a case series. *Asian J Psychiatry.* 2017;25:36–41.
78. Fujioi J, Iwamoto K, Banno M, Kikuchi T, Aleksic B, Ozaki N. Effect of adjunctive aripiprazole on sexual dysfunction in schizophrenia: a preliminary open-label study. *Pharmacopsychiatry.* 2017;50:74–8.
79. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(Suppl 1):69–82.
80. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. *J Psychopharmacol.* 2008;22:90–7.
81. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy.* 2009;29:64–73.

82. Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res.* 2009;107:218–22.
83. Hanssens L, L'Italien G, Loze JY, Marcus RN, Pans M, Kerselaers W. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry.* 2008;8:95.
84. Qiao Y, Yang F, Li C, Guo Q, Wen H, Zhu S, Ouyang Q, Shen W, Sheng J. Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone. *Psychiatry Res.* 2016;237:83–9.
85. Raghuthaman G, Venkateswaran R, Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry Open.* 2015;1:172–7.
86. Yoon HW, Lee JS, Park SJ, Lee SK, Choi WJ, Kim TY, Hong CH, Seok JH, Park IH, Son SJ, et al. Comparing the effectiveness and safety of the addition of and switching to aripiprazole for resolving antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a multicenter, open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol.* 2016;39:288–94.
87. Stephen R. Marder M.D, Susan M, Essock Ph.D., Alexander L. Miller M.D, Robert W. Buchanan M.D, Daniel E. Casey M.D. Physical Health Monitoring of Patients with Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry.* 2004; 10.1176/appi.ajp.161.8.1334
88. Sogawa R, Shimomura Y, Minami C, Maruo J, Kunitake Y, Mizoguchi Y, Kawashima T, Monji A, Hara H. Aripiprazole-associated hypoprolactinemia in the clinical setting. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36:385–7.
89. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2010;125:169-179.
90. Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther.* 2010;127:210-251.
91. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res.* 2007;89:91-100.
92. Cai HL, Tan QY, Jiang P, Dang RL, Xue Y, Tang MM et al. A potential mechanism underlying atypical antipsychotics-induced lipid disturbances. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e661.
93. Cai HL, Li HD, Yan XZ, Sun B, Zhang Q, Yan M et al. Metabolomic analysis of biochemical changes in the plasma and urine of first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients after treatment with risperidone. *J Proteome Res* 2012; 11: 4338–4350.
94. Ravi Philip Rajkumar. Prolactin and psychopathology in schizophrenia: a literature review and reappraisal. 2014. 10.1155/2014/175360
95. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American

- Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:596-601.
96. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005;19(suppl 1):1-93.
 97. Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther*. 2010;127:210-251.
 98. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*. 2007;89:91-100.
 99. de Leon J, Susce MT, Johnson M, et al. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. *Schizophr Res*. 2007;92:95-102.
 100. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:425-433.
 101. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res*. 2008;101:273-286.
 102. L'Italien GJ. Pharmacoeconomic impact of antipsychotic induced metabolic events. *Prev Med Manag Care*. 2003;3(suppl 2):S38-S42.
 103. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2010;125:169-179.
 104. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*. 2004;71:195-212.
 105. Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, et al. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: a preliminary report. *Can J Psychiatry*. 2006;51:382-386.
 106. Waterreus AJ, Laugharne JD. Screening for the metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic treatment: a proposed algorithm. *Med J Aust*. 2009;190:185-189.
 107. Barnett M, VonMuenster S, Wehring H, et al. Assessment of monitoring for glucose and lipid dysregulation in adult Medi-Cal patients newly started on antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22:9-18.
 108. Stahl S. The metabolic syndrome: psychopharmacologists should weigh the evidence for weighing the patient. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:1094-1095.
 109. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2009;29(1):64-73.
 110. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(5 suppl 1):S1-S6.
 111. Gabriel A. Changes in plasma cholesterol in mood disorder patients: does treatment make a difference? *J Affect Disord* 2007; 99:273-278.

112. Yosmaoglu A, Fıstıkcı N, Keyvan A, Hacıoğlu M, Erten E, Saatcioğlu O, Kora K. Correlation of selective serotonin re-uptake inhibitor use with weight gain and metabolic parameters. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2013; 14:245-251.
113. Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1974-1982.